

**UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Milorad Vujnić**

**ISPITIVANJE PRISUSTVA I ZNAČAJA  
METABOLIČKOG SINDROMA KOD  
BOLESNIKA SA MIOTONIČNIM  
DISTROFIJAMA**

**doktorska disertacija**

**Beograd, 2016.**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF MEDICINE**

**Milorad Vujnić**

**ANALYSIS OF THE PRESENCE AND  
SIGNIFICANCE OF THE METABOLIC  
SYNDROME IN PATIENTS  
WITH MYOTONIC DYSTROPHIES**

**doctoral thesis**

**Belgrade, 2016.**

Mentor: prof. dr Vidosava Rakočević Stojanović  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. prof. dr Dragana Lavrnić, predsjednik komisije  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. prof. dr Srđan Popović  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. prof. dr Nela Rašeta  
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Datum odbrane: \_\_\_\_\_

*Andreju*

*Svojoj mentorki, prof. dr Vidosavi Rakočević Stojanović, dugujem veliku zahvalnost na uloženom trudu, strpljenju i činjenici da nije odustajala od mene i kada je bilo najteže. Srećan sam što sam je imao za mentora.*

*Veliku pomoć u planiranju i izradi ovog rada mi je pružio moj prijatelj i kolega dr sc. med. Stojan Perić, kojem se ovom prilikom zahvaljujem.*

*Zahvaljujem se i akademiku prof. dr Vladimiru Kostiću, koji mi je nesebično omogućio da istraživanje sprovedem u Klinici za neurologiju KCS u Beogradu na čijem se čelu nalazio u vrijeme započinjanja istraživanja, kao i prof. dr Dragoslavu Sokiću, sadašnjem direktoru Klinike.*

*Zahvalnost dugujem i svojoj šefici, prof. dr Neli Rašeti, kao i dekanu Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci prof. dr Milanu Skrobiću, te kolegama sa Katedre za patološku fiziologiju, koji su imali razumijevanja za moje obaveze oko izrade doktorata i koji su mi pružili nesebičnu podršku.*

*Hvala i drugim kolegama koji su značajno doprinjeli ovom istraživanju: prof. dr Dušanki Savić-Pavićević, prof. dr Ivani Novaković, dr sc. med. Valeriji Dobričić, Jovanu Pešoviću, dr Dušanu Damjanoviću, dr Editi Cvitan, Veri Ilić, mr Aleksandri Paročić, asist. dr Aleksandri Pavlović, asist. dr Miliji Mijajloviću, kao i ljekarima, medicinskim sestrama i tehničarima III odjeljenja Klinike za neurologiju KCS.*

*Najljepše se zahvaljujem i svim ispitanicima koji su pristali da učestvuju u ovoj studiji.*

*Posebno se zahvaljujem svojoj porodici koja je uvijek bila uz mene i davala mi snagu kada bih klonuo duhom.*

## Rezime

Uvod: Miotonične distrofije tipa 1 i 2 (MD1 i MD2) su nasljedna, sporo progresivna, multisistemska oboljenja. Metabolički sindrom (MetS) predstavlja skup metaboličkih i hemodinamskih poremećaja koji višestruko povećavaju rizik obolijevanja od kardiovaskularnih oboljenja i dijabetes melitusa tipa 2. Učestalost MetS kod bolesnika sa neuromišićnim bolestima je visoka. U literaturi nedostaju podaci o učestalosti MetS kod oboljelih od MD1 i MD2.

Cilj: Određivanje učestalosti MetS i njegovih pojedinačnih komponenti kod bolesnika sa MD1 i MD2, kao i analiza uticaja MetS na znake multisistemske afekcije u ovim oboljenjima.

Materijal i metode: U studiji je učestvovalo 77 MD1 bolesnika sa adultnom formom bolesti i 47 MD2 bolesnika. Dijagnoza MetS je postavljena na osnovu novih usaglašenih kriterijuma iz 2009. godine. Kod bolesnika je sprovedena detaljna klinička analiza, uključujući kardiološki, pulmološki i oftalmološki pregled. Pored toga, analizirano je stanje krvnih sudova vrata i glave pomoću ultrazvuka, opterećenje hiperintenznim lezijama bijele mase mozga (HLBM) pomoću magnetne rezonance, kao i neuropsihološko i bihevioralno stanje oboljelih. Bolesnici su popunili upitnike za mjerjenje kvaliteta života: SF-36, koji je generički upitnik, i INQoL, koji je upitnik specifičan za bolest.

Rezultati: MetS je registrovan kod 36% bolesnika sa MD1 što se nije razlikovalo u odnosu na kontrole uparene po polu i starosti (38%). Teški EKG poremećaji su bili značajno češći kod MD1 bolesnika sa hipertenzijom (50% prema 25%) i niskim HDL holesterolom (45% prema 20%). Takođe, sistolna disfunkcija lijeve komore je bila češća kod bolesnika sa hipertenzijom (22% u odnosu na 4%). MetS je bio značajan prediktor spirometrijske restrikcije kod ispitivanih pacijenata, a najznačajnija pojedinačna komponenta povezana sa restrikcijom je bila gojaznost (73% prema 50%). Katarakta je bila prisutna kod svih MD1 bolesnika sa MetS i 82% onih bez MetS, što je bilo od statističkog značaja. Samo 6% bolesnika je imalo aterosklerotske promjene na krvnim sudovima vrata, a one nisu bile od hemodinamskog značaja. Hipertenzija je značajno uticala na debljinu intimo-medijalnog kompleksa. HLBM su registrovane kod 84% MD1

bolesnika, a oboljeli sa MetS su imali značajno veće opterećenje lezijama u dubokoj bijeloj masi (prosječno 1,2 u odnosu na 0,7). Bolesnici sa MetS su imali lošije skorove na testovima verbalnog i vizuspacijalnog pamćenja, na testovima jezičkih funkcija i na skali depresivnosti. Takođe, MD1 bolesnici sa MetS su imali lošiji kvalitet života.

Kod bolesnika sa MD2, MetS je dijagnostikovan u 53% slučajeva i statistički značajna razlika nije zapažena u odnosu na kontrole iz opšte populacija uparene po polu i starosti (46%). MetS je bio povezan sa prisustvom teških EKG poremećaja. Bolesnici sa centralnom gojaznošću su imali znake ishemije na EKG u 31% slučajeva u poređenju sa samo 6% bolesnika bez gojaznosti. Aterosklerotske promjene na arterijama vrata je imalo 15% MD2 bolesnika. Hipertenzija je značajno uticala na debljinu intimo-medijalnog kompleksa. Promjene u bijeloj masi je imalo 64% MD2 bolesnika, bolesnici sa MetS su imali veće opterećenje HLB M u temporalnom režnju. MD2 bolesnici sa MetS su imali lošiji skor fizičkog funkcionisanja, dok se ostali supskorovi SF-36 upitnika nisu razlikovali u odnosu na prisustvo MetS.

Zaključak: Dijagnoza MetS je postavljena kod trećine bolesnika sa MD1 i polovine bolesnika sa MD2. Prisustvo MetS kod bolesnika sa MD1 je bilo povezano sa srčanim poremećajima, spirometrijskom restrikcijom, aterosklerozom krvnih sudova vrata, HLB M, sa poremećajem pamćenja, jezičkom disfunkcijom i depresivnošću. Kod bolesnika sa MD2 uočili smo povezanost MetS sa srčanim poremećajima i HLB M u temporalnom režnju. Zapazili smo značajan uticaj MetS na skoro sve domene kvaliteta života bolesnika sa MD1, kao i na skor fizičkog funkcionisanja kod bolesnika sa MD2. Prevencija i liječenje MetS kod ovih bolesnika moglo bi da smanji učestalost različitih komplikacija i poboljša kvalitet života oboljelih što je od ogromnog značaja s obzirom da još uvijek ne postoji kauzalna, genska terapija za MD1 i MD2.

**Ključne riječi:** miotonična distrofija tipa 1; miotonična distrofija tipa 2; metabolički sindrom; srčani poremećaji; hiperintenzne lezije bijele mase; kvalitet života

naučna oblast: medicina

uža naučna oblast: neurologija, patofiziologija

## **Summary**

Introduction: Myotonic dystrophy type 1 and 2 (DM1 and DM2) are inherited, slowly progressive, multisystem diseases. Metabolic syndrome (MetS) is a set of metabolic and hemodynamic disorders which increases the risk of cardiovascular diseases and diabetes mellitus type 2. The frequency of MetS in patients with neuromuscular diseases is high. The literature lacks data on the frequency of MetS in patients with DM1 and DM2.

Objective: To assess the frequency of MetS and its individual components in patients with DM1 and DM2, as well as to analyze the impact of MetS on different signs of these multisystem diseases.

Materials and Methods: The study comprised 77 patients with adult form of DM1 and 47 patients MD2. The diagnosis of MetS was based on the new consensus criteria from 2009. Detailed clinical analysis was conducted, including cardiac, pulmonary and ophthalmic examinations. In addition, blood vessels of the neck and head were analyzed by means of ultrasound, brain white matter hyperintense lesions (WMHL) were assessed using magnetic resonance imaging, and we also examined neuropsychological and behavioral status of patients. Patients completed quality of life questionnaires: SF-36, which is a generic questionnaire, and INQoL, which is a disease-specific questionnaire.

Results: MetS was registered in 36% of patients with DM1 which did not differ with respect to controls matched by sex and age (38%). Severe ECG abnormalities were significantly more common in DM1 patients with hypertension (50% vs. 25%) and low HDL cholesterol (45% vs. 20%). Also, systolic left ventricular dysfunction was more common in patients with hypertension (22% vs. 4%). MetS was a significant predictor of spirometric restriction in the examined patients, and the most important single component associated with the restriction was obesity (73% vs. 50%). Cataract was present in all patients with MetS and 82% of those without MetS which was statistically significant. Only 6% of patients had atherosclerotic changes in the blood vessels of the neck, but they were not of the hemodynamic significance. Hypertension had a significant impact on the thickness of the intima-media complex. WMHLs were found in 84% of DM1patients and persons suffering from MetS had significantly higher burden lesions in the deep white

matter (average of 1.2 compared to 0.7). Patients with MetS had lower scores on tests of memory, language functions and depression. Also, DM1 patients with MetS had a poorer quality of life.

In patients with DM2, MetS was diagnosed in 53% of cases and statistically significant difference was not observed compared to controls matched by sex and age (46%). MetS was associated with the presence of severe ECG changes. Patients with central obesity had signs of ischemia on ECG in 31% of cases, compared to only 6% of patients without obesity. Atherosclerosis of the neck arteries was found in 15% of DM2 patients. Hypertension had a significant impact on the thickness of the intima-media complex. WMHLs were observed in 64% of DM2 patients, and patients with MetS had a greater load in the temporal lobe. DM2 patients with MetS had worse physical functioning score, while the other subscores of the SF-36 questionnaire did not differ with respect to the presence of MetS.

**Conclusion:** The diagnosis of MetS was established in a third of patients with DM1 and half of DM2 patients. The presence of MetS in DM1 patients was associated with heart disorders, spirometric restriction, condition of the blood vessels of the neck, WMHLs, with a memory disorder, language dysfunction and depression. In patients with DM2, we noticed association of MetS with cardiac disorders and WMHLs in the temporal lobe. A significant impact of MetS on almost all domains of quality of life was registered in DM1 patients, while DM2 patients with MetS had worse physical functioning score. Prevention and treatment of MetS in these patients might decrease the incidence of various complications and improve the quality of life of patients, which is of paramount importance, since there is still no causal, gene therapy for DM1 and DM2.

**Keywords:** myotonic dystrophy type 1; myotonic dystrophy type 2; metabolic syndrome; cardiac disorders; hyperintense white matter lesions; quality of life

Scientific area: medicine

Narrow area of expertise: neurology, pathophysiology

## Sadržaj

1 - UVOD .....	1
1.1. Miotonična distrofija tipa 1 .....	1
1.1.1. Patofiziologija MD1 .....	2
1.1.2. Kliničke forme MD1.....	8
1.1.3. Klinička slika MD1.....	9
1.1.4. Dijagnoza MD1.....	14
1.1.5. Terapija MD1.....	15
1.1.6. Prognoza MD1.....	16
1.2. Miotonična distrofija tipa 2 .....	16
1.2.1. Patofiziologija MD2 .....	17
1.2.2. Kliničke forme MD2.....	21
1.2.3. Klinička slika MD2.....	21
1.2.4. Dijagnoza MD2.....	28
1.2.5. Terapija MD2.....	29
1.2.6. Prognoza MD2.....	29
1.3. Metabolički sindrom.....	30
1.3.1. Patofiziologija MetS .....	31
1.3.2. Posljedice MetS .....	38
1.4. Metabolički sindrom u miotoničnim distrofijama.....	41
1.4.1. Insulinska rezistencija i MD .....	43
1.4.2. Gojaznost i MD.....	44
1.4.3. Arterijska hipertenzija i MD .....	45
1.4.4. Dislipidemija i MD .....	46

1.4.5. Posljedice MetS kod MD bolesnika.....	46
<b>2 - CILJEVI.....</b>	<b>48</b>
<b>3 - MATERIJAL I METODE .....</b>	<b>49</b>
3.1. Molekularno-genetička analiza MD .....	50
3.2. Analiza sociodemografskih i kliničkih karakteristika bolesnika.....	54
3.3. Elektrofiziološka ispitivanja.....	55
3.4. Analiza prisustva metaboličkih poremećaja.....	56
3.5. Ispitivanje multisistemske afekcije .....	58
3.6. Ispitivanje afekcije centralnog nervnog sistema.....	60
3.7. Ispitivanje kvaliteta života.....	68
3.8. Statistička obrada podataka .....	70
<b>4 - REZULTATI .....</b>	<b>71</b>
4.1. Sociodemografske i kliničke karakteristike MD1 bolesnika.....	71
4.2. Analiza prisustva MetS kod MD1 bolesnika.....	73
4.3. Povezanost sociodemografskih parametara sa MetS u MD1 .....	77
4.4. Povezanost kliničkih parametara sa MetS kod bolesnika sa MD1 .....	79
4.5. Znaci multisistemske afekcije u MD1 i njihova povezanost sa MetS.....	81
4.6. Analiza uticaja MetS na ultrazvučne nalaze krvnih sudova glave i vrata kod bolesnika sa MD1 .....	89
4.7. Analiza uticaja MetS na strukturne i funkcionalne promjene centralnog nervnog sistema kod bolesnika sa MD1 .....	94
4.8. Analiza uticaja MetS na kvalitet života oboljelih od MD1 .....	101
4.9. Sociodemografske i kliničke karakteristike MD2 bolesnika.....	105
4.10. Analiza prisustva MetS kod MD2 bolesnika.....	106
4.11. Povezanost sociodemografskih parametara sa MetS kod MD2 bolesnika.....	112

4.12. Povezanost kliničkih faktora sa MetS kod bolesnika sa MD2 .....	113
4.13. Znaci multisistemske afekcije u MD2 i njihova povezanost sa MetS.....	115
4.14. Analiza uticaja MetS na nalaze ultrazvuka krvnih sudova glave i vrata kod MD2 bolesnika.....	120
4.15. Analiza uticaja MetS na strukturne i funkcionalne promjene centralnog nervnog sistema kod bolesnika sa MD2 .....	125
4.16. Analiza uticaja MetS na kvalitet života oboljelih od MD2 .....	131
<b>5 - DISKUSIJA .....</b>	<b>134</b>
<b>6 - ZAKLJUČCI.....</b>	<b>170</b>
<b>7 - LITERATURA .....</b>	<b>175</b>

## **1 - UVOD**

Miotonične distrofije tipa 1 i 2 (MD1 i MD2) predstavljaju nasljedna, sporo progresivna, multisistemska oboljenja. Pored zahvaćenosti mišića, koja se klinički manifestuje slabošću, hipotrofijom i miotonijom, oštećenja se javljaju i u brojnim drugim organima i organskim sistemima što oslikava pravi multisistemski karakter bolesti (Schara et Schoser 2006, Turner et Hilton-Jones 2010, Udd et Krahe 2012, Johnson et Heatwole 2012, Thornton 2014, Meola et Cardani 2015). Uprkos velikom napretku u razumijevanju patofizioloških procesa koji su u osnovi ovih oboljenja, još uvijek postoji niz nepoznanica koje otvaraju mogućnosti za dalja istraživanja. Između MD1 i MD2 postoje određene, prvenstveno etiopatogenetske, sličnosti, ali i značajne razlike, koje se najbolje oslikavaju kroz različitu kliničku prezentaciju bolesti (Meola et Cardani 2015).

Kauzalna terapija miotoničnih distrofija još uvijek ne postoji, te je od suštinske važnosti prevencija i liječenje komplikacija povezanih sa MD, što značajno poboljšava kvalitet života i produžava životni vijek oboljelih (Udd et Krahe 2012, Peric et al. 2013a, Thornton 2014). Ipak, kliničke studije sa primjenom kauzalne, genske, terapije kod MD su u toku. Iz tog razloga neophodno je dobro poznavanje svih multisistemskih poremećaja u ovim bolestima kako bi se efikasno pratili efekti terapije i potencijalni razvoj njenih neželjenih dejstava.

### **1.1. Miotonična distrofija tipa 1**

MD1 je bolest koja se nasljeđuje autozomno-dominantno, ima sporo progresivni i multisistemski karakter. U kliničkoj slici dominiraju mišićne hipotrofije i slabosti, miotonija, katarakta, poremećaji srčanog sprovođenja, endokrinopatije, poremećaji gastrointestinalnog i respiratornog sistema kao i simptomi od strane centralnog i perifernog nervnog sistema (Harper 2001).

Bolest je početkom XX vijeka prvi opisao njemački internista *Hans Gustav Wilhelm Steinert* (1875-1911) (Steinert 1909, Wagner et Steinberg 2008). U čast *Steinert*-u njegov kolega i prijatelj *Curschmann* miotoničnu distrofiju prvi naziva *Steinert*-ovom

bolešću i pod ovim nazivom je i danas poznata (Curschmann 1912). Naredne decenije donijele su velike pomake u razumijevanju prirode same bolesti (Harper 2001, Romeo 2012). Ključno otkriće desilo se 1992. godine kada su istraživači sa Masačusetskog instituta za tehnologiju (*Massachusetts Institute of Technology*) otkrili uzrok nastanka MD1 (Brook et al. 1992, Fu et al. 1992, Mahadevan et al. 1992).

MD1 je najčešći oblik mišićne distrofije kod odraslih. Javlja se sa podjednakom učestalošću kod oba pola i sa prevalencijom od 1 do 20 oboljelih na 100.000 stanovnika u populaciji bijele rase (Emery et al. 1991, Harper 2001). Postoji etnička razlika u učestalosti MD1, te je bolest značajno rjeđa kod žute i crne rase (Ashizawa et Epstein 1991, Emery 1991, Yamagata et al. 1998, Basu et al. 2001).

### **1.1.1. Patofiziologija MD1**

MD1 je autozomno-dominantno nasljedna bolest koja nastaje zbog ekspanzije trinukleotidnih CTG (citozin-timin-guanin) ponovaka na hromozomskom lokusu 19q13.3 u 3' nekodirajućoj sekvenci (3' *untranslated region*, 3'UTR) DMPK (engl. *dystrophia myotonica protein kinasis*) gena (Brook et al. 1992).

Broj CTG ponovaka kod zdravih iznosi od 5 do 37, dok je taj broj kod oboljelih od MD1 u rasponu od 50 do 4000 CTG ponovaka (Ashizawa et Sarkar 2011). Premutaciju označava broj CTG ponovaka u opsegu 38-49. Osobe sa premutacijom nemaju simptome bolesti, ali s obzirom na nestabilnost CTG polinukleotida u mejozi njihovo potomstvo nosi rizik da ima preko 50 CTG ponovaka (Lavedan et al. 1993, Martorell et al. 2001). Osobe sa 50 do 100 CTG ponovaka smatraju se nosiocem *protomutacije* i obično ispoljavaju blage simptome bolesti (Udd et Krahe 2012). Veći broj CTG ponovaka globalno je povezan sa težom kliničkom slikom (Ashizawa et Sarkar 2011) i ranijim početkom bolesti (Savic et al. 2002, Udd et Krahe 2012).

Sama patogeneza MD1 je kompleksna. Glavni patogenetski mehanizam bolesti, koji je neophodan i dovoljan da izazove bolest (Mankodi et al. 2000, de Haro et al. 2006), predstavlja toksični učinak mutirane ribonukleinske kiseline (RNK) nastale prepisom

izmjenjenog DMPK gena. Sporedni mehanizmi u nastanku MD1 jesu poremećaj ekspresije samog DMPK gena kao direktna posljedica mutacije (Krahe et al. 1995, Furling et al. 2001), ali i njemu susjednih gena (Jansen et al. 1995, Lam et al. 2000), ponovcima indukovana translacija bez prisustva start kodona (engl. *repeat-associated non-ATG translation* ili RAN translacija) i drugi mehanizmi (Krol et al. 2007, Huichalaf et al. 2010, Rau et al. 2011).

#### **1.1.1.1. Toksični efekat mutirane RNK**

Kao rezultat transkripcije nekodirajuće sekvene DMPK gena sa povećanim brojem CTG ponovaka, nastaje mutirana RNK koja sadrži veliki broj CUG (citozin-uracil-guanin) ponovaka i akumulira se u jedru u tzv. ribonukleinskim fokusima (Taneja et al. 1995). Tako izmijenjena RNK stupa u interakciju sa različitim proteinima mijenjajući njihovu aktivnost. To se posebno odnosi na proteine iz grupe transkripcionih faktora i *splicing-a*, tj. regulatora obrade primarnog prepisa RNK, među kojima su najznačajniji CUG vezujući protein (engl. *CUG binding protein 1*, CUGBP1) i proteini iz MBLN1 porodice (engl. *muscle blind like*), od kojih je najbitniji MBLN1 (Osborne et al. 2006, Klein et al. 2011, Machuca-Tzili et al. 2011). MBLN1 protein se sekvestrira u navedenim ribonukleinskim fokusima čime se smanjuje njegova aktivnost u jedru (Fardaei et al. 2002, Mankodi et al. 2003, Jiang et al. 2004, Lin et al. 2006). Nasuprot tome, CUGBP1 se pod uticajem različitih protein kinaza hiperfosforiliše čime se povećava nivo njegovog stabilnog oblika (de Haro et al. 2006, Udd et Krahe 2012).

Aalternativni *splicing* ima ključni uticaj na mnoge ćelijske funkcije, kako u fiziološkom tako i u patološkom stanju. Fiziološki obrazac obrade primarnog prepisa RNK razlikuje se u zavisnosti od vrste tkiva i faze razvoja (Pistoni et al. 2010). U procesu *splicing-a* MBLN1 i CUGBP1 imaju antagonističke uloge, tako da MBLN1 dovodi do stvaranja adultnih, a CUGBP1 više stimuliše stvaranje embrionalnih formi proteina. Poremećena ravnoteža između ova dva proteina u korist CUGBP1 vodi ka predominaciji embrionalnih formi različitih proteina u MD1 (Udd et Krahe 2012).

Tip nasljeđivanja kod kojeg mutacija u nekodirajućim sekvencama jednog gena utiče na prepis kodirajućih sekvenci drugih gena, dovodeći do oštećenja mnogih proteina, naziva se *trans dominantnim* (Osborne et Thornton 2006, Du et al. 2010).

U MD1 postoji poremećaj *splicing-a* nekoliko stotina do sada poznatih proteina (Botta et al. 2007, Thornton 2014). Ova činjenica može objasniti multisistemski karakter MD1 (Osborne et Thornton 2006, Du et al. 2010). Neki od proteina kod kojih je poremećen *splicing* u MD1 su:

- insulinski receptor - dominacija embrionalne forme receptora tipa A što vodi pojavu insulinske rezistencije (IR) u MD1 (Savkur et al. 2001);
- CLCN1 protein - nefunkcionalni hlorni kanal čime se objašnjava miotonija u MD1 (Charlet-B et al. 2002, Mankodi et al. 2002, Wheeler et al. 2007);
- tau protein povezan sa mikrotubulima (MAPT), beta amiloid i NMDA receptor - djelimično objašnjenje kognitivnih poremećaja kod oboljelih od MD1 (Buj-Bello et al. 2002, Philips et al. 1998, Romeo 2012);
- srčani troponin (TNT) - prisutvo fetalnog oblika može biti uzrok aritmogene kardiopatije (Philips et al. 1998); SCN5A volatažno zavisni natrijumski kanal - može uzrokovati *Brugada* sindrom kao jedan od uzroka iznenadne srčane smrti (Wahbi et al. 2013);
- amfifizin, miotubularinu srođan protein 1, distrofin, BIN 1 – moguća uloga u nastanku miopatije (Philips et al. 1998, Buj-Bello et al. 2002, Fugier et al. 2011, Romeo 2012, Udd et Krahe 2012); kalcijumski kanal (CaV1.1) – poremećaj transporta Ca i mišićna slabost (Tang et al. 2012); rijanodin receptor 1 (RYR 1), sarkoplazmatska/endoplazmatska kalcijumska ATP –aza (SERCA) (Santoro et al. 2014), „nemišićni“ teški miozinski lanac klase II (NMHCII) (Rinaldi et al. 2012), alfa-distrobrevin (Nakamori et al. 2008).

#### **1.1.1.2. Poremaćaj ekspresije samog DMPK gena**

Kao posljedica ekspanzije CTG ponovaka mijenja se nivo informacione RNK prepisane sa DMPK gena, a to vodi ka smanjenju koncentracije DMPK proteina. Pored toga, nastaje zadržavanje transkripta u jedru i smanjenje njegove posttranskripcione obrade (Krahe et al. 1995, Furling et al. 2001). Ovaj uticaj ekspanzije CTG ponovaka na ekspresiju samog DMPK gena naziva se *cis* efekat (Botta et al. 2008).

Kod životinjskih *knock out* modela sa haploinsuficijencijom DMPK gena ne dolazi do ispoljavanja potpune kliničke slike MD1 (Jansen et al. 1996, Berul et al. 2000). Mogu se javiti poremećaji jonske homeostaze, blaga miopatija, poremećaji srčanog sprovođenja i smanjena osjetljivost na insulin, ali tek kod starijih miševa (Kaliman et Llagostera 2008). Ova činjenica ukazuje da smanjena ekspresija samog DMPK gena može biti uključena u patogenezu MD1, ali da nije primarni patogenetski mehanizam u ovoj bolesti.

#### **1.1.1.3. Uloga ekspresije drugih gena**

Pored uloge ekspresije samog DMPK gena, primjećeno je da i njegovi susjedni geni mogu imati ulogu u patogenezi MD1. Jedan od tih gena jeste SIX5 gen, uz čiji se 5' kraj upravo dešava ekspanzija CTG ponovaka (Lam et al. 2000). Životinjski *knock-out* modeli sa odsustvom SIX5 gena na jednom alelu imali su samo neke znake bolesti, što ukazuje da ovaj gen ima ulogu u patogenezi MD1, ali da ona nije presudna (Sarkar et al. 2000, Wakimoto et al. 2002, Sarkar et al. 2004). Drugi gen koji bi mogao imati ulogu u patogenezi MD1 i čija se ekspresija mijenja pod uticajem CTG ekspanzije jeste DMWD (engl. *dystrophia myotonica-containing WD repeat motif*) gen koji se nalazi užvodno od DMPK gena (Jansen et al. 1995).

#### **1.1.1.4. RAN translacija**

RAN translacija predstavlja prevođenje genetičke informacije sa informacione RNK u protein u smjeru suprotnom od očekivanog, bez prisustva startnog kodona. Ovo

dovodi do gomilanja poliaminokiselinskih lanaca u različitim tkivima, naročito u mozgu, što doprinosi patogenezi same bolesti (Zu et al. 2011). Navedena antisens translacija pored MD1 javlja se i u drugim neurološkim bolestima sa dinamičkim mutacijama kao što su spinocerebelarna ataksija tipa 8 (SCA 8), fragilni X tremor-ataksija sindrom (FXTAS) i C9orf72 amiotrofična lateralna skleroza/frontotemporalna demencija (ALS/FTD) (Cleary et Ranum 2013).

#### **1.1.1.5. Nestabilnost ekspandiranih CTG ponovaka**

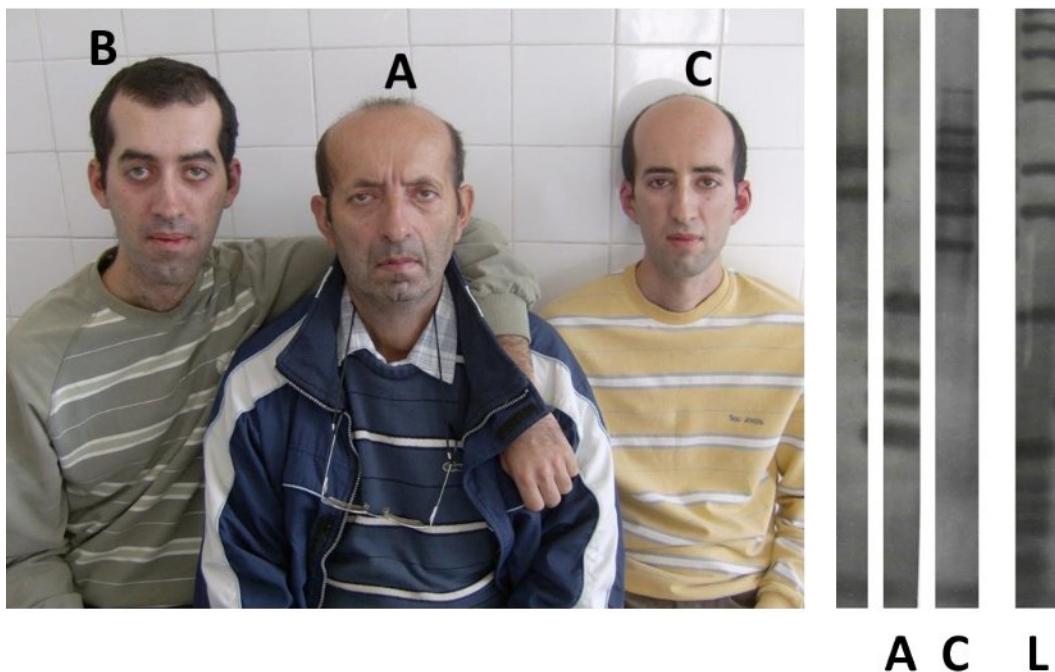
Sekvenca CTG ponovaka unutar DMPK gena ima stalnu tendenciju ekspanzije i kontrakcije u toku vremena, što znači da mutacija odgovorna za nastanak MD1 ima dinamički karakter. Kao rezultanta mnogobrojnih ekspanzija i kontrakcija s vremenom dolazi do povećanja broja CTG ponovaka (Higham et al. 2012). Ekspanzija ponovaka nastaje zbog neadekvatne reparacije i transkripcije dezoksiribonukleinske kiseline (DNK), a ne kao posljedica novih grešaka u replikaciji, što može objasniti činjenicu da se somatska nestabilnost broja ponovaka registruje i u tkivima koja su mitotički neaktivna (Higham et al. 2012).

Posljedično, u MD1 se javlja *somatski mozaicizam*, tj. heterogenost u veličini alela u različitim tipovima ćelija i tkiva (Lavedan et al. 1993, Wong et al. 1995, Martorell et al. 1998). Ova heterogenost je kod adultne MD1 najizraženija u sivoj masi velikog mozga i u limfocitima, manje u skeletnim mišićima, a najmanje u ćelijama malog mozga (Thornton et al. 1994, Itoh et al. 2010).

Povećanje broja CTG ponovaka u svakoj narednoj generaciji oboljelih od MD1 označava se kao *fenomen genetičke anticipacije*. Smatra se da je ovaj fenomen najvećim dijelom posljedica mejotičke nestabilnosti ekspandiranih CTG ponovaka u germinativnim ćelijama (Ashizawa et al. 2011). Prisutan je i kod drugih bolesti trinukleotidnih ponovaka, ali je najviše izražen upravo u MD1 (Rakocevic-Stojanovic et al. 2005). Povećanje broja CTG ponovaka vodi ka pojavi bolesti u sve ranijoj životnoj dobi, sa sve težom kliničkom

prezentacijom (Rakocevic Stojanovic et al. 2005), što je posebno izraženo kad je broj CTG ponovaka manji od 400 (Hamshere et al. 1999).

**Slika 1.** Fenomen anticipacije



*Fenomen anticipacije podrazumijeva povećanje broja CTG ponovaka u DMPK genu pri prenošenju bolesti na potomstvo, uz sve težu kliničku sliku i ranije javljanje bolesti kod potomaka. A – Otac sa 117 CTG ponovaka u DMPK genu ima tegobe od 47. godine života.*

*Sa 59 godina prisutna je frontalna alopecija, katarakta, umjerena slabost mimike, blaga slabost distalnih mišića nogu i blaga miotonija; B – Mlađi sin ima 557 ponovaka. Tegobe su se javile sa 20 godina. Sa 29 godina prisutna je katarakta, izražena slabost mimične i mastikatorne muskulature, izražena slabost distalnih i umjerena slabost proksimalnih mišića ekstremiteta, miotonija, kao i umjerena respiratorna restrikcija; C – stariji sin ima 785 ponovaka. Prve tegobe je primijetio sa 15 godina. U kliničkoj slici sa 32 godine prisutna je frontalna alopecija, katarakta, umjerena slabost mimične i mastikatorne muskulature, izražena slabost distalnih mišića ekstremiteta, miotonija i početne smetnje srčanog sprovođenja. L – standard na osnovu kog se broje ponovci (engl. ladder).*

### **1.1.2. Kliničke forme MD1**

MD1 se obično dijeli u četiri forme u zavisnosti od uzrasta bolesnika na početku bolesti, broja CTG ponovaka i težine kliničke slike. Forme MD1 su:

1. Kongenitalna MD1 (kMD1) koja se nasljeđuje skoro isključivo od majke, manifestuje se još intrauterino, ima najtežu kliničku sliku i najlošiju prognozu (Zaki et al. 2007, Udd et Krahe 2012);
2. Dječija/juvenilna MD1 (jMD1) javlja se u uzrastu između prve i dvadesete godine života i predstavlja kontinuum između kongenitalne i adultne forme bolesti. Ako se bolest javi rano u djetinjstvu imaće kliničku sličnost sa kMD1, a ako se javi kasnije, po svojoj fenotipskoj prezentaciji više liči na adultnu formu (Johnson et Heatwole 2012);
3. Adultna ili klasična forma MD1 (aMD1) obično se javlja između 20. i 40. godine života i predstavlja najčešću formu bolesti (Udd et Krahe 2012);
4. Kasna adultna ili oligosimptomatska forma MD1 (oMD1) javlja se nakon 40. godine života. Oboljeli mogu biti bez tegoba ili sa blagom kliničkom slikom (često je katarakta jedini znak bolesti) (Turner et Hilton-Jones 2010).

**Slika 2.** Forme MD1



*S lijeva na desno: bolesnici sa kongenitalnom, dječijom, adultnom i kasnom adultnom formom bolesti.*

### 1.1.3. Klinička slika MD1

MD1 je prava multisistemska bolest koja zahvata mnoge organe i organske sisteme, što je uslovljeno njenom ranije opisanom patofiziologijom. Kardinalni znaci bolesti su mišićna slabost, miotonija i rana katarakta. Međutim, ovi pacijenti pate i od srčanih, respiratornih, gastroenteroloških i endokrinoloških poremećaja, a imaju i poremećaje centralnog i perifernog nervnog sistema i kože (Udd et Krahe 2012).

**Mišićni sistem** – Oboljeli od MD1 najčešće navode mišićne tegobe kao prvi simptom bolesti. Uobičajeno, slabost i hipotrofija prvo se javljaju u mišićima lica, vrata i distalnih dijelova ekstremiteta, uz prisutne miotonične fenomene (Harper 2001).

Kod ovih bolesnika je po pravilu prisutna simetrična semiptoza koja se ne pogoršava zamaranjem, produbljenost temporalnih i bukalnih jama kao i slabost mastikatorne i mimične muskulature uz karakterističan miopatski facies (Turner et Hilton-Jones 2010). Na vratu je najizraženija slabost i hipotrofija *m. sternocleidomastoideusa*, te vrat poprima karakterističan izgled *labudovog vrata*. Često je prisutna dizartrija, disfagija i rinolalija, zbog slabosti mišića farinksa, larinksa i jezika (Rakočević Stojanović 2011).

Na ekstremitetima je primarno zahvaćena distalna muskulatura pa se javljaju tegobe u vidu „pada“ stopala i peronealnog hoda, a slabost fleksora i ekstenzora šaka remeti svakodnevne aktivnosti oboljelih (Turner et Hilton-Jones 2010, Rakočević Stojanović 2011). Sa napredovanjem bolesti bivaju zahvaćeni i proksimalni mišići ekstremiteta sa karakterističnim gegajućim hodom (Rakočević Stojanović 2011).

Mitonija nastaje, kako je ranije spomenuto, zbog poremaćaja posttranskripcione obrade hlornog kanala, a predstavlja produženu mišićnu relaksaciju nakon voljne (aktivna miotonija) ili izazvane mišićne kontrakcije (perkusija neurološkim čekićem - perkutorna miotonična reakcija). Mitonija registrovana na elektromiografskom ispitivanju naziva se električnom mitonijom (Miller 2008). Karakteristika mitonije u MD1 jeste da se sa ponavljanom mišićnom kontrakcijom ona smanjuje ili nestaje, što se naziva *fenomenom zagrijavanja* (Logijan et al. 2005).

**Čulo vida** – Najčešća oftalmološka, i jedna od najčešćih manifestacija MD1 uopšte, jeste katarakta koja se razvija kod većine oboljelih tokom trajanja bolesti (Turner et Hilton Jones 2010). Katarakta je kod ovih pacijenata obično u početku lokalizovana supkapsularno, na zadnjem polu sočiva, a kasnije zahvata sočivo u cjelini i tada se ne razlikuje od senilne katarakte (Garrott et al. 2004, Romeo 2012). U MD1 su rjeđe ostale komplikacije vezane za ovaj sistem.

**Kardiovaskularni sistem** – Više od jedne trećine smrtnih slučajeva kod oboljelih od MD1 nastaje zbog srčanih poremećaja (de Die-Smulders et al. 1998, Mathieu et al. 1999, Groh et al. 2008, Bhakta et al. 2010, Rakocevic Stojanovic et al. 2013). Najčešći su poremećaji srčanog sprovođenja (Groh et al. 2008, McNally et Sparano 2011, Rakocevic Stojanovic et al. 2013), ali se mogu javiti i aritmije, koronarna bolest, kardiomiopatija i oštećenje zalistaka (McNally et Sparano 2011).

Od poremećaja sprovođenja najčešće se javljaju AV blok prvog stepena, prednji lijevi hemiblok, blok grana Hisovog snopa i produžen QT interval (Groh et al. 2008, McNally et Sparano 2011, Rakocevic Stojanovic et al. 2013). AV blok može progredirati do kompletног bloka i biti uzrok smrtnog ishoda (Groh et al. 2008). Što se tiče aritmija, češće su supraventrikularnog porijekla, ali ponekad se mogu javiti ventrikularna tahikardija i fibrilacija koje su daleko opasnije i životno ugrožavajuće (Sovari et al. 2007, Groh et al. 2008.). Prepostavlja se da poremećaji srčanog sprovođenja i ritma nastaju kao posljedica subendokardijalne fibroze, masne infiltracije i hipertrofije miocita (Nguyen et al. 1988, Romeo et al. 2012).

Dosadašnja istraživanja nisu utvrdila jasnu vezu između MD1 i koronarne bolesti (Sovari et al. 2007). Moguće su određene abnormalnosti na EKG snimku u vidu promjene ST segmenta i T talasa, prisustva Q zubaca, ali se smatra da njihov uzrok nije ishemiske prirode (Rakočević Stojanović 1997, Pelargonio et al. 2002).

Bolesnici sa MD1 obično imaju arterijsku hipotenziju (Rakocevic-Stojanović et al. 2007). Ovo bi se moglo objasniti ogledima na transgenim miševima koji su pokazali da je smanjen tonus arterija MD1 bolesnika posljedica patološke ekspresije DMPK gena u celijama glatkih mišića njihovog zida (O'Cochlain et al. 2004).

**Respiratori sistem** – Poremećaji ovog sistema u MD1 su izazvani kombinovanim centralnim i perifernim mehanizmima. Centralni mehanizmi uključuju disfunkciju moždanog stabla, hipotalamus i hipofize, a periferni su hipotrofija, slabost i miotonija respiratorne muskulature, skeletni deformiteti, i eventualno oštećenje perifernih nerava i baroreceptora (Ugalde et al. 2001, Romeo et al. 2012).

**Centralni nervni sistem** – Zahvaćenost centralnog nervnog sistema (CNS) u MD1 ispoljava se u vidu kognitivnih i bihevioralnih poremećaja (Meola et Sansone 2007).

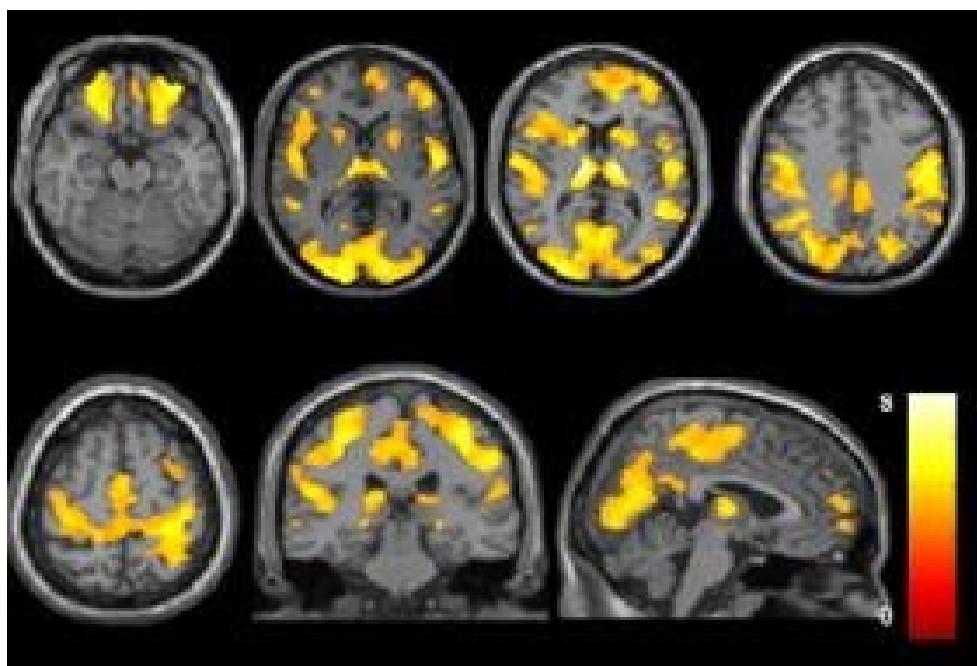
Od kognitivnih poremećaja najčešće se opisuju disegzekutivni sindrom koji se manifestuje smanjenom inicijativom, indiferentnošću i apatijom, i poremećaj vizuokonstruktivnih sposobnosti (Censori et al. 1994, Meola et al. 2003, Modoni et al. 2004, Gaul et al. 2006, Winblad et al. 2006, Douniol et al. 2009, Zalonis et al. 2010, Sistiaga et al. 2010, Minnerop et al. 2011, Douniol et al. 2012, Caso et al. 2014, Peric et al. 2015a). Na testovima inteligencije oboljeli od MD1 pokazuju slabije rezultate u odnosu na zdrave kontrole uparene po polu i starosti i ti su rezultati uglavnom na donjoj granici referentnog opsega ili nešto ispod nje (Colombo et al. 1992, Turnpenny et al. 1994, Steyaert et al. 1997, Harper 2001, Meola et al. 2003, Modoni et al. 2004, Winblad et al. 2005, Winblad et al. 2006, Meola et Sansone 2007, Zalonis et al. 2010, Douniol et al. 2012).

Navedeni neuropsihološki poremećaji u korelaciji su sa nalazom na magnetnoj rezonanci mozga (MR) koja u T1 sekvenci pokazuje atrofiju korteksa, najizraženiju u frontalnim regionima (Bachmann et al. 1996, Miaux et al. 1997, Kornblum et al. 2004, Kuo et al. 2008), dok se u T2 sekvenci uočavaju hiperintenzne lezije bijele mase (Minnerop et al. 2011, Caso et al. 2014). Ove pojedinačne ili konfluentne lezije bijele mase mozga nepoznatog su porijekla, uočavaju se u obe hemisfere, a znatno rijeđe infratentorijalno i u bazalnim ganglijama (Bachmann et al. 1996, Miaux et al. 1997, Fierro et al. 1998, Kornblum et al. 2004, Antonini et al. 2004, Kuo et al. 2008, Kobayakawa et al. 2010, Weber et al. 2010, Romeo et al. 2010, Minnerop et al. 2011).

Od bihevioralnih poremećaja oboljele od MD1 najviše onesposobljavaju i najčešće su prisutni: depresija, anksioznost, prekomjerna dnevna pospanost (PDP) i zamor

(Rubinsztein et al. 1998, Phillips et al. 1999, Laberge et al. 2004, Antonini et al. 2006, Peric et al. 2010, Winblad et al. 2010, Minnerop et al. 2011). Iako postoje određene nekonzistentnosti podataka kada je u pitanju predominantan tip ličnosti kod oboljelih od DM1, većina autora se slaže da najveći broj pacijenata ima poremećaj ličnosti iz anksioznog (izbjegavajući, zavisni) i ekscentričnog klastera (paranoidni) (Bird et al. 1983, Palmer et al. 1994, Delaporte 1998, Meola et al. 2003, Sistiaga et al. 2010, Peric et al. 2013a).

**Slika 3.** Zone atrofije sive mase mozga kod bolesnika sa MD1 u poređenju sa zdravim kontrolama mjereno pomoću morfometrije zasnovane na vokselu (VBM)



*Prema Caso i saradnicima (2014);*

*Regioni atrofije sive mase mozga prikazani su spektrom boja od žute do narandžaste u aksijalnoj, koronarnoj i sagitalnoj ravni na standardnoj MNI (engl. Montreal Neurological Institute) mapi mozga. Rezultati su prikazani sa značajnošću  $p < 0,05$  korigovano za višestruka poređenja.*

**Endokrini sistem** – Od endokrinoloških poremećaja kod oboljelih od MD1 najčešće su zastupljeni IR i poremećaj polnih žlijezda, dok pojedini autori opisuju i zahvaćenost tireoidne i paratireoidnih žlijezda, hipofize i nadbubrežnih žlijezda (Romeo 2012).

**Gastrointestinalni sistem** – Oboljeli od MD1 veoma često imaju probleme sa gastrointestinalnim traktom (GIT), a u više od četvrtine oboljelih navedene smetnje prethode dijagnozi mišićnog oboljenja. Veliki broj pacijenata (oko 25%) navodi da im upravo problemi vezani za GIT najviše narušavaju kvalitet života (Turner et Hilton-Jones 2010). Spektar navedenih poremećaja je raznolik i uključuje disfagiju, regurgitaciju, pirozu, povraćanje, osjećaj rane sitosti, usporeno pražnjenja želuca, nadutost, abdominalni bol, opstipaciju, pseudoopstrukciju, dijareju, fekalnu inkontinenciju, kao i sklonost ka nastanku bilijarne kalkuloze. Zahvaćenost poprečno-prugaste i glatke muskulature GIT u sklopu osnovne bolesti mogla bi objasniti gore navedene poremećaje (Rönnblom et al. 1996, Bellini et al. 2006).

**Koža** – Pilomatriksomi, koji predstavljaju kalcifikovane epiteliome i vode porijeklo od matriksa dlake, predstavljaju najčešću kožnu manifestaciju u MD1. Obično su lokalizovani u predjelu kože glave (Geh et al. 1999). Kod muškaraca se često javlja frontalna, a poslije dužeg trajanja bolesti i frontotemporalna alopecija, za koju se smatra da je uzrokovana testosteronskom rezistencijom (Rakočević Stojanović 1997, Turner et Hilton-Jones 2010).

**Čulo sluha** - Od otoloških manifestacija u MD1 opisuju se senzorineuralna gluvoča blagog do umjerenog stepena (Pisani et al. 2011, Balatsouras et al. 2013), oštećenje vestibularnog sistema (Verhagen et al. 1992, Balatsouras et al. 2013) i stapedijalnog refleksa (Osanai et al. 2001).

**Periferni nervni sistem** – Na elektrofiziološkim ispitivanjima kod 14 do 54% oboljelih mogu se naći polineuropatijske (Rossi et al. 1983, Logulo et al. 1992, Mondelli et al. 1993, Pfeilsticker et al. 2001, Rakocevic Stojanovic et al. 2002, Hermans et al. 2011, Peric et al. 2013b). Studije ne pokazuju povezanost polineuropatijske sa progresijom mišićne hipotrofije i slabosti (Bae et al. 2008, Peric et al. 2013b).

**Maligniteti i MD1** – Postoje podaci da oboljeli od MD1 imaju dva puta veći rizik za pojavu maligniteta u odnosu na opštu populaciju. Kada su u pitanju karcinomi mozga, kolona, ovarijuma i endometrijuma, relativni rizik je sedam puta veći (Gadalla et al. 2011,

Rakočević-Stojanović et al. 2015). Često se kod ovih bolesnika navode tumori paratiroidne i tireoidne žlijezde, timomi i multipli bazaliomi kože (Mueller et al. 2009).

**Anestezija i MD1** – Kod oboljelih od MD1 ne smiju se primjenjivati depolarišući miorelaksansi jer mogu uzrokovati opasne miotonične spazme, dok još nije naučno dokazana češća pojave maligne hipertermije tokom anestezije ovih pacijenata (Argov et al. 2009). Ipak, zbog moguće pojave iznenadnih aritmija, hipotenzije, depresije ventilacije i aspiracione pneumonije, anestezija kod pacijenata sa MD1 zahtijeva poseban oprez (Mathieu et al. 1997, Harper 2001, Nishi et al. 2004 ).

**Slika 4.** Multisistemska afekcija u miotoničnim distrofijama

MIŠIĆI	ŽLIJEZDE	URINARNI TRAKT
miotonija miopatija	insulinska rezistencija gonadalna disfunkcija	urgencija inkontinencija
ČULA	GIT	ANESTEZIJA
katarakta gluvoča	opstipacija, dijareja holelitijaza	depresija ventilacije srčane aritmije
SRCE	KOŽA	PNS
poremećaji sprovodenja aritmije	alopecija pilomatriksomi	polineuropatija autonomna disfunkcija
PLUĆA	KOSTI	CNS
restrikcija disanja apneje u spavanju	hiperostoza deformiteti	poremećaj kognicije poremećaj ponašanja

#### 1.1.4. Dijagnoza MD1

Kao posljedica sporo progresivnog toka bolesti i smanjenog uvida bolesnika u sopstveno stanje, dijagnoza aMD1 rijetko se postavlja na početku bolesti. Bolesnici se obično obrate ljekaru, često na insistiranje porodice, nakon više godina od početka prvih tegoba (Harper 2001). Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu kliničkog pregleda i

elektromiografskog (EMG) ispitivanja, a potvrđuje molekularno-genetičkim testiranjima oboljelog ili njegovog srodnika prvog stepena (Prior et al. 2009).

Tipična klinička slika, uz nalaz miotonije i miopatije na EMG, patognomonična je za dijagnozu miotonične distrofije (Harper 2001). Mitonija se tokom EMG ispitivanja prezentuje kao multiplo visokofrekventno pražnjenje u relaksiranom mišiću, varijabilne amplitude i frekvencije u okviru jednog pražnjenja (Romeo 2012), uz tipičan zvučni fenomen *bombardera u obrušavanju* (Turner et Hilton-Jones 2010).

Izbor optimalne molekularno-genetičke analize zavisi od broja CTG ponovaka kod oboljelog. Ako je broj CTG ponovaka manji od 100, može se koristiti klasična PCR (engl. Polymerase Chain Reaction) analiza (uz određena prilagođavanja), dok je u slučaju većeg broja ponovaka u dijagnostici neophodno koristiti *Southern blot* metodu. *Southern blot* metoda se zasniva na hibridizaciji obilježene genske probe i ispitivane DNK, koja može biti genomskega porijekla ili proizvod PCR reakcije. Navedena metoda je tehnički komplikovana, ali njeni prednosti leži u preciznom određivanju broja CTG ponovaka i u malom procentu lažno negativnih nalaza u slučajevima ekstremne somatske heterogenosti (Turner et Hilton-Jones 2010, Udd et Krahe 2012). Brza dijagnoza CTG ekspanzije danas se može postići *triplet-repeat-primed* PCR metodom, ali ona ne daje detalje o mutiranom alelu.

### 1.1.5. Terapija MD1

Simptomatska terapija, redovni sistematski pregledi, otkrivanje i lijeчење potencijalno veoma opasnih komplikacija bolesti, još uvijek predstavljaju okosnicu lijeчењa bolesnika sa MD1. Cilj je da se poboljša kvalitet života i produži životni vijek oboljelih (Peric et al. 2013a). Važno mjesto u terapijskoj strategiji zauzima genetičko savjetovanje i savjetovanje o prirodi i progresiji same bolesti (Johnson et Heatwole 2012).

Velike nade se polažu u primjeni genske terapije koja bi ciljala različite tačke u prirodnom patogenetskom mehanizmu bolesti. Preliminarni rezultati više studija koje se

sprovode u SAD su obećavajući. Primjena genske terapije radikalno bi promijenila terapijski pristup ovoj do sada neizlječivoj bolesti.

### **1.1.6. Prognoza MD1**

Veliki broj oboljelih od MD1 u nekom periodu života postane fizički hendikepiran. U nekim studijama se navodi da je čak polovina oboljelih pred kraj svog životnog vijeka djelimično ili potpuno vezana za invalidska kolica (de Die-Smulders et al. 1998). Pored velikog stepena invalidnosti, ovi pacijenti imaju i do sedam puta veću smrtnost u odnosu na opštu populaciju uparenu po polu i starosti (Mathieu et al. 1999). Najčešći uzrok smrtnosti ovih bolesnika jesu komplikacije vezane za srce i respiratorni sistem (de Die-Smulders et al. 1998, Mathieu et al. 1999, Mladenovic et al. 2006, Groh et al. 2008). Bolesnici sa većim brojem CTG ponovaka, ranijim početkom bolesti i muškog pola imaju lošiju prognozu *quo ad vitam* (Mladenovic et al. 2006, Groh et al. 2008). Prosječno preživljavanje oboljelih od MD1 na našim prostorima iznosi 56 godina sa tendencijom produženja životnog vijeka posljednjih godina. Najčešći pojedinačni uzroci smrti su naprasna srčana smrt (42%) i respiratorna insuficijencija (29%) (Rakocevic Stojanovic et al. 2013).

## **1.2. Miotonična distrofija tipa 2**

MD2 je autozomno-dominantno nasljedna, sporo progresivna, multisistemska bolest. Bolest klinički karakteriše pretežno proksimalna mišićna slabost, miotonija, katarakta, ali i zahvaćenost mozga, endokrinog i drugih sistema. Bolest je izrazito klinički heterogena, i pored određene sličnosti sa MD1, postoje i značajne razlike (Finsterer 2002).

Nekoliko godina nakon što je otkriveno da mutacija u DMPK genu uzrokuje MD1, opisani su slučajevi pacijenata koji su klinički bili slični oboljelimu od MD1, ali sa pretežno proksimalnom mišićnom slabošću i bez prisustva mutacije koja uzrokuje MD1 (Ricker et al. 1994, Thornton et al. 1994, Meola et al. 1996, Udd et al. 1997). Bolest je u Evropi nazvana *proksimalna miotonična miopatija* (PROMM) (Ricker et al. 1994) ili

*proksimalna miotonična distrofija* (PROMD) (Udd et al. 1997), a u SAD *miotonična distrofija bez ekspanzije CTG ponovaka* (Thornton et al. 1994) ili *miotonična distrofija tipa 2* (Day et al. 1999).

Ranum i saradnici su 1998. godine prvi ustanovili vezu između navedenih poremećaja i hromozoma 3 (Ranum et al. 1998), da bi isto potvrdili i drugi autori godinu dana kasnije (Day et al. 1999, Meola et al. 1999, Ricker et al. 1999). Konačno je Liquori sa saradnicima 2001. godine otkrio odgovornu mutaciju na hromozomu 3, a bolest je nazvana miotonična distrofija tipa 2 (Liquori et al. 2001).

S obzirom na to da je MD2 rijetka, često neprepoznata, bolest, njena tačna prevalencija i incidencija nisu poznate. Broj pacijenata koji se u bolničkim ustanovama liječi od MD2 je manji od onih sa MD1, ali se smatra da se MD2 još uvijek ne dijagnostikuje u dovoljnoj mjeri. Prema jednoj populaciono-genetičkoj studiji sprovedenoj u Finskoj učestalost mutacije koja uzrokuje MD2 (1/1830) bila je veća u odnosu na mutaciju za MD1 (1/2760) u istoj populaciji (Suominen et al. 2011). Nepoznato je da li navedena učestalost u Finskoj populaciji odgovara učestalosti u drugim evropskim populacijama i da li je mutacija 100% penetrantna u svim okolnostima. Imajući u vidu uopšteno raniju pojavu simptoma u MD1, ovi podaci sugerisu sličnu učestalost oba tipa distrofija u Finskoj, u rasponu od 1 do 20 na 100.000 stanovnika (Ricker et al. 1999, Meola 2000, Suominen et al. 2011). Grupa italijanskih autora ustanovila je daleko manju prevalenciju MD2 koja je iznosila 10% prevalencije MD1 (Vanacore et al. 2016). Većina oboljelih u Evropi su njemačkog i istočnoevropskog porijekla (Day et al. 2003) i vjerojatno potiču od jednog nosioca mutacije (Bachinski et al. 2003).

### **1.2.1. Patofiziologija MD2**

MD2 je autozomno-dominantna bolest uzrokovana mutacijom u intronu 1 CNBP gena (engl. *CCHC-type zinc finger nucleic acid-binding protein*), ranije poznatog kao ZNF9 gen (engl. *zink finger protein 9*), na hromozomskom lokusu 3q21.3. Radi se o bolesti ponovaka kao i kod MD1, ali kod MD2 postoji ekspanzija kvadripleta nukleotida

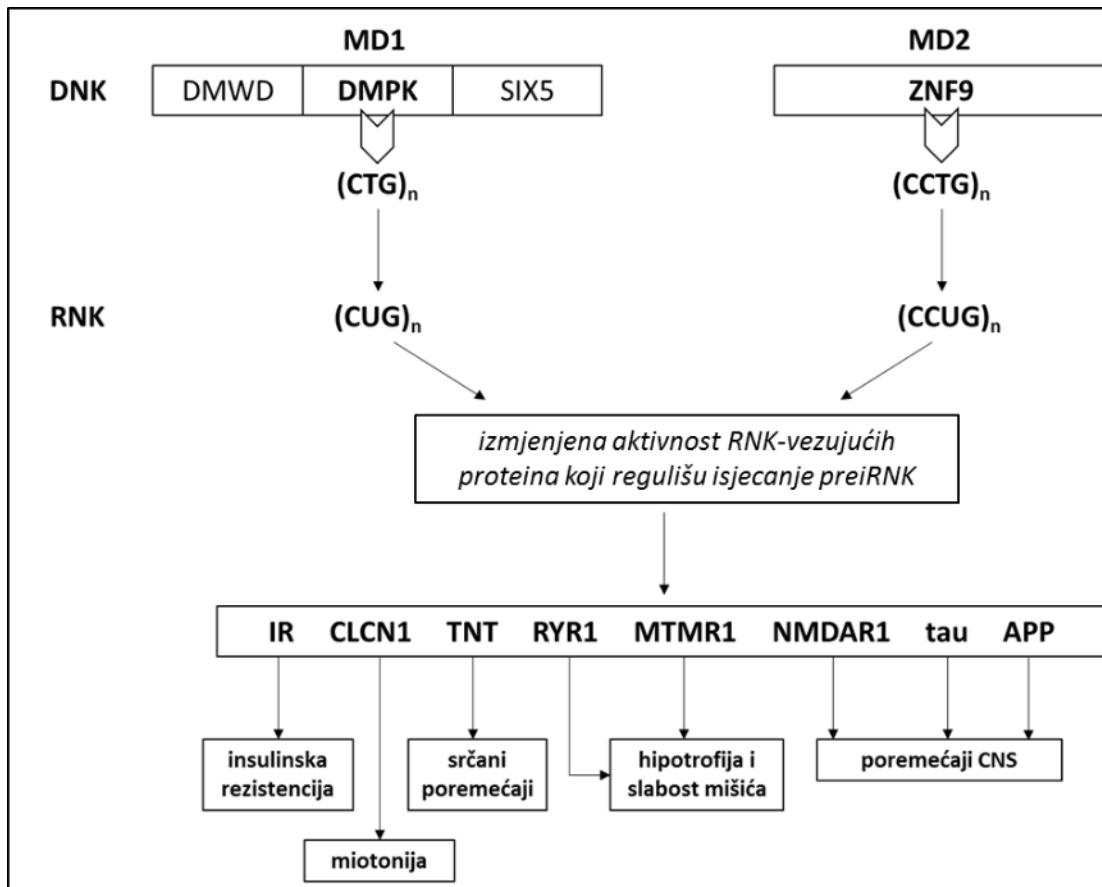
CCTG (citozin-citozin-timin-guanin) u navedenom genu (Ranum et al. 1998, Liquori et al. 2001).

Za razliku od CTG ponovaka u MD1, CCTG ponovci u MD2 predstavljaju dio kompleksnog ponavljanjućeg motiva sa veoma varijabilnim, polimorfnim konfiguracijama nukleotida kao što su  $(TG)_n$ ,  $(TCTG)_n$ ,  $(CCTG)_n$ . CCTG niz je kod zdravih osoba prekinut sa jednim ili više umetnutih GCTG, TCTG ili ACTG motiva, dok je kod oboljelih od MD2 taj niz neprekinut (Liquori et al. 2001, Bachinski et al. 2003, Bachinski et al. 2009). Broj CCTG ponovaka u zdravom alelu je ispod 30, dok kod oboljelih od MD2 postoji razlika u veličini ekspandiranog alela (Bachinski et al. 2009). Najmanji zabilježeni broj CCTG ponovaka koji je doveo do kliničke prezentacije MD2 kretao se između 55 i 75 (Liquori et al. 2001, Bachinski et al. 2009), dok su zabilježene i ekspanzije sa više od 11.000 ponovaka (Liquori et al. 2001). Prosječan broj CCTG ponovaka kod oboljelih od MD2 kreće se oko 5000 (Bachinski et al. 2003, Day et al. 2003). Za razliku od MD1, broj CCTG ponovaka ne koreliše sa vremenom pojave bolesti i težinom kliničke slike (Turner et Hilton-Jones 2010).

Iako su genetički različite, MD1 i MD2 dijele zajedničke patogenetske mehanizme. Smatra se da je osnovni patofiziološki mehanizam u nastanku MD2, slično kao i kod MD1, stvaranje i akumulacija mutirane informacione RNK (iRNK). Prepisom CNBP gena koji sadrži ekspandirane CCTG ponovke nastaje iRNK sa velikim brojem CCUG (citozin-citozin-uracil-guanin) ponovaka. Ova izmijenjena RNK, sa nedovršenom dvolančanom strukturom, akumulira se u jedru u tzv. ribonukleinskim fokusima i djeluje toksično. Stupajući u interakciju sa nizom RNK vezujućih proteina ona mijenja njihovu funkciju i aktivnost (Timchenko et al. 1996, Philips et al. 1998, Miller et al. 2000, Kanadia et al. 2003). Slično kao i kod MD1, smanjuje se aktivnost proteina iz MBNL grupe (MBNL1, MBNL2 i MBNL3), što uzrokuje poremećaj u alternativnom splajsingu niza proteina, čime se u najvećoj mjeri može objasniti multisistemski karakter bolesti (Miller et al. 2000, Fardaei et al. 2002). Međutim, dok je u MD1 prisutna hiperfosforilacija i povećana aktivnost CUGBP1 proteina, ona nije pronađena u bioptatu mišića oboljelih od MD2 (Cardani et al. 2013). To bi moglo sugerisati da smanjena aktivnost proteina iz MBNL

grupe igra ključnu ulogu u poremećaju alternativnog *splicing*-a u obe forme MD, dok bi povećana aktivnost CUGBP1 proteina mogla biti dodatni patogenetski mehanizam prisutan samo u MD1 (Timchenko et al. 2005, Huichalaf et al. 2010).

**Slika 5.** Patogenetske sličnosti MD1 i MD2



prilagođeno prema Turner-u i Hilton-Jones-u (2013);

MD1 – miotonična distrofija tipa 1; MD2 – miotonična distrofija tipa 2; IR – insulinski receptor; CLCN1 – hlorni kanal; TNT – srčani troponin T; RYR1 – rijanodinski receptor 1; MTMR1 – miotubularinu srođan protein 1; NMDAR1 – N-metil-D-aspartatski receptor 1; APP – amiloidni prekusorski protein

Pored toksičnog efekta mutirane RNK i poremećaja alternativnog *splicing*-a, koji su ključni patogenetski mehanizmi, postoje i dodatni, manje bitni, mehanizmi koji

doprinose patofiziološkoj kompleksnosti bolesti. Ovi dodatni mehanizmi uključuju poremećaj ekspresije i translacije mutiranog CNBP gena (Pelletier et al. 2009, Jones et al. 2011), atipičnu RAN translaciju (Zu et al. 2013) i poremećaj ekspresije i intracelularne distribucije mikro RNK (miRNK) molekula (Eisenberg et al. 2009, Gambardella et al. 2010, Perbellini et al. 2011, Greco et al. 2012). U eksperimentalnom modelu heterozigotni *Cnbp* ± knock out miševi razvijali su miotoniju, kataraktu i mišićnu patologiju, i bez poremećaja splicing-a CLCN1 proteina, koja se popravljala nakon *Cnbp* restitucije (Chen et al. 2007). Ovakvi rezultati ukazuju da bi mnogi poremećaji u MD2 mogli biti izazvani samo haploinsuficijencijom CNBP gena.

Imajući u vidu očiglednu patogenetsku sličnost između MD1 i MD2, nameće se pitanje uzroka jasnih fenotipskih razlika ove dvije forme bolesti. One bi se mogle objasniti različitim genima u kojima se javljaju mutacije kod MD1 i MD2, različitim njima susjednim genima koji mijenjaju svoju ekspresiju, te ranije pomenutom razlikom u aktivnosti CUGBP1 proteina u ova dva tipa miotoničnih distrofija (Meola et Cardani 2015).

#### **1.2.1.1. Nestabilnost ponovaka**

Slično kao i kod MD1, u MD2 je prisutna heterogenost u veličini ekspandiranog alela između različitih tkiva i vrsta ćelija tj. *somatski mozaicizam* (Wong et al. 1995, Liquori et al. 2001, Bachinski et al. 2003). Pored toga, sama mutacija ima dinamički karakter, što znači da se broj CCTG ponovaka povećava tokom života oboljelih (Liquori et al. 2001, Day et al. 2003). Međutim, postoji razlika između dva oblika MD kada je u pitanju nasljeđivanje mutacija koje ih uzrokuju. Dok u MD1 mutacija ima tendenciju uvećanja (ekspanzija ponovaka), u MD2 se ona uglavnom smanjuje u sukcesivnim generacijama, što se označava terminom *kontrakcija ponovaka* (Day et al. 2003).

Ovom razlikom bi se moglo objasniti nekoliko specifičnih karakteristika MD2 kao što su odsustvo kongenitalne forme bolesti, kasnija pojava simptoma u odnosu na MD1, kao i uopšteno odsustvo fenomena *genetičke anticipacije* (Udd et al. 2003).

### **1.2.2. Kliničke forme MD2**

**Proksimalna miotonična miopatija (PROMM)** predstavlja najčešću i klinički blagu formu koja je prvi put opisana 1994. godine u Njemačkoj i SAD. Karakteriše se proksimalnom slabošću i veoma blagom hipotrofijom mišića, mijalgijama, prisustvom katarakte i miotonijom na elektromiografskom nalazu (Ricker et al. 1994).

**Proksimalna miotonična distrofija (PROMD)** je teška forma i prvi put je opisana 1997. godine u Finskoj (Udd et al. 1997). Fenotip ovih bolesnika podrazumijeva slabost i jasnu hipotrofiju proksimalnih mišića ruku i nogu sa gubitkom sluha, kataraktom i hipogonadizmom, ali bez kliničke miotonije.

**Miotonična distrofija tip 2 (MD2 u užem smislu)** je prvi put opisana u SAD 1998. godine (Day et al. 1999). Ovi bolesnici pored proksimalne slabosti, imaju i distalnu slabost mišića, ili samo distalnu slabost poput bolesnika sa MD1.

**Oligosimptomatska forma** bolesti podrazumijeva prisustvo samo minimalnih simptoma bolesti, na koje se bolesnik ne žali, ali se mogu uočiti kliničkim pregledom (Meola 2000).

### **1.2.3. Klinička slika MD2**

MD2 obično ima blažu kliničku sliku u odnosu na MD1, kasniji početak i bolju prognozu (Turner et Hilton-Jones 2010). Prve tegobe obično počinju između druge i šeste decenije života (Thornton 2014), a najčešće u četvrtoj deceniji (Chin-Chang et Hung-Chou 2005, Turner et Hilton Jones 2010, Peric et al. 2015b, Rakocevic-Stojanovic et al. 2016a). Međutim, bolest može da počne i u djetinjstvu i u dubokoj starosti (Day et al. 1999, Day et al. 2003). Nekada se bolest može manifestovati još u djetinjstvu u vidu asimptomatskog povećanja vrijednosti kreatin kinaze ili gama-glutamiltransferaze u krvi (Schara et Schoser 2006).

Klinička slika je izrazito varijabilna i može rijetko da se manifestuje u vidu rane onesposobljenosti prije 40. godine života ili rane srčane smrti, dok neki pacijenti imaju samo jedva primjetnu, proksimalnu, mišićnu slabost ili blago povišene vrijednosti kreatin kinaze u krvi (Day et al. 2003, Udd et Krahe 2012).

Zbog navedene izražene fenotipske varijabilnosti i velikog broja pacijenata sa blagim tegobama, bolest često ostaje nedijagnostikovana (Meola et Cardani 2015). Ako se pacijenti i obrate ljekaru njihove tegobe se često pripisu „zamoru“ mišića, „ishijasu“, drugim radikulopatijama, artritisu, fibromijalgiji ili neželjenim efektima statina (George et al. 2004, Auvinen et al. 2008, Udd et al. 2011, Suokas et al. 2012).

**Mišićni sistem -** Najčešće i najizraženije tegobe kod oboljelih od MD2 vezane za mišićni sistem jesu slabost i zamorljivost proksimalne muskulature nogu i bolovi u mišićima (Schara et Schoser 2006, Turner et Hilton-Jones 2010, Udd et Krahe 2012, Johnson et Heatwole 2012, Thornton 2014, Meola et Cardani 2015).

U MD2 su selektivno zahvaćeni proksimalni mišići, prvenstveno fleksori i ekstenzori natkoljenica i ekstenzori podlaktica, kao i fleksori vrata (Thornton 2014). Fleksori prstiju šake su često zahvaćeni, ali u manjoj mjeri nego kod MD1, dok su ostali distalni mišići ekstremiteta obično pošteđeni. Mnogo manje je izražena slabost respiratornih mišića i mišića lica u odnosu na oboljele od MD1 (Thornton 2014), tako da ovi pacijenti rijetko imaju probleme sa disanjem, govorom i ekspresijom lica (Meola et Moxley 2004).

Mišićna hipotrofija u MD2 blagog je stepena i uglavnom zahvata proksimalnu muskulaturu ekstremiteta (Meola et Cardani 2015), dok skoro nikada ne zahvata mišiće podlaktica i šaka (Schara et Schoser 2006), a veoma rijetko temporalne mišiće (Meola et Moxley 2004). Naprotiv, kod oboljelih od MD2 ponekad se može ustanoviti hipertrofija mišića listova i butina (Udd et Krahe 2012, Johnson et Heatwole 2012, Thornton 2014).

**Slika 6.** Hipertrofija mišića listova kod bolesnice sa MD2



Miotonija, kao kardinalna karakteristika MD1, može klinički biti odsutna u MD2, pa čak i na EMG ispitivanju (Udd et Krahe 2012). Miotonija kod ovih bolesnika varira u stepenu i intenzitetu i oni mogu imati periode bez njenog prisustva. Kada je prisutna obično je manje izražena nego u MD1 (Meola et Moxley 2004).

Uprkos generalno blagoj simptomatologiji, oboljeli od MD2 često imaju jake bolove u mišićima, koji mogu dovesti do pojave depresije i značajne funkcionalne i profesionalne onesposobljenosti oboljelih (Peric et al. 2015b). Ovi bolovi se teško razlikuju od fibromijalgije i ne reaguju dobro na konvencionalnu analgetsku terapiju (Auvinen et al. 2008, Suokas et al. 2012). Bol varira u intenzitetu i distribuciji i može biti provočiran vježbama, palpacijom i hladnoćom (Johnson et Heatwole 2012). Pored bola, mogu se javiti grčevi i fascikulacije muskulature (Moxley et al. 1998).

Skorašnje istraživanje Perića i saradnika (Peric et al. 2015b) pokazalo je da je najčešća lokalizacija bola kod MD2 pacijenata u gornjim i donjim ekstremitetima, dok je kod oboljelih od MD1 u pitanju lumbosakralna kičma i donji ekstremiteti. Intenzitet bola u obe vrste distrofija je bio blag do umjeren i negativno je korelisan sa kvalitetom života oboljelih (Peric et al. 2015b).

**Čulo vida** – Posteriorna subkapsularna katarakta, koja ima identične karakteristike kao kod MD1, predstavlja jedan od najčešćih poremećaja u MD2 i javlja se kod 36 do 78% oboljelih (Turner et Hilton-Jones 2010). Katarakta se obično javlja prije 50. godine života (katarakta ranog početka) i nekada može biti prisutna bez mišićnih i srčanih manifestacija bolesti, pa je rani skrining njenog prisustva razuman (Meola et Moxley 2004, Mankondi 2008, Johnson et Heatwole 2012).

**Kardiovaskularni sistem** – Čini se da su srčani problemi manje ozbiljni i rjeđe prisutni kod oboljelih od MD2 u odnosu na MD1 (Meola et al. 2002, Sansone et al. 2013). Poremećaji srčanog sprovođenja kod MD2 uglavnom su ograničeni na AV blok prvog stepena i blok grana *Hisovog* snopa. Iznenadna srčana smrt, potreba za ugradnjom pejsmejkera i teški poremećaji srčanog ritma opisani su kod malog broja oboljelih od MD2 (Meola et Cardani 2015). Progresivna dilatativna kardiomiopatija je opisana u pojedinim porodicama sa MD2 (Schara et Schoser 2006). Prolaps mitralne valvule češće se javlja kod oboljelih od MD2 u odnosu na opštu populaciju (Chin-Chang et Hung-Chou 2005). Kod nekih MD2 bolesnika može se javiti bol u grudima, koji je obično mišićnog porijekla, ali je tada potrebno isključiti postojanje ishemiskog oboljenja srca (Meola et Moxley 2004). Postoje podaci o većoj učestalosti koronarne bolesti srca kod MD2 u odnosu na MD1 (Udd et Krahe 2012). Međutim, ukupni kardiovaskularni rizik kod oboljelih od MD2 još uvijek je nedovoljno poznat i istražen s obzirom na mali broj studija koje su se bavile ovom problematikom. Imajući u vidu potencijalno fatalne komplikacije na kardiovaskularnom sistemu, kod oboljelih od MD2 se savjetuje obavezan skrining poremećaja ovog sistema (Turner et Hilton Jones 2010).

**Respiratorični sistem** – Ovaj sistem rijetko je u značajnijoj mjeri zahvaćen kod bolesnika sa MD2 (Mankondi 2008), mada se kod nekih bolesnika može javiti i teški oblik respiratorne insuficijencije (Udd et al. 1997, Udd et al. 2011).

**Centralni nervni sistem** – Postoje određene sličnosti, ali i značajne razlike, u poremećajima CNS-a kod oboljelih od MD2 i MD1 (Meola et Moxley 2004).

Profil kognitivnog oštećenja kod oboljelih od MD2 je sličan kao u MD1, ali značajno blažeg stepena. Kod ovih pacijenata obično se opisuju poremećaji kognitivnih funkcija vezanih za frontalne režnjeve, posebno egzekutivnih funkcija (Meola et Moxley 2004, Johnson et Heatwole 2012, Peric et al. 2015a). U manjoj mjeri mogu biti zahvaćene vizuokonstruktorske sposobnosti i verbalna epizodička memorija. Oboljeli od MD2, slično kao i od MD1, imaju hiperintenzne promjene u bijeloj masi mozga (Meola et Moxley 2004, Johnson et Hetawole 2012).

Novije studije su pokazale da je kod MD2 bolesnika gubitak sive mase mozga manje izražen u odnosu na oboljele od MD1, ili je ona čak pošteđena (Kassubek et al. 2003, Minnerop et al. 2008, Minnerop et al. 2011, Franz et al. 2012), dok je bijela masa slično zahvaćena u oba tipa bolesti (Weber et al. 2010, Minnerop et al. 2008, Minnerop et al. 2011). Zbog navedene činjenice miotonične distrofije bi se mogle svrstati u grupu oboljenja sa moždanom diskonekциjom. Mentalna retardacija, koja je izražena u kongenitalnoj i prisutna u juvenilnoj formi MD1, nije tipična za MD2 (Meola et Moxley 2004).

Slično kao i kod MD1, kod oboljelih od MD2 opisuju se izbjegavajuće crte ličnosti (Meola et Moxley 2004). Oboljeli od MD2 često imaju poremećaj spavanja, ali je on, za razliku od MD1, prije svega uzrokovan bolovima u mišićima (Tielemann et al. 2010).

Peric i saradnici su pronašli da je hipohigenost *rafe* sistema u moždanom stablu dosta češća kod MD2 bolesnika u odnosu na zdrave kontrole (56% vs. 10%, p<0.01), što je posebno bilo izraženo kod bolesnika koji su imali izražen zamor i dnevnu pospanost (Peric et al. 2015b). Specifičnost oboljelih od MD2 jeste i prisustvo, uglavnom posturalnog, tremora, koji se javlja kod nekih bolesnika i obično je blagog stepena (Finsterer 2002).

**Endokrini sistem** – Endokrini poremećaji uključuju insulinsku rezistenciju koja se javlja kod do 75% oboljelih, kao i pojavu dijabetes melitusa tipa 2 koji je češći kod ovih pacijenata u odnosu na opštu populaciju i oboljele od MD1 (Schara et Schoser 2006, Turner et Hilton-Jones 2010). Hipotrofija testisa sa smanjenim nivoom testosterona i smanjenim fertilitetom javlja se kod 29 do 65% muškaraca sa MD2 (Turner et Hilton-Jones 2010). Pored toga, može se javiti i poremećaj seksualnih odnosa zbog erektilne disfunkcije (Thornton 2014). Hipotireoidizam kod ovih pacijenata može precipitirati ili pogoršati kliničke manifestacije bolesti, te bi pacijenti sa hipotireoidizmom i stalno prisutnom i izraženom mišićnom slabošću i miotonijom trebalo da budu ispitani u pravcu postojanja MD (Sansone et al. 2000). Trudnoća i menstruacija mogu dovesti do egzacerbacije mijalgije, grčeva i miotonije (Newman et al. 1999).

**Gastrointestinalni sistem** – GIT je rjeđe zahvaćen u MD2 nego u MD1 (Schara et Schoser 2006). Ponekad se mogu javiti disfagija (Udd et Krahe 2012, Meola et Cardani 2015), zatvor i iritabilni kolon, koji mogu predstavljati značajan problem za oboljele (Finsterer 2002, Schara et Schoser 2006). Kao i kod MD1, može se javiti i kalkuloza žučne kesice (Schara et Schoser 2006).

Kod oba tipa miotoničnih distrofija u krvi se mogu uočiti blago povišene vrijednosti alanin- i aspartat-aminotransferaze, gama-glutamiltransferaze, alkalne fosfataze, kreatin kinaze i laktat dehidrogenaze. Ovi poremećaji nisu progresivni i obično ne zahtijevaju biopsiju jetre. Nepoznato je da li nastaju u sklopu primarne bolesti ili su sekundarna posljedica metaboličkih poremećaja, biljarne staze ili masne jetre (Thornton 2014).

**Koža** – Kod oboljelih se često javlja hiperhidroza kože ruku i trupa iz do sada nepoznatih razloga (Meola et Moxley 2004, Schara et Schoser 2006). Frontalna čelavost muškaraca, koja je česta u MD1, može se javiti i kod oboljelih od MD2, ali znatno rjeđe (Mankondi 2008, Turner et Hilton-Jones 2010).

**Čulo sluha** – Progresivna senzorineurala gluvoća može da se javi kod pojedinih MD2 bolesnika, posebno onih sa PROMD varijantom bolesti (Udd et al. 1997).

**Periferni nervni sistem** - Kod oboljelih od MD2 u oko 27% slučajeva mogu se naći nenormalnosti perifernih nerava na elektrofiziološkom ispitivanju, ali kriterijume za dijagnozu polineuropatije ispuni oko 13% oboljelih. Polineuropatija je subklinička i ne postoji korelacija njenog prisustva sa dobi oboljelog i trajanjem bolesti (Nojszewska et al. 2015).

**Maligniteti u MD2** – Studija *Gadale* i saradnika je pokazala da oboljeli od MD imaju dvostruko veći relativni rizik za razvoj maligniteta u odnosu na opštu populaciju, a da je relativni rizik za pojavu maligniteta materice, jajnika, mozga i debelog crijeva čak sedam puta veći u poređenju sa zdravom populacijom (Gadala et al. 2011). U navedenu studiju su bili uključeni oboljeli do oba tipa miotoničnih distrofija, bez jasnih podataka o broju MD2 bolesnika. Imajući u vidu činjenicu da se MD2 rjeđe dijagnostikuje u odnosu na MD1, za prepostaviti je da je najveći broj ispitanika ove studije bolovao od MD1, tako da još uvijek nemamo precizne podatke o učestalosti i riziku za pojavu maligniteta u MD2.

**Anestezija i MD2** – Za razliku od bolesnika sa MD1, postoje navodi da su oboljeli od MD2 pošteđeni komplikacija prilikom opšte anestezije (Weingarten et al. 2010, Udd et Krahe 2012). Retrospektivna studija koja je obuhvatila 121 MD2 pacijenta sa 340 procedura opšte anestezije ustanovila je samo dvije ozbiljne komplikacije (Mathieu et al. 1997). Međutim, nakon opšte anestezije kod oko 15% pacijenata javilo se pogoršanje simptoma bolesti, kao što su smanjenje mišićne snage, pojačanje mijalgije i grčeva (Mathieu et al. 1997). Odsustvo komplikacija opšte anestezije kod MD2 bolesnika potvrđeno je još jednom retrospektivnom studijom koja je obuhvatila 19 oboljelih koji su bili anestezirani u periodu od 2000. do 2008. godine (Mathieu et al. 1997).

Potrebno je naglasiti da veliki broj studija, koje se bave ovom problematikom, datira iz vremena kada MD1 i MD2 nisu bile prepoznate kao odvojeni entiteti. Pored toga, kliničko stanje oboljelih prije uvođenja u anesteziju je varijabilno i može da utiče na farmakološki odgovor. Zbog navedenog, potreban je oprez prilikom interpretacije i generalizacije rezultata u vezi sa rizikom od opšte anestezije u MD2.

#### **1.2.4. Dijagnoza MD2**

MD2 predstavlja dijagnostički izazov s obzirom na to da se odlikuje visoko varijabilnim fenotipom, različitim inicijalnim simptomima i čestim odsustvom ključnih kliničkih karakteristika (miotonije, katarakte, slabosti proksimalnih mišića i jasnom porodičnom istorijom) (Day et al. 2003; Udd et al. 2011, Udd et Krahe 2012). Zbog navedene kliničke prezentacije procijenjeno dijagnostičko kašnjenje kod MD2 je oko 10 godina (Hilbert et al. 2013), a bolest može biti pogrešno dijagnostikovana ili ostati nedijagnostikovana (Suominen et al. 2011). Kao i kod MD1, dijagnoza se obično postavlja na osnovu anamneze, tipične kliničke slike i EMG ispitivanja.

Elektrodijagnostičkim testiranjem može se ustanoviti prisustvo električne miotonije, mada električna miotonija u MD2 često može biti odsutna ili je prisutna u malom procentu mišića (Udd et Krahe 2012). Ako postoje kliničke indikacije, čak i u slučaju odsustva električne i kliničke miotonije, potrebno je uraditi molekularno-genetičko ispitivanje (Johnson et Heatwole 2012).

Potvrda dijagnoze vrši se molekularno-genetičkim testiranjem (Schara et Schoser 2006). Molekularno genetička metoda prvog izbora u MD2 je *repeat primed PCR* (RP-PCR) (Kamsteeg et al. 2012). Ova metoda izvodi se u kombinaciji sa konvencionalnim PCR i daje informacije o veličini normalnih (nemutiranih) MD2 alela i prisustvu ili odsustvu ekspanzije CCTG ponovaka u *CNBP* genu, bez mogućnosti određivanja veličine ekspanzije (Radvansky et al. 2011). Pored RP-PCR, dijagnostičke laboratorije bi trebalo da imaju razvijene i komplementarne metode, kao što su varijante *Southern blot-a* ili FISH (engl. *fluorescence in situ hybridization*), kako bi mogle uspješno da dijagnostikuju ili potvrde potencijalno rijetke komplikovanije slučajeve za dijagnozu (npr. bolesnike sa homozigotnom ekspanzijom ili bolesnike kod kojih postoji nemogućnost hibridizacije prajmera usljud promjena u sekvenci DNK) (Udd et al. 2011, Kamsteeg et al. 2012).

U porodicama sa potvrđenom genetičkom dijagnozom MD2, članovima porodice savjetuje se genetičko testiranje radi procjene rizika za razvoj bolesti (presimptomatsko ili prediktivno testiranje) uz adekvatno genetičko savjetovanje kako bi se ukazalo na moguće rizike i promjene u kvalitetu života povezane sa rezultatom testiranja. Pozitivna

prediktivna klinička vrijednost (životni rizik da se razvije bolest ako je test pozitivan) genetičkog testa za MD2, kao i negativna prediktivna klinička vrijednost (vjerovatnoća da se bolest ne razvije ukoliko je test negativan) su 100% (<https://www.eshg.org>). Iako je MD2 neizlječiva bolest, presimptomatsko genetičko testiranje opravdava se potrebom za ranom dijagnozom kako bi se sagledao multisistemski karakter bolesti i obezbijedilo praćenje poremećaja srčanog ritma, dijabetes melitus i dislipidemija, katarakte i potencijalne progresije bolesti tokom trudnoće. Kao i za druge bolesti sa početkom u adultnom periodu i bez efikasnog liječenja, preporuka je da se osobe mlađe od 18 godina ne testiraju presimptomatski zbog potencijalnog nerazumijevanja dobrobiti i rizika testiranja (Borry et al. 2009; Committee on Bioethics et al. 2013). Prenatalno genetičko testiranje za MD2 se generalno ne preporučuje, jer kongenitalna forma nije opisana, a bolest ima kasni početak sa veoma varijabilnim i često blagim simptomima (<https://www.eshg.org>). Ipak, konačnu odluku o prenatalnom testiranju donose roditelji nakon razgovora sa ljekarom i genetičarem.

### **1.2.5. Terapija MD2**

Na žalost, za sada ne postoji terapija pomoću koje bismo mogli mijenjati klinički tok MD2. Liječenje je usmjereni na otklanjanje i ublažavanje tegoba, očuvanje funkcionalnosti i nezavisnosti, prevenciju kardiorespiratornih i ostalih komplikacija bolesti (Thornton 2014).

Prema rezultatima studije novijeg datuma, najznačajniji prediktori lošijeg kvaliteta života oboljelih od MD2 jesu starija životna dob, izražena mišićna slabost i zamor (Peric et al. 2015b). Pored toga, na kvalitet života ovih bolesnika negativno utiču mijalgija, miotonija, dnevna pospanost (Meola et Cardani 2015). Iz tog razloga, a u odsustvu kauzalne terapije, liječenje navedenih tegoba predstavlja okosnicu terapije u MD2.

### **1.2.6. Prognoza MD2**

Ne postoje studije koje su se bavile preživljavanjem i mortalitetom u MD2. Većina autora smatra da je prognoza MD2 značajno povoljnija u odnosu na MD1, te da životni vijek oboljelih, najvjerojatnije, nije skraćen (Day et al. 2003, Schara et Schoser 2006, Udd

et al. 2011). Respiratorna insuficijencija obično se ne javlja kod ovih pacijenata. Iznenadna srčana smrt čini se da nije rijetka, čak i kod mlađih bolesnika, ali se uglavnom može prevenirati redovnim pregledima i ugradnjom *pace makera* (Schosser et al. 2004, Machuca-Tzili 2005). Oboljeli od MD2 rjeđe u odnosu na MD1 zahtjevaju upotrebu štaka, hodalica, invalidskih kolica i drugih pomagala (Turner et Hilton-Jones 2010).

### **1.3. Metabolički sindrom**

Metabolički sindrom (MetS) predstavlja skup metaboličkih i hemodinamskih poremećaja koji se pojavljuju udruženo kod pojedinih osoba i višestruko povećavaju rizik obolijevanja od aterosklerotskih kardiovaskularnih oboljenja i dijabetes melitusa tipa 2 (Grundy 2004). Prvi opis MetS pojavio se prije više od 80. godina kada je švedski ljekar *Kylin* opisao udruženost hipertenzije, hipergrlikemije i gihta (Kylin 1923), a *Vague* je 1947. godine ukazao na povezanost androidne gojaznosti sa metaboličkim poremećajima koji se susreću u dijabetes melitusu i kardiovaskularnim bolestima (KVB) (Vague 1947).

*Gerald Reaven* je u svom radu iz 1988. upotrijebio izraz "Syndroma X" u kojem je prepostavio da IR i posljedična kompenzatorna hiperinsulinemija predisponiraju pojavu hipertenzije, hiperlipidemije i dijabetesa i da su stoga osnovni uzroci kardiovaskularnih bolesti (KVB). Gojaznost nije bila uključena u *Raven*-ovu primarnu listu oboljenja povezanih sa IR (Reaven 1988). Kasnije je navedeni sindrom više puta mijenjao ime (Vorgučin 2010), da bi u današnje vrijeme termin metabolički sindrom postao opšteprihvачen (Handelsman 2009).

Različiti kriterijumi za dijagnozu MetS su bili predloženi u prošlosti od strane više udruženja i organizacija koja se bave tim problemom (Alberti et al. 1999, Executive Summary of The Third Report of NCEP 2001, ACE 2003, The IDF 2005). Nemogućnost poređenja rezultata studija o MetS gdje su upotrijeljeni različiti dijagnostički kriterijumi, kao i problemi u svakodnevnoj kliničkoj praksi u vezi sa dijagnostikom MetS, nagnali su više relevantnih organizacija koje se bave MetS da usaglase zajedničke kriterijume za dijagnozu (Alberti et al. 2009).

Zbog primjene različitih dijagnostičkih kriterijuma, teško je odrediti i prevalenciju MetS. Ipak, određeni, uopšteni zaključci mogu biti donijeti (Eckel et al. 2005). Prevalencija MetS zavisi od pola, starosti i etničke pripadnosti ispitivane populacije (Azizi et al 2003, Grundy 2008). U opštoj populaciji starijoj od 20-25 godina, prevalencija MetS u urbanim sredinama varira od 8% u Indiji do 24% u Sjedinjenim Američkim Državama kada su u pitanju muškarci, te od 7% u Francuskoj do 43% u Iranu kada su u pitanju žene (Eckel et al. 2005). U Francuskoj populaciji prevalencija raste od <5,6% u starosnoj grupi 30-39 godina do 17,5% u starosnoj grupi 60-69 godina (Azizi et al. 2003). U jednoj američkoj studiji prevalencija raste od 7% kod ispitanika starosti 20-29 godina do 42% kod onih sa više od 70 godina (Ford et al. 2002). Predviđa se dalje povećanje prevalencije MetS zbog povećanja broja gojaznih osoba u budućnosti (Grundy 2008).

### **1.3.1. Patofiziologija MetS**

Prema dosadašnjim ispitivanjima, IR i abdominalni (visceralni ili centralni) tip gojaznosti predstavljaju najznačajnije faktore koji leže u osnovi MetS (Grundy 2004, Maffeis et al. 2008). Pored toga, MetS se povezuje i sa različitim genetičkim faktorima, fizičkom neaktivnošću, starenjem, nekim zapaljenskim procesima i hormonalnim promjenama. Međutim, njihova uloga znatno varira, naročito kod različitih etničkih grupa (Saad et al. 1991, Anderson et al. 2001).

Uprkos napretku u sagledavanju patofiziologije MetS, mnogi ključni aspekti ovog kliničkog entiteta ostaju nejasni. Interakcija između IR i abdominalne gojaznosti je do te mjere složena da je, za sada, nemoguće utvrditi pojedinačni patogenetski doprinos ovih faktora. Može se reći da gojaznost nesumnjivo dovodi do nastanka IR, dok IR, čini se, pogoršava štetne efekte gojaznosti (Smirčić Duvnjak 2004, Grundy 2004).

#### **1.3.1.1. Insulinska rezistencija**

Najprihvaćenija hipoteza koja opisuje patofiziologiju MS bazira se na IR. Naime, IR predstavlja smanjenu sposobnost insulina da u uobičajenim koncentracijama realizuje

periferno iskorišćavanje glukoze, što se ispoljava hiperinsulinemijom na tašte kako bi se održala euglikemija (Maffeis et al. 2008).

U IR se javlja smanjena permeabilnost ćelijske membrane za glukozu, manje ili više izraženo u svim ćelijama u organizmu, ali prevashodno u jetri, skeletnim mišićima i pankreasu (Reaven 2004). Što je IR izraženija, sve je manja apsorpcija glukoze od strane ćelija u organizmu, a sve je veća frakcija koja ostaje da cirkuliše. To ima za posljedicu sve veće i veće lučenje insulina, a u daljem toku, iscrpljivanje kompenzatornih mehanizama beta ćelija pankreasa, što na kraju rezultuje hiperglikemijom. Na taj način pacijent postepeno ulazi u glukoznu intoleranciju i konačno u dijabetes melitus tipa 2 (Nesto 2003, Reaven 2004).

Smatra se da u patofiziološkoj osnovi IR stoje dva glavna procesa: lipotoksičnost i glukotoksičnost (Smirčić Duvnjak 2004). Pod pojmom lipotoksičnosti podrazumijeva se učinak povišenog nivoa neesterifikovanih slobodnih masnih kiselina (NSMK) u krvi, koje se oslobađaju iz masnog tkiva, ili povećanog unutarćelijskog sadržaja masti, na različita tkiva, prevashodno na jetru, mišiće i pankreas (Eckel 1989). Povišen nivo NSMK suprimira procese oksidacije glukoze i glikogeneze, a stimuliše glikogenolizu, što zajedno sa IR dovodi do pojave hiperglikemije (Jensen et al. 1989, Smirčić Duvnjak 2004, Eckel et al. 2005, Kim et al. 2006).

Pod pojmom glukotoksičnosti podrazumijeva se doprinos hiperglikemije pojavi IR. Hronična izloženost hiperglikemiji ispoljava svoje negativne efekte na mnogim tkivima, a naročito na jetri, mišićima i pankreasu, sinhrono efektima hiperlipidemije (Smirčić-Duvnjak 2004). Hiperglikemija na nivou ćelije aktivira sporedni glukozamin-6-fosfatni put što dovodi do smanjenja nivoa adenozin-trifosfata (ATP) i inhibicije prenosa insulinskog signala od receptora do transportera glukoze (Flakoll et al. 2004). Nastala hiperglikemija podstiče hiperinsulinemiju, kao i posljedično iscrpljivanje beta ćelija pankreasa. Padom nivoa insulina u krvi smanjuje se njegova antilipolitična funkcija, što uslovjava intenzivnije stvaranje i lučenje masnih kiselina, prevashodno iz adipocita. Takođe, hiperglikemija povratno blokira oksidaciju masti doprinoseći održavanju povišenog nivoa NSMK u krvi. Hiperglikemija i povištene NSMK indukuju oksidativni stres i

proinflamatorno stanje (Jensen et al. 1989, Smirčić Duvnjak 2004, Eckel et al. 2005, Kim et al. 2006).

### **1.3.1.2. Visceralna gojaznost**

Gojaznost se definiše kao oboljenje nastalo uslijed prekomjernog nakupljanja masnih depoa u tijelu, koje oštećuje zdravlje i dovodi do brojnih komplikacija (Jansen et al. 2002). Razlikuju se dva tipa gojaznosti: centralni i periferni. Centralni tip, koji se još naziva visceralnim, abdominalnim ili androidnim tipom gojaznosti, karakteriše se nakupljanjem masti u centralnim regionima tijela, ramenom pojasu, abdomenu i oko unutrašnjih organa. Periferni tip gojaznosti, koji se još naziva i ginoidnim ili potkožnim tipom, ispoljava se uglavnom u gluteofemoralnoj regiji i veoma rijetko ispoljava metaboličke komplikacije (Jansen et al. 2002).

Viscerano masno tkivo je kompleksan, esencijalan i visoko aktivan metabolički i endokrini organ. Osim adipocita, sadrži vezivno-tkivni matriks, nervno tkivo, stroma vaskularne ćelije i imune ćelije. Ove komponente funkcionišu kao jedinstvena cjelina (Kershaw et Flier 2004).

Patofiziološki doprinos visceralnog masnog tkiva nastanku MetS ogleda se u činjenici da ono kod gojaznih osoba predstavlja sjedište zapaljenskog procesa niskog intenziteta, infiltrisano zapaljenskim ćelijama, prevashodno makrofagima (Wissee 2004, Kershaw et Flier 2004, Paoletti et al. 2006). Adipociti i makrofagi masnog tkiva produkuju mnoge biološki aktivne supstance, različitim funkcijama, među kojima su najznačajniji adipocitokini: leptin, adiponektin, interleukin-6 (IL-6) i faktor nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ) koji imaju značajnu ulogu u patofiziologiji MetS (Wissee 2004, Kershaw et Flier 2004, Paoletti et al. 2006).

Viscerano ili centralno masno tkivo može se jednostavno klinički mjeriti određivanjem obima struka (OS) (Wissee 2004, The IDF 2005). OS odražava abdominalno potkožno i visceralno masno tkivo i predstavlja opšti pokazatelj ukupnog centralnog (trunkalnog) masnog tkiva (Reilly et Rader 2003). Zna se da je OS kod odraslih bolji

pokazatelj nakupljanja visceralnog masnog tkiva u odnosu na indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) (Pouliot et al. 1994). Stoga, on predstavlja i bolji pokazatelj rizika za razvoj različitih oboljenja, među kojima su KVB i dijabetes melitus tipa 2. Ovome u prilog idu i radovi koji ukazuju da je mjerjenje stepena centralne distribucije masnog tkiva vrlo značajno za ranu detekciju zdravstvenih rizika, čak i među onima koji su fiziološki uhranjeni prema BMI (Hsieh et al. 2000). Međutim, uprkos važnosti koju ima gojaznost, ne treba gubiti izvida da i pacijenti s normalnom težinom mogu imati insulinsku rezistenciju (Ruderman et al. 1998).

### **1.3.1.3. Dislipidemija**

Tipični lipidni poremećaji u MetS su povišen nivo triglicerida (Tg) (hipertrigliceridemija) i snižen nivo lipoproteina velike gustine (engl. *high density lipoproteins*, HDL) (Shankar et Sundarka 2003, Grundy 2004, Smirčić-Duvnjak 2004). Ovi poremećaji su uvršteni u kriterijume za dijagnostiku MetS. Povišena vrijednost lipoproteina male gustine (engl. *low density lipoproteins*, LDL) nije kriterijum za dijagnozu MetS, ali ako se javi, ima klinički značaj.

Poremećaj metabolizma masti u MetS posljedica je rezistencije adipocita na insulin. U stanju IR izostaje inhibitorni učinak insulina na lipazu osjetljivu na hormon u masnom tkivu, te se ubrzanim lipolizom oslobođa u cirkulaciju povećana količina NSMK (Shankar et Sundarka 2003). Povećan priliv NSMK u jetru, te IR u istoj, dovode do povećane sinteze Tg i povećane sekrecije Tg bogatih lipoproteina veoma male gustine (engl. *very low density lipoproteins*, VLDL) i apoproteina B-100 u krv. U krvotoku nastaje interakcija između VLDL i HDL pri čemu dolazi do transfera holesterolskih estara iz HDL u VLDL, a Tg prelaze iz VLDL u HDL. Pored toga, VLDL reaguje i sa LDL prenoseći mu takođe dio svojih Tg. Nastaju male, guste LDL-čestice koje su podložnije oksidaciji i odlaganju u zidove krvnih sudova pomoću specifičnih LDL-receptora. Povećano odlaganje ovih čestica, uz toksični efekat na endotel, osnova je izrazitog aterogenog djelovanja. Ovim procesima nastaju karakteristični poremećaji metabolizma masti u IR, koji se manifestuju povišenjem nivoa Tg, sniženjem zaštitne HDL frakcije holesterola i

povišenjem nivoa proaterogenih LDL čestica u serumu (Shankar et Sundarka 2003, Grundy 2004, Smirčić-Duvnjak 2004).

#### **1.3.1.4. Arterijska hipertenzija**

Više različitih mehanizama je odgovorno za povišeni krvni pritisak u MetS. Naime, smatra se da povišene vrijednosti cirkulišućeg leptina mogu dovesti do stimulacije simpatičkog nervnog sistema, a time i do posljedične vazokonstrikcije (Vorgučin 2010). Tom procesu može doprinijeti i insulin jer njegova funkcija da stimuliše simpatikus, čini se, ostaje očuvana u uslovima IR (Anderson et al. 1991, Egan 2003). Takođe, postoje podaci koji ukazuju da masne kiseline mogu dovesti do relativne vazokonstrikcije (Tripathy et al. 2003). S druge strane, endotelna disfunkcija, nastala uslijed IR, dovodi do smanjene produkcije azotnog oksida (NO), inače moćnog vazodilatatora. Isto tako, postoje istraživanja koja ukazuju da je u MetS povećana produkcija vazokonstriktora kao što su angiotenzin II, endotelin-1, cikloksigenazni i lipoksigenazni produkti metabolizma arahidonske kiseline, itd. Adipociti lučenjem citokina stimulišu sekreciju mineralokortikosteroida (Shankar et Sundarka 2003, Vorgučin 2010).

#### **1.3.1.5. Ostali patogenetski mehanizmi u MetS**

MetS se povezuje i sa nizom drugih poremećaja koji nisu obuhvaćeni dijagnostičkim kriterijumima za MetS, ali se smatraju dijelom kompleksne patogeneze ovog sindroma.

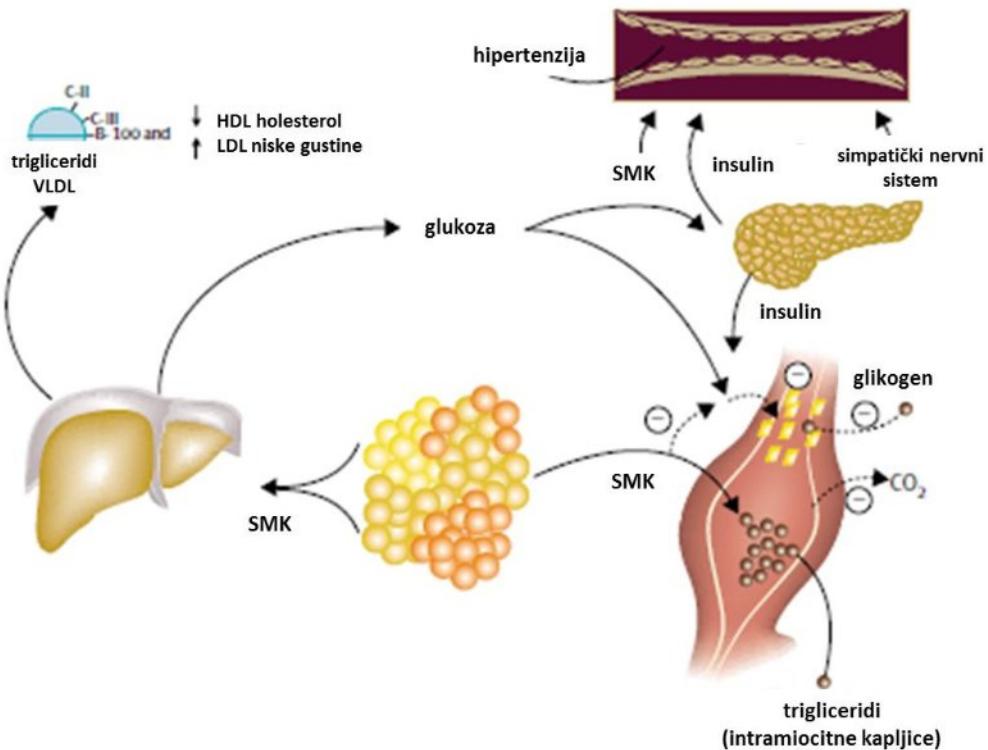
**Zapaljenje** – U MetS i gojaznosti postoji hronično zapaljenje niskog intenziteta koje doprinosi nastanku i napredovanju ateroskleroze. Zapaljenje se može dokazati čitavim spektrom biohemijskih markera koji su povišeni u navedenim oboljenjima: C-reaktivni protein (CRP), leukociti, fibrinogen, D-dimer, IL-6, TNF- $\alpha$ , amiloid A itd. Visoko senzitivni CRP (hsCRP) je nezavisni prediktor budućih KVB, a takođe ima prognostičku vrijednost (Festa et al. 2000, Grundy 2004, Paoletti et al. 2006).

**Prokoagulantno stanje** - Mehanizam nastanka prokoagulantnog stanja u MetS je multifaktorijski i uključuje: endotelnu disfunkciju, povećanu aktivnost trombocita, povišenu koncentraciju fibrinogena, povišenu koncentraciju inhibitora plazminogenskog aktivatora 1 (engl. *Plasminogene Activator Inhibitor-1*, PAI-1) i posljedičnu hipofibrinolizu (Grundy 2004, Vorgučin 2010).

**Endotelna disfunkcija** - U stanju IR dolazi do inhibicije normalnog signalnog puta fosfatidilinozitid 3-kinaze (engl. *PI-3-kinase*), a kompenzatorna hiperinsulinemija stimuliše signalni put mitogenom-aktivirane protein kinaze s (MAPKs) koji posreduje mitogeni i prokoagulantni efekat insulina (Low Wang et al. 2004). U endotelnim ćelijama se smanjuje sinteza azot monoksida (NO), a ravnoteža u krvnim sudovima se pomjera u korist vazokonstrikcije i oksidativnog stresa. Ovome doprinose i adipocitokini, udruženi sa inflamacijom, disfunkcijom endotela i trombozom, uključujući PAI-1, TNF- $\alpha$  i IL-6. Ubrzani proces ateroskleroze u IR posljedica je hiperkoagulabilnosti, poremećaja fibrinolize i kombinacije oštećenja endotela s hroničnim, supkliničkim zapaljenskim procesom, oksidativnim stresom i hiperglikemijom (Smirčić Duvnjak 2004, Low Wang et al. 2004).

**Transkripcioni faktori** - Novija otkrića ukazuju na značajnu ulogu jedarnih receptora PPAR (engl. *peroxisome proliferator-activated receptors*)  $\alpha$ ,  $\gamma$  i  $\delta$  u patogenezi metaboličkog sindroma (Grundy 2004).

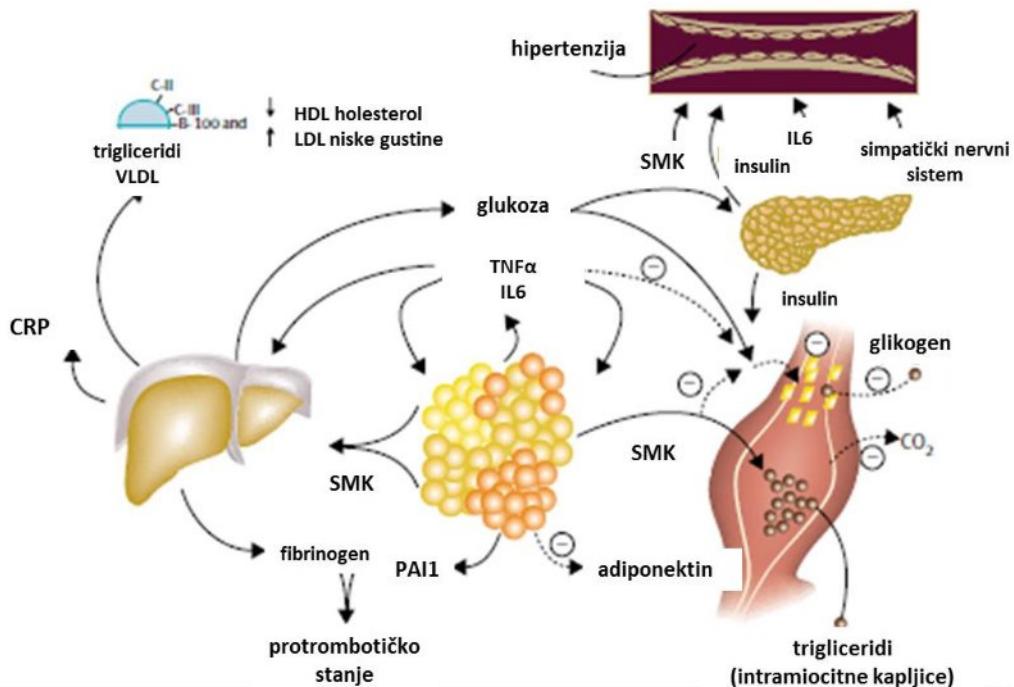
Slika 7A. Patofiziologija MetS (insulinske rezistencije)



modifikovano prema Eckel-u i saradnicima (2005);

Slobodne masne kiseline (SMK) se oslobođaju u višku iz viscerarnog masnog tkiva. U jetri SMK dovode do povećanog oslobođanja glukoze, triglicerida (Tg) i lipoproteina veoma male gustine (VLDL). Posljeđično nastaje poremećaj metabolizma lipida sa smanjenjem koncentracije lipoproteina velike gustine (HDL) i povećanjem koncentracije lipoproteina male gustine (LDL). SMK takođe smanjuju insulinsku senzitivnost u mišićima inhibišući insulinom posredovano preuzimanje glukoze. Udruženi poremećaji uključuju smanjenu sintezu glikogena u jetri i povećano odlaganje Tg u masnom tkivu. Hiperglikemija, i u određenoj mjeri povećana serumska koncentracija SMK, dovode do povećanog oslobođanja insulina iz pankreasa i posljeđične hiperinsulinemije. Hiperinsulinemija uzrokuje povećanu reapsorpciju natrijum hlorida i povećava aktivnost simpatičkog nervnog sistema (SNS) i na taj način doprinosi nastanku hipertenzije.

**Slika 7B.** Patofiziologija MetS (insulinske rezistencije)



modifikovano prema Eckel-u i saradnicima (2005);

Udruženo sa insulinskim rezistencijom (IR), uzrokovanim povećanim oslobođanjem SMK, djeluju parakrini i endokrini faktori proinflamatornog stanja. Adipociti i makrofagi viscerarnog masnog tkiva produkuju, između ostalog, i interleukin-6 (IL-6) i faktor nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ), koji pogoršavaju IR i povećavaju oslobođanje SMK. U krvi povećana koncentracija IL-6 i drugih citokina stimuliše oslobođanje glukoze i VLDL iz jetre, te pogoršava IR u mišićima. Citokini i SMK takođe povećavaju stvaranje fibrinogena i aktivatora inhibitora plazminogena (PAI-1) u jetri, pored već prisutne povećane produkcije PAI-1 u masnom tkivu. To uzrokuje nastanak protrombotskog stanja u MetS. Smanjeno stvaranje citokina adiponektina, koji povećava osjetljivost receptora za insulin i ima anti-inflamatorna svojstva, takođe je povezano sa MetS i doprinosi njegovom nastanku i razvoju.

### 1.3.2. Posljedice MetS

**Kardiovaskularna oboljenja** – MetS višestruko povećava rizik od aterosklerotskih kardiovaskularnih oboljenja (Grundy et al. 2005). Pacijenti koji boluju od MetS tri puta češće obolijevaju i dva puta češće umiru od srčanog udara ili ishemiskog moždanog udara (IMU) u odnosu na ispitanike bez prisustva MetS (IDF 2005). Pored velikih arterija i

arterija srednje veličine postoje dokazi da komponente MetS oštećuju i mikrovaskulaturu (Krentz et al. 2009). Smatra se da su isti patogenetski mehanizmi uključeni u oštećenje mikro- i makrovaskulature. Mikrovaskularne komplikacije, kao što su nefropatija i autonomna neuropatija, doprinose pojavi i progresiji ateroskleroze (Krentz et al. 2009).

**Dijabetes melitus tipa 2** – Epidemiološke studije su pokazale da bolesnici sa MetS pet puta češće obolijevaju od dijabetes melitusa tipa 2 u odnosu na ispitanike bez prisustva MetS (The IDF 2005).

**Kognitivni poremećaji** – Sve veći broj studija ukazuje na značaj MetS i njegovih pojedinačnih komponenti u razvoju kognitivnog oštećenja, kako kod odraslih tako i kod djece i adolescenata (Yates et al. 2012). MetS povećava rizik od nastanka kognitivnog poremećaja povezanog sa starenjem, blagog kognitivnog poremećaja (BKP), vaskularne demencije (VaD) i *Alzheimer*-ove bolesti (AB) (Frisardi et al. 2010, Misiak et al. 2012). U literaturi se navodi da MetS dovodi do vizuospacijalnih, egzekutivnih i mnestičkih poremećaja, te do smanjene brzine procesuiranja informacija i pada sveukupnog intelektualnog funkcionisanja (Yates et al. 2012).

Kognitivni poremećaji mogu biti direktna posljedica pojedinih komponenti MetS kao što su zapaljenska reakcija u visceralmom masnom tkivu povezana sa poremećajem sinteze niza adipokina i citokina i posljedičnim zapaljenjem u mozgu, IR moždanog tkiva i hiperinsulinemija, poremećaj metabolizma lipida u mozgu, direktni efekat hiperglikemije i povišenog krvnog pritiska. Pored toga, moguće je i posredno dejstvo patogenetskih mehanizama povezanih sa MetS kao što su oksidativni stres, poremećaj osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žljezda, poremećaj cerebrovaskularne reaktivnosti i karotidna bolest (Frisardi et al. 2010, Yates et al. 2012, Misiak et al. 2012, Ashrafian et al. 2013, Calvo-Ochoa et al. 2015, Kim et al. 2015).

**Bihevioralni poremećaji** – Između MetS i različitih bihevioralnih poremećaja postoji dvosmjerna povezanost (Pan et al. 2012, Nousen et al. 2013, Vancampfort et al. 2014, Mansur et al. 2015). Učestalost MetS je veća kod bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem (VDP) u odnosu na kontrolne ispitanike uparene po godinama i polu (Pan et al. 2012, Vancampfort et al. 2014). Osobe sa VDP imaju oko 50% veći rizik za pojavu

gojaznosti u odnosu na opštu populaciju, a prekomjerna težina i gojaznost povećavaju rizik za pojavu značajnih depresivnih simptoma (Mansur et al. 2015). Postoje studije koje pokazuju veću učestalost MetS ili njegovih pojedinih komponenti kod oboljelih od anksioznosti, bipolarnog poremećaja, sindroma poremećaja pažnje/hiperaktivnosti i poremećaja iz spektra autizma, kao i shizofrenije (Nousen et al. 2013, Vancampfort et al. 2014).

Osnova ove povezanosti nije potpuno poznata, ali se smatra da navedeni bihevioralni poremećaji i MetS imaju zajedničke genetičke i sredinske faktore. Psihosocijalni stres, traume iz djetinjstva, razvojni poremećaji, socio-ekonomski faktori, poremećaji endokrine i imuno-inflamatorne regulacije, poremećaji neuronskih mreža, transmитerskih sistema i energetskog metabolizma mozga mogu biti u osnovi i psihijatrijskih oboljenja i MetS (Pan et al. 2012, Nousen et al. 2013, Vancampfort et al. 2014, Mansur et al. 2015).

**Sindrom policističnih ovarijuma** – Između MetS i sindroma policističnih ovarijuma (engl. *polycystic ovary syndrome*, PCOS) postoji dvosmjerna povezanost. Žene sa PCOS imaju veću učestalost MetS, a isto tako žene koje boluju od MetS obično imaju reproduktivne i endokrinološke poremećaje koji su tipični za PCOS. Suština veze između ova dva sindroma još uvijek nije potpuno poznata (Caserta et al. 2014).

**Nealkoholno masno oboljenje jetre** – Iako bez sumnje postoji povezanost između MetS i nealkoholnog masnog oboljenja jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) još uvijek nije jasno da li je NAFLD samo još jedna od manifestacija ovog kompleksnog sindroma, ili mu prethodi i predisponira njegov nastanak. Smatra se da je IR u jetri ključna u nastanku oba patološka stanja (Lonardo et al. 2015, Asrih et al. 2015).

**Sindrom apneje u spavanju** – Oboljeli od MetS imaju visoku učestalost sindroma apneje u spavanju (engl. *obstructive sleep apnea*, OSA) koja se kreće do 60% (Drager et al. 2013). Veza između ova dva sindroma je dvosmjerna. Gojaznost i MetS predisponiraju pojavu OSA, a povremena hipoksija koja se javlja u sklopu OSA pogoršava metaboličke poremećaje povezane sa MetS. Kod MetS bolesnika OSA je nezavisno povezana sa hiperglikemijom, hipertrigliceridemijom, markerima zapaljenja, endotelnom disfunkcijom,

smanjenom elastičnošću zida arterija i aterosklerozom (Drager et al. 2013, Bonsignore et al. 2013).

**Maligniteti** – Postoje podaci da prisustvo MetS povećava rizik od pojave maligniteta, posebno karcinoma debelog crijeva (Bastie et al. 2012, Esposito et al. 2013). Ova povezanost bi se mogla objasniti kroz uticaj gojaznosti, posebno visceralne, sa poremećajem sinteze niza citokina (leptin, adiponektin, IL 6, TNF $\alpha$ ), fizičkom neaktivnošću, prisustvom hiperglikemije i dislipidemije, hormonalnim poremećajima (hiperinsulinemija, povećana ekspresija receptora za insulinu sličan faktor rasta 1 (engl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1) (Mendonca et al. 2015).

**Polineuropatija** – Ranije studije su utvrstile povezanost između hronične idiopatske aksonalne neuropatije i hipertrigliceridemije, kao i povezanost neuropatije sa hiperhololesterolemijom i MetS u cjelini (Teunissen et al. 2002, Hughes et al. 2004, Smith et al. 2008). Pojedini autori smatraju da bi hiperlipidemija mogla biti *confounding* faktor u razvoju polineuropatije koja je u suštini izazvana supkliničkom IR i glukoznom intolerancijom. Međutim, hipertriglyceridemija je identifikovana kao nezavisni faktor rizika za razvoj neuropatije u dijabetesu, pa se ne može isključiti ni direktni uticaj hiperlipidemije na nerve i njihove krvne sudove (Tesfaye et al. 2005).

#### **1.4. Metabolički sindrom u miotoničnim distrofijama**

U literaturi postoji malo podataka kada je u pitanju prisustvo MetS i njegovih komponenti kod oboljelih od MD1. Imajući u vidu činjenicu da je MD2 kao poseban entitet otkrivena znatno kasnije u odnosu na MD1, u literaturi gotovo da ne postoje podaci o metaboličkim i kardiovaskularnim faktorima rizika i njihovim posljedicama u ovoj bolesti. Pored toga, nepoznate su sličnosti i razlike u tom pogledu između ova dva tipa distrofija.

U jedinoj studiji koja je uključila 36 MD1 bolesnika, prosječne starosti 42 godine, učestalost MetS je bila 41% što je značajno više u odnosu na opštu populaciju (Shieh et al. 2010). Kako MD spadaju u heterogenu grupu neuromišićnih bolesti (NMB) koje dijele

neke zajedničke kliničke karakteristike, određeni rezultati studija, u koje su uključeni bolesnici sa različitim NMB, mogu biti primjenjeni i na MD bolesnike. Uopšteno, oboljeli od NMB imaju veću učestalost kardiovaskularnih i metaboličkih komplikacija u odnosu na opštu populaciju, što je uglavnom posljedica mišićne slabosti, zamora i posljedično smanjene pokretljivosti (Aitkens et al. 2005, Pruna et al. 2011).

Aitkens je sa saradnicima ispitivala prisustvo kardiovaskularnih i metaboličkih faktora rizika, fizičku aktivnost i sa njom povezanu energetsku potrošnju kod 11 bolesnika sa različitim sporo progresivnim NMB (Aitkens et al. 2005). Učestalost MetS prema NCEP kriterijumima (engl. *National Cholesterol Education Program*) kod ove grupe bolesnika bila je visoka i iznosila je 55% (Aitkens et al. 2005). Pored toga, sve pojedinačne komponente MetS bile su češće kod bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu zdravih. Od pojedinačnih komponeti MetS najzastupljenija je bila dislipidemija sa sniženim nivoom HDL holesterola i povišenim Tg. Ukupna energetska potrošnja bila je značajno manja kod bolesnika sa NMB u odnosu na zdrave ispitanike. Autori zaključuju da je kod bolesnika sa NMB osnovni uzrok metaboličkih poremećaja smanjena fizička aktivnost. Naime, ispitivani bolesnici su većinu vremena provodili u sedentarnim aktivnostima kao što su spavanje, ležanje ili sjedenje.

Pored sedentarnog načina života koji je zajednički imenitelj za mnoge progresivne neuromišićne bolesti, postoje i drugi, kompleksni, patogenetski mehanizmi koji mogu biti specifično odgovorni za nastanak MetS u MD1. Pored direktnog uticaja molekularno-genetičkih karakteristika bolesti (izmjene alternativnog splajsinga i haploinsuficijencije DMPK gena), pokazan je i značaj različitih endokrinih i citokinih faktora: testosterona, kortizola, adrenokortikotropnog hormona, glukagonu sličnog peptida 1, leptina, adiponektina, faktora tumorske nekroze, kao i povišene aktivnosti enzima 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaze (Rakocevic Stojanovic et al. 2010).

Na osnovu šturih literaturnih podataka, može se zaključiti da između MD1 i MD2 bolesnika postoji razlika u učestalosti i profilu metaboličkih i hemodinamskih poremećaja i sa njima povezanih komplikacija. Iako je mišićna slabost kod oboljelih od MD2 manje izražena u odnosu na one sa MD1, a samim tim sedentarni način života vjerovatno manje

zastupljen, izgleda da bolesnici sa MD2 češće imaju metabolička oštećenja (Heatwole et al. 2011, Udd et Krahe 2012).

#### **1.4.1. Insulinska rezistencija i MD**

Karakteristika MD1 jeste prisustvo izražene IR sa posljedičnom kompenzatornom hiperinsulinemijom (Fernandez-Real et al. 1999, Johansson et al. 2002, Rakocevic Stojanovic et al. 2010). Smatra se da je osnovni uzrok IR u MD1 izmijenjen alternativni splajsing za insulinski receptor, sa predominacijom embrionalne forme istoga (engl. *insulin receptor type A*, IR-A), koji se karakteriše manjom osjetljivošću na insulin. Ova forma insulinskog receptora ima dva puta veći afinitet za insulin, bržu internalizaciju i vrijeme reciklaže u odnosu na B tip insulinskog receptora, ali i manji signalni kapacitet, uključujući dva puta manju aktivnost tirozin kinaze (Savkur et al. 2001). Međutim, uprkos izraženoj IR, oboljeli od MD1 obično imaju normalan oralni test tolerancije glukoze (engl. *oral glucose tolerance test*, OGTT) uslijed kompenzatorne hipersekrecije insulina od strane pankreasa, a učestalost dijabetes melitusa kod MD1 bolesnika nije veća u odnosu na opštu populaciju i iznosi 0-6,5% (Johansson et al. 2002, Rakocevic Stojanovic et al. 2010). I druge potencijalne uzroke IR u MD1 treba uzeti u obzir, posebno poremećaj sekrecije insulina od strane pankreasa, smanjenje mišićne mase zbog distrofičnog procesa i smanjene fizičke aktivnosti (Krentz et al. 1990, Perseghin et al. 2004, Cruz Guzmán Odel et al. 2012).

Prema nekim studijama IR nije dominantan metabolički poremećaj kod oboljelih od MD1, nego je to poremećaj sekrecije insulina od strane  $\beta$  ćelija pankreasa praćen povećanom plazmatskom koncentracijom proinsulina, kao i nenormalno velikim ranim sekretornim odgovorom pankreasa nakon OGTT (Perseghin et al. 2003). Ova razlika, u odnosu na druge studije koje naglasak stavljuju na IR, objašnjena je činjenicom da MD1 bolesnici imaju smanjenu tjelesnu masu bez masne komponente što je uzrok precijenjenih vrijednosti IR (Perseghin et al. 2003, Perseghin et al. 2004, Cruz Guzmán Odel et al. 2012). Patološki obrazac sekretornog odgovora  $\beta$  ćelija penkreasa bi se mogao objasniti

poremećajem DMPK koja ima bitnu ulogu u homeostazi kalcijuma, kako u skeletnim mišićima, tako i u  $\beta$  ćelijama pankreasa (Cruz Guzmán Odel et al. 2012)

Oboljeli od MD1 često imaju povišene vrijednosti leptina u krvi, a studije su pokazale da postoji negativna korelacija između nivoa leptina i insulinske senzitivnosti, i pozitivna korelacija između nivoa leptina i nivoa insulina u krvi (Gomez et al. 1999, Rakocevic Stojanovic et al. 2010). Nije u potpunosti poznato da li hiperinsulinemija povećava nivo leptina, ili je obrnut slučaj (Gomez et al. 1999, Rakocevic Stojanovic et al. 2010).

Insulinska rezistencija je česta i u MD2 i sreće se kod oko tri četvrtine oboljelih (Day et al. 2003). Smatra se da je najznačajniji uzrok poremećaja metabolizma glukoze prisustvo forme insulinskog receptora sa smanjenim signalnim kapacitetom (IR-A), što je praćeno dvostruko nižom aktivnošću tirozin kinaze (Savkur et al. 2004). Navedeni patogenetski mehanizam je identičan kao kod MD1, ali neki autori navode da je učestalost dijabetes melitusa tipa 2 znatno češća u MD2 i sreće se kod oko petine bolesnika (Day et al. 2003, Turner et Hilton-Jones 2010). Uzroci ove razlike u učestalosti manifestnog dijabetesa nisu poznati.

#### **1.4.2. Gojaznost i MD**

Oboljeli od MD1 imaju povećan BMI, veći obim struka i veći procenat tjelesne masti od zdravih ljudi uparenih po polu i starosti (Rakocevic Stojanovic et al. 2010, Pruna et al. 2011). U studiji *Pruna-e* i saradnika, 50% MD1 bolesnika bilo je u kategoriji prekomjerno uhranjenih ( $BMI>25 \text{ kg/m}^2$ ), a 25% je bilo patološki gojazno ( $BMI>30 \text{ kg/m}^2$ ). Prisustvo gojaznosti je pogoršavalo već postojeću fizičku onesposobljenost (Pruna et al. 2011). Slično prethodnoj studiji, *Kaminsky* sa saradnicima je u grupi od 106 MD1 bolesnika ustanovio prekomjeran BMI kod 26% ispitanika (Kaminsky et al. 2011). U ranije pomenutoj studiji (Shieh et al. 2010) prosječna vrijednost OS kod MD1 bolesnika je bila 94,3 cm, uz BMI 27,2  $\text{kg/m}^2$ . Kompjuterizovana tomografija (KT) abdomena u nivou pupka pokazuje povećan nivo viscerarnog masnog tkiva kod MD1 bolesnika u poređenju

sa zdravim kontrolama. Količina ovog masnog tkiva je pozitivno korelisala sa nivoom glikemije na OGTT, nivoom serumskih Tg i holesterola (Llagostera et al. 2009).

Pored prisustva gojaznosti, oboljeli od MD1 imaju i poremećaj tjelesne kompozicije u smislu smanjenja regionalnog (ruke, noge i trup) udjela nemasnog tkiva, uz povećanje udjela masnog tkiva u odnosu na zdrave kontrole (Cruz Guzmán Odel et al. 2012). Povećan udio masnog tkiva se javlja čak i kod onih bolesnika koji imaju normalan BMI i normalnu količinu visceralne masti, prije svega zbog masne degeneracije mišićnog tkiva (Perseghin et al. 2004).

Obično se smatra da je gojaznost posljedica fizičke neaktivnosti uslijed mišićne slabosti, ali je pokazano da čak i bolesnici sa blagom formom bolesti mogu biti gojazni (Gagnon et al. 2013). Zbog toga je potrebno razmotriti i druge moguće uzroke gojaznosti kod ovih bolesnika, uključujući i socio-ekonomске. Oboljeli od MD obično imaju niži socio-ekonomski status i sa njim povezane životne navike, kao što je konzumiranje visokokalorične hrane bogate mastima i ugljenim hidratima (Gagnon et al. 2013).

U pojedinim studijama, BMI kod oboljelih od MD2 je bio sličan kao kod bolesnika sa MD1 (Tieleman et al. 2011), ali se klinički stiče utisak da su MD2 bolesnici češće gojazni. Međutim, s obzirom na mali broj podataka u literaturi u vezi sa ovom problematikom, potrebna su dalja istraživanja da bi se utvrdile sličnosti i razlike između MD1 i MD2 u pogledu učestalosti gojaznosti.

#### **1.4.3. Arterijska hipertenzija i MD**

U opštoj populaciji arterijska hipertenzija je najučestalija pojedinačna komponenta MetS (Olijhoek et al. 2004, Da Silva et al 2007). Sa druge strane, oboljeli od MD1 rijetko imaju povišen krvni pritisak (Harper 1989, Matsumura et al. 2009, Peric et al. 2013a). Na eksperimentalnom modelu transgenog miša sa pojačanom ekspresijom humane DMPK *O' Cochlain* i saradnici su uočili značajno niži krvni pritisak u odnosu na divlje kontrole. Ovi autori su zaključili da promjene u glatkim mišićima arterija zbog pojačane ekspresije DMPK gena uzrokuju smanjen tonus i posljedičnu arterijsku hipotenziju koja se često

sreće kod MD1 bolesnika (O'Cochlain et al. 2004). Niske prosječne vrijednosti sistolnog pritiska od 110 mmHg i dijastolnog pritiska od 66 mmHg, koje je *Shieh* sa saradnicima ustanovio kod MD1 bolesnika, u skladu su sa eksperimentalnim zapažanjima *O' Cochlain-a* (Shieh et al. 2010).

Učestalost arterijske hipertenzije u MD2 je znatno veća nego u MD1 i dostiže čak 50% kod oboljelih sa teškim elektrokardiografskim promjenama (Ha 2012).

#### **1.4.4. Dislipidemija i MD**

Prema većini istraživanja, oboljeli od MD1 imaju dislipidemiju karakterisanu visokim vrijednostima Tg i LDL holesterola (Aitkens et al. 2005, Heatwole et al. 2006, Peric et al. 2013a). U studiji *Kaminsky-og* i saradnika učestalost hipertrigliceridemije kod MD1 bolesnika je bila 48%, a hiperholesterolemije 21% (Kaminsky et al. 2011). *Heatwole* je sa kolegama u svom radu ispitivao laboratorijske abnormalnosti kod MD1 bolesnika i ustanovio hipertrigliceridemiju kod 31% muškaraca i 50% žena, dok je 41% muškaraca i 43% žena imalo povišen nivo holesterola u serumu (Heatwole et al. 2006). U ranije pomenutoj studiji MD1 bolesnika prosječne vrijednosti ukupnog holesterola, HDL, LDL i Tg su bile: 10,83 mmol/L, 2,83 mmol/L, 6,16 mmol/L i 9 mmol/l (Shieh et al. 2010). Pojedina istraživanja, međutim, nalaze normalnu lipidemiju u MD1 navodeći da se masti kod ovih bolesnika prvenstveno nalaze u vidu adipoznih depoa čime se krvni sudovi štite od toksičnog dejstva lipida (Perseghin et al. 2004).

Hipertrigliceridemija i hiperholesterolemija su vjerovatno češće u MD2 nego u MD1. U studiji *Heatwole-a* i saradnika, 63% MD2 bolesnika imalo je povišene vrijednosti serumskog holesterola, a 26% povišene vrijednosti Tg (Heatwole et al. 2011).

#### **1.4.5. Posljedice MetS kod MD bolesnika**

Prisustvo aterosklerotskih promjena nije tipično za oboljele od MD1 (Harper 1989, Rakočević Stojanović 2011), a mnogobrojne studije pokazaju da MetS promoviše i ubrzava njihov nastanak u opštoj populaciji (Handelsman et al. 2009). Iako je očigledna

diskrepanca između povećane učestalosti pojedinih komponenti MetS i odsustva ateroskleroze kod oboljelih od MD1, do sada nisu sprovedena istraživanja koja bi rasvijetlila navedeno.

Sa druge strane, u nekim istraživanjima kod oboljelih od MD1 uočena je korelacija između MetS i prisustva nealkoholne masne degeneracije jetre (Shieh et al. 2010), kao i između MetS i polineuropatijske bolesti (Peric et al. 2013b). Pojedini autori spekuliraju o uticaju MetS na kognitivno funkcionisanje oboljelih od MD1 (Meola et Sansone 2007).

Postoje podaci prema kojima je u MD2, za razliku od MD1, učestalost ateroskleroze i koronarne srčane bolesti povećana (Udd et Krahe 2012). Međutim, nema preciznih podataka o komplikacijama metaboličkog sindroma u MD.

## **2 - CILJEVI**

1. Određivanje prisustva metaboličkog sindroma i njegovih pojedinačnih komponenti kod bolesnika sa miotoničnom distrofijom tipa 1 i tipa 2 u poređenju sa kontrolnim ispitanicima.
2. Ispitivanje povezanosti socio-demografskih i kliničkih karakteristika oboljelih od miotonične distrofije sa prisustvom metaboličkih poremećaja.
3. Analiza uticaja metaboličkog sindroma i njegovih pojedinačnih komponenti na srčanu strukturu i funkciju, respiratornu funkciju, stanje krvnih sudova očnog dna i periferni nervni sistem bolesnika sa miotoničnim distrofijama.
4. Analiza uticaja metaboličkog sindroma i njegovih pojedinačnih komponenti na stanje krvnih sudova vrata i mozga, opterećenje hiperintenznim lezijama bijele mase mozga, kao i na kognitivne i bihevioralne poremećaje kod bolesnika sa miotoničnim distrofijama.
5. Analiza uticaja metaboličkog sindroma i njegovih pojedinačnih komponenti na kvalitet života oboljelih od miotoničnih distrofija.

### **3 - MATERIJAL I METODE**

Istraživanje je sprovedeno kao studija slučaja i kontrola na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije (KCS), a uz odobrenje Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Svi bolesnici, kao i kontrole, su bili detaljno upoznati sa ciljevima i metodologijom istraživanja, te su potom dobrovoljno potpisali informisani pristanak za učešće u istraživanju.

Prvu eksperimentalnu grupu je činilo 77 MD1 bolesnika sa adultnom formom bolesti (početak nakon desete godine života), a drugu 47 MD2 bolesnika. Svi bolesnici su bili pregledani ambulantno ili tokom hospitalizacije na III odjeljenju Klinike za neurologiju KCS u periodu od 01.01.2015. do 31.12.2015. godine. Dijagnoza bolesti kod obe eksperimentalne grupe postavljena je na osnovu tipične kliničke slike i elektrofiziološkog ispitivanja, a potvrđena odgovarajućim molekularno-genetičkim analizama. Iz studije su bili isključeni bolesnici mlađi od 18 godina, kao i MD1 i MD2 bolesnici sa drugim somatskim, neurološkim i psihijatrijskim oboljenjima koja nisu dio multisistemske afekcije u miotoničnim distrofijama. Pored toga, u studiju nisu bili uključeni ni bolesnici sa kongenitalnom i dječijom formom MD1.

Imajući u vidu da se prvi simptomi MD2 javljaju u kasnijem životnom periodu i da u ovoj grupi oboljelih postoji predominacija žena u odnosu na MD1, nije bilo moguće da se konsekutivno odabrani bolesnici sa MD1 i MD2 upare po polu i starosti. Iz istih razloga su bile formirane dvije kontrolne grupe: kontrolnu grupu 1 činilo je 77 ispitanika uparenih po polu, starosti i obrazovanju sa oboljelima od MD1, a kontrolnu grupu 2 činila su 94 ispitanika uparena po istim parametrima sa oboljelima od DM2. Kontrolne grupe su sačinjavali članovi porodica oboljelih i zaposleni na Klinici za neurologiju kojima je anamnestičkim putem bilo isključeno postojanje težeg somatskog, neurološkog i psihijatrijskog oboljenja. Svi kontrolni ispitanici bili su po polu i starosti upareni sa MD bolesnicima.

### **3.1. Molekularno-genetička analiza MD**

Kao biološki materijal korištena je periferna krv, te je od svakog bolesnika uzorkovano 5 ml krvi. Natrijum-citrat u koncentraciji od 0,38% (w/v) korišten je kao antikoagulans. Svi uzorci su do finalne analize čuvani na -20° C, a DNK je iz krvi izolovana neposredno pred molekularno-genetičku analizu.

#### **3.1.1. Izolovanje genomske DNK iz limfocita periferne krvi**

Upotrebom *QIAamp DNA mini kita* (QIAGEN, Njemačka), a po uputstvu proizvođača, izolovana je genomska DNK. Ovaj *kit* je namijenjen za brzu izolaciju ukupne DNK (genomska, viralna, mitohondrijalna) iz pune krvi, plazme, seruma, taloga leukocita, koštane srži, drugih tjelesnih tečnosti, kultivisanih ćelija, tkiva i forenzičkih uzoraka. Ovako izolovana DNK je odgovarajućeg kvaliteta da se može upotrijebiti za PCR (engl. *polymerase chain reaction*) i *Southern blot* metodu. Ako se kao biološki materijal koristi puna krv, oko 6 µg ukupne DNK može se dobiti iz 200 µl krvi. Prilikom izolacije DNK iz pune krvi lizirani su limfociti pomoću pufera za lizu u prisustvu proteinaze K, a potom je lizat centrifugiranjem propušten kroz *mini spin* kolonice pri čemu se DNK vezala za silikonsku membranu kolonice, a ostale komponente ćelija prošle su kroz nju. Pomoću odgovarajućih pufera DNK je isprana od proteina i drugih agenasa koji bi mogli negativno uticati na PCR reakciju. Na kraju, prečišćena DNK je eluirana sa membrane u adekvatnom puferu ili redestilovanoj vodi.

Spektrofotometrijom, koja se zasniva na mjerenu količine svjetlosti koju neka supstanca apsorbuje na određenoj talasnoj dužini, ispitani je kvalitet i količina izolovane DNK. Koncentracija ispitivane materije jednaka je količini apsorbovane svjetlosti korištenjem filtera odgovarajuće talasne dužine, a nukleinske kiseline apsorbuju na 260 nm. Odgovarajućom formulom izračunata je koncentracija DNK. Pomoću apsorbance izmjerene na talasnim dužinama od 230, 280 i 340 nm određena je čistoća DNK uzorka. Poznato je da na 230 nm apsorbuju fenolatni anjon, tiocijanat i peptidi, na 280 nm apsorbuju fenol i proteini, dok apsorbancija na 330 nm i više ukazuje na prisustvo čestica u rastvoru koje rasijavaju svetlost u vidljivom spektru (npr. soli). U našem istraživanju

korištene su plastične kivete *Uvette* (*Eppendorf*, Njemačka) i spektrofotometar *BioPhotometer Plus* (*Eppendorf*, Njemačka).

### **3.1.2. Repeat primed-PCR (RP-PCR) u dijagnostici MD**

Region introna 1 gena *CNBP* u kome dolazi do ekspanzije CCTG ponovaka umnožavan je konvencionalnom PCR metodom korišćenjem prajmera MD2-for i MD2-rev (Radvansky et al. 2011). PCR reakcija vršena je u zapremini od 10 µl i sadržala je 50 ng genomske DNK, 1xPCR Buff A (Kapa Biosystems), 2 mM MgCl<sub>2</sub> (Kapa Biosystems); 150µM deoksiribonukleotida (Fermentas); 0,2µM prajmera i 0,25 U Taq polimeraze (Kapa Biosystems). Svi bolesnici kod kojih je detektovan samo jedan normalan MD2 alel dalje su analizirani RP-PCR metodom, koja je izvođena sa 3' kraja MD2 alela uz korišćenje prajmera MD2-rev, MD2-CCTG-for i P3 (Radvansky et al. 2011). PCR je vršen u finalnoj zapremini od 10 µl, a reakciona smjesa je sadržavala 50 ng genomske DNK, 1xPCR Buff A (Kapa Biosystems), 2 mM MgCl<sub>2</sub> (Kapa Biosystems); 150µM deoksiribonukleotida (Fermentas); 0,05µM prajmera MD2-CCTG-for; 0,2µM prajmera MD2-rev; 0,3µM prajmera P3; 1,5M betaina i 0,25 U Taq polimeraze (Kapa Biosystems). Za oba PCR protokola primjenjivan je sljedeći temperaturni profil: 3 min inicijalne denaturacije na 97°C, 30 ciklusa denaturacije na 95°C/1 min, hibridizacija prajmera na 60°C u trajanju od 1 min i ekstenzija na 72°C tokom 1 min. Finalna ekstenzija vršena je inkubiranjem na 72°C/60 min, a uzorci su čuvani na 4°C do fragment analize. Umnoženi PCR produkti razdvajani su kapilarnom elektroforezom korišćenjem genetičkog analizatora (ABI-3130 Genetic Analyzer, Applied Biosystems) uz primjenu odgovarajućeg standarda za dužinu DNK (Gene Scan 500 Lize Size Standard, Applied Biosystems). Dobijeni rezultati analizirani su pomoću softvera GeneMapper (Applied Biosystems).

### **3.1.3 Southern blot produkata dobijenih metodom long-range small-pool PCR kod bolesnika sa MD1 („brojanje ponovaka“)**

U molekularno-genetičkoj dijagnostici MD1 koristili smo *long-range small-pool* PCR (LR-SP-PCR) metodu, koja podrazumijeva PCR amplifikaciju sekvenci obično većih od 5 kb (*long range*) iz malih alikvota (*small pool*), koji sadrže svega 3 pg do 1,2 ng DNK

koja je digerirana odgovarajućim enzimima (Gomes-Pereira et al. 2004). Dobijeni produkti se na agaroznom gelu razdvajaju pomoću elektroforeze, a detektuju *Southern blot* hibridizacijom u uslovima koji omogućavaju identifikaciju produkta koji nastaje umnožavanjem samo jednog DNK molekula. Pomoću ove metode moguća je detaljna kvantifikacija stepena heterogenosti veličine alela u ispitivanom uzorku i detekcija kako čestih varijanti, tako i alela prisutnih u malom broju ćelija.

Molekularno-genetička analiza započeta je digestijom genomske DNK restrikcionim enzimom EcoR1, koji uzvodno i nizvodno od (CTG)n ponovaka u DMPK genu siječe DNK na restrikcionim mjestima. Ova digestija je bila uslov da bi se u prvim ciklusima LR-SP-PCR omogućila kompletna denaturacija malog broja molekula genomske DNK, a to je  $MD_F$  i  $MD_R$  prajmerima omogućilo efikasno vezivanje za ciljne sekvene u uzorku. Da bismo utvrdili efikasnost enzimske digestije i kvantitet DNK, poredili smo digerirane uzorke sa digeriranom genomskom DNK poznate koncentracije od 2,5 ng/ $\mu$ l (*K562 DNK, Promega, SAD*) poslije elektroforeze na 2% (w/v) agaroznom gelu, izlaganjem gela ultravioletnom (UV) svjetlu na transiluminatoru (*HVD Life Sciences UV Transilluminator*).

Od ovako digerirane genomske DNK pripremili smo seriju razblaženja sa koncentracijama od 6 pg/ $\mu$ l do 3 ng/ $\mu$ l. LR-SP-PCR je izvođen u tankozidnim mikrotubama od 0,2 ml u volumenu od 12,5  $\mu$ l na opremi *GeneAmp PCR System 9700 (Life Technologies, SAD)*. PCR se sastojao od tri faze: inicijalne denaturacije, ciklusa umnožavanja DNK i finalne ekstenzije. Nakon ove faze LR-SP-PCR produkti su elektroforetski razdvojeni na agaroznom gelu koncentracije 1,2% (w/v) u kadici dužine 20 cm tokom 16-18 sati. Na agarozni gel je, pored uzorka, dodavan i DNK standard za veličinu koji je bio obilježen na 3' kraju digoksigenin-ddUTP-om (*DIG-ddUTP; DNA Molecular Weight Marker X (0,07-12,2 kbp), Roche Applied Science, Nemačka*), kao i neobilježeni DNK standard za veličinu (*50bp DNA Ladder Mix, O'Gene Ruler, Fermentas, Njemačka*).

Nakon elektroforetskog razdvajanja DNK fragmenti su bili denaturisani zbog pripreme za hibridizaciju sa probom. Jednolančana DNK se tokom transfera jače vezivala

za membranu, što je omogućilo uklanjanje rezidualne DNK, a gel je potom bio ispran i neutralisan. DNK fragmenti su zatim bili prenijeti sa gela na najlonsku membranu uz pomoć metode reverznog kapilarnog transfera (*Southern blotting*). Da bi se između na ovakav način prenijete DNK i membrane stvorile kovalentne veze membrana je sa obe strane bila izlagana UV talasima talasne dužine 254 nm u trajanju od pet minuta, a potom je bila isprana i postavljena u prehibridizacioni rastvor koji je sadržavao i blokirajući reagens čime su nespecifična mjesta za vezivanje DNK na membrani bila blokirana.

Uslijedila je hibridizacija sa denaturisanom  $(CAG)_{12}$  probom (sadrži triplete komplementarne tripletu CTG), koja je prethodno na 3' kraju obilježena sa digoksigeninom (DIG-ddUTP). U hibridizacionom rastvoru, zbog blokade vezivanja probe za membranu i druge molekule DNK, nalazio se blokirajući reagens, a nakon obavljenе hibridizacije membrana je isprana da bi se otklonila nevezana i nespecifično vezana proba.

Za detekciju  $(CAG)_{12}$  probe korištena je metoda hemiluminiscencije. Zbog blokade nespecifičnih mesta za vezivanje antitijela na membrani ona je bila prelivena sa 2% (w/v) rastvorom za blokiranje, a zatim sa rastvorom antitijela na DIG-ddUTP konjugovanih sa alkalnom fosfatazom (*anti-DIG-AP*, Roche Applied Science, Njemačka). Nevezana antitijela su uklonjena ispiranjem membrane, a poslije toga je bio primijenjen pufer za detekciju i odgovarajući hemiluminiscentni supstrat za alkalnu fosfatazu, *CDP-star* (Roche Applied Science, Njemačka). Da bi se pojavile trake koje odgovaraju ekspandiranim CTG ponovcima u mračnoj komori je vršena eksponicija rendgenskog filma u trajanju od pola sata, potom je film razvijen ispiran, fiksiran i ponovo ispiran. Tako dobijeni filmovi su bili fotografisani digitalnim aparatom.

U programu *TotalLab 1.1*, demo verzija, određivana je veličina ekspanzije CTG ponovaka. Trake dobijene kod bolesnika poređene su sa standardnim *ladder* M10 koji sadrži trake poznate veličine, a izračunavanje veličine CTG ekspanzije u PCR produktima zasnivalo se na činjenici da je veličina trake u baznim parovima jednaka 112 baznih parova  $+ 3 \times (CTG)_n$ . Za MD1 bolesnike računat je srednji broj ponovaka u svim prikazanim alelima.

*Southern blot* analiza nije sprovedena kod bolesnika sa MD2. S obzirom na to da broj ponovaka kod ovih bolesnika dostiže nekoliko hiljada, te da postoji izražena somatska nestabilnost mutiranog alela, ova metoda nije prikladna u dijagnostici MD2 (Meola et Cardani 2015). Pored toga, smatra se da broj CCTG ponovaka u CNBP genu kod bolesnika sa MD2 nije u korelaciji sa godinama početka bolesti niti sa težinom kliničke slike (Turner et Hilton-Jones 2010), tako da nam *Southern blot* ne bi ni pružio dodatne značajne informacije.

### **3.2. Analiza sociodemografskih i kliničkih karakteristika bolesnika**

U opšti upitnik su uneseni podaci o svakom ispitaniku koji su dobijeni strukturisanim razgovorom ljekara sa bolesnikom, članovima njegove uže porodice ili njegovateljem. Upitnik je sadržavao sociodemografske podatke o polu, starosti, obrazovanju, zanimanju bolesnika i njegovom bračnom statusu. Takođe, prikupljeni su značajni podaci o samoj bolesti: starost na početku MD1 i MD2, prvi simptom bolesti i trajanje bolesti do momenta ispitivanja.

Nakon anamneze svaki bolesnik sa MD1 je pregledan od strane neurologa i na osnovu stepena mišićne slabosti svrstan u jednu od pet kategorija Skale za procjenu mišićne slabosti (engl. *Muscular Impairment Rating Scale*, MIRS). MIRS skala stepenjuje mišićne tegobe u MD1 u skladu sa karakterističnom progresijom slabosti od distalne ka proksimalnoj muskulaturi i prihvaćena je od strane stručne javnosti (Mathieu et al. 2001):

**I stadijum** - klinički se ne zapaža slabost mišića, a dijagnoza MD1 se postavlja na osnovu EMG nalaza i DNK analize;

**II stadijum** - nema slabosti distalne muskulature, izuzev ponekad prisutne blage slabosti fleksora prstiju šaka; prisutna slabost mišića lica, vilice, nepca i *mm. sternocleidomastoideusa*, kao i miotonija;

**III stadijum** - prisutna je distalna slabost mišića sa mogućom izolovanom slabošću m. tricepsa brachii od proksimalnih mišića;

**IV stadijum** - pored distalne, može se zapaziti i blaga do umjerena slabost proksimalne miskulature;

**V stadijum** - prisutna značajna proksimalna mišićna slabost (ocjena 3 ili manje od ukupno 5 prema *Medical Research Council* (MRC) skali za procjenu mišićne snage (Medical Research Council, 1976); bolesnik je obično vezan za invalidska kolica.

Prednosti ove skale su njena jednostavnost za primjenu i objektivnost u procjeni stepena i distribucije mišićne slabosti (Mathieu et al. 2001).

Kako se MIRS ne može koristiti u MD2, mišićnu snagu kod ovih bolesnika smo procjenjivali prema MRC skali koja ima raspon od 0 do 5 (0=bez pokreta, 5=normalna snaga). Manuelno testiranje mišićne snage kod svih pacijenata je vršeno od strane dva neurologa. Bilateralno su ispitani sljedeći mišići: abduktori i adduktori nadlaktica, fleksori i ekstenzori podlaktica, fleksori i ekstenzori šaka, dugački fleksori i ekstenzori prstiju šaka, oponensi palca, abduktori i adduktori prstiju šaka, fleksori, ekstenzori, abduktori i adduktori natkoljenica, fleksori i ekstenzori potkoljenica, plantarni i dorzalni fleksori stopala. Ukupni stepen motorne slabosti je analiziran tako što je kod svih MRC skor najslabijih mišića proksimalne i distalne mišićne grupe ruku i nogu sabiran, te je dobijen odgovarajući zbir, sa maksimalnim skorom koji je bio 20. Što je skor bio manji, to je stepen mišićne slabosti bio izraženiji (Peric et al. 2015b).

### 3.3. Elektrofiziološka ispitivanja

U cilju postavljanja dijagnoze MD igleno EMG ispitivanje je obavljeno kod 75 MD1 (97%) i 42 MD2 bolesnika (89%), u Kabinetu za elektromioneurografiju Klinike za neurologiju KCS na aparatu *Viasys Synergy*. Ispitivanje su obavili neurolozi sa višegodišnjim iskustvom u elektromioneurografiji. Zbog neprijatnosti procedure dva pacijenta su odbila EMG ispitivanje.

Kombinovani nalaz električne miotonije i miopatije na EMG, uz tipičnu kliničku sliku, bio je patognomoničan za dijagnozu miotonične distrofije (Harper 2001). Električna miotonija se karakteriše visokofrekventnim repetitivnim potencijalima frekvencije od 20

do 80 Hz (Miller 2008). Amplituda i frekvencija ovih potencijala naglo raste postižući svoj maksimum, da bi na kraju prolongirano opadala (krešendo-dekrešendo tok), dajući karakterističan zvučni efekat *bombardera u obrušavanju* (Miller 2008). Pojedinačni miotonični potencijal ima karakteristike fibrilacije ili pozitivnog oštrog talasa, ali serijsko pražnjenje ovakvih potencijala je jedinstven nalaz na elektromiografiji (Miller 2008). Električnu miotoniju provočira sama insercija igle, ali i kontrakcija mišića ili perkusija po mišiću tokom ispitivanja (Miller 2008).

Pored EMG ispitivanja, kod istih bolesnika urađen je i elektroneurografski pregled (ENG) sa ciljem ispitivanja prisustva polineuropatije. Zbog validnosti dobijenih rezultata temperatura donjih ekstremiteta je održavana iznad 32°C, a gornjih ekstremiteta iznad 33°C. Standardne ENG procedure Kabineta za elektromioneurografiju Klinike za neurologiju KCS za MD bolesnike podrazumijevaju određivanje brzine sprovođenja i amplitude akcionog potencijala senzornih nerava za *n.suralis* i senzorni dio *n.medianus-a*, kao i distalne motorne latence, latence F talasa, brzine sprovođenja, prisustva blokova sprovođenja i temporalne disperzije, te amplitude složenog mišićnog akcionog potencijala za *n.peroneus* i motorni dio *n.medianus-a*. Ovaj protokol je sistematski primijenjen na sva četiri ekstremiteta svakog MD bolesnika. Periferna neuropatija (PNP) i njen tip su definisani prema smjernicama publikovanim od strane *Tankisi-ja* i saradnika (Tankisi et al. 2013). Patološki nalazi ENG ispitivanja na senzornim nervima ukazivali su na senzornu PNP, na motornim nervima na motornu PNP, a ako je bila prisutna zahvaćenost i motornih i senzornih nerava, to je označavano kao senzori-motorna polineuropatija. Prema brzini provođenja i amplitudi akcionog potencijala dijagnostikovane PNP su klasifikovane kao primarno demijelizacione, primarno aksonalne ili mješovite aksonalno-demijelizacione.

### **3.4. Analiza prisustva metaboličkih poremećaja**

Svi bolesnici su bili ispitani na prisustvo MetS, a za dijagnozu MetS korišteni su kriterijumi definisani zajedničkim saopštenjem Međunarodne federacije za dijabetes, Američkog nacionalnog instituta za srce, pluća i krv, Američke asocijacije za srce, Svjetske asocijacije za srce, Međunarodnog društva za aterosklerozu i Međunarodne

asocijacije za ispitivanje gojaznosti (Alberti et al. 2009). Prema tim kriterijumima, MetS je prisutan ako ispitanik ima najmanje tri od sljedećih pet poremećaja:

1. povećan obim struka:  $\geq 94$  cm za muškarce, odnosno  $\geq 80$  cm za žene;
2. povišeni Tg u krvi  $\geq 1,7$  mmol/L (ili uzimanje lijekova za snižavanje Tg);
3. snižen HDL u krvi:  $< 1,0$  mmol/L za muškarce, odnosno  $< 1,3$  mmol/L za žene;
4. povišen arterijski krvni pritisak: sistolni  $\geq 130$  mmHg i/ili dijastolni  $\geq 85$  mmHg (ili dijagnostikovana arterijska hipertenzija / uzimanje lijekova za hipertenziju);
5. povišena glukoza u krvi na tašte:  $\geq 5,6$  mmol/L (ili ranije dijagnostikovan dijabetes melitus tip 2 / uzimanje lijekova za povišenu glukozu u krvi).

Obim struka (OS) je izmjerен svim bolesnicima pomoću plastičnog, elastičnog centimetra. Prilikom mjerjenja ispitanici su bili u stojećem stavu sa petama razmaknutim oko 30 cm. Mjerenje je vršeno u horizontalnoj ravni, na sredini rastojanja između donje ivice posljednjeg rebra i grebena karlične kosti. Iako nije zvaničan kriterijum za dijagnozu MetS, izračunavan je i BMI kao količnik tjelesne mase i kvadrata visine izraženo u  $\text{kg}/\text{m}^2$ . BMI je određen kod svih MD1 bolesnika i kod 45 MD2 bolesnika (96%). Kod dva MD2 bolesnika nismo odredili BMI jer su prije predviđenog roka, zbog porodičnih problema, napustili bolnicu. Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), normalna vrijednost BMI kreće se u rasponu između 18,5 i 25,0  $\text{kg}/\text{m}^2$ , osobe sa vrijednostima ispod 18,5  $\text{kg}/\text{m}^2$  smatraju se neuhranjenim, dok osobe sa BMI 25-30  $\text{kg}/\text{m}^2$  imaju prekomjernu tjelesnu masu, a oni sa BMI preko 30  $\text{kg}/\text{m}^2$  označavaju se kao patološki gojazni (World Health Organization, 2004).

Mjerenje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska je vršeno živinim manometrom. Prilikom mjerjenja ispitanici su bili u sjedećem položaju, u stanju relaksacije. Svakom ispitaniku su vršena dva mjerenja krvnog pritiska, u razmaku od 5 minuta, a za analizu je korištena srednja vrijednost navedenih mjerjenja.

Serumske koncentracije ukupnog, HDL i LDL holesterola, kao i Tg i glukoze određivane su standardnim enzimskim biohemijskim metodama uz spektrofotometrijsko

mjerjenje. Uzorak venske krvi za biohemijeske analize je uziman našte, najmanje 12 časova nakon posljednjeg obroka.

Iz vrijednosti glikemije i insulina našte izračunavana je i vrijednost HOMA (engl. *Homeostasis Model Assessment*) indeksa IR prema formuli: glikemija (mmol/l) x insulin (mU/l) / 22,5 (Matthews et al. 1985). Vrijednost HOMA indeksa veća od 2,6 smatrana je znakom IR (Ascaso et al. 2003). Kod svih bolesnika koji već nisu imali dijagnostikovan dijabetes melitus, rađen je i OGTT. Glikemija je mjerena metodom spektrofotometrije dva sata nakon ingestije 75 grama glukoze (World Health Organization et International Diabetes Federation 1999). Vrijednosti glikemije manje od 7,8 mmol/l smatrane su normalnim, vrijednosti između 7,8 i 11,1 mmol/l ukazivale su na glukoznu intoleranciju, a vrijednosti preko 11,1 mmol/l su bile dovoljne za postavljanje dijagnoze dijabetesa. Koncentracija insulina u plazmi mjerena je naše RIA metodom (engl. *radioimmunoassay*) (referentne vrijednosti naše laboratorije: 5-25 mIU/l).

Tireoidni status određivan je metodom karbonilmetaloimunoeseja (CMIA). Referentne vrijednosti laboratorije su bile 0,89-2,44 nmol/l za T3 (trijodtironin), 2,63-5,7 pmol/l za FT3 (slobodni trijodtironin), 62,7-150,8 nmol/l za T4 (tiroksin), 9,0-19,1 pmol/l za FT4 (slobodni tiroksin) i 0,35-4,94 mU/l za TSH (tireoidni stimulišući hormon).

Svim ispitanicima kontrolnih grupa izmjerena je OS i arterijski krvni pritisak, te određene serumske koncentracije Tg, HDL holesterola i glukoze, prema istoj metodologiji kao kod MD bolesnika. Na osnovu izmjerenih varijabli, a prema ranije navedenim kriterijumima, kod ovih ispitanika je postavljana dijagnoza MetS.

### **3.5. Ispitivanje multisistemske afekcije**

**Kardiološko ispitivanje** - Svi MD bolesnici su pregledani od strane kardiologa, te im je urađeno detaljno elektrokardiografsko (EKG) ispitivanje pomoću EKG aparata sa 12 standardnih odvoda. Teški srčani poremećaji registrovani na EKG klasifikovani su prema Groh-ovim kriterijumima (Groh et. al. 2008). Prema Groh-u i saradnicima, teški EKG

poremećaji uključuju najmanje jedno od sljedećeg: nesinusni ritam, PR  $\geq$  240 ms, QRS  $\geq$  120 ms, AV blok drugog ili trećeg stepena.

Kod 73 MD1 bolesnika (95%) i svih MD2 bolesnika sproveden je i ehokardiografski pregled srca primjenom standardne M mod, dvodimenzionalne i dopler tehnike na aparatu *ProSound Alpha 10* proizvođača *Aloka*, Japan. Ovaj pregled nije urađen kod četiri MD1 bolesnika zbog tehničkih problema u vezi sa aparatom koji su riješeni u kratkom vremenskom periodu. Prema *American Heart Association*, vrijednost ejekcione frakcije lijeve komore (EF LK) između 55% i 70% smatrana je normalnom ([www.heart.org](http://www.heart.org)).

**Pulmološko ispitivanje** - Bolesnici su pregledani i od strane pulmologa, te je kod 69 MD1 (90%) i 39 MD2 bolesnika (83%) urađeno spirometrijsko ispitivanje disajne funkcije. Osam MD1 i isto toliko MD2 bolesnika nije pristalo na spirometrijske analize. Normalnim su smatrane vrijednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) veće od 90% u odnosu na očekivane, blago sniženje FVC podrazumijevalo je vrijednosti između 70 i 90%, umjereni snižene vrijednosti 50 do 70%, dok je za teško sniženje FVC uzimana vrijednost manja od 50%.

**Oftalmološko ispitivanje** - Oftalmološkim pregledom pomoću špalt lampe je ispitano postojanje katarakte, a pomoću oftalmoskopa je urađen pregled krvnih sudova očnog dna kod 69 MD1 (90%) i 42 MD2 bolesnika (89%). Ovi pregledi su obavljeni od strane specijaliste oftalmologa. Kod osam MD1 i pet MD2 bolesnika nije bilo moguće obaviti pregled očnog dna zbog izražene katarakte.

**Ultrasonografija abdomena** - Od strane edukovanog interniste urađena je ultrasonografija abdomena kod 65 MD1 (84%) i 43 MD2 bolesnika (91%), te je između ostalog ispitano postojanje kalkuloze žučne kesice i bubrega. Kod 12 MD1 i četiri MD2 bolesnika nije bilo moguće obaviti ovaj pregled zbog tehničkih problema koji su bili brzo otklonjeni.

### **3.6. Ispitivanje afekcije centralnog nervnog sistema**

*Ultrasonografski pregled krvnih sudova glave i vrata* - Od strane eksperta je urađen ultrasonografski pregled magistralnih krvnih sudova vrata i velikih krvnih sudova mozga aparatom *ProSound Alpha 10* proizvođača *Aloka, Japan*.

Kolor-dupleks skeniranjem (CDS) pregledane su magistralne arterije vrata kod 66 MD1 (86%) i 39 MD2 bolesnika (83%). Kod 11 MD1 i osam MD2 bolesnika ovaj pregled nije urađen zbog tehničkih problema. Detaljno su pregledani *proksimalni* i *distalni* segment zajedničke karotidne arterije (lat. *arteria carotis communis*, ACC), *bifurkacija* ACC, *proksimalni* i *distalni* segment unutrašnje karotidne arterije (lat. *arteria carotis interna*, ACI), *proksimalni* segment spoljašnje karotidne arterija (lat. *arteria carotis externa*, ACE) i prva tri segmenta kičmene arterije (lat. *arteria vertebralis*, AV), sa obe strane. Prilikom pregleda registrovana je veličina intimo-medijalnog kompleksa (IMC) koji se određuje u B ultrazvučnom modu, a sačinjavaju ga *tunica intima* i *tunica media* arterijskog zida. Prema preporukama eksperata iz 2004. (Touboul et al. 2004) IMC je mjerjen longitudinalnim skeniranjem na po dva mjesta, sa obe strane, unutar distalne ACC, *proksimalne* ACI ili *bifurkacije*, i to u dijelovima bez prisustva plakova. Prema istim preporukama, IMC je mjerjen na zadnjem zidu arterija, a za normalne vrijednosti IMC su smatrane one do 1 mm. Mjerena je dijametar navedenih arterija sa ciljem utvrđivanja hipoplazije, registrovane strukturne abnormalnosti njihovih zidova, uključujući prisustvo plakova, te utvrđivan stepen *stenoze* lumena. Analizirane su karakteristike protoka u navedenim aretrijama, te mjerene maksimalne i minimalne brzine protoka (cm/s) u ACI, prosječne brzine protoka i *index pulsatilnosti* (IP) u AV. IP predstavlja pokazatelj otpora unutar krvnih sudova i izračunava se prema formuli:

$$IP = V_{ps} - V_{md} / V_{pr}$$

$V_{ps}$  – brzina protoka u piku sistole;  $V_{md}$  – brzina protoka u maksimalnoj dijastoli;  
 $V_{pr}$  – prosječna brzina protoka tokom srčanog ciklusa (Gosling et King 1974);

Plakovi se registrovani prema spomenutom konsenzusu (Touboul et al. 2004) gdje se plakom smatra invazija u lumen od najmanje 0,5 mm ili više od 50% u odnosu na

susjedni IMK. Stepen *stenoze* ACI određivan je prema preporukama *Granta* i saradnika (Grant et al. 2003), Tabela 1.

**Tabela 1.** Kriterijumi za procjenu stepena *stenoze* ACI

Stepen stenoze	Strukturni nalaz	Maksimalna sistolna brzina protoka u ACI	Odnos brzina u ACC i ACI	Maksimalna brzina protoka u ACI na kraju dijastole
<b>I odsustvo stenoze</b>	IMK normalan	< 125 cm/s	< 2	< 40 cm/s
<b>Normalan nalaz</b>	Nema plakova			
<b>II Stenoza &lt; 50%</b>	IMK zadebljan, Prisutan plak < 50%	< 125 cm/s	< 2	< 40 cm/s
<b>III Stenoza 50-69%</b>	IMK zadebljan Plak vidljiv > 50%	125-230 cm/s	2-4	40-100 cm/s
<b>IV Stenoza 70% do subokluzije (do 99%)</b>	Suženje vidljivo > 50%	> 230 cm/s	> 4	> 100 cm/s
<b>V subokluzija/blizu okluzije</b>	Izraženo suženje vidljivo, skoro obliterisana arterija	Može biti visoka, niska ili se ne detektuje	Varijabilan	Varijabilno
<b>VI okluzija</b>	Nema protoka, Vidi se lumen	Nedetektibilan protok, nema protoka	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo

Transkranijalni kolor dopler (TCD) pregled velikih krvnih sudova mozga obavljen je kod 66 MD1 (86%) i 38 MD2 bolesnika (81%). Kod 11 MD1 i devet MD2 bolesnika ovaj pregled nije urađen zbog tehničkih problema. Standardnim orbitalnim, temporalnim i subokcipitalnim pristupom pregledane su prednja, srednja i zadnja moždana arterija (*a. cerebri anterior, media et posterior*, ACA, ACM et ACP) sa obe strane, arterija bazilaris (*a. basilaris*, AB) i intrakranijalni segmenti obe AV. Registrovane su morfološke karakteristike vidljivih segmenata navedenih arterija, analizirane karakteristike protoka sa određivanjem prosječne brzine protoka i IP u svim navedenim arterijama. Na osnovu navedenih parametara analizirano je postojanje strukturnih abnormalnosti navedenih arterija (aplazije, hipoplazije...) i utvrđivano prisustvo i stepen *stenoze*.

**MR mozga** - Pregled mozga pomoću MR urađen je kod 51 MD1 i 25 MD2 bolesnika (66% i 53%) sa ciljem analize prisustva i opterećenja hiperintenznim lezijama bijele mase (HLBM). Kod 26 MD1 i 22 MD2 bolesnika ovaj pregled nije urađen zbog prisutnih kontraindikacija od strane bolesnika ili zbog njihovog odbijanja da obave pregled. Kod svih bolesnika pregled mozga je obavljen na aparatu jačine 1,5 T (*Philips Medical Systems, Achieva*). Primijenjene su sljedeće sekvence MR:

1. Trodimenzionalna (3D) T1-TFE (*transient field echo*) sekvencia sa smjerom faze anteriorno-posteriorno i sljedećim parametrima: TR 7,34 ms, TE 3,398 ms, *flip angle* (FA) 8°, veličina matrice 256×256×180, FOV 256×256×180 mm;
2. T2 dual-echo (DE) spin-echo (SE) sa sljedećim parametrima: vrijeme repeticije (TR) 3125 ms, vrijeme eha (TE) 20/100 ms, dužina eho voza 6, broj aksijalnih presjeka 44, debljina presjeka 3 mm, veličina matrice 256×256, polje snimanja (FOV) 240 mm<sup>2</sup>; ova sekvencia je primarno korišćena za procjenu opterećenja HLBM.

Analiza svih snimaka rađena je u Institutu za radiologiju KCS od strane dva radiologa koji nisu imali podatke da li pacijent boluje od MD1 ili MD2. Ukoliko je postojalo neslaganje u nalazima između ocjenjivača, zajednički je donijeto konačno mišljenje. Za kvantifikaciju HLBM korištene su *Fazekas-ova skala* (Fazekas et al. 1987) i ARWMC (engl. *Age Related White Matter Changes*) skala (Wahlund et al. 2001).

U *Fazekas*-ovoj skali bijela masa je podijeljena na periventrikularnu bijelu masu (PBM) i duboku bijelu masu (DBM). Za obe vrste bijele mase postoji gradiranje od 0 do 3 prema karakteristikama i stepenu izraženosti HLBM.

1. PBM:

- 0 = lezije nisu prisutne;
- 1 = lezije u vidu „kape“ ili lezije „kao nacrtane olovkom“;
- 2 = lezije u vidu glatkog „haloa“ oko komora;
- 3 = iregularni periventrikularni signal koji se prostire u DBM.

2. DBM:

- 0 = lezije nisu prisutne,
- 1 = tačkaste fokalne lezije,
- 2 = početne konfluentne lezije,
- 3 = velike konfluentne zone.

Prema ARWMC skali HLBM su definisane kao hiperintenzne promjene  $\geq 5$  mm na T2, PD (engl. *proton density*), ili FLAIR (engl. *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*) sekvenci MR. Mozak je podijeljen u pet regija koje se posebno analiziraju: frontalna, parijeto-okcipitalna, temporalna, infratentorijalna (moždano stablo i mali mozak) i bazalne ganglike (striatum, globus palidus, talamus, kapsula ineterna/eksterna i insula). Lezije se prema veličini gradiraju na skali od 0 do 3.

1. Bijela masa mozga:

- 0 = lezije nisu prisutne,
- 1 = fokalne lezije,
- 2 = početne konfluentne lezije,
- 3 = difuzne lezije u cijelom regionu, sa ili bez zahvaćenosti U vlakana.

2. Bazalne ganglike:

- 0 = lezije nisu prisutne,
- 1 = 1 fokalna lezija ( $\geq 5$  mm),
- 2 =  $>1$  fokalne lezije,
- 3 = konfluentne lezije.

***Neuropsihološko testiranje*** - Za ispitivanje kognitivnih poremećaja kod oboljelih od MD primijenjen je veliki broj neuropsiholoških testova od strane utreniranog neuropsihologa. Testirana su 63 MD1 bolesnika (82%) i 40 MD2 bolesnika (85%). 14 MD1 i sedam MD2 bolesnika nije pristalo da učestvuje u neuropsihološkom testiranju. Neuropsihološko ispitivanje je obavljano u jutarnjim časovima, nakon doručka, u prijatnoj i mirnoj atmosferi, a trajalo je u prosjeku sat i po sa mogućnošću pauze od 15 minuta na zahtjev bolesnika. Pomoću neuropsiholoških testova procijenili smo opšti intelektualni nivo, pažnju, vizuospacijalne funkcije, pamćenje, egzekutivne i jezičke funkcije, te uradili kognitivni skrining (Tabela 1). Norme korištene u primjenjenim testovima dobijene su testiranjem na velikom uzorku zdravih ispitanika, a već duži period vremena se primjenjuju i u Srbiji.

*Raven-ove standardne progresivne matrice (RSPM)* (Raven 1960) korištene su da bi se procijenio opšti intelektualni nivo. Ovaj test je koncipiran tako da procjenjuje opštu intelektualnu sposobnost uz eliminaciju kulturoloških faktora i smatra se najčistijom, ne i idealnom, mjerom opšteg faktora inteligencije (faktor G po Spearmanu). Prednost RSPM leži u činjenici da ne zahtijeva angažovanje motorike, složene vizuospacijalne analize, kao ni verbalizaciju. Iako se prilikom primjene ovog testa ne ograničava vrijeme, kod naših ispitanika vremenski okvir za njegovu primjenu bio je između 40 minuta i sat vremena. Dobijeni skorovi su u odnosu na starost bolesnika morali biti prevedeni u percentile, a patološkim je smatrani skor ispod 25. percentile (Burke 1985).

*Mini Mental State Examination (MMSE)* (Folstein et al. 1975) i revidirana verzija *Addenbrooke-ovog testa* (engl. *Addenbrooke's Cognitive Examination*, ACE-R) (Mioshi et al. 2006) korišteni su za kognitivni skrining. Prvobitno namijenjen za procjenu težine demencije, MMSE je zbog svoje jednostavnosti i praktičnosti postao široko korišćen test za procjenu intelektualnih sposobnosti u neurologiji i psihijatriji. Maksimalan skor na ovom testu je 30, a ako je on manji od 24 to ukazuje na kognitivni pad (Pavlović 2003).

ACE-R se koristi kao skrining test u procjeni demencije, ali je isto tako senzitivan i za utvrđivanje rane kognitivne disfunkcije. Maksimalan broj poena na ovom testu je 100, a za patološku je smatrana vrijednost testa manja od 82 poena. Ova granična vrijednost testa

je visoko senzitivna (84%) i specifična (100%) za postavljanje dijagnoze demencije (Mioshi et al. 2006).

**Tabela 2.** Neuropsihološki testovi primjenjivani kod bolesnika sa MD1 i MD2

<b>Opšti intelektualni nivo</b>
<i>Raven-ove standardne progresivne matrice (RSPM)</i>
<b>Kognitivni skrining</b>
Mini Mental State Examination (MMSE)
<i>Addenbrooke-ov test za kognitivnu procjenu – revidirana verzija (ACE-R)</i>
<b>Pažnja</b>
<i>Wechsler-ov individualni test inteligencije (VITI) – Šifra</i>
<i>Trail Making Test A (TMT-A)</i>
<b>Vizuospacijalne sposobnosti</b>
<i>Wechsler-ov individualni test inteligencije (VITI) – Kocka mozaik</i>
<i>Rey-Osterrieth-ova složena figura (ROCF) - kopiranje</i>
<b>Pamćenje</b>
<i>Rey-ov test verbalnog učenja (RAVLT)</i>
<i>Rey-Osterrieth-ova složena figura (ROCF) - prisjećanje</i>
<b>Egzekutivne funkcije</b>
<i>Trail Making Test B (TMT-B)</i>
Test kontrolisanih usmenih asocijacija riječi (SKL)
<i>Wisconsin-ski test sortiranja karata (WCST)</i>
<b>Jezičke funkcije</b>
Test kategorijalne fluentnosti – životinje (KF)
Bostonski test imenovanja (BNT)

Pažnja u verbalnom domenu ispitivana je testom *Šifra* iz VITI baterije (Wechsler 1981, Pavlović 2003), a u vizuelnom domenu je korišten *Trail Making Test A* (TMT-A) (Reitan et Wolfson 1993). Iako se pomoću testa *Šifra* ispituje kognitivna funkcija pažnje,

za njegovo adekvatno rješavanje potrebno je i očuvano čulo vida, vizuomotorna koordinacija i manuelna spretnost. Smatra se da ovaj test nema veliku lokalizacionu mogućnost, mada se prilikom njegovog rješavanja može uočiti povišen metabolizam glukoze u okcipitalnim regijama mozga, više sa desne strane. Sirovi skorovi dobijeni rješavanjem ovog testa prevedeni su u skalirane skorove, a skalirani skor manji od šest smatrani je patološkim nalazom (Pavlović 2003). TMT-A test procjenjuje uglavnom pažnju, odnosno koncentraciju, ali pored toga i vizuospacijalne i vizuomotorne sposobnosti, kao i vizuelno opažanje. Vrijeme mjereno u sekundama utrošeno da se riješi TMT-A test predstavlja skor ovog testa. Ako je utrošeno vrijeme prevazilazilo srednju vrijednost norme za uzrast, jednu standardnu devijaciju i više, to se smatralo patološkim nalazom (Spreen et Strauss 1991).

*Kocka mozaik* test iz VITI baterije i kopiranje *Rey-Osterrieth*-ove složene figure (ROCF) (Rey 1941, Osterrieth 1944) korišteni su za ispitivanje vizuospacijalnih funkcija (Wechsler 1981, Pavlović 2003). *Kocka mozaik* testira vizuospacijalne i konstrukcione sposobnosti. Rješavanjem ovog testa najviše se aktiviraju zadnji regioni parijetalnih režnjeva, posebno sa desne strane (Chase et al. 1984), ali su značajni i oba temporalna i frontalna režnja mozga. Skorovi dobijeni ovim testiranjem prevedeni su u skalirane skorove, a skalirani skor manji od šest smatrani je patološkim nalazom (Pavlović 2003). Pomoću ROCF procjenjivane su vizuokonstrukcione sposobnosti u dvije dimenzije. Rješavanje ovog testa trajalo je oko deset minuta. Kako je *Rey-Osterrieth*-ova složena figura nepravilna, ona se ne može lako verbalno kodirati, čime je smanjen uticaj lijeve hemisfere na rezultate ovog testa. I pored toga, u rješavanje ovog testa uključeni su i desni i lijevi frontalni i parijetookcipitalni regioni, a lokalizacija lezije se najlakše utvrđuje analizom kvalitativnih grešaka. Skor manji za jednu standardnu devijaciju od starosne norme smatrani je kvantitativnom patološkom vrijednošću (Spreen et Strauss 1991).

*Rey-ov test* verbalnog učenja (RAVLT) (Rey 1964) upotrijebljen je u našem istraživanju da bi se ispitalo verbalno pamćenje, a crtanje ROCF po sjećanju trideset minuta nakon kopiranja neverbalno pamćenje (Rey 1941, Osterrieth 1944). Pomoću RAVLT se ispitivalo neposredno upamćivanje, tako što se određivao ukupni skor svih pet ponavljanja liste riječi, kao i rekognicija. RAVLT ima visoku senzitivnost za oštećenje

lijeve (dominantne) hemisfere. Pri tome, temporalne lezije uzrokuju pad na svim skorovima, dok je kod frontalnih lezija prepoznavanje očuvano u odnosu na spontano prisjećanje. Vrijednosti RAVLT zavise od starosti i pola ispitanika, a patološki je bio skor manji za jednu standardnu devijaciju u odnosu na starosnu normu (Geffen et al. 1990, Pavlović 2003). Prostorno pamćenje je ispitano testom crtanja ROCF po sjećanju. Slično kao i kod kopiranja figure, za funkciju prisjećanja neophodne su obe hemisfere. Slično kao i kod RAVLT, i u ovom testu korištene su normativne vrijednosti zavisne od starosti, a patološkim je smatran skor manji za jednu standardnu devijaciju u odnosu na starosnu normu (Spreen et Strauss 1991).

Testovima: *Trail Making Test B* (TMT-B) (Reitan et Wolfson 1993), test kontrolisanih usmenih asocijacija riječi (SKL) (Lezak et al. 1983) i *Wisconsin* test sortiranja karata (WCST) (Heaton et al. 1981) ispitane su egzekutivne funkcije. TMT-B, pored funkcija koje procjenjuje TMT-A, ima ulogu i u procjeni kompleksnog konceptualnog praćenja koje spada u egzekutivne funkcije. Vrijeme u sekundama utrošeno na rješenje TMT-B predstavlja njegov skor. Ako je ovo vrijeme bilo veće za jednu standardnu devijaciju od normativne vrijednosti za datu starosnu dob, to je bio patološki rezultat (Spreen et Strauss 1991). Fonemska tečnost, tj. produkcija pojedinačnih riječi na zadato slovo (u srpskom jeziku S, K, L) u toku jednog minuta, kao i verbalno divergentno mišljenje procjenjeni su pomoću SKL testa. Ovaj test je prevashodno senzitivan na disfunkciju lijeve hemisfere mozga. Granična vrijednost SKL u našem govornom području je skor od 21 poena (Pavlović 2003). Perseverativnost, mentalna rigidnost (sposobnosti promjene i održavanja seta), kao i način rješevanja problema ispitani su, za ovu namjenu odličnim, testom WCST. Analiziran je broj postignutih kategorija, tj. nizova od deset tačnih odgovora, kao i broj perseverativnih odgovora. Smatra se da ovaj test uglavnom mjeri funkcije frontalnih režnjeva, ali ne postoji konsenzus oko uticaja strane lezije na rezultat ovog testa. Rezultat WCST je bio patološki ako je broj kategorija bio manji za jednu standardnu devijaciju, a broj perseverativnih odgovora veći za jednu standardnu devijaciju u odnosu na normu (Spreen et Strauss 1991).

Jezičke funkcije su ispitane pomoću testa kategorijalne fluentnosti (KF) (Goodglass et Kaplan 1983) i Bostonskog testa imenovanja (BNT) (Kaplan et al. 1978). KF test se

izvodi tako što se nabrajaju životinje u toku jednog minuta, a predstavlja dio Bostonskog testa za ispitivanje afazija (BDAE). Ovaj test mjeri kategorijalnu fluentnost, tj. verbalno divergentno mišljenje. Broj riječi manji za jednu standardnu devijaciju u odnosu na starosnu normu predstavlja je patološki nalaz (Pavlović 2003). Ovaj test je dobar za otkrivanje anomije, ali na njega utiče i stanje vizuelne percepcije. Osobe sa lezijom desnog frontalnog režnja mogu imati fragmentarno opažanje. Patološki nalaz na BNT bio je skor manji za jednu standardnu devijaciju u odnosu na starosnu normu (Goodglass et Kaplan 1983).

**Bihevioralno ispitivanje** – Ukupno 69 MD1 bolesnika (90%) i 44 MD2 bolesnika (94%) ispitano je sa ciljem utvrđivanja prisustva bihevioralnih poremećaja. Ostali MD1 i MD2 bolesnici nisu željeli da učestvuju u testiranju. *Hamilton*-ovom skalom za procjenu depresije, koja ima 21 pitanje (HamD), ispitano je prisustvo depresivnosti kod bolesnika (Hamilton 1960). Utrenirani ljekari su sa svim bolesnicima obavili strukturisani intervju. Skor veći od 17 na HamD skali smatran je značajnim pokazateljem depresivnosti.

Za ispitivanje stepena prekomjerne dnevne pospanosti (PDP) korištena je Skala dnevne pospanosti (engl. *Daytime Sleepiness Scale*, DSS) (Laberge et al. 2004). Ova skala je specifično kreirana za oboljele od MD1 i sastoji se od pitanja koja su ciljano definisana da daju informacije o kliničkim karakteristikama pospanosti baš kod ovih bolesnika. Značajnim se smatra skor veći od šest.

*Krupp*-ova skala za težinu zamora (engl. *Fatigue Severity Scale*, FSS) (Krupp et al. 1989) primijenjena je za ispitivanje prisustva zamora. Smatra se pogodnom za ispitivanje uticaja zamora uzrokovanih hroničnim onesposobljavajućim bolestima kakve su i MD. Ako je skor jednak ili veći od 36, prisutan je značajan zamor.

### 3.7. Ispitivanje kvaliteta života

Kvalitet života oboljelih od MD1 i MD2 ispitani su pomoću generičkog upitnika i upitnika specifičnog za bolest. Ispitano je 67 MD1 (87%) i 40 MD2 bolesnika (85%). Ostali bolesnici su odbili da popune upitnike o kvalitetu života.

Kao generički upitnik za procjenu kvaliteta života korištena je srpska verzija Mjere zdravlja kratke forme – SF-36 ([www.qualitymetric.com](http://www.qualitymetric.com)). SF-36 upitnik se pokazao kao veoma osjetljiv za procjenu kvaliteta života, odnosno težine ukupnog uticaja bolesti na pojedinca. Ovaj test pokriva osam domena zdravlja, po četiri za fizički i mentalni status. Supskorovi ovog upitnika su fizičko funkcionisanje (PF), fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti (RP), tjelesni bol (BP), opšte zdravlje (GH), vitalnost (VT), socijalno funkcionisanje (SF), emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti (RE) i mentalno zdravlje (MH). Subskorovi SF-36 objedinjeni su u dva glavna skora: fizički kompozitni skor (PCS) i mentalni kompozitni skor (MCS). Vrlo niske vrijednosti PCS ukazuju na značajnu funkcionalnu onesposobljenost, zamorljivost, kao i postojanje tjelesnog bola. Za psihološke poremećaje, ali i izraženu socijalnu onesposobljenost uzrokovane emocionalnim problemima, karakteristične su niske vrijednosti mentalnog kompozitnog skora. Ukupni SF-36 skor objedinjuje sve ranije navedene domene zdravlja. Rezultati testa su u rasponu od 0 poena (najlošije moguće zdravlje) do 100 poena (najbolje moguće zdravlje).

Individualizovani neuromišićni upitnik za procjenu kvaliteta života (*Individualized Neuromuscular Quality of Life questionnaire, INQoL*) (Vincent et al. 2007), transkulturnalno adaptiran, preveden i validiran za upotrebu na srpskom jeziku kod bolesnika sa MD1 (Peric et al. 2010), korišten je kao upitnik specifičan za MD1 i MD2. Ovaj upitnik je sastavljen od 45 pitanja grupisanih u deset sekcija, od kojih četiri mjeru uticaj uobičajenih simptoma mišićne bolesti (slabost, miotonija, bol i zamor). Pet sekcija mjeri uticaj mišićne bolesti na određene oblasti života: aktivnost, nezavisnost, odnos sa drugim ljudima, emocije i tjelesna slika. Posljednja sekcija se odnosi na liječenje bolesti i predviđena je za kliničke trajale tako da nije korišćena u našem istraživanju. Svaka od devet sekcija ima konačni skor koji je predstavljen kao procenat maksimalnog štetnog efekta tako da veći skor predstavlja lošiji kvalitet života. Od pet sekcija koje mjeru uticaj mišićne bolesti na određene oblasti života dobija se ukupni INQoL skor. Prema tome, INQoL se sastoji od 45 pitanja, 10 sekcija, 11 skorova i jednog totalnog skora.

### **3.8. Statistička obrada podataka**

Statistička obrada podataka je vršena u programu SPSS verzija 20.0 (*SPSS Inc, Čikago, Illinois, SAD*).

Sve ispitivane varijable su prvo analizirane pomoću *Kolmogorov-Smirnov* testa da bi se utvrdilo da li se distribuišu po normalnoj raspodjeli. Od parametara deskriptivne statistike korišćeni su proporcija, srednja vrijednost i standardna devijacija (SD).

Za poređenje nominalnih i ordinalnih varijabli između dve ili tri grupe ispitanika korišćen je  $\chi^2$  test ili *Fisher*-ov test tačne vjerovatnoće u zavisnosti od dimenzija tablice kontigencije i broja očekivanih slučajeva u tablici. Značajnost razlike kontinuiranih neparametarskih varijabli između dve grupe ispitanika je ispitivana pomoću *Mann-Whitneye-vog U* testa, a razlika kontinuiranih parametarskih varijabli pomoću *Student-ovog t* testa. Za poređenje tri grupe ispitanika korišćena je parametarska ANOVA sa *post hoc* analizom (Bonferronijeva korekcija) ili neparametarska ANOVA (Kruskal-Wallis), u zavisnosti od toga da li su podaci bili distribuisani po normalnoj raspodjeli.

Korelacije dvaju varijabli su ispitivane *Spearman*-ovim koeficijentom korelacije ranga. Prediktivni značaj nezavisnih varijabli na jednu zavisnu varijablu je određivan linearnom regresionom analizom (metodama enter i stepwise).

Nivo značajnosti za sve statističke analize bio je 0,05 za statistički značajnu razliku i 0,01 za visoko statistički značajnu razliku.

## 4 - REZULTATI

### 4.1. Sociodemografske i kliničke karakteristike MD1 bolesnika

U istraživanju je učestvovalo 77 MD1 bolesnika sa adultnom formom bolesti, prosječne starosti od  $42,9 \pm 11,2$  godina. Detaljni sociodemografski podaci MD1 bolesnika prikazani su u Tabeli 3.

**Tabela 3.** Osnovni sociodemografski podaci MD1 bolesnika (n=77)

Ispitivane karakteristike	MD1 bolesnici
Pol (% muškaraca)	50,6
Starost ( $\bar{x} \pm SD$ , godine)	$42,9 \pm 11,2$
Obrazovanje ( $\bar{x} \pm SD$ , godine)	$10,8 \pm 2,2$
Zanimanje (% bolesnika)	
fizički posao	33,8
intelektualni posao	20,8
nezaposlen/-a	22,1
penzioner/-ka	23,4
Bračni status (% bolesnika)	
oženjen/udata	50,6
neoženjen/neudata	29,9
razveden/-a	15,6
udovac/udovica	3,9

$\bar{x}$  - srednja vrijednost; SD – standardna devijacija

Kod većine MD1 bolesnika prve tegobe su se javile u trećoj deceniji života ( $25,4 \pm 9,5$  godina), a bolest je do momenta uključenja u studiju trajala u prosjeku  $17,5 \pm 8,2$  godina. Prve tegobe na početku bolesti kod većine bolesnika bile su miotonija mišića šaka i slabost mišića nogu, a zatim slabost mišića šaka, bol u nogama i miotonija mišića vilice. Od ostalih početnih tegoba pacijenti su navodili kataraktu, otežan govor, slabost mimičnih

mišića, bol u leđima, miotoniju mišića nogu i holelitijazu. Kliničke karakteristike MD1 bolesnika prikazane su u Tabeli 4.

**Tabela 4.** Osnovni klinički podaci MD1 bolesnika (n=77)

Ispitivane karakteristike	MD1 bolesnici
Starost na početku bolesti ( $\bar{x} \pm SD$ , godine)	25,4 ± 9,5
Prvi simptom bolesti (%)	
miotonija mišića šaka	46,8
slabost mišića nogu	23,4
slabost mišića šaka	6,5
bol u nogama	5,2
miotonija mišića vilice	3,9
ostalo	14,2
Trajanje bolesti ( $\bar{x} \pm SD$ , godine)	17,5 ± 8,2
Stepen mišićne slabosti prema MIRS (%)	
II	11,7
III	49,4
IV	35,1
V	3,9
EMG nalaz (%)	
miotonija	100,0
miopatija	98,7
Broj CTG ponovaka ( $\bar{x} \pm SD$ , godine)	711,2 ± 250,8

$\bar{x}$  - srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; MIRS – Skala za procjenu mišićne slabosti (engl. Muscular Impairment Rating Scale); EMG – elektromiografija; CTG – citozin-timin-guanin ponovci u genu za protein kinazu miotonične distrofije (engl. DMPK)

## 4.2. Analiza prisustva MetS kod MD1 bolesnika

Ispitivani MD1 bolesnici i kontrole su bili slične starosti ( $42,9 \pm 11,2$  godina prema  $43,1 \pm 11,1$  godina;  $p>0,05$ ). U obe grupe bilo je po 39 (50,6%) muškaraca ( $p>0,05$ ). Metabolički i hemodinamski parametri, koji su komponente MetS, kod ispitivane i kontrolne grupe prikazani su u Tabeli 5. Procenat bolesnika sa određenom komponentom MetS dat je na Grafikonu 1.

**Tabela 5.** Ispitivani metabolički i hemodinamski parametri kod MD1 bolesnika

Ispitivani parametri	MD1 bolesnici (n=77)	Kontrole (n=77)
Obim struka ( $\bar{x} \pm SD$ , cm)	$92,5 \pm 15,0$	$90,0 \pm 14,1$
Sistolna tenzija ( $\bar{x} \pm SD$ , mmHg) **	$113,3 \pm 12,8$	$120,5 \pm 17,5$
Dijastolna tenzija ( $\bar{x} \pm SD$ , mmHg)	$73,7 \pm 9,6$	$75,3 \pm 11,9$
Glikemija naštete ( $\bar{x} \pm SD$ , mmol/l) **	$4,9 \pm 0,9$	$5,3 \pm 0,5$
Trigliceridi ( $\bar{x} \pm SD$ , mmol/l) *	$2,2 \pm 1,3$	$1,6 \pm 1,7$
HDL ( $\bar{x} \pm SD$ , mmol/l)	$1,2 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,4$

$\bar{x}$  - srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; HDL – lipoproteini visoke gustine

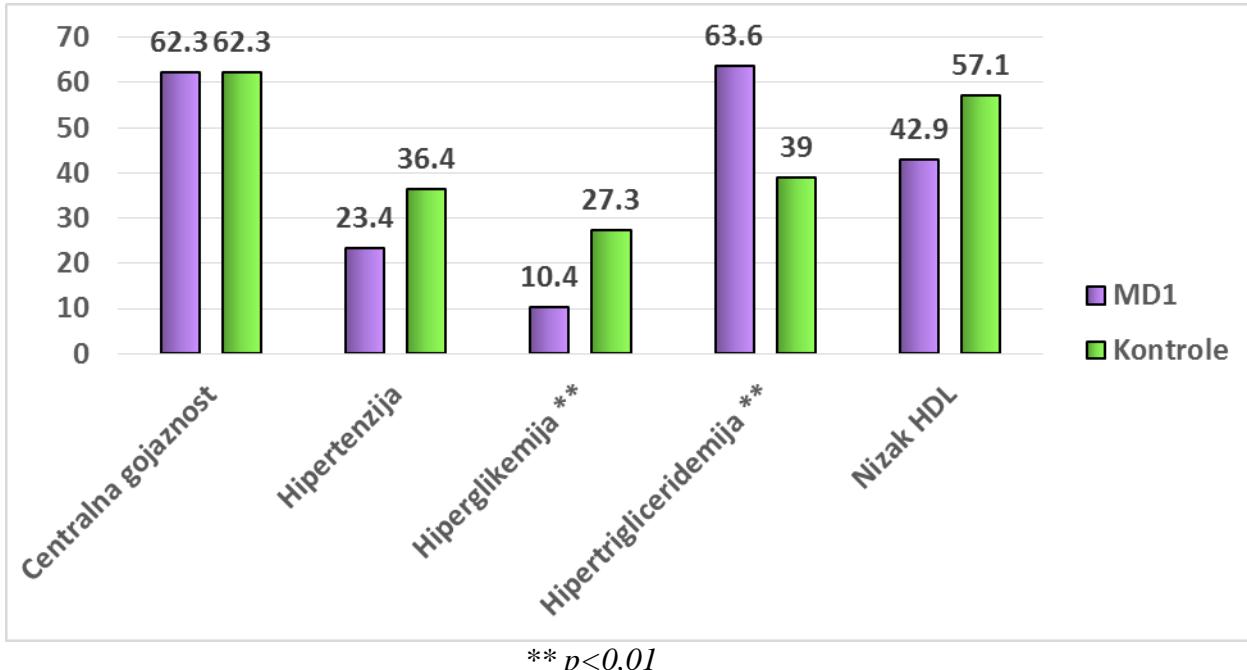
\*  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$

### • CENTRALNA GOJAZNOST

Prosječan BMI kod MD1 bolesnika je bio  $23,2 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>. Procenat bolesnika po kategorijama uhranjenosti prikazan je na Grafikonu 2. U cilju ispitivanja uzroka pothranjenosti koja je registrovana kod 13% MD1 bolesnika ispitali smo njen odnos sa hipertireozom. Od šest MD1 bolesnika sa hipertireozom samo je jedan bio pothranjen.

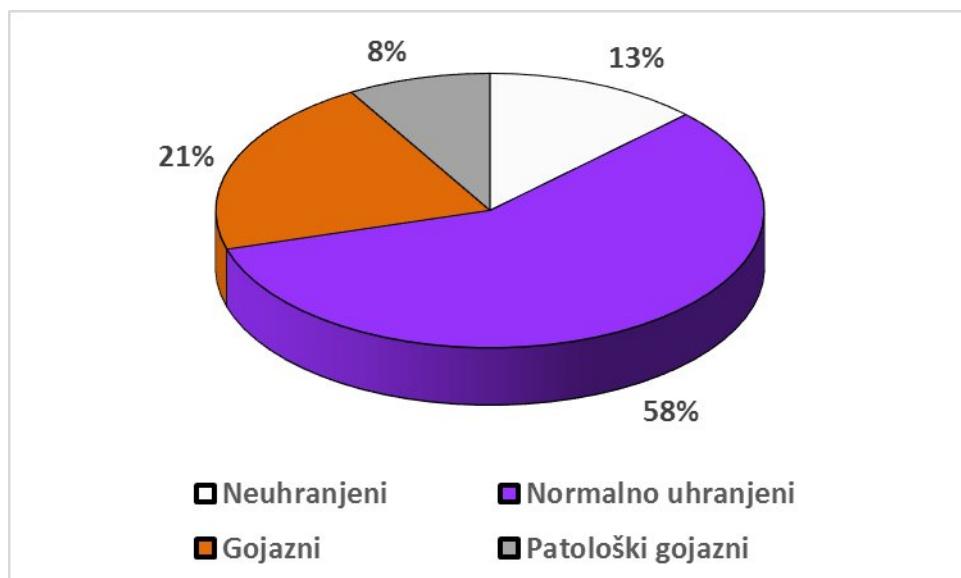
Prosječan obim struka bio je sličan kod MD1 bolesnika i kontrola ( $92,5 \pm 15,0$  cm prema  $90,0 \pm 14,1$  cm;  $p>0,05$ ) (Tabela 5), a povećan obim struka je registrovan kod 62,3% bolesnika i istog broja kontrola ( $p>0,05$ ) (Grafikon 1).

**Grafikon 1.** Procenat MD1 bolesnika (n=77) i kontrola (n=77) sa pojedinačnim komponentama MetS



rezultati su prikazani kao procenat ispitanika sa datom komponentom MetS

**Grafikon 2.** Uhranjenost bolesnika sa MD1 (n=77) mjereno pomoću BMI



### • KRVNI PRITISAK

Ispitivani MD1 bolesnici su imali značajno niži sistolni pritisak u odnosu na kontrole ( $113,3 \pm 12,8$  mmHg prema  $120,5 \pm 17,5$  mmHg;  $p<0,01$ ), dok je dijastolni pritisak bio približno isti u obe grupe ( $73,7 \pm 9,6$  mmHg prema  $75,3 \pm 11,9$  mmHg;  $p>0,05$ ). (Tabela 5). Sistolni pritisak od 130 mmHg ili iznad ove vrijednosti bio je značajno rjeđi kod MD1 bolesnika u odnosu na kontrolu (11,7% prema 32,5%;  $p<0,01$ ). Dijastolni pritisak od 85 mmHg ili iznad ove vrijednosti je takođe bio značajno rjeđi kod MD1 bolesnika u odnosu na kontrolne ispitanike (13,0% prema 27,3;  $p<0,05$ ). Antihipertenzivnu terapiju je koristilo nešto više kontrolnih ispitanika u odnosu na MD1 bolesnike (18,2% prema 9,1%), ali ova razlika nije bila statistički značajna ( $p>0,05$ ).

Hipertenziju kao komponentu MetS je imalo 23,4% bolesnika sa MD1 i 36,4% kontrola, a statistička analiza je pokazala tendenciju razlike ( $p=0,08$ ).

### • GLIKEMIJA

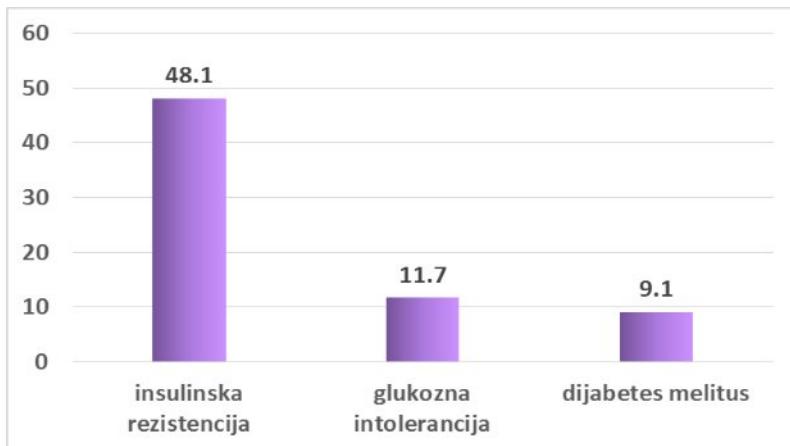
Ispitivani MD1 bolesnici su imali značajno nižu prosječnu vrijednost glikemije u odnosu na kontrole ( $4,9 \pm 0,9$  prema  $5,3 \pm 0,5$ ;  $p<0,01$ ) (Tabela 5). Pored toga, dvostruko veći broj kontrola je imao hiperglikemiju našte u odnosu na MD1 bolesnike, što je statistički bilo značajno (27,3% prema 10,4%;  $p<0,01$ ) (Grafikon 1).

Četiri (5,2%) MD1 bolesnika su uzimala oralne hipoglikemike zbog dijabetesa, dok nijedan ispitanik iz kontrolne grupe nije bio na ovoj terapiji. OGTT je rađen kod preostala 73 pacijenta koji nisu imali dijagnozu dijabetes melitusa. U nultom minuti OGTT testa izmjerena je prosječna vrijednost glikemije od  $4,9 \pm 1,0$  mmol/l, a u 120. minuti  $6,3 \pm 2,1$  mmol/l. Ovaj test je pokazao da je 12,3% bolesnika imalo glukoznu intoleranciju, a 4,1% dijabetes melitus.

Prosječna koncentracija insulina u serumu kod MD1 bolesnika bila je uredna i iznosila je  $13,3 \pm 10,9$  mIU/l (referentne vrijednosti 5-25 mIU/l). Prosječna vrijednost HOMA indeksa insulinske rezistencije bila je  $2,9 \pm 2,4$  (referentne vrijednosti su  $< 2,6$ ). 37 (48,1%) MD1 bolesnika je imalo insulinsku rezistenciju.

Procenat bolesnika sa insulinskom rezistencijom, glukoznom intolerancijom i dijabetesom u odnosu na cijelu MD1 grupu prikazan je na Grafikonu 3.

**Grafikon 3.** Procenat MD1 bolesnika sa insulinskom rezistencijom, glukoznom intolerancijom i dijabetes melitusom (n=77)



#### • TRIGLICERIDI

Vrijednosti triglicerida u serumu su bile značajno više kod MD1 bolesnika u odnosu na kontrolu ( $2,2 \pm 1,3$  mmol/l prema  $1,6 \pm 1,7$  mmol/l;  $p<0,05$ ) (Tabela 5). Pored toga, hipertrigliceridemija je bila značajno češća kod MD1 ispitanika (63,6% prema 39%;  $p<0,01$ ) (Grafikon 1). Međutim, nije bilo značajne razlike u upotrebi antilipemika između MD1 bolesnika i kontrola (3,9% prema 2,6%;  $p>0,05$ ).

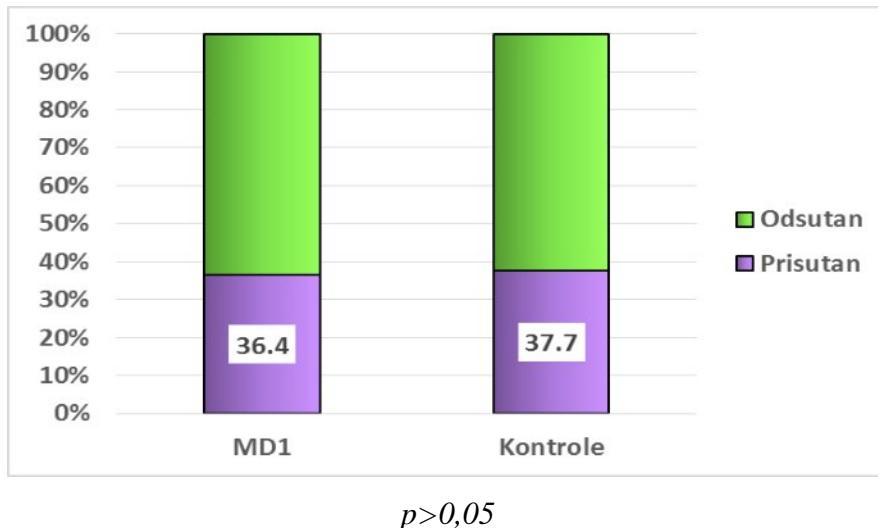
#### • HOLESTEROL

MD1 bolesnici su imali značajno viši nivo ukupnog holesterola ( $5,7 \pm 1,2$  mmol/l) u odnosu na kontrolu ( $5,1 \pm 1,0$  mmol/l;  $p<0,01$ ), a hiperholesterolemija je bila nešto češća kod MD1 bolesnika (59,2% prema 43,5%), ali bez značajnosti razlike ( $p>0,05$ ). Međutim, MD1 bolesnici su imali značajno viši nivo LDL holesterola u odnosu na kontrolu ( $3,5 \pm 1,0$  mmol/l prema  $2,8 \pm 0,8$  mmol/l;  $p<0,01$ ), kao i značajno veću učestalost povišenog LDL holesterola (53,1% prema 21,2%;  $p<0,01$ ). MD1 bolesnici su rjeđe imali niske vrijednosti HDL holesterola u odnosu na kontrolu (42,9% prema 57,1%), ali razlika nije bila značajna ( $p>0,05$ ) (Grafikon 1). Prosječne vrijednosti HDL holesterola su bile slične u obe ispitivane grupe ( $1,2 \pm 0,3$  prema  $1,1 \pm 0,4$ ;  $p>0,05$ ) (Tabela 5).

- **METABOLIČKI SINDROM**

Učestalost MetS je bila slična kod MD1 bolesnika i kontrola (36,4% prema 37,7%;  $p>0,05$ ), (Grafikon 4), kao i prosječan broj komponenti ovog sindroma ( $2,1 \pm 1,2$  prema  $2,2 \pm 1,3$ ;  $p>0,05$ ).

**Grafikon 4.** Procenat MD1 bolesnika (n=77) i kontrola (n=77) sa MetS



#### 4.3. Povezanost sociodemografskih parametara sa MetS u MD1

- **POL**

MD1 bolesnice su značajno češće imale MetS u odnosu na bolesnike (52,6% prema 20,5%,  $p<0,01$ ) (Tabela 6).

**Tabela 6.** Učestalost MetS prema polu kod bolesnika sa MD1

			MetS	
			odsutan	prisutan
Pol	muški	Broj bolesnika	31	8
		%	79.5%	20.5%
	ženski	Broj bolesnika	18	20
		%	47.4%	52.6%

$p<0,01$

Hipertenzija, hipertrigliceridemija, hiperglikemija i abdominalna gojaznost su bili podjednako česti kod MD1 bolesnika i bolesnica ( $p>0,05$ ). S druge strane, značajno više MD1 bolesnica je imalo nizak HDL holesterol (60,5% prema 26,3%;  $p<0,01$ ).

- **STAROST**

MD1 bolesnici sa MetS bili su značajno stariji od onih bez MetS ( $46,8 \pm 11,8$  godina prema  $40,7 \pm 11,8$  godina,  $p<0,05$ ) (Tabela 7). Pored toga, hipertenzivni bolesnici su bili značajno stariji ( $48,7 \pm 8,5$  godina) u odnosu na bolesnike sa normalnim ili niskim pritiskom ( $41,2 \pm 11,4$  godina;  $p<0,05$ ). Ostale komponente MetS nisu bile značajno povezane sa životnom dobi MD1 ispitanika ( $p>0,05$ ).

**Tabela 7.** Starost u godinama bolesnika sa MD1 (n=77)

Ispitivani parametar	odsutan	prisutan
Centralna gojaznost	$40,0 \pm 11,9$	$44,7 \pm 10,6$
Hipertenzija *	$41,2 \pm 11,4$	$48,7 \pm 8,5$
Hiperglikemija	$42,4 \pm 11,5$	$47,6 \pm 8,3$
Hipertrigliceridemija	$41,2 \pm 11,9$	$43,9 \pm 10,8$
Nizak HDL	$41,3 \pm 12,2$	$45,0 \pm 9,6$
Metabolički sindrom *	$40,7 \pm 11,8$	$46,9 \pm 9,1$

\*  $p<0,05$

- **OBRAZOVANJE**

MetS, kao ni njegove pojedinačne komponente, nisu bili značajno povezani sa nivoom obrazovanja MD1 bolesnika ( $p>0,05$ ) (Tabela 8).

**Tabela 8.** Godine edukacije kod bolesnika sa MD1 (n=77)

Ispitivani parametar	odsutan	prisutan
Centralna gojaznost	$11,3 \pm 2,5$	$10,5 \pm 2,0$
Hipertenzija	$10,8 \pm 2,0$	$11,1 \pm 2,8$
Hiperglykemija	$10,8 \pm 2,2$	$11,0 \pm 2,1$
Hipertrigliceridemija	$11,5 \pm 2,6$	$10,5 \pm 1,9$
Nizak HDL	$11,1 \pm 2,4$	$10,5 \pm 1,9$
Metabolički sindrom	$11,2 \pm 2,2$	$10,2 \pm 2,0$

Nije uočena značajna razlika u godinama obrazovanja između MD1 bolesnika sa metaboličkim poremećajem u odnosu na one bez metaboličkog poremećaja ( $p>0,05$  za sva poređenja).

#### 4.4. Povezanost kliničkih parametara sa MetS kod bolesnika sa MD1

- **TRAJANJE BOLESTI**

Dužina trajanja bolesti bila je slična kod MD1 bolesnika sa MetS i bez MetS ( $p>0,05$  za sva poređenja). Isto tako, niti pojedinačne komponente sindroma nisu bile značajno povezane sa dužinom trajanja bolesti ( $p>0,05$ ) (Tabela 9).

**Tabela 9.** Trajanje bolesti u godinama kod bolesnika sa MD1 (n=77)

Ispitivani parametar	odsutan	prisutan
Centralna gojaznost	$18,6 \pm 9,2$	$16,9 \pm 7,6$
Hipertenzija	$17,0 \pm 8,6$	$19,3 \pm 6,7$
Hiperglykemija	$17,0 \pm 8,3$	$22,4 \pm 4,6$
Hipertrigliceridemija	$16,0 \pm 8,3$	$18,4 \pm 8,0$
Nizak HDL	$16,8 \pm 8,5$	$18,5 \pm 7,8$
Metabolički sindrom	$16,3 \pm 8,1$	$19,6 \pm 8,0$

- **STEPEN MIŠIĆNE SLABOSTI**

Bolesnici sa MetS su imali značajno izraženiju slabost mišića prema MIRS u odnosu na MD1 bolesnike bez prisustva MetS ( $3,6 \pm 0,7$  u odnosu na  $3,2 \pm 0,7$ ,  $p<0,05$ ) (Tabela 10). Abdominalna gojaznost, hipertenzija, hiperglikemija, hipertrigliceridemija, kao i nizak HDL, nisu značajno korelisali sa stepenom mišićne slabosti ( $p>0,05$ ).

**Tabela 10.** Stepen mišićne slabosti prema MIRS kod bolesnika sa MD1 (n=77)

Ispitivani parametar	odsutan	prisutan
Centralna gojaznost	$3,2 \pm 0,7$	$3,4 \pm 0,7$
Hipertenzija	$3,2 \pm 0,7$	$3,6 \pm 0,8$
Hiperglikemija	$3,3 \pm 0,7$	$3,6 \pm 0,7$
Hipertrigliceridemija	$3,1 \pm 0,7$	$3,4 \pm 0,7$
Nizak HDL	$3,2 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,7$
Metabolički sindrom *	$3,2 \pm 0,7$	$3,6 \pm 0,7$

\*  $p<0,05$

- **BROJ CTG PONOVARA**

Broj CTG ponovaka se nije značajno razlikovao kod MD1 bolesnika sa MetS i bez MetS ( $p>0,05$ ) (Tabela 11). Isto tako, na broj CTG ponovaka nisu značajno uticale ni pojedinačne komponente sindroma ( $p>0,05$ ).

**Tabela 11.** Broj CTG ponovaka kod bolesnika sa MD1 (n=77)

Ispitivani parametar	prisutan	odsutan
Centralna gojaznost	$696 \pm 257$	$735 \pm 244$
Hipertenzija	$750 \pm 267$	$690 \pm 243$
Hiperglikemija	$720 \pm 246$	$675 \pm 279$
Hipertrigliceridemija	$712 \pm 256$	$702 \pm 206$
Nizak HDL	$672 \pm 271$	$731 \pm 241$
Metabolički sindrom	$669 \pm 248$	$761 \pm 249$

Nije bilo značajne razlike u dužini CTG niza kod bolesnika sa metaboličkim poremećajem u odnosu na one bez metaboličkog poremećaja ( $p>0,05$  za sva poređenja). Kada su u multiplu linearu regresionu analizu uključeni parametri koji su korelisali sa prisustvom MetS (pol, starost i težina bolesti prema MIRS), rezultati su pokazali da je ženski pol bio statistički značajan prediktor prisustva MetS kod bolesnika sa MD1 (Tabela 12).

**Tabela 12.** Multipla linearna regresiona analiza – zavisna varijabla prisustvo MetS (n=77)

Nezavisna varijabla	Standardizovano $\beta$	P
Ženski pol	0,27	0,02
Starost	0,16	0,19
MIRS	0,15	0,21
$R^2$ prilagođeno	0,14	0,00

#### 4.5. Znaci multisistemske afekcije u MD1 i njihova povezanost sa MetS

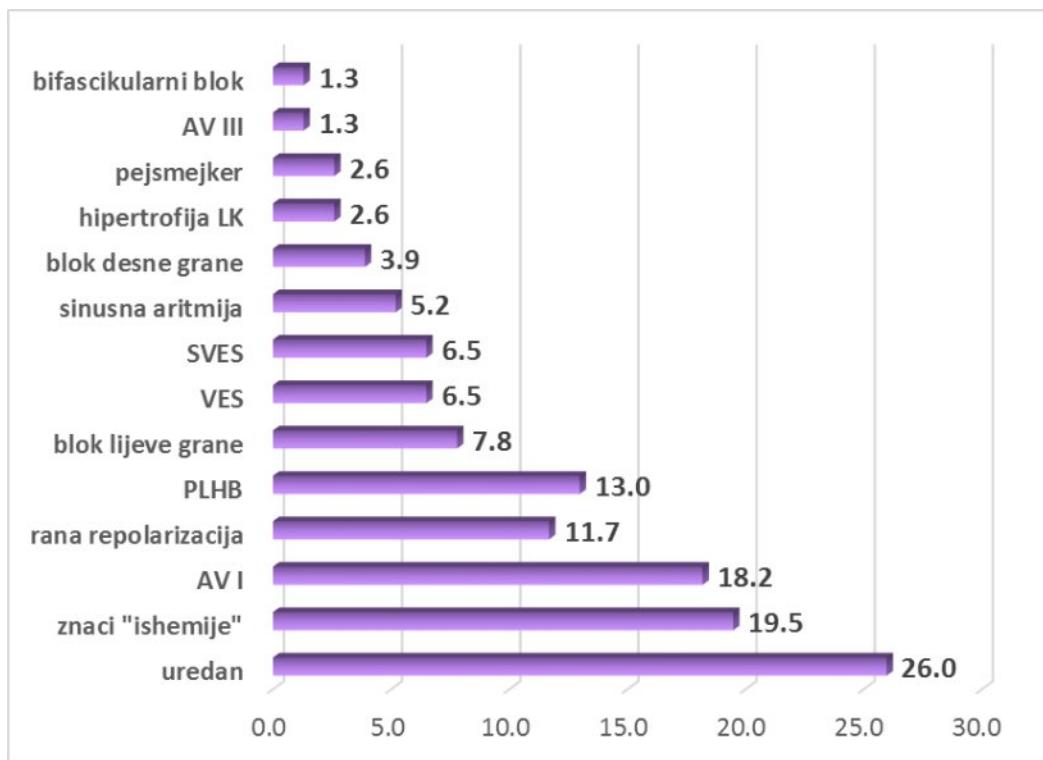
- **POREMEĆAJI SRCA**

Promjene registrovane na EKG su prikazane na Grafikonu 5. Iz Grafikona 5. se može uočiti da su se EKG promjene koje mogu odgovarati ishemiskim nalazile kod 15 (19,5%) bolesnika sa MD1. Naime, sedam (9,1%) bolesnika je imalo negativne T talase, a osam (10,4%) bolesnika ST elevaciju. Ni kod jednog ispitivanog bolesnika nije zapažen Q zubac.

Teški EKG poremećaji su bili češći kod MD1 bolesnika sa prisustvom MetS u odnosu na one bez MetS (39,3% prema 26,5%), ali razlika nije bila značajna ( $p>0,05$ ). MD1 bolesnici sa teškim EKG poremećajima su značajno češće bili hipertenzivni (50,0%) u odnosu na one bez ovih EKG promjena (25,4%;  $p<0,05$ ). Isto tako, MD1 bolesnici sa teškim EKG poremećajima su značajno češće imali nizak HDL holesterol u odnosu na one bez EKG poremećaja (45,4% prema 20,5%;  $p<0,05$ ). Ostale komponente MetS nisu bile

značajno povezane sa teškim EKG poremećajima MD1 bolesnika ( $p>0,05$ ). Analiziran je uticaj različitih faktora (starost bolesnika, hipertenzija i nizak HDL) na prisustvo teških EKG poremećaja pomoću linearne regresione analize. Dobijeni model je pokazao statističku značajnost (prilagođeno  $R^2=0,11$ ,  $p<0,05$ ), a nizak HDL se pokazao kao nezavisan prediktor teških EKG poremećaja MD1 bolesnika (u oba slučaja  $\beta=0,22$ ,  $p<0,05$ ).

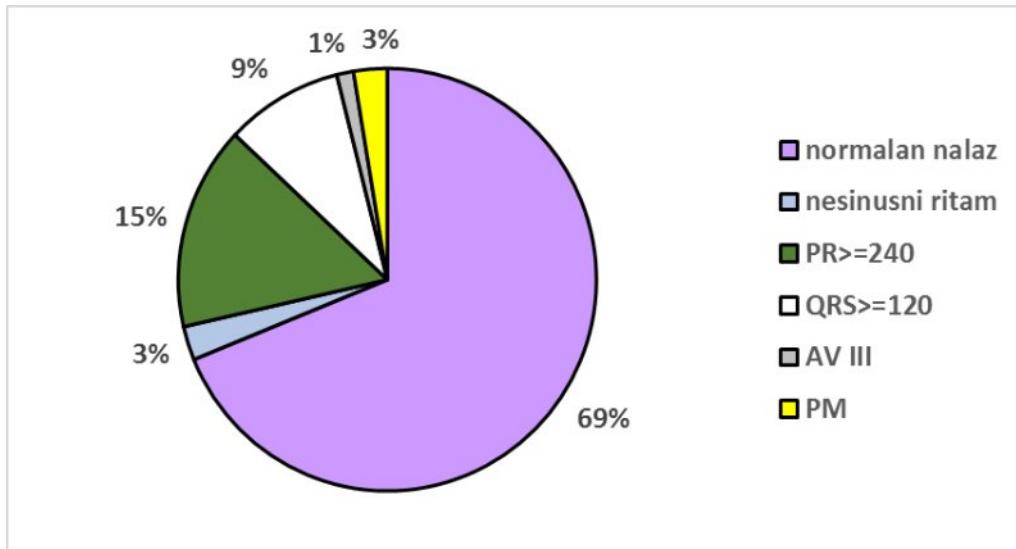
**Grafikon 5.** Učestalost EKG poremećaja kod bolesnika sa MD1 (n=77)



rezultati su prikazani kao procenat MD1 bolesnika sa određenim poremećajem,  
 AV III-atrion-ventrikularni blok trećeg stepena; SVES-supraventrikularne ekstrasistole;  
 VES-ventrikularne ekstrasistole; PLHB-zadnji lijevi hemiblok (engl. posterior left  
 hemiblock); AV I-atrion-ventrikularni blok prvog stepena

Teški EKG poremećaji prema Groh-u i saradnicima dati su na Grafikonu 6.

**Grafikon 6.** EKG nalazi prema Groh-u i saradnicima kod bolesnika sa MD1 (n=77)



#### *PM-pejsmejker*

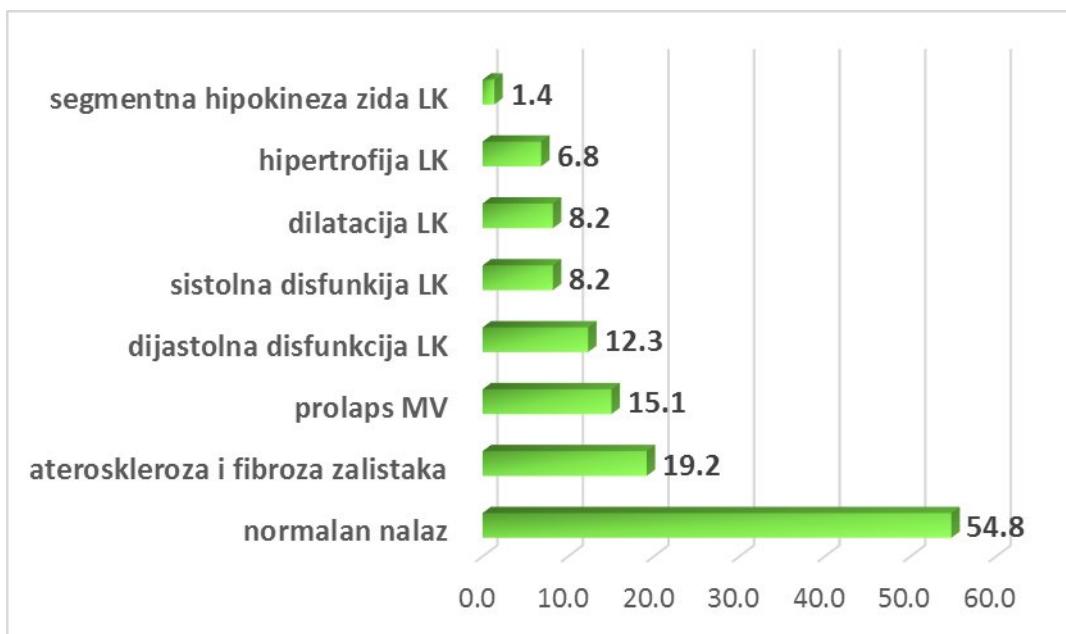
Znaci ishemije miokarda na EKG (negativni T talas i elevacija ST segmenta) bili su nešto češći kod MD1 bolesnika sa MetS u odnosu na bolesnike bez MetS (21,4% prema 18,4%,  $p>0,05$ ).

Nalazi ehokardiografije prikazani su na Grafikonu 7. Prosječna vrijednost ejekcione frakcije u ispitivanoj grupi MD1 bolesnika iznosila je  $61,1 \pm 7,2\%$ . Šest (8,2%) bolesnika je imalo sistolnu disfunkciju. Poremećenu relaksaciju LK, odnosno dijastolnu disfunkciju, je imalo devet (12,3%) MD1 bolesnika. Znaci fibroze srčanih zalistaka su registrovani kod 14 (19,2%) MD1 bolesnika, i to u vidu skleroze trolisne valvule (9,6%), mitralne valvule (8,2%) i aortne valvule (5,5%).

Nije bilo razlike u ejekcionoj frakciji kod MD1 bolesnika sa MetS i bez MetS ( $p>0,05$ ). Sistolna disfunkcija je bila slično zastupljena kod MD1 bolesnika sa MetS i bez MetS (7,7% prema 8,5%;  $p>0,05$ ). S duge strane, sistolnu disfunkciju su značajno češće imali hipertenzivni MD1 bolesnici u odnosu na one sa normalnim ili niskim pritiskom (22,2% prema 3,6%;  $p<0,05$ ). Sistolna disfunkcija nije bila značajno povezana sa ostalim komponentama sindroma ( $p>0,05$ ). Analizirali smo uticaj starosti bolesnika i hipertenzije na prisustvo sistolne disfunkcije pomoću linearne regresione analize. Dobijeni model je

pokazao statističku značajnost (prilagođeno  $R^2=0,08$ ,  $p<0,05$ ), a hipertenzija je bila nezavisan prediktor sistolne disfunkcije lijeve komore ( $\beta=0,24$ ,  $p<0,05$ ).

**Grafikon 7.** Nalaz ehokardiografije kod bolesnika sa MD1 (n=73)



rezultati su prikazani kao procenat MD1 bolesnika sa određenim poremećajem  
LK-ljeva komora, MV-mitralna valvula,

Dijastolna disfunkcija LK je bila češća kod MD1 bolesnika sa MetS (15,4%) u odnosu na one bez MetS (8,5%), ali razlika nije dostigla statističku značajnost ( $p>0,05$ ). Prisustvo dijastolne disfunkcije nije bilo značajno povezano ni sa pojedinačnim komponentama MetS ( $p>0,05$ ).

Fibroza srčanih zalistaka bila je češća kod MD1 bolesnika sa MetS u odnosu na one bez MetS (28,6% prema 12,2%), što pokazuje tendenciju statističke značajnosti ( $p=0,07$ ). Međutim, fibroza zalistaka je bila značajno češća kod hipertenzivnih MD1 bolesnika u odnosu na normotenzivne bolesnike (44,4% prema 10,2%;  $p<0,01$ ). Isto tako, fibroza zalistaka je bila značajno češća kod MD1 bolesnika sa hiperglikemijom u odnosu na one sa normalnim vrijednostima šećera (62,5% prema 13,0%;  $p<0,01$ ). MD1 bolesnici sa povиšenim trigliceridima su češće imali fibrozu zalistaka (24,5%) u odnosu na one sa

normalnim vrijednostima triglicerida (7,1%), a razlika je bila na granici statističke značajnosti ( $p=0,06$ ). Fibrozne promjene na srcu MD1 bolesnika nisu značajno korelisale sa centralnom gojaznošću i niskim HDL holesterolom ( $p>0,05$ ). Analizirali smo uticaj različitih faktora (starosti bolesnika, hipertenzije i hiperglikemije) na aterosklerotske i fibrozne promjene srčanih zalistaka pomoću linearne regresione analize. Dobijeni model je pokazao statističku značajnost (prilagođeno  $R^2=0,27$ ,  $p<0,01$ ), a hipertenzija i hiperglikemija su bili nezavisni prediktori navedenih promjena ( $\beta=0,28$  i  $\beta=0,33$ ,  $p<0,01$ ) (Tabela 13).

**Tabela 13.** Multipla linearna regresiona analiza – zavisna varijabla aterosklerotske i fibrozne promene srčanih zalistaka (n=77)

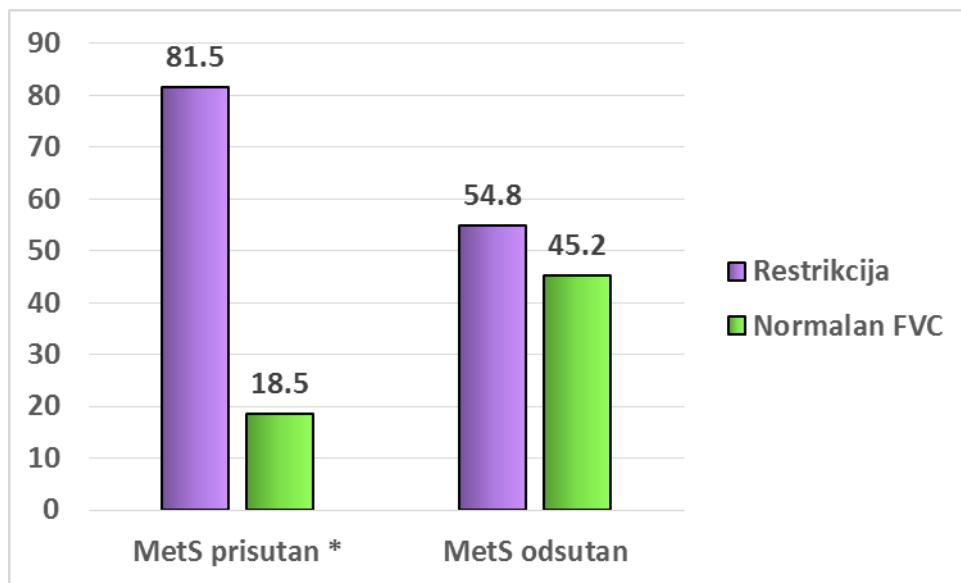
Nezavisna varijabla	Standardizovano $\beta$	p
Starost	0,20	0,06
Hipertenzija	0,28	0,007
Hiperglikemija	0,33	0,001
$R^2$ prilagođeno	0,26	0,00

#### • POREMEĆAJI PLUĆNE FUNKCIJE

Spirometrija je urađena u trenutku ispitivanja kod 69 bolesnika. Spirometrijska restrikcija je dijagnostikovana kod 65,2% testiranih bolesnika. Prosječna vrijednost FVC iznosila je  $82,5 \pm 21,2\%$ .

Spirometrijska restrikcija je bila značajno češća kod bolesnika sa MetS u odnosu na one bez MetS (81,5% prema 54,8%;  $p<0,05$ ) (Grafikon 8). Isto tako, MD1 bolesnici sa MetS su imali značajno niže prosječne vrijednosti FVC ( $71,7 \pm 22,0\%$ ), u odnosu na bolesnike bez MetS ( $90,0 \pm 17,1\%$ ;  $p<0,01$ ). Plućna restrikcija je bila češća i kod MD1 bolesnika sa centralnom gojaznošću u odnosu na one sa normalnim obimom struka (73,3% prema 50,0%) i ova razlika je bila na granici statističke značajnosti ( $p=0,05$ ).

**Grafikon 8.** Učestalost spiometrijske restrikcije kod MD1 bolesnika sa i bez MetS (n=69)



rezultati su prikazani kao procenat MD1 bolesnika sa i bez spiometrijske restrikcije

\*  $p < 0,05$

Analizirali smo uticaj različitih faktora (kao što su: pol, starost, MIRS, prisustvo MetS, centralna gojaznost) na prisustvo spiometrijske restrikcije pomoću linearne regresione analize (stopenasti model). Samo je centralna gojaznost bila u korelaciji sa stepenom spiometrijske restrikcije kod ispitivanih MD1 bolesnika (Tabela 14).

**Tabela 14.** Multipla linearana regresiona analiza (stopenasti model) – zavisna varijabla restriktivni poremećaj plućne funkcije (n=77)

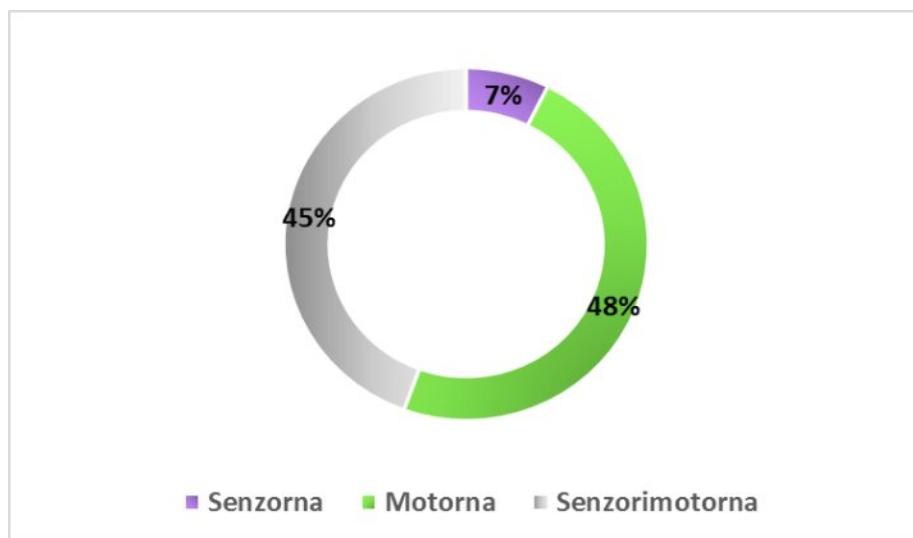
Nezavisna varijabla	Standardizovano $\beta$	p
Centralna gojaznost	-0,27	0,02
$R^2$ prilagođeno	0,06	0,02

isključene varijable: pol, starost, MIRS, MetS

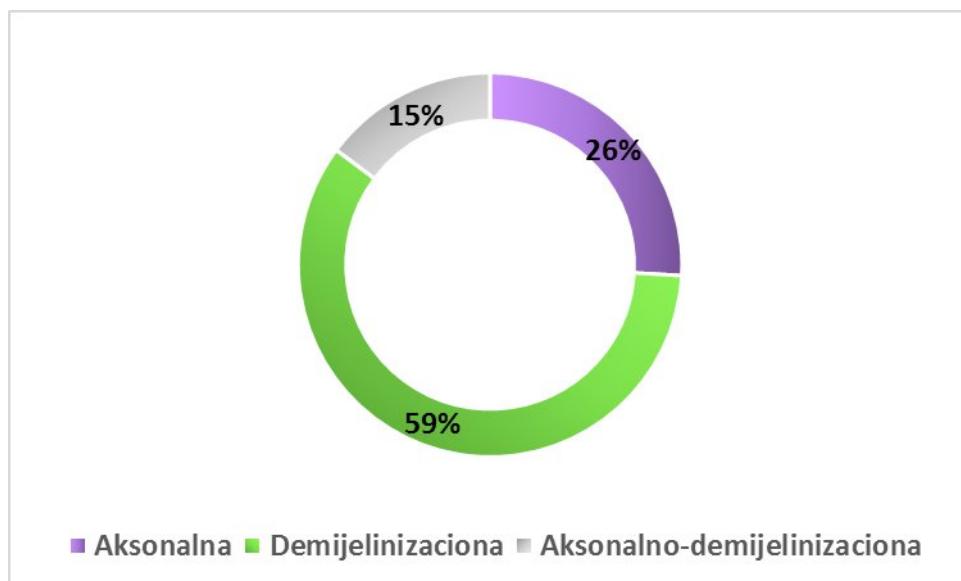
## • PERIFERNA NEUROPATIJA

Periferna neuropatija je registrovana EMNG pregledom kod 36,0% od 75 pregledanih bolesnika. Zahvaćenost motornih vlakana je imalo 92,5% bolesnika sa neuropatijom (Grafikon 9), a znači demijelinizacije su bili prisutni kod 74,1% bolesnika (Grafikon 10).

**Grafikon 9.** Podjela neuropatije prema tipu zahvaćenih nervnih vlakana (n=27)



**Grafikon 10.** Podjela neuropatije prema zahvaćenosti komponente perifernog nerva (n=27)



Polineuropatija je bila nešto češća kod MD1 bolesnika sa MetS u odnosu na one bez MetS (42,9% prema 31,9%), bez značajnosti razlike ( $p>0,05$ ). Takođe, polineuropatija nije bila značajno povezana ni sa jednom od pet komponenti MetS ( $p>0,05$ ).

- **OFTALMOŠKI NALAZ**

Zamućenje očnog sočiva je dijagnostikovano od strane oftalmologa kod 68 (88,3%) MD1 bolesnika. Katarakta je bila prisutna kod svih MD1 bolesnika sa MetS i kod 81,6% bolesnika bez MetS, što je bila značajna razlika ( $p<0,01$ ). Isto tako, MD1 bolesnici sa niskim HDL holesterolom su značajno češće imali kataraktu u odnosu na one sa normalnim HDL (97% prema 81,8%;  $p<0,05$ ). U studiji je analiziran uticaj različitih faktora (pol, starost, MIRS, prisustvo MetS, nizak HDL) na prisustvo katarakte pomoću linearne regresione analize. Dobijeni model je pokazao statističku značajnost (prilagođeno  $R^2=0,14$ ,  $p<0,01$ ), ali je samo starost bolesnika bila nezavisan prediktor prisustva katarakte ( $\beta=0,28$ ,  $p<0,05$ ).

Nalaz očnog dna je bio dostupan za 69 bolesnika. Aterosklerotske promjene na očnom dnu opservirane su kod 22 (32,4%) ispitanika. Ateroskleroza očnog dna bila je podjednako česta kod MD1 bolesnika sa MetS i bez MetS ( $p>0,05$ ). Ipak, aterosklerotske promjene očnog dna su bile značajno češće kod MD1 bolesnika sa hipertrigliceridemijom u odnosu na pacijente sa normalnim trigliceridima (42,9% prema 15,4%;  $p<0,05$ ). Pored toga, ateroskleroza je bila češća kod MD1 bolesnika sa abdominalnom gojaznošću u odnosu na one sa normalnim obimom struka (40,0% prema 17,4%), što je bilo na granici značajnosti ( $p=0,06$ ). Ateroskleroza očnog dna MD1 bolesnika nije bila značajno povezana sa ostalim komponentama MetS ( $p>0,05$ ). Analiziran je i uticaj različitih faktora (starost na početku bolesti, hipertrigliceridemija, visceralna gojaznost) na prisustvo ateroskleroze na očnom dnu pomoću linearne regresione analize. Dobijeni model je pokazao graničnu statističku značajnost (prilagođeno  $R^2=0,07$ ,  $p=0,05$ ), a hipertrigliceridemija je bila nezavisan prediktor prisustva ateroskleroze ( $\beta=0,25$ ,  $p<0,05$ ).

- **OSTALI POREMEĆAJI**

Hipotireozu su imala 4 (5,2%) bolesnika, a hipertireozu 6 (7,8%) bolesnika. Hipotireoza nisu bile značajno povezane sa MetS kod ispitivanih MD1 bolesnika ( $p>0,05$ ).

Ultrazvučni pregled abdomena je urađen kod 65 bolesnika. Holelitijaza je registrovana kod 15,4%, a nefrolitijaza kod 13,8% bolesnika. Holelitijaza nije bila značajno povezana sa prisustvom MetS kod MD1 bolesnika ( $p>0,05$ ). Međutim, holelitijaza je bila češća kod MD1 bolesnika sa povećanim obimom struka u odnosu na bolesnike sa normalnim obimom struka (22,0% prema 4,2%), što je bilo na granici statističke značajnosti ( $p=0,06$ ). Nefrolitijaza nije bila u značajnoj vezi ni sa MetS niti sa njegovim komponentama ( $p>0,05$ ).

#### **4.6. Analiza uticaja MetS na ultrazvučne nalaze krvnih sudova glave i vrata kod bolesnika sa MD1**

- **UZ KRVNIH SUDOVA VRATA**

Prosječne vrijednosti brzina protoka i debljine intimo-medijalnog kompleksa *a. carotis internae* (ACI) prikazani su u Tabeli 15. Strukturne promjene na karotidnim arterijama su uočene samo kod četiri (6,1%) MD1 bolesnika. Jedna bolesnica je imala suženje desne ACI od 40% i lijeve ACI od 30% i imala je MetS, druga suženje desne ACI od 40% i lijeve ACI od 35% uz MetS, dok je jedan bolesnik imao bilateralno suženje na bifurkaciji od 30% uz suženje lijeve ACI od 50%, ali bez znakova MetS. Kod jednog bolesnika je zapažena unilateralna angulacija unutrašnje i spoljašnje karotidne arterije.

**Tabela 15.** Kolor-dupleks sken *a. carotis internae* kod bolesnika sa MD1 (n=66)

Nalaz	Srednja vrijednost	SD
ACI desno		
maksimalna brzina	86,2	23,0
minimalna brzina	27,1	7,7
IMC maksimalno	0,9	0,3
IMC minimalno	0,6	0,2
ACI lijevo		
maksimalna brzina	87,0	25,8
minimalna brzina	29,3	10,5
IMC maksimalno	0,9	0,2
IMC minimalno	0,7	0,2

*ACI – a. carotis interna; IMC – intima-medija kompleks; SD – standardna devijacija  
brzina je predstavljena u cm/s, a IMC u mm*

Nalazi na karotidnim arterijama se nisu značajno razlikovali kod MD1 bolesnika sa i bez MetS ( $p>0,05$ ) (Tabela 16). Dalje smo analizirali uticaj pojedinačnih komponenti MetS na stanje na karotidnim arterijama. Bolesnici sa centralnom gojaznošću su imali značajno niže minimalne brzine protoka u lijevoj ACI u odnosu na one sa normalnim obimom struka ( $27,1 \pm 8,6$  prema  $33,6 \pm 12,8$  cm/s;  $p<0,05$ ). Hipertenzivni MD1 bolesnici su imali značajno niže maksimalne brzine protoka u lijevoj ACI u odnosu na ispitanike sa normalnim pritiskom ( $73,5 \pm 19,7$  prema  $91,0 \pm 26,1$  cm/s;  $p<0,05$ ). Pored toga, ispitanici sa visokim krvnim pritiskom su imali značajno deblji IMC lijeve ACI u odnosu na one sa normalnim pritiskom ( $1,0 \pm 0,2$  u odnosu na  $0,8 \pm 0,2$ ;  $p<0,01$ ).

**Tabela 16.** Kolor-dupleks sken *a. carotis internae* kod MD1 bolesnika sa (n=28) i bez MetS (n=49)

Nalaz	MetS	Srednja	SD
		Vrijednost	
maksimalna brzina u ACI desno	odsutan	88.9	26.0
	prisutan	82.0	17.1
minimalna brzina u ACI desno	odsutan	26.7	7.1
	prisutan	27.8	8.7
maksimalna brzina u ACI levo	odsutan	91.3	26.3
	prisutan	80.6	23.9
minimalna brzina u ACI levo	odsutan	30.5	12.0
	prisutan	27.4	7.5
IMC maksimalno desno	odsutan	0.6	0.2
	prisutan	0.7	0.2
IMC minimalno desno	odsutan	0.9	0.2
	prisutan	1.0	0.3
IMC maksimalno levo	odsutan	0.6	0.2
	prisutan	0.7	0.1
IMC minimalno levo	odsutan	0.8	0.2
	prisutan	0.9	0.2

ACI – *a. carotis interna*; IMC – *intima-medija kompleks*; SD – standardna devijacija

brzina je predstavljena u cm/s, a IMC u mm;

Između MD1 bolesnika sa i bez MetS nije registrovana značajna razlika ni u jednom analiziranom parametru ( $p>0,05$ )

#### • UZ KRVNIH SUDOVA GLAVE

Od 66 MD1 bolesnika kod kojih je rađen TCD, njih 17 (25,8%) je imalo smanjenu transparenciju ili potpunu netransparentnost temporalnog prozora, pa rezultati nisu bili dostupni za svaku arteriju za sve bolesnike. Nalazi transkranijalnog doplera prikazani su u Tabeli 17. Što se tiče strukturnih promjena intrakranijalnih arterija, oni su zapaženi kod devet (13,6%) MD1 ispitanika: pet bolesnika je imalo unilateralnu hipoplaziju *a. vertebralis*, jedan bolesnik je imao hipoplaziju bazilarne arterije, jedan hipoplaziju, drugi stenozu *a. cerebri posterior*, a jedan hipoplaziju *a. cerebri anterior*.

**Tabela 17.** Nalazi transkranijalnog doplera kod bolesnika sa MD1

Arterija	Broj testiranih	Srednja vrijednost	SD
ACM desno			
brzina	48	55,4	14,5
pulsatilnost	48	0,8	0,2
ACM lijevo			
brzina	46	55,2	12,9
pulsatilnost	46	0,8	0,2
ACA desno			
brzina	44	40,8	8,6
pulsatilnost	44	0,8	0,2
ACA lijevo			
brzina	44	40,4	9,7
pulsatilnost	44	0,8	0,1
ACP desno			
brzina	43	32,1	6,4
pulsatilnost	43	0,8	0,2
ACP lijevo			
brzina	46	32,8	11,0
pulsatilnost	46	0,8	0,2
AB			
brzina	59	32,5	9,2
pulsatilnost	59	0,8	0,2
AV desno			
brzina	60	27,8	8,3
pulsatilnost	60	0,8	0,2
AV lijevo			
brzina	60	29,6	8,0
pulsatilnost	60	0,8	0,2

SD – standardna devijacija; ACM-arteria cerebri media; ACA-arteria cerebri anterior;

ACP-arteria cerebri posterior; AB-arteria basilaris; AV-arteria vertebralis

brzina je predstavljena u cm/s

Nije uočena statistički značajna povezanost MetS, niti njegovih komponenti, sa indeksima pulsatilnosti kranijalnih arterija ( $p < 0,05$ ). Bolesnici sa MetS su imali značajno

niže brzine protoka kroz *a. basilaris* ( $28,4 \pm 9,2$  prema  $38,3 \pm 8,2$  m/s;  $p<0,01$ ) i desnu *a. vertebralis* u odnosu na ispitanike bez prisustva MetS ( $24,9 \pm 10,0$  prema  $29,8 \pm 6,3$ ;  $p<0,05$ ). Ovo se može objasniti činjenicom da su bolesnici sa MetS značajno češće imali sistolnu disfunkciju. Dalja analiza je pokazala da MD1 bolesnici sa sistolnom disfunkcijom lijeve komore zaista imaju značajno niže brzine protoka kroz *a. basilaris* i obe *a. vertebralis* ( $p<0,05$ ). Bolesnici sa centralnom gojaznošću su imali značajno niže brzine protoka u ACP desno ( $30,2 \pm 4,9$  prema  $35,1 \pm 7,3$  m/s;  $p<0,05$ ) i lijevo ( $30,1 \pm 6,3$  prema  $36,7 \pm 14,8$  m/s;  $p<0,05$ ), kao i u AB ( $29,9 \pm 8,8$  prema  $36,8 \pm 8,5$ ;  $p<0,01$ ) u odnosu na bolesnike sa normalnim obimom struka. Bolesnici sa hiperglikemijom su imali značajno niže brzine u AB ( $20,0 \pm 9,9$  prema  $33,9 \pm 8,1$ ;  $p<0,01$ ), kao i u desnoj AV ( $17,5 \pm 8,9$  prema  $28,9 \pm 7,5$ ;  $p<0,01$ ) i lijevoj AV ( $20,2 \pm 10,8$  prema  $30,6 \pm 7,0$ ;  $p<0,01$ ) u odnosu na one koji su imali normalne vrijednosti glikemije. Kod bolesnika sa niskim HDL, brzina protoka u AB je bila statistički značajno niža u odnosu na brzinu protoka kod onih sa normalnim HDL ( $29,5 \pm 10,4$  m/s, prema  $34,8 \pm 7,5$  m/s;  $p<0,05$ ).

**Tabela 18.** Uticaj različitih faktora na brzinu protoka u *a. basilaris* (n=59)

Ispitivani faktori	Standardizovano B	P
Pol	0,34	0,00
Starost	-0,40	0,00
MIRS	-0,04	0,68
MetS	0,09	0,60
centralna gojaznost	-0,28	0,02
hiperglikemija	-0,32	0,005
nizak HDL	-0,21	0,12
$R^2$ prilagođeno	0,46	0,00

U ovoj studiji je, pomoću linearne regresione analize, analiziran i uticaj različitih faktora (pol, starost, MIRS, prisustvo MetS, centralna gojaznost, hiperglikemija, nizak HDL) na brzinu protoka kroz AB. Dobijeni model je pokazao statističku značajnost

ženskog pola, starosti, centralne gojaznosti i hiperglikemije na brzinu protoka kroz AB (prilagođeno  $R^2=0,46$ ,  $p<0,01$ ), Tabela 18.

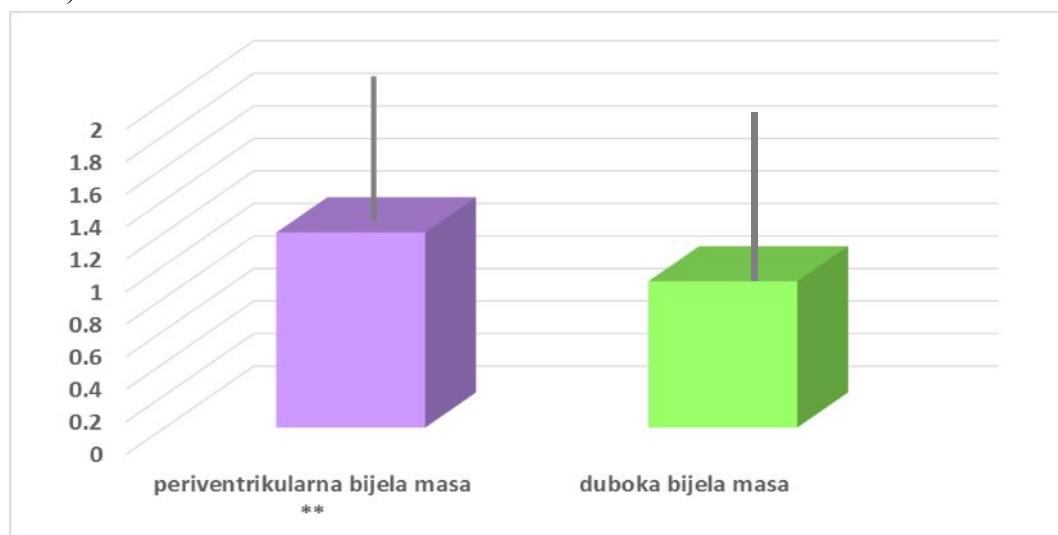
#### **4.7. Analiza uticaja MetS na strukturne i funkcionalne promjene centralnog nervnog sistema kod bolesnika sa MD1**

- HIPERINTENZNE LEZIJE BIJELE MASE**

Hiperintenzne lezije bijele mase (HLBM) su registrovane kod 84% MD1 bolesnika. Znaci teritorijalnog infarkta mozga uočeni su samo kod jedne (2,0%) pacijentkinje od 51 bolesnika snimljenog pomoću MR.

Ispitivani MD1 bolesnici su značajno češće imali HLBM u periventrikularnoj u odnosu na duboku bijelu masu. Naime, opterećenje HLBM mjereno pomoću *Fazekas-eve* skale pokazalo je skor  $1,2 \pm 0,6$  (na skali 0 do 3) za periventrikularnu bijelu masu i  $0,9 \pm 0,7$  (na skali 0 do 3) za duboku bijelu masu ( $p<0,01$ ). Rezultati su prikazani na Grafikonu 11.

**Grafikon 11.** Opterećenje HLBM mjereno pomoću *Fazekas-eve* skale kod bolesnika sa MD1 (n=51)



\*\*  $p<0,01$

MD1 bolesnici sa MetS su imali značajno veće opterećenje lezijama u dubokoj bijeloj masi u poređenju sa onima bez MetS ( $1,2 \pm 0,7$  prema  $0,7 \pm 0,6$ ;  $p<0,05$ ), dok navedena korelacija nije postojala za periventrikularnu bijelu masu ( $p>0,05$ ). Međutim, hipertenzivni MD1 bolesnici su imali značajno veći periventrikularni skor ( $1,5 \pm 0,7$  prema  $1,1 \pm 0,6$ ;  $p<0,05$ ) i skor za duboku bijelu masu ( $1,4 \pm 0,8$  prema  $0,8 \pm 0,6$ ;  $p<0,05$ ) u odnosu na bolesnike sa normalnim pritiskom. HLBMs nisu bile značajno povezane sa ostalim komponentama MetS. Analiziran je uticaj različitih faktora (pol, starost, MIRS, prisustvo MetS, hipertenzija) na skor u dubokoj bijeloj masi pomoću linearne regresione analize. Dobijeni model je pokazao statističku značajnost (prilagođeno  $R^2=0,25$ ,  $p<0,01$ ), ali je jedino starost bolesnika bila nezavisan prediktor opterećenja hiperintenznim lezijama u dubokoj bijeloj masi ( $\beta=0,40$ ,  $p<0,01$ ). Analiziran je uticaj starosti i hipertenzije na opterećenje hiperintenznim lezijama u periventrikularnoj bijeloj masi (prilagođeno  $R^2=0,12$ ,  $p<0,05$ ). Starost je bila značajan prediktor opterećenja HLBMs ( $\beta=0,28$ ,  $p<0,05$ ), dok se hipertenzija nije pokazala kao značajan prediktor ( $\beta=0,19$ ,  $p>0,05$ ).

Prema ARWMC skali, najveće opterećenje HLBMs zapaženo je u predjelu temporalnog i frontalnog režnja (Tabela 19).

Nijedan ARWMC skor se nije statistički značajno razlikovao kod bolesnika sa i bez MetS ( $p>0,05$ ). Ipak, bolesnici sa hipertenzijom su imali značajno veće opterećenje HLBMs u parijeto-okcipitalnoj regiji desno ( $0,8 \pm 1,0$  prema  $0,3 \pm 0,6$ ;  $p<0,05$ ) u odnosu na one sa normalnim pritiskom, ali prema regresionoj analizi u koju je bila uključena hipertenzija i starost, nijedan od ovih faktora nije bio nezavisan prediktor HLBMs (prilagođeno  $R^2=0,12$ ,  $p<0,05$ ). MD1 pacijenti sa hiperglikemijom su imali značajno veće opterećenje HLBMs frontalno desno ( $1,2 \pm 0,5$  prema  $0,6 \pm 0,7$ ;  $p<0,05$ ) u odnosu na ispitanike sa normalnom glikemijom. Prema linearnej regresionoj analizi u koju je bila uključena hiperglikemija i starost, starost bolesnika je bila nezavisan prediktor HLBMs ( $\beta=0,34$ ,  $p<0,05$ ), a model je bio statistički značajan (prilagođeno  $R^2=0,16$ ,  $p<0,01$ ). Nije bilo značajne povezanosti drugih komponenti MetS sa HLBMs mjereno ARWMC skorom ( $p>0,05$ ).

**Tabela 19.** Opterećenje HLB M mjereno pomoću ARWMC skale kod bolesnika sa MD1 (n=51)

Regija mozga	Srednja vrijednost	SD
Frontalno desno	0,6	0,7
Frontalno lijevo	0,7	0,7
Parijeto-okcipitalno desno	0,4	0,7
Parijeto-okcipitalno lijevo	0,4	0,7
Temporalno desno	0,8	1,0
Temporalno lijevo	0,8	1,0
Bazalne ganglike desno	0,1	0,3
Bazalne ganglike lijevo	0,03	0,2
Infratentorijalno desno	0,4	0,5
Infratentorijalno lijevo	0,3	0,5
Ukupan skor	4,5	3,9

*metodološki detalji su opisani u poglavlju Materijal i metode*

#### • KOGNITIVNO POSTIGNUĆE

Rezultati na neuropsihološkim testovima prikazani su u Tabeli 20. Najlošiji rezultati su zapaženi na testu precrtavanja ROCF, što je mjera vizuokonstruktornih sposobnosti u dvije dimenzije (82,6% bolesnika ispod norme). Dvije trećine bolesnika je imalo loše postignuće na WCST koji je mjera egzekutivnih funkcija.

**Tabela 20.** Rezultati na neuropsihološkim testovima kod bolesnika sa MD1 (n=63)

Test	Srednja vrijednost	SD	% bolesnika sa patološkim nalazom
RSPM	26,1	12,1	54,0
MMSE	25,7	3,4	17,2
ACE-R	82,0	10,0	50,0
RAVLT – neposredno	46,6	10,3	27,0
RAVLT – prepoznavanje	12,6	2,8	38,1
VITI – Kocka mozaik	5,7	2,6	44,1
ROCF – precrtavanje	23,1	7,0	82,6
ROCF – prisjećanje	13,1	6,0	46,0
VITI – Šifra	7,6	2,9	18,0
TMT-A	57,7	27,7	37,1
TMT-B	145,3	69,8	54,1
WCST – kategorije	3,0	2,3	64,9
WCST – perseveracije	27,3	21,0	47,3
FF	26,4	8,6	23,0
KF	16,7	4,5	12,9
BNT	49,3	6,3	53,1

postignuće ispod norme je definisano kao rezultat ispod 25 percentila za RSPM, manje od 24 poena za MMSE, manje od 82 poena za ACE-R, skalirani skor manji od 6 za testove iz VITI baterije, manje od 21 poen za FF, a za ostale testove skor za 1SD ispod norme  
 (vidjeti detalje u poglavljju Materijal i metode)

Poređenje rezultata neuropsiholoških testova kod bolesnika sa i bez MetS dato je u Tabeli 21.

**Tabela 21.** Rezultati neuropsihološkog testiranja bolesnika sa MetS (n=23) i bez MetS (n=40)

Test		MetS	Srednja vrijednost	SD
RSPM **	odsutan	29.6	11.9	
	prisutan	19.3	9.2	
MMSE	odsutan	26.1	3.0	
	prisutan	25.0	4.0	
ACE-R	odsutan	83.3	9.6	
	prisutan	79.5	10.5	
RAVLT – neposredno **	odsutan	49.5	7.7	
	prisutan	41.7	12.3	
RAVLT – prepoznavanje *	odsutan	13.1	2.6	
	prisutan	11.6	3.1	
VITI – Kocka mozaik	odsutan	5.9	2.5	
	prisutan	5.2	2.8	
ROCF – neposredno	odsutan	24.2	6.1	
	prisutan	21.2	8.1	
ROCF – prisjećanje **	odsutan	14.6	5.7	
	prisutan	10.4	5.6	
VITI – Šifra	odsutan	8.0	3.3	
	prisutan	6.9	1.8	
TMT-A **	odsutan	50.1	20.6	
	prisutan	71.9	33.7	
TMT-B	odsutan	138.8	65.5	
	prisutan	159.8	78.8	
FF	odsutan	26.7	9.2	
	prisutan	25.7	7.5	
KF **	odsutan	18.0	4.5	
	prisutan	14.4	3.5	
WSCT- kategorije	odsutan	2.7	2.3	
	prisutan	3.5	2.2	
WCST – perseveracije	odsutan	25.3	20.7	
	prisutan	31.3	21.9	
BNT *	odsutan	50.6	5.5	
	prisutan	46.7	7.1	

\*\*  $p<0,01$ , \*  $p<0,05$

Bolesnici sa centralnom gojaznošću su imali značajno lošiji skor na testu KF koji mjeri jezičke funkcije ( $15,7 \pm 3,9$  prema  $18,1 \pm 4,9$ ;  $p<0,05$ ) u odnosu na ispitanike sa normalnim obimom struka. MD1 pacijenti sa hipertenzijom su bili značajno lošiji na testu TMT-B ( $184,5 \pm 107,7$  prema  $136,6 \pm 56,4$ ;  $p<0,05$ ) i testu KF ( $13,8 \pm 4,2$  prema  $17,5 \pm 4,3$ ;  $p<0,01$ ) u odnosu na one sa normalnim pritiskom. Bolesnici sa hipertrigliceridemijom su imali lošije postignuće na testu TMT-A u odnosu na bolesnike sa normalnim vrijednostima triglicerida, što je isto tako bila statistički značajna razlika ( $63,4 \pm 29,8$  prema  $47,2 \pm 19,9$ ;  $p<0,05$ ). Kod MD1 ispitanika sa niskim HDL holesterolom skor na RPSM, kojim se mjeri opšte intelektualno postignuće, bio je značajno bolji u odnosu na bolesnike sa normalnim HDL ( $21,3 \pm 9,4$  u odnosu na  $29,0 \pm 12,7$ ;  $p<0,05$ ). Ostali metabolički poremećaji nisu pokazali značajnu povezanost sa kognitivnim postignućem ispitivanih MD1 bolesnika.

Ispitivan je i uticaj različitih sociodemografskih i kliničkih karakteristika MD1 bolesnika (pol, starost, MIRS, prisustvo MetS) na njihovo kognitivno postignuće pomoću regresione analize. Prediktori lošijeg skora na RSPM testu su bili veći stepen mišićne slabosti prema MIRS ( $\beta=-0,31$ ,  $p<0,05$ ) i prisustvo MetS ( $\beta=-0,29$ ,  $p<0,01$ ). Prediktor lošijeg neposrednog upamćivanja na RAVLT bila je starost ( $\beta=-0,41$ ,  $p<0,01$ ), a značaj MetS je bio graničan ( $\beta=-0,24$ ,  $p=0,06$ ), dok je prediktor lošijeg odloženog prepoznavanja bila samo starost ( $\beta=-0,32$ ,  $p<0,05$ ). Prediktori lošijeg prisjećanja na ROCF testu bili su veći stepen slabosti prema MIRS ( $\beta=-0,35$ ,  $p<0,05$ ) i starost ( $\beta=-0,29$ ,  $p<0,05$ ). Rezultat na TMT-A bio je u vezi sa starošću bolesnika ( $\beta=0,44$ ,  $p<0,01$ ) i prisustvom MetS ( $\beta=0,30$ ,  $p<0,05$ ). MetS je bio značajan prediktor KF ( $\beta=-0,28$ ,  $p<0,05$ ), dok je prediktor postignuća na BNT bila starost ( $\beta=-0,48$ ,  $p<0,01$ ).

#### • BIHEVIORALNO TESTIRANJE

Rezultati bihevioralnog testiranja prikazani su u Tabeli 22. Značajna depresivnost registrovana je kod 14,9%, zamor kod 53,6% a prekomjerna dnevna pospanost kod 42,9% MD1 bolesnika.

**Tabela 22.** Rezultati bihevioralnog testiranja kod bolesnika sa MD1 (n=69)

Upitnik	Srednja vrijednost	SD	% bolesnika sa patološkim nalazom
HamD	11,0	6,6	14,9
FSS	35,5	15,0	53,6
DSS	6,4	3,4	42,9

*HamD - Hamilton-ova skala za procjenu depresije; FSS - Krupp-ova skala za težinu zamora (engl. Fatigue Severity Scale); DSS - skala dnevne pospanosti (engl. Daytime Sleepiness Scale); detalji o upitnicima dati su u poglavlju Materijal i metode*

Poređenje skorova na bihevioralnim testovima kod bolesnika sa MetS prikazano je u Tabeli 23.

**Tabela 23.** Rezultati bihevioralnog testiranja kod bolesnika sa (n=25) i bez MetS (n=44)

Test	MetS	Srednja vrijednost	SD
HamD *	odsutan	9.7	5.9
	prisutan	13.3	7.5
FSS	odsutan	32.9	14.9
	prisutan	40.0	14.2
DSS	odsutan	6.0	3.2
	prisutan	7.2	3.8

*HamD-Hamilton-ova skala za procjenu depresije; FSS- Krupp-ova skala za težinu zamora (engl. Fatigue Severity Scale); DSS- skala dnevne pospanosti (engl. Daytime Sleepiness Scale)*

Kada se analizira povezanost pojedinačnih komponenti MetS sa bihevioralnim testovima, zapaža se da su bolesnici sa hipotrigliceridemijom u odnosu na bolesnike sa normalnim trigliceridima bili depresivniji, odnosno imali statistički značajno viši skor na Ham-D skali ( $12,4 \pm 6,7$  prema  $8,7 \pm 6,0$ ;  $p<0,05$ ). U studiji je analiziran i uticaj različitih sociodemografskih i kliničkih karakteristika bolesnika (pol, starost, MIRS, prisustvo MetS) na HamD skor pomoću regresione analize (prilagođeno  $R^2=0,15$ ,  $p<0,01$ ). Značajan prediktor višeg skora bila je starost bolesnika ( $\beta=0,31$ ,  $p<0,05$ ). Drugim rečima, stariji bolesnici su imali veći stepen depresivnosti.

#### **4.8. Analiza uticaja MetS na kvalitet života oboljelih od MD1**

Rezultati na generičkom upitniku SF-36 su prikazani u Tabeli 24. MD1 bolesnici sa MetS su imali značajno lošiji kvalitet života, mјeren ukupnim, fizičkim i mentalnim kompozitnim skorovima SF-36 upitnika, u odnosu na bolesnike bez MetS ( $p<0,01$ ). Dalje je analiziran uticaj pojedinačnih komponenti MetS na ukupan SF-36 skor. Ukupni SF-36 skor je bio značajno niži kod MD1 bolesnika sa centralnom gojaznošću u odnosu na bolesnike sa normalnim obimom struka ( $46,1 \pm 22,6$  prema  $59,4 \pm 26,0$ ;  $p<0,05$ ). Takođe, ukupni SF-36 skor je bio značajno niži kod bolesnika sa hiperglikemijom u odnosu na one sa normalnim šećerom u krvi ( $32,3 \pm 17,6$  prema  $53,0 \pm 24,4$ ;  $p<0,05$ ).

Rezultati multiple linearne regresione analize su prikazani u Tabeli 25. Nezavisni prediktori lošijeg kvaliteta života MD1 bolesnika, mјerenog pomoću SF-36 upitnika, su bili starost bolesnika i zamor izražen preko FSS skale, dok su granični uticaj imali hiperglikemija i mišićna slabost izražena preko MIRS.

**Tabela 24.** Poređenje skorova na SF-36 upitniku kod bolesnika sa (n=24) i bez MetS (n=43)

Domeni	MetS	Srednja vrijednost	SD
PF *	odsutan	56.6	32.5
	prisutan	36.0	31.5
RP **	odsutan	41.3	38.9
	prisutan	13.5	38.3
BP	odsutan	69.0	29.4
	prisutan	57.5	31.1
GH	odsutan	44.9	23.6
	prisutan	34.6	18.1
VT **	odsutan	58.4	25.6
	prisutan	34.2	22.8
SF **	odsutan	74.1	27.1
	prisutan	54.2	27.7
RE	odsutan	44.2	41.6
	prisutan	29.2	44.3
MH **	odsutan	70.0	22.3
	prisutan	54.8	20.8
PCS **	odsutan	54.0	25.2
	prisutan	35.2	20.5
MCS **	odsutan	58.3	23.6
	prisutan	41.4	18.7
SF-36 **	odsutan	57.3	24.9
	prisutan	39.2	19.3

PF - fizičko funkcionisanje; RP - fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti; BP - tjelesni bol; GH - opšte zdravlje; VT - vitalnost; SF - socijalno funkcionisanje; RE - emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti; ME - mentalno zdravlje; PCS - fizički kompozitni skor; MCS - mentalni kompozitni skor

\*\* p<0,01, \* p<0,05

**Tabela 25.** Uticaj različitih sociodemografskih i kliničkih parametara na kvalitet života bolesnika sa MD1 (n=67) mjereno SF-36 upitnikom

Nezavisne varijable	Standardizovano $\beta$	p
pol	-0,07	0,39
starost	-0,28	0,002
MIRS	-0,16	0,07
MetS	0,005	0,96
centralna gojaznost	-0,14	0,13
hiperglikemija	-0,16	0,05
HDRS	-0,10	0,29
FSS	-0,42	0,00
prilagođeno $R^2=0,63$		

*linearna regresiona analiza, zavisna varijabla je SF-36 ukupni skor*

Rezultati na INQoL takođe pokazuju lošiji kvalitet života kod DM1 bolesnika sa MetS u odnosu na bolesnike bez MetS (Tabela 26). Analiziran je potom i uticaj pojedinačnih metaboličkih abnormalnosti na INQoL skor. Bolesnici sa centralnom gojaznošću su imali značajno lošiji INQoL ( $50,0 \pm 25,1$  prema  $36,7 \pm 26,4$ ;  $p<0,05$ ) u odnosu na bolesnike bez prisutne centralne gojaznosti.

Rezultati multiple linearne regresione analize prikazani su u Tabeli 27. Nezavisni prediktori lošijeg kvaliteta života MD1 bolesnika, mjereno pomoću INQoL upitnika, su bili starost bolesnika, mišićna slabost izražena preko MIRS i zamor izražen preko FSS skale.

**Tabela 26.** Poređenje skorova na INQoL upitniku kod bolesnika sa (n=24) i bez MetS (n=43)

Domeni	MetS	Srednja vrijednost	SD
Slabost **	odsutan	56.8	27.8
	prisutan	76.1	22.1
Miotonija	odsutan	53.9	29.7
	prisutan	67.8	29.1
Bol	odsutan	32.7	35.3
	prisutan	43.4	37.7
Zamor **	odsutan	43.2	35.2
	prisutan	70.8	27.7
Aktivnosti	odsutan	43.2	30.2
	prisutan	55.6	27.9
Nezavisnost **	odsutan	30.9	31.1
	prisutan	56.7	30.5
Socijalni odnosi	odsutan	16.3	21.2
	prisutan	21.8	18.2
Emocije *	odsutan	33.7	27.9
	prisutan	49.1	28.9
Tjelesna slika *	odsutan	44.8	33.1
	prisutan	63.4	27.4
INQoL skor **	odsutan	38.7	26.5
	prisutan	57.0	21.3

\*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$

**Tabela 27.** Uticaj različitih sociodemografskih i kliničkih parametara na kvalitet života bolesnika sa MD1 (n=67) mjereno INQoL upitnikom

Nezavisne varijable	Standardizovano $\beta$	p
pol	-0,01	0,91
starost	0,23	0,02
MIRS	0,22	0,02
MetS	0,04	0,69
centralna gojaznost	0,12	0,23
HDRS	0,16	0,14
FSS	0,41	0,00
prilagođeno $R^2 = 0,58$		

linearna regresiona analiza, zavisna varijabla je INQoL ukupni skor

#### 4.9. Sociodemografske i kliničke karakteristike MD2 bolesnika

U istraživanju je učestvovalo 47 MD2 bolesnika, prosječne starosti od  $51,9 \pm 11,1$  godina. Detaljni sociodemografski podaci MD2 bolesnika prikazani su u Tabeli 28.

**Tabela 28.** Osnovni sociodemografski podaci MD2 bolesnika (n=47)

Ispitivane karakteristike	MD2 bolesnici
Pol (% muškaraca)	31,9
Starost ( $\bar{x} \pm SD$ , godine)	$51,9 \pm 11,1$
Obrazovanje ( $\bar{x} \pm SD$ , godine)	$11,3 \pm 3,1$
Zanimanje (% bolesnika)	
fizički posao	38,3
intelektualni posao	21,3
nezaposlen/-a	6,4
penzioner/-ka	34,0
Bračni status (% bolesnika)	
oženjen/udata	80,9
neoženjen/neudata	6,4
razveden/-a	6,4
udovac/udovica	6,4

$\bar{x}$  - srednja vrijednost; SD - standardna devijacija

Kod većine MD2 bolesnika prve tegobe su se javile u četvrtoj deceniji života ( $37,2 \pm 11,1$  godina), a bolest je do momenta uključenja u istraživanje trajala u prosjeku  $15 \pm 13,7$  godina. Ubjedljivo najčešća prva tegoba kod većine MD2 bolesnika bila je slabost mišića nogu (46,8%), a zatim su se sa jednakom učestalošću od 12,8%javljali miotonija mišića šaka i nogu, te bol u nogama. Bol u leđima kao prvi simptom bolesti je bio prisutan kod 4,3%, a zamor kod 6,4% bolesnika. Jedna bolesnica je bila bez tegoba, a jedna je imala samo kataraktu. Kliničke karakteristike MD2 bolesnika prikazane su u Tabeli 29.

**Tabela 29.** Osnovni klinički podaci MD2 bolesnika (n=47)

Ispitivane karakteristike	MD2 bolesnici
Starost na početku bolesti ( $\bar{x} \pm SD$ , godine)	$37,2 \pm 11,1$
Prvi simptom bolesti (%)	
slabost mišića nogu	46,8
miotonija mišića nogu	12,8
bol u nogama	12,8
miotonija mišića šaka	12,8
zamor	6,4
bol u leđima	4,3
katarakta	2,1
Trajanje bolesti ( $\bar{x} \pm SD$ , godine)	$15,0 \pm 13,7$
Stepen mišićne slabosti prema MRC skali	
ruke proksimalno	$4,3 \pm 0,6$
ruke distalno	$4,4 \pm 0,7$
noge proksimalno	$3,9 \pm 0,7$
noge distalno	$4,5 \pm 0,7$
ukupno	$17,0 \pm 2,1$
EMG nalaz (%)	
miotonija	92,9
miopatija	92,9

$\bar{x}$  - srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; MRC – Skala za procjenu mišićne slabosti (engl. Medical Research Council); EMG – elektromiografija;

#### 4.10. Analiza prisustva MetS kod MD2 bolesnika

Ispitivani MD2 bolesnici i kontrole su bili slične starosti ( $51,9 \pm 11,1$  godina prema  $50,5 \pm 11,1$  godina;  $p>0,05$ ). U obe grupe je bilo po 31,9% muškaraca ( $p>0,05$ ).

Metabolički i hemodinamski parametri, koji su komponente MetS, kod ispitanice i kontrolne grupe prikazani su u Tabeli 30. Procenat bolesnika sa određenom komponentom MetS dat je na Grafikonu 12.

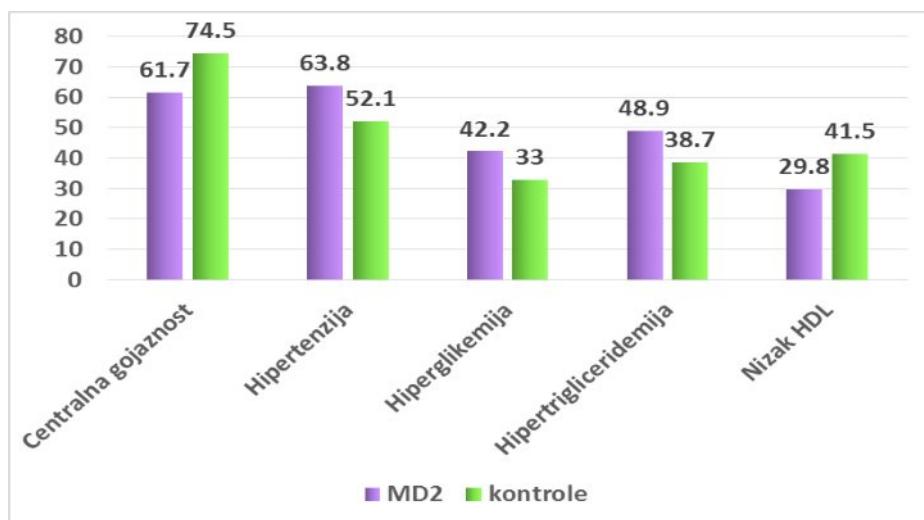
**Tabela 30.** Ispitivani metabolički i hemodinamski parametri kod MD2 bolesnika

Ispitivani parametri	MD2 bolesnici (n=47)	Kontrole (n=94)
Obim struka ( $\bar{x} \pm SD$ , cm)	$91,4 \pm 11,1$	$92,6 \pm 12,5$
Sistolna tenzija ( $\bar{x} \pm SD$ , mmHg)	$128,6 \pm 16,6$	$125,4 \pm 16,7$
Dijastolna tenzija ( $\bar{x} \pm SD$ , mmHg) *	$82,2 \pm 8,8$	$78,8 \pm 10,1$
Glikemija našte ( $\bar{x} \pm SD$ , mmol/l)	$5,9 \pm 3,0$	$5,4 \pm 0,7$
Trigliceridi ( $\bar{x} \pm SD$ , mmol/l)	$1,8 \pm 0,9$	$1,6 \pm 1,5$
HDL ( $\bar{x} \pm SD$ , mmol/l) **	$1,6 \pm 0,5$	$1,3 \pm 0,6$

$\bar{x}$  - srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; HDL – lipoproteini visoke

gustine, \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

**Grafikon 12.** Procenat MD2 bolesnika (n=47) i kontrola (n=94) sa pojedinačnim komponentama MetS

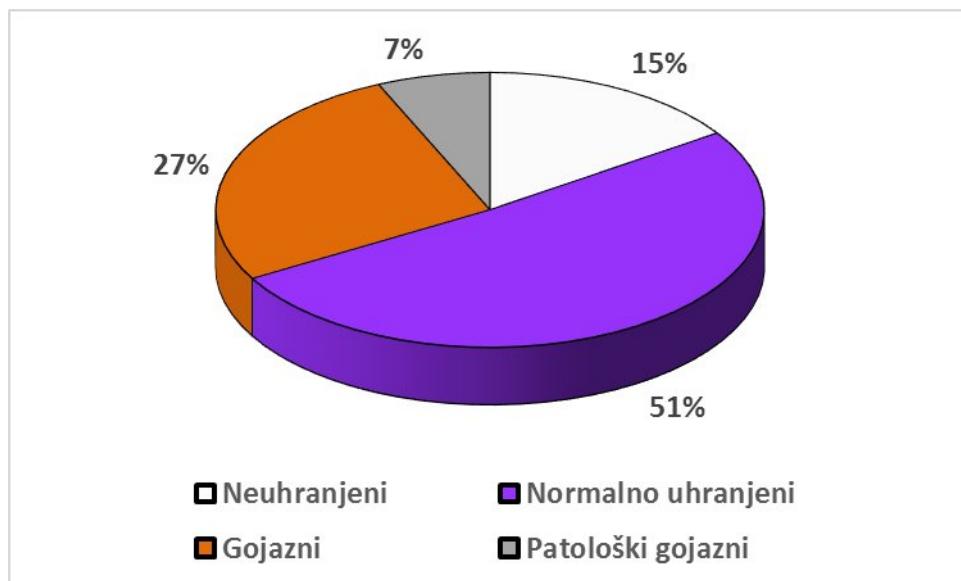


rezultati su prikazani kao procenat ispitanika sa datom komponentom MetS; nije bilo statistički značajne razlike ni u jednom ispitivanom parametru

- **CENTRALNA GOJAZNOST**

Prosječan BMI kod MD2 bolesnika je bio  $25,2 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$ . Procenat bolesnika po kategorijama uhranjenosti prikazan je na Grafikonu 13. Prosječan obim struka je bio sličan kod MD2 bolesnika i kontrola ( $91,4 \pm 11,1 \text{ cm}$  prema  $92,6 \pm 12,5$ ) (Tabela 30), a povećan obim struka je registrovan kod nešto većeg broja kontrolnih ispitanika (74,5% prema 61,7%), što nije bila značajna razlika ( $p>0,05$ ) (Grafikon 12).

**Grafikon 13.** Uhranjenost bolesnika sa MD2 (n=45) mjereno pomoću BMI



- **KRVNI PRITISAK**

Ispitivani MD2 bolesnici su imali značajno viši dijastolni pritisak u odnosu na kontrolu ( $82,2 \pm 8,8 \text{ mmHg}$  prema  $78,8 \pm 10,1 \text{ mmHg}$ ;  $p<0,05$ ), dok je sistolni pritisak bio približno isti u obe grupe ( $128,6 \pm 16,6 \text{ mmHg}$  prema  $125,4 \pm 16,7 \text{ mmHg}$ ;  $p>0,05$ ) (Tabela 30). Sistolni pritisak od  $130 \text{ mmHg}$  ili iznad ove vrijednosti bio je nešto češći kod MD2 bolesnika u odnosu na kontrolu (53,2% prema 45,7%), što nije bilo statistički značajna razlika ( $p>0,05$ ). Dijastolni pritisak od  $85 \text{ mmHg}$  ili iznad ove vrijednosti je takođe bio nešto češći kod MD2 bolesnika (38,3% prema 33,0%), ali ni ova razlika nije dostigla statističku značajnost ( $p>0,05$ ).

Antihipertenzivnu terapiju je koristilo više MD2 bolesnika u odnosu na kontrole (41,3% prema 28,7%), ali nije bilo statističke značajnosti razlike ( $p>0,05$ ).

Hipertenzija kao komponenta MetS je bila češća kod MD2 bolesnika u odnosu na kontrole (63,8% prema 52,1%), ali ni ovaj put razlika nije bila značajna ( $p>0,05$ ).

#### • GLIKEMIJA

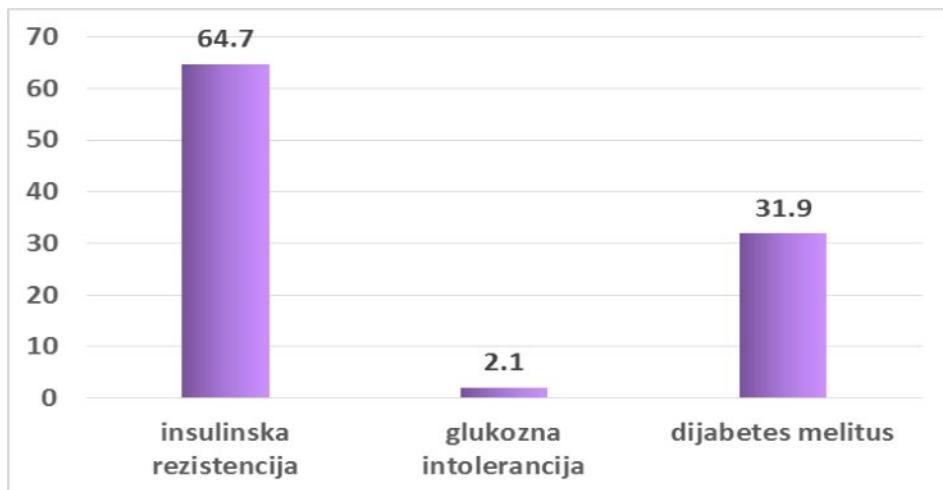
Ispitivani MD2 bolesnici su imali višu prosječnu vrijednost glikemije u odnosu na kontrole ( $5,9 \pm 3,0$  prema  $5,4 \pm 0,7$ ), i postojala je tendencija statističke značajnosti navedene razlike ( $p=0,08$ ) (Tabela 30). Pored toga, hiperglikemiju našte je imao veći broj MD2 bolesnika u odnosu na kontrole (42,2% prema 33,0%), što nije bila značajna razlika ( $p>0,05$ ) (Grafikon 12).

Deset (23,8%) MD2 bolesnika je uzimalo oralne hipoglikemike zbog dijabetesa, tri (7,1%) bolesnika su bila na insulinu, dok je u kontrolnoj grupi samo jedan (1,1%) bolesnik bio na oralnim hipoglikemicima, što je bila značajna razlika ( $p<0,01$ ). OGTT je rađen kod preostala 34 pacijenta koji nisu imali dijagnozu dijabetes melitusa. U nulltom minutu OGTT testa izmjerena je prosječna vrijednost glikemije od  $5,2 \pm 1,4$  mmol/l, a u 120. minuti  $5,8 \pm 1,9$  mmol/l. Ovaj test je pokazao da je od testiranih bolesnika jedan (3,4%) imao glukoznu intoleranciju, a još dva (6,9%) dijabetes melitus. Jutarnja vrijednost glikemije kod bolesnika sa glukoznom intolerancijom je bila 5,8 mmol/l, dok je u drugom satu OGTT iznosila 7,9 mmol/l. Prosječna jutarnja glikemija kod bolesnika sa dijabetesom je iznosila  $8,2 \pm 4,9$  mmol/l.

Prosječna koncentracija insulina u serumu kod bolesnika sa MD2 bila je  $14,2 \pm 9,4$  mIU/l (referentne vrijednosti 5-25 mIU/l). Vrijednost HOMA indeksa insulinske rezistencije bila je  $3,7 \pm 2,9$  (referentne vrijednosti su <2,6) i čak 30 (63,8%) MD2 bolesnika imalo je insulinsku rezistenciju.

Procenat bolesnika sa insulinskom rezistencijom, glukoznom intolerancijom i dijabetesom u odnosu na cijelu MD2 grupu prikazan je na Grafikonu 14.

**Grafikon 14.** Procenat MD2 bolesnika sa insulinskom rezistencijom, glukoznom intolerancijom i dijabetes melitusom (n=47)



#### • TRIGLICERIDI

Vrijednosti triglicerida u serumu su bile slične kod MD2 bolesnika i kontrola ( $1,8 \pm 0,9$  mmol/l prema  $1,6 \pm 1,5$  mmol/l;  $p>0,05$ ) (Tabela 30), dok je hipertriglyceridemija bila češća kod MD2 bolesnika (48,7% prema 38,7%), ali bez značajnosti razlike ( $p>0,05$ ) (Grafikon 12). MD2 bolesnici su češće uzimali antilipemike u odnosu na kontrole (11,6% prema 3,2%), i navedena razlika je bila na granici statističke značajnosti ( $p=0,05$ ).

#### • HOLESTEROL

MD2 bolesnici su imali značajno viši nivo ukupnog holesterola u odnosu na kontrolu ( $6,2 \pm 1,52$  mmol/l prema  $5,3 \pm 1,1$  mmol/l;  $p<0,01$ ). Pored toga, hiperholesterolemija je bila češća kod MD2 bolesnika (73,9% prema 36,8%), ali razlika nije dostigla statističku značajnost ( $p>0,05$ ). Isto tako, MD2 bolesnici su značajno češće imali povišene vrijednosti LDL holesterola u odnosu na kontrole (63,2% prema 22,6%;

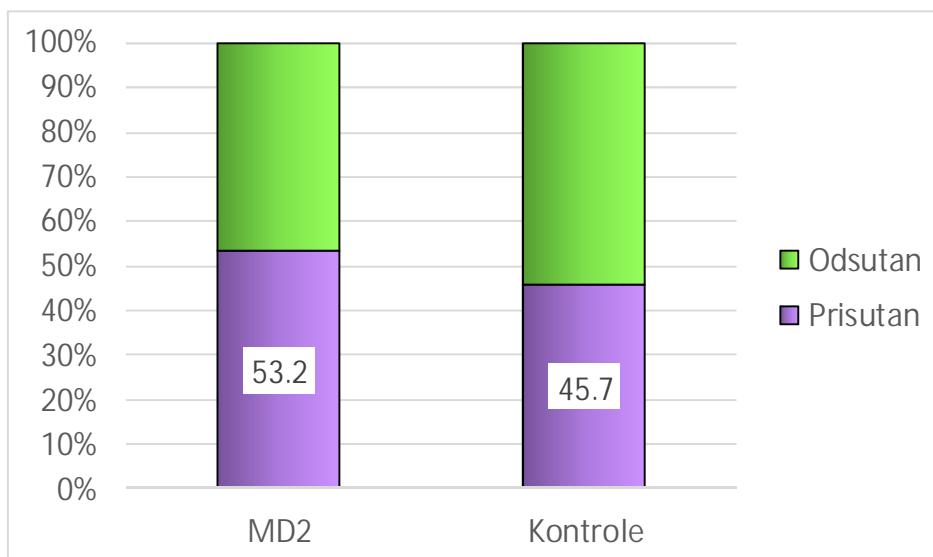
$p<0,01$ ), kao i značajno viši prosječni nivo ovog lipoproteina u krvi ( $3,9 \pm 1,3$  mmol/l prema  $3,0 \pm 0,9$  mmol/l;  $p<0,01$ ).

Prosječna vrijednost HDL holesterola bila je značajno viša kod MD2 bolesnika u odnosu na kontrole ( $1,6 \pm 0,5$  mmol/l prema  $1,3 \pm 0,6$  mmol/l,  $p<0,01$ ) (Tabela 30). Isto tako, MD2 bolesnici su rjeđe imali snižene vrijednosti HDL holesterola u odnosu na kontrole (29,8% prema 41,5%), ali razlika nije dostigla nivo značajnosti ( $p>0,05$ ) (Grafikon 12).

- **METABOLIČKI SINDROM**

MetS je bio nešto češći kod MD2 bolesnika nego kod kontrola (53,2% prema 45,7%,  $p>0,05$ ), dok je broj komponenti MetS bio isti kod bolesnika i kontrola ( $2,4 \pm 1,4$  prema  $2,4 \pm 1,3$ ;  $p>0,05$ ).

**Grafikon 15.** Procenat MD2 bolesnika (n=47) i kontrola (n=94) sa MetS



$p>0,05$

## **4.11. Povezanost sociodemografskih parametara sa MetS kod MD2 bolesnika**

### **• POL**

Ispitivani MD2 bolesnici i bolesnice su imali sličnu učestalost MetS ( $p>0,05$ ). Prisustvo hipertenzije, hipertrigliceridemije, hiperglikemije i niskog HDL je bilo približno podjednako zastupljeno kod oba pola ( $p>0,05$ ). Sa druge strane, centralnu gojaznost je imalo značajno više MD2 bolesnica u odnosu na bolesnike (75,0% žena prema 33,3% muškaraca) ( $p<0,01$ ).

### **• STAROST**

Prisustvo MetS nije bilo značajno povezano sa životnom dobi ispitivanih MD2 bolesnika ( $p>0,05$ ; Tabela 31). Međutim, prosječna starost MD2 bolesnika sa hipertenzijom bila je značajno veća u odnosu na one bez hipertenzije ( $55,7 \pm 9,0$  godina u poređenju sa  $45,2 \pm 11,5$  godina) ( $p<0,01$ ). Abdominalna gojaznost, hiperglikemija, hipertrigliceridemija, kao i niske vrijednosti HDL holesterola nisu bili značajno povezani sa životnom dobi MD2 ispitanika ( $p>0,05$ ).

**Tabela 31.** Starost u godinama bolesnika sa MD2 (n=47)

Ispitivani parametar	odsutan	prisutan
Centralna gojaznost	$48,8 \pm 13,5$	$53,8 \pm 9,0$
Hipertenzija *	$45,2 \pm 11,5$	$55,7 \pm 9,0$
Hiperglikemija	$50,4 \pm 12,2$	$53,4 \pm 9,8$
Hipertrigliceridemija	$52,0 \pm 12,5$	$51,8 \pm 9,7$
Nizak HDL	$52,5 \pm 10,7$	$50,5 \pm 12,2$
Metabolički sindrom	$50,4 \pm 12,5$	$53,2 \pm 9,7$

\*  $p<0,05$

- **OBRAZOVANJE**

MetS, kao ni njegove pojedinačne komponente, nisu bili značajno povezani sa nivoom obrazovanja ispitivanih MD2 bolesnika ( $p>0,05$ ; Tabela 32).

**Tabela 32.** Trajanje edukacije u godinama bolesnika sa MD2 (n=47)

Ispitivani parametar	odsutan	prisutan
Centralna gojaznost	$12,2 \pm 2,7$	$10,8 \pm 3,3$
Hipertenzija	$11,5 \pm 2,6$	$11,2 \pm 3,4$
Hiperglykemija	$11,2 \pm 3,0$	$11,4 \pm 3,5$
Hipertrigliceridemija	$11,4 \pm 3,0$	$11,3 \pm 3,3$
Nizak HDL	$11,5 \pm 3,4$	$10,8 \pm 2,4$
Metabolički sindrom	$11,1 \pm 3,2$	$11,5 \pm 3,1$

*nema statistički značajne razlike ni u jednom ispitivanom parametru*

Nije uočena značajna razlika u godinama obrazovanja između MD2 bolesnika sa metaboličkim poremećajem u odnosu na one bez metaboličkog poremećaja ( $p>0,05$  za sva poređenja).

#### **4.12. Povezanost kliničkih faktora sa MetS kod bolesnika sa MD2**

- **TRAJANJE BOLESTI**

Dužina trajanja bolesti bila je slična kod MD2 bolesnika sa MetS i bez MetS ( $p>0,05$ ; Tabela 33). Isto tako, nijedna pojedinačna komponenta MetS nije ostvarivala značajnu povezanost sa dužinom trajanja bolesti ( $p>0,05$ ).

**Tabela 33.** Trajanje bolesti u godinama kod bolesnika sa MD2 (n=47)

Ispitivani parametar	odsutan	prisutan
Centralna gojaznost	$13,9 \pm 15,5$	$15,7 \pm 12,8$
Hipertenzija	$12,7 \pm 12,6$	$16,3 \pm 14,3$
Hiperglykemija	$14,0 \pm 13,5$	$16,8 \pm 14,6$
Hipertrigliceridemija	$16,5 \pm 15,1$	$13,5 \pm 12,3$
Nizak HDL	$14,6 \pm 14,0$	$16,1 \pm 13,6$
Metabolički sindrom	$14,6 \pm 14,2$	$15,4 \pm 13,6$

- **STEPEN MIŠIĆNE SLABOSTI**

Stepen mišićne slabosti, izražen pomoću MRC skora, bio je sličan kod MD2 bolesnika sa MetS i bez MetS (Tabela 34;  $p>0,05$ ). Međutim, mišićna slabost je bila izraženija kod hipertenzivnih MD2 bolesnika u odnosu na bolesnike sa normalnim pritiskom ( $16,5 \pm 2,2$  u odnosu na  $17,9 \pm 1,9$ ;  $p<0,05$ ). Stepen mišićne slabosti nije značajno korelisan sa ostalim MetS komponentama ( $p>0,05$ ).

**Tabela 34.** Trajanje bolesti u godinama kod bolesnika sa MD2 (n=47)

Ispitivani parametar	odsutan	prisutan
Centralna gojaznost	$17,3 \pm 2,2$	$16,8 \pm 2,1$
Hipertenzija *	$17,9 \pm 1,9$	$16,5 \pm 2,2$
Hiperglykemija	$17,5 \pm 2,0$	$16,4 \pm 2,3$
Hipertrigliceridemija	$17,0 \pm 2,6$	$17,0 \pm 1,7$
Nizak HDL	$17,3 \pm 2,0$	$16,4 \pm 2,5$
Metabolički sindrom	$17,4 \pm 2,2$	$16,7 \pm 2,1$

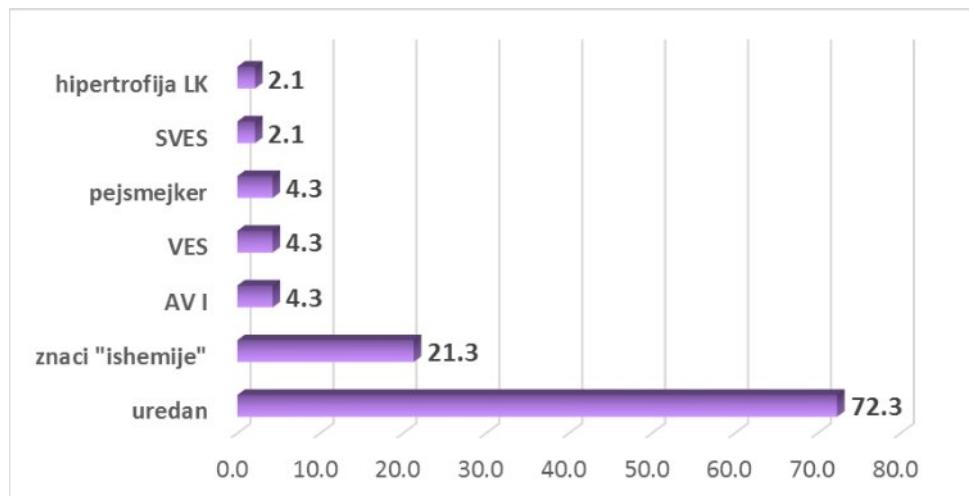
\*  $p<0,05$

#### **4.13. Znaci multisistemske afekcije u MD2 i njihova povezanost sa MetS**

- POREMEĆAJI SRCA**

Promjene registrovane na EKG su prikazane na Grafikonu 16. Teški EKG poremećaji prema Groh-u i saradnicima dati su na Grafikonu 17.

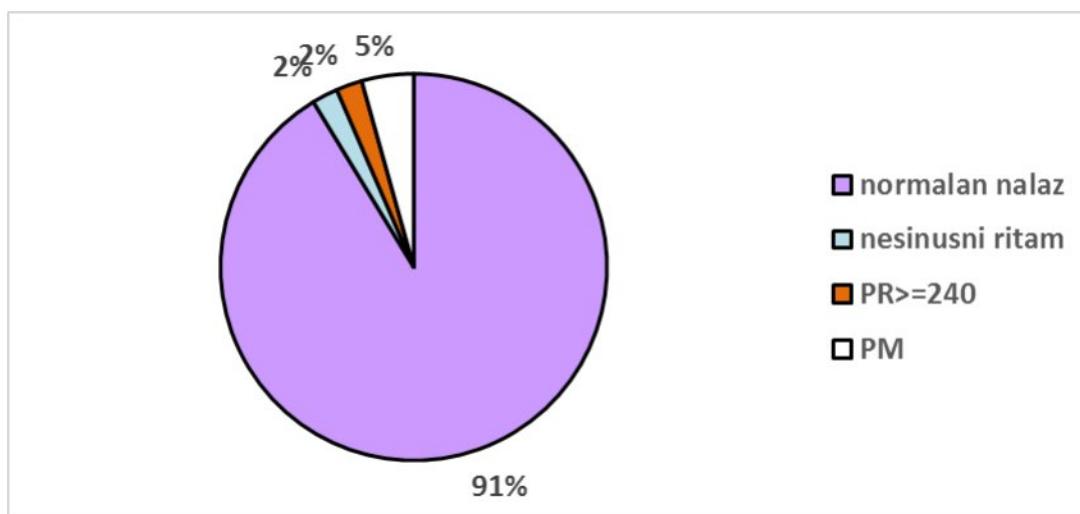
**Grafikon 16.** Učestalost EKG poremećaja kod bolesnika sa MD2 (n=47)



rezultati su prikazani kao procenat MD2 bolesnika sa određenim poremećajem,

AV I - atrio-ventrikularni blok prvog stepena; VES - ventrikularne ekstrasistole; SVES - supraventrikularne ekstrasistole; LK - lijeva komora

**Grafikon 17.** EKG nalazi prema Groh-u i saradnicima kod bolesnika sa MD2 (n=47)



Iz Grafikona 16. se uočava da su se EKG promjene, koje mogu odgovarati ishemijskim, nalazile kod 10 (21,3%) bolesnika sa MD2. Naime, pet (10,6%) bolesnika je imalo negativne T talase, a tri (6,4%) bolesnika ST elevaciju. Dva (4,3%) bolesnika su imala znakove preležanog infarkta miokarda koji su bili i klinički manifestni.

Teške EKG poremećaje je imala petina MD2 bolesnika sa MetS, dok oni bez MetS nisu imali teže EKG poremećaje, što je bilo na granici statističke značajnosti ( $p=0,05$ ). Linearna regresiona analiza, u koju su kao nezavisne varijable uključeni pol, starost, stepen mišićne slabosti i prisustvo MetS, pokazala je da je MetS nezavisan prediktor teških EKG poremećaja ( $\beta=0,32$ ,  $p<0,05$ ).

Znaci ishemije miokarda na EKG (negativan T talas i elevacija ST segmenta) bili su nešto češći kod MD2 bolesnika sa MetS u odnosu na bolesnike bez MetS, ali ta razlika nije bila značajna (24,0% prema 18,2%,  $p>0,05$ ). Međutim, znaci ishemije na EKG su bili značajno češće prisutni kod MD2 bolesnika sa centralnom gojaznošću u poređenju sa oboljelim sa normalnim obimom struka (31,0% prema 5,6%) ( $p<0,05$ ). Nakon linearne regresione analize u koju su uključeni pol, starost, stepen mišićne slabosti i centralna gojaznost, nijedan od ovih parametara nije bio značajan pojedinačni prediktor ishemijskih EKG promjena. Nijedna druga pojedinačna komponenta MetS nije bila značajno povezana sa prisustvom negativnog T talasa i elevacije ST segmenta kod ispitivanih MD2 bolesnika ( $p>0,05$ ).

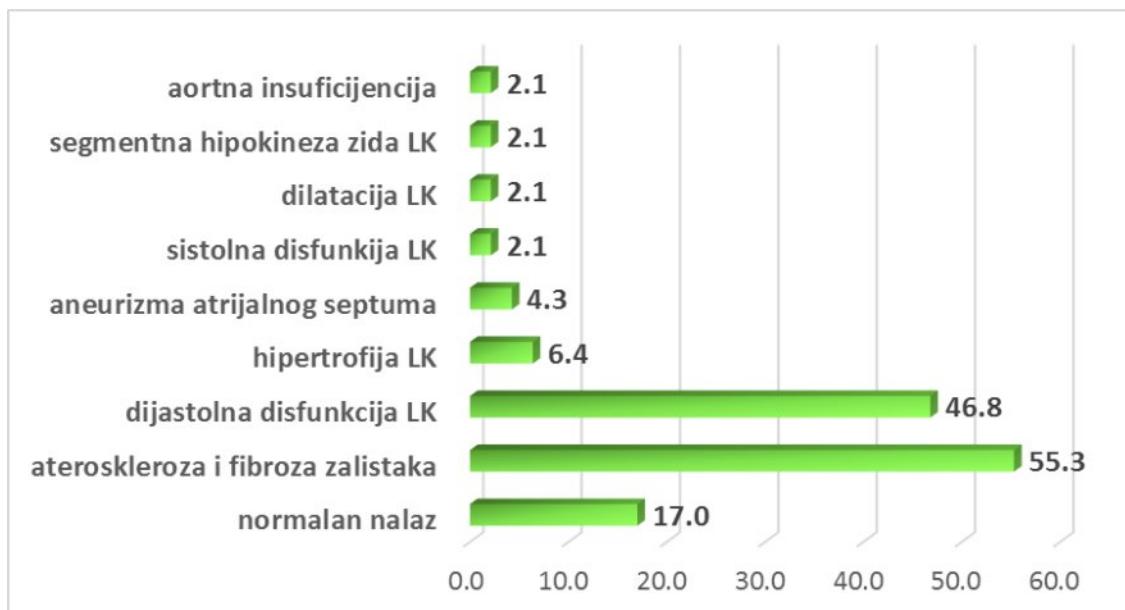
Nalazi ehokardiografije prikazani su na Grafikonu 18. Prosječna vrijednost ejekcione frakcije kod MD2 bolesnika bila je  $62,7 \pm 3,7\%$ , dok je samo jedan (1,4%) bolesnik imao sistolnu disfunkciju. Poremećenu relaksaciju LK, odnosno dijastolnu disfunkciju, je imalo čak 22 (46,8%) bolesnika. Znaci fibroze srčanih zalistaka su registrovani kod 26 (55,3%) bolesnika, i to u vidu skleroze trolisne valvule (31,9%), aortne valvule (19,1%) i mitralne valvule (14,9%).

Nije bilo značajne razlike u ejekcionoj frakciji kod MD2 bolesnika sa MetS i bez MetS ( $62,2 \pm 3,5$  prema  $63,3 \pm 3,8$ ;  $p>0,05$ ). Jedini bolesnik sa sistolnom disfunkcijom imao je MetS. Ni jedna pojedinačna komponenta MetS nije bila u značajnoj vezi sa prisustvom sistolne disfunkcije. ( $p>0,05$ ).

Dijastolna disfunkcija lijeve komore je bila jednako zastupljena kod MD2 bolesnika sa MetS i bez MetS (50% prema 50%;  $p>0,05$ ). Isto tako, prisustvo dijastolne disfunkcije nije bilo u značajnoj vezi ni sa pojedinačnim komponentama MetS ( $p>0,05$ ).

Nije bilo značajne razlike u učestalosti fibroze srčanih zalistaka između MD2 bolesnika sa MetS i bez MetS (56% prema 54,5%;  $p>0,05$ ). Fibrozne promjene srčanih zalistaka nisu značajno korelisale niti sa jednom pojedinačnom komponentom MetS kod MD2 bolesnika ( $p>0,05$ ).

**Grafikon 18.** Nalaz ehokardiografije kod bolesnika sa MD2 (n=47)



rezultati su prikazani kao procenat MD2 bolesnika sa određenim poremećajem; LK - lijeva komora

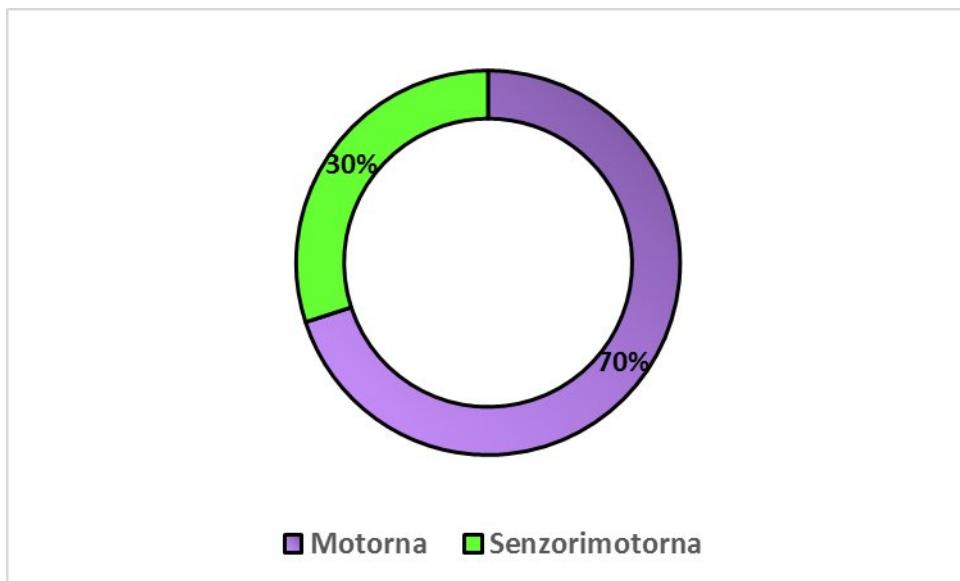
- **POREMEĆAJI PLUĆNE FUNKCIJE**

Spirometrija je urađena u trenutku ispitivanja kod 39 MD2 bolesnika. Spirometrijska restrikcija je dijagnostikovana samo kod dva (5,1%) testirana bolesnika. Prosječna vrijednost FVC iznosila je  $110,7 \pm 14,5\%$ . Oba bolesnika sa MetS su imala spirometrijsku restrikciju. Vrijednosti FVC bile su slične kod MD2 bolesnika sa MetS i bez MetS ( $107,6 \pm 14,9$  prema MetS i  $115,3 \pm 13,1$ ;  $p>0,05$ ).

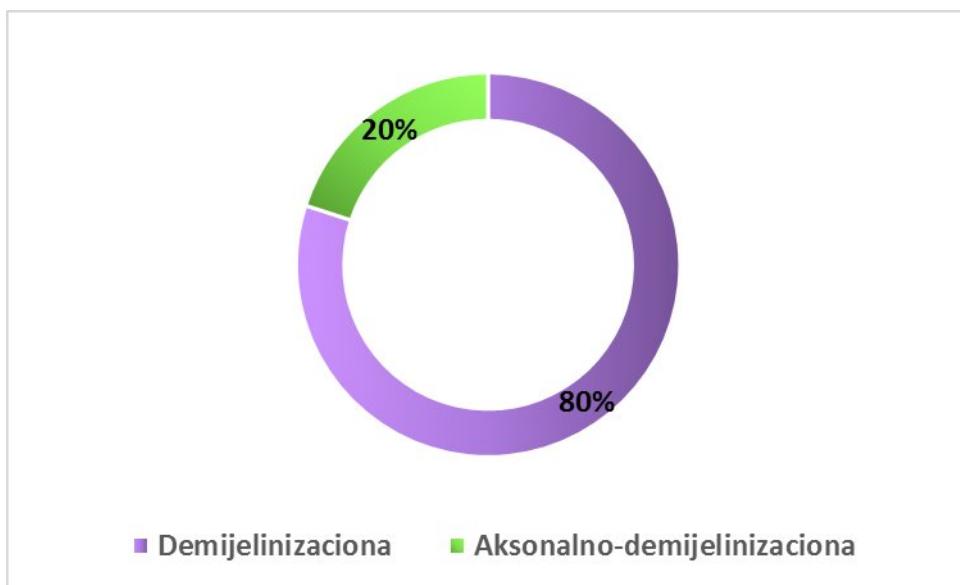
- **PERIFERNA NEUROPATIJA**

Periferna neuropatija je registrovana EMNG pregledom kod 10 (23,8%) MD2 bolesnika. Najčešće se radilo o motornoj i demijelinizacionoj polineuropatiji (Grafikon 19 i 20).

**Grafikon 19.** Podjela neuropatijske prema tipu zahvaćenih nervnih vlakana (n=10)



**Grafikon 20.** Podjela neuropatijske prema zahvaćenosti komponente perifernog nerva (n=10)



Polineuropatija je registrovana kod sličnog broja MD2 bolesnika sa MetS i bez MetS (22,7% prema 25,0%; p>0,05). Takođe, polineuropatija nije bila značajno povezana ni sa pojedinačnim komponentama MetS (p>0,05).

- **OFTALMOŠKI NALAZ**

Zamućenje očnog sočiva je dijagnostikovano od strane oftalmologa kod 32 (68,1%) MD2 bolesnika. Katarakta je bila jednako zastupljena kod MD2 bolesnika sa i bez MetS (81,8% prema 77,8%; p>0,05). Katarakta je bila značajno češća kod MD2 bolesnika sa centralnom gojaznošću u odnosu na bolesnike sa normalnim obimom struka (91,7% prema 62,5%; p<0,05).

Nalaz očnog dna bio je dostupan za 42 MD2 bolesnika. Aterosklerotske promjene na očnom dnu opservirane su kod 45,2% oboljelih. Ateroskleroza krvnih sudova očnog dna je bila značajno češća kod MD2 bolesnika sa prisustvom MetS u odnosu na one bez MetS (69,6% prema 15,8%; p<0,01). Ateroskleroza očnog dna bila je značajno češća kod MD2 bolesnika sa centralnom gojaznošću u odnosu na bolesnike sa normalnim obimom struka (59,3% prema 20%; p<0,05). Pored toga, aterosklerotske promjene očnog dna su bile značajno češće kod određenih bolesnika i to: hipertenzivnih u odnosu na bolesnike sa normalnim pritiskom (60,7% prema 14,3%; p<0,01), bolesnika sa hiperglikemijom u odnosu na one sa normalnim šećerom (64,7% prema 29,2%; p<0,05), kao i kod bolesnika sa hipertrigliceridemijom u odnosu na one sa normalnim trigliceridima (66,7% prema 23,8%; p<0,05). Nizak HDL, kao jedini od komponenti MetS, nije ostvarivao značajnu povezanost sa prisustvom ateroskleroze na fundusu (p>0,05). Linearna regresiona analiza u koju su kao nezavisne varijable uključeni pol, starost, stepen mišićne slabosti i prisustvo MetS, pokazala je da je MetS nezavisan prediktor ateroskleroze očnog dna ( $\beta=0,49$ ,  $p<0,01$ ), a model je bio statistički značajan (prilagođeno  $R^2=0,28$ ,  $p<0,01$ ) (Tabela 35).

**Tabela 35.** Multipla linearna regresiona analiza – zavisna varijabla ateroskleroza očnog dna (n=47)

Nezavisna varijabla	Standardizovano $\beta$	p
Pol	0,12	0,39
Starost	0,24	0,21
MRC skor	0,02	0,94
MetS	0,49	0,001
$R^2$ prilagođeno	0,28	0,003

- **OSTALI POREMEĆAJI**

Hipotireozu je imalo šest (12,8%) bolesnika, a hipertireozu tri (6,4%) bolesnika. Hipo- i hipertireoza nisu bile značajno povezane sa MetS kod ispitanih MD2 bolesnika ( $p>0,05$ ).

UZ pregled abdomena urađen je kod 43 bolesnika. Holelitijaza je registrovana kod 20,9% od ovog broja, kao i nefrolitijaza. Holelitijazu je imalo skoro duplo više MD2 bolesnika sa MetS (27,3%) u odnosu na bolesnike bez MetS (14,3%), ali nije dostignuta statistička značajnost razlike ( $p>0,05$ ). Nefrolitijaza je dijagnostikovana nešto češće kod MD2 bolesnika sa MetS (22,7%) u odnosu na one bez MetS (19,0%), bez značajnosti razlike ( $p>0,05$ ). Isto tako, holelitijaza i nefrolitijaza kod MD2 bolesnika nisu značajno korelisale ni sa pojedinačnim MetS komponentama ( $p>0,05$ ).

#### **4.14. Analiza uticaja MetS na nalaze ultrazvuka krvnih sudova glave i vrata kod MD2 bolesnika**

- **UZ KRVNIH SUDOVA VRATA**

Prosječne vrijednosti brzina protoka i debljine intimo-medijalnog kompleksa *a. carotis internae* (ACI) prikazani su u Tabeli 36. Strukturne promjene na karotidnim arterijama uočene su kod 13 (33,3%) bolesnika. Sedam bolesnika je imalo kongenitalne

izmjene uključujući hipoplaziju, bilateralni *kinking* i bilateralnu dvostruku angulaciju unutrašnje karotidne arterije, dolihomegabazilarku, hipoplaziju lijeve ili desne *a. vertebralis*. Šest MD2 bolesnika je imalo stenoze: tri bolesnika su imala plakove na bifurkaciji ACC (jedan obostrano) koji su sužavali lumen manje od 50%, dva su imala suženje desne ACI (50-69% i <50%), a jedan suženje lijeve ACI od 70%.

**Tabela 36.** Kolor-dupleks sken *a. carotis internae* kod bolesnika sa MD2 (n=39)

Nalaz	Srednja vrijednost	SD
ACI desno		
maksimalna brzina	87,1	23,8
minimalna brzina	29,6	9,7
IMC maksimalno	1,3	0,4
IMC minimalno	0,8	0,3
ACI lijevo		
maksimalna brzina	90,0	37,1
minimalna brzina	30,8	13,9
IMC maksimalno	1,3	0,5
IMC minimalno	0,9	0,3

ACI – *a. carotis interna*; IMC – intima-medija kompleks; SD – standardna devijacija

brzina je predstavljena u cm/s, a IMC u mm

Nalazi na karotidnim arterijama se nisu značajno razlikovali kod bolesnika sa i bez prisustva MetS ( $p>0,05$ ) (Tabela 37). Dalje smo analizirali uticaj pojedinačnih komponenti MetS na stanje na karotidnim arterijama. Bolesnici sa hipertenzijom su imali značajno veće maksimalne vrijednosti intimo-medijalnog kompleksa desne i lijeve ACI u odnosu na bolesnike sa normalnim pritiskom ( $0,9 \pm 0,3$  prema  $0,7 \pm 0,2$  mm desno i  $1,0 \pm 0,3$  prema  $0,7 \pm 0,2$  lijevo,  $p<0,05$ ).

Kod bolesnika sa MetS značajna suženja na karotidnim arterijama su uočena u 27,3% slučajeva i kod 10,5% bolesnika bez MetS, ali nije dostignuta značajna razlika

( $p>0,05$ ). Ateroskleroza karotidnih arterija bila je izraženija kod MD2 bolesnika sa hiperglikemijom (31,2%) u odnosu na one sa urednim vrijednostima šećera (8,3%), a navedena razlika je bila na granici statističke značajnosti ( $p=0,06$ ). Ateroskleroza karotidnih arterija MD2 bolesnika nije bila značajno povezana sa ostalim pojedinačnim komponentama MetS ( $p>0,05$ ).

**Tabela 37.** Kolor-dupleks sken *a. carotis internae* kod MD2 bolesnika sa (n=25) i bez MetS (n=22)

Nalaz	MetS	Srednja	SD
maksimalna brzina u ACI desno	odsutan	82.7	21.0
	prisutan	90.9	25.9
minimalna brzina u ACI desno	odsutan	28.7	9.1
	prisutan	30.4	10.4
maksimalna brzina u ACI levo	odsutan	86.1	21.0
	prisutan	93.3	47.1
minimalna brzina u ACI levo	odsutan	30.6	9.4
	prisutan	31.0	17.0
IMC maksimalno desno	odsutan	0.8	0.2
	prisutan	0.9	0.3
IMC minimalno desno	odsutan	1.7	-
	prisutan	1.3	0.3
IMC maksimalno levo	odsutan	0.8	0.2
	prisutan	1.0	0.3
IMC minimalno levo	odsutan	1.0	0.4
	prisutan	1.5	0.5

ACI – *a. carotis interna*; IMC – intima-medija kompleks; SD – standardna devijacija

brzina je predstavljena u cm/s, a IMC u mm;

Između MD2 bolesnika sa i bez MetS nije registrovana značajna razlika ni u jednom parametru ( $p>0,05$ )

- **UZ KRVNIH SUDOVA GLAVE**

Od 38 MD1 bolesnika kod kojih je rađen TCD, njih 11 (28,9%) je imalo smanjenu transparenciju ili potpunu netransparentnost temporalnog prozora te rezultati nisu bili dostupni za svaku arteriju za sve bolesnike. Nalazi transkranijalnog doplera prikazani su u Tabeli 38. Što se tiče strukturnih promjena intrakranijalnih arterija, oni su zapaženi kod samo dva oboljela: jedan bolesnik je imao stenozu leve *a. cerebri media*-e od 50%, a jedan bilateralnu stenuznu iste arterije veću od 70% i stenuznu lijeve *a. cerebri anterior* od 50%.

MetS, kao niti njegove komponente, nisu ostvarivali značajnu povezanost sa indeksima pulsatilnosti kranijalnih arterija kod ispitivanih MD2 bolesnika ( $p>0,05$ ). Bolesnici sa MetS su imali značajno niže brzine protoka kroz desnu *a. cerebri posterior* ( $29,3 \pm 4,3$  prema  $32,9 \pm 3,9$  cm/s;  $p<0,01$ ), kao i značajno veći indeks pulsatilnosti u lijevoj ACP ( $0,9 \pm 0,2$  prema  $0,7 \pm 0,1$ ;  $p<0,01$ ) u odnosu na bolesnike bez prisustva MetS. Dalje smo analizirali uticaj pojedinačnih komponenti MetS na brzine protoka i pulsatilnost intrakranijalnih arterija. Pulsatilnost lijeve ACM je bila značajno veća kod bolesnika sa centralnom gojaznošću u odnosu na one sa normalnim obimom struka ( $0,9 \pm 0,3$  prema  $0,7 \pm 0,1$ ;  $p<0,05$ ). Bolesnici sa hipertenzijom su u odnosu na one sa sa normalnim pritiskom imali značajno veću pulsatilnost sljedećih arterija: lijeve ACM ( $0,9 \pm 0,2$  prema  $0,7 \pm 0,1$ ;  $p<0,05$ ), desne ( $0,8 \pm 0,2$  prema  $0,7 \pm 0,1$ ;  $p<0,05$ ) i lijeve ACP ( $0,8 \pm 0,2$  prema  $0,7 \pm 0,1$ ;  $p<0,05$ ) i AB ( $0,9 \pm 0,2$  prema  $0,8 \pm 0,2$ ;  $p<0,05$ ). Takođe, brzina protoka u desnoj ACP je bila značajno niža kod bolesnika sa hipertenzijom u odnosu na bolesnike bez prisustva hipertenzije ( $29,6 \pm 4,3$  prema  $33,5 \pm 3,6$ ;  $p<0,05$ ). Bolesnici sa hiperglikemijom u odnosu na one sa normalnom glikemijom su imali značajno nižu brzinu protoka u desnoj ACP ( $28,1 \pm 3,6$  prema  $33,1 \pm 4,0$ ;  $p<0,01$ ). Isto tako, MD2 bolesnici sa hipertrigliceridemijom su imali značajno niže brzine protoka u desnoj ( $29,3 \pm 4,3$  prema  $32,5 \pm 4,1$ ;  $p<0,05$ ) i lijevoj ACP ( $29,3 \pm 3,8$  prema  $33,2 \pm 4,5$ ;  $p<0,05$ ) i AB ( $32,0 \pm 7,2$  prema  $37,4 \pm 7,0$ ;  $p<0,05$ ) u odnosu na bolesnike sa normalnim trigliceridima. Pored toga, bolesnici sa hipertrigliceridemijom su u odnosu na one sa normalnim trigliceridima imali i značajno niži indeksi pulsatilnosti lijeve ACP ( $0,9 \pm 0,2$  prema  $0,7 \pm 0,1$ ;  $p<0,01$ ). Bolesnici sa niskim HDL su imali značajno niže brzine protoka u desnoj ACP u odnosu na bolesnike sa normalnim vrijednostima HDL ( $28,0 \pm 4,4$  prema  $32,3 \pm 3,9$ ;  $p<0,05$ ).

**Tabela 38.** Nalazi transkranijalnog doplera kod bolesnika sa MD2

Arterija	Broj testiranih	Srednja vrijednost	SD
ACM desno			
brzina	30	53,9	10,1
pulsatilnost	30	0,8	0,2
ACM lijevo			
brzina	30	55,0	13,2
pulsatilnost	30	0,8	0,2
ACA desno			
brzina	30	41,1	8,3
pulsatilnost	30	0,8	0,2
ACA lijevo			
brzina	30	43,0	12,3
pulsatilnost	30	0,8	0,2
ACP desno			
brzina	31	31,0	4,4
pulsatilnost	31	0,8	0,2
ACP lijevo			
brzina	30	31,4	4,6
pulsatilnost	30	0,8	0,2
AB			
brzina	37	34,4	7,5
pulsatilnost	37	0,8	0,2
AV desno			
brzina	38	30,8	6,8
pulsatilnost	38	0,8	0,2
AV lijevo			
brzina	38	31,8	5,3
pulsatilnost	38	0,8	0,2

SD – standardna devijacija; ACM-arteria cerebri media; ACA-arteria cerebri anterior;

ACP-arteria cerebri posterior; AB-arteria basilaris; AV-arteria vertebralis;

brzina je predstavljena u cm/s

Linearna regresiona analiza u koju su kao nezavisne varijable uključeni pol, starost, stepen mišićne slabosti i prisustvo MetS, pokazala je da su prisustvo MetS ( $\beta=-0,36$ ,

$p<0,05$ ) i niži MRC skor ( $\beta=0,47 p<0,05$ ) nezavisni prediktori niže brzine protoka u desnoj ACP ispitivanih MD2 bolesnika (prilagođeno  $R^2=0,30$ ,  $p=0,01$ ) (Tabela 39). MetS i MRC skor su bili i značajni prediktori povećanog indeksa pulsatilnosti u lijevoj ACP ( $\beta=0,40$ ,  $p<0,05$  i  $\beta=-0,52$ ,  $p<0,05$ ; prilagođeno  $R^2=0,38$ ,  $p<0,01$ ).

**Tabela 39.** Multipla linearna regresiona analiza – zavisna varijabla brzina protoka u ACP (n=47)

Nezavisna varijabla	desna ACP		leva ACP	
	Standardizovano $\beta$	p	Standardizovano $\beta$	p
Pol	0,005	0,97	0,004	0,98
Starost	-0,02	0,94	-0,04	0,86
MRC skor	0,47	0,03	-0,52	0,03
MetS	-0,36	0,03	0,40	0,01
$R^2$ prilagođeno	0,30	0,01	0,38	0,003

#### **4.15. Analiza uticaja MetS na strukturne i funkcionalne promjene centralnog nervnog sistema kod bolesnika sa MD2**

- HIPERINTENZNE LEZIJE BIJELE MASE**

Znaci teritorijalnog infarkta mozga uočeni su samo kod dva (8,0%) MD2 bolesnika od 25 snimljenih pomoću MR. Promjene u bijeloj masi je imalo 64% ispitivanih MD2 bolesnika.

MD2 bolesnici su imali značajno veću učestalost HLBM u periventrikularnoj u odnosu na duboku bijelu masu mozga. Opterećenje HLBM mjereno pomoću *Fazekas-eve* skale pokazalo je skor  $1,0 \pm 0,7$  (na skali 0 do 3) za periventrikularnu bijelu masu i  $0,8 \pm 1,0$  (na skali 0 do 3) za duboku bijelu masu ( $p<0,01$ ). Bolesnici sa MetS nisu imali značajno veće opterećenje HLBM niti periventrikularno niti u dubokoj bijeloj masi ( $1,1 \pm$

0,7 prema  $1,0 \pm 0,7$  za periventrikularne lezije i  $0,9 \pm 1,1$  prema  $0,8 \pm 1,0$  za duboku bijelu masu;  $p>0,05$ ) u odnosu na bolesnike bez MetS. Pojedinačne komponente MetS takođe nisu ostvarivale statistički značajnu povezanost sa HLBM ( $p>0,05$ ).

Prema ARWMC skali, najveće opterećenje HLBM zapaženo je u predjelu frontalnog, parijetalnog i temporalnog režnja (Tabela 40).

**Tabela 40.** Opterećenje HLBM mjereno pomoću ARWMC skale kod bolesnika sa MD2 (n=25)

Regija mozga	Srednja vrijednost	SD
Frontalno desno	0,6	0,8
Frontalno lijevo	0,6	0,8
Parijeto-okcipitalno desno	0,5	0,8
Parijeto-okcipitalno lijevo	0,5	0,7
Temporalno desno	0,5	0,8
Temporalno lijevo	0,6	0,9
Bazalne ganglije desno	0,04	0,2
Bazalne ganglije lijevo	0,1	0,3
Infratentorijalno desno	0,4	0,5
Infratentorijalno lijevo	0,4	0,5
Ukupan skor	4,2	4,9

*metodološki detalji su opisani u poglavlju Materijal i metode*

Ukupan ARWMC skor se nije značajno razlikovao između MD2 bolesnika sa i bez prisustva MetS ( $5,8 \pm 6,2$  u odnosu na  $2,8 \pm 2,9$ ;  $p>0,05$ ). Međutim, bolesnici sa MetS su imali veće opterećenje HLBM u desnom temporalnom režnju u odnosu na one bez MetS, što je bila statistički značajna razlika ( $0,9 \pm 0,3$  prema  $0,2 \pm 0,4$ ;  $p<0,05$ ). Ukupan ARWMC je bio značajno veći kod bolesnika sa centralnom gojaznošću u odnosu na

bolesnike sa normalnim obimom struka ( $5,8 \pm 5,6$  prema  $1,9 \pm 2,5$ ;  $p<0,05$ ). Bolesnici sa povećanim obimom struka su imali značajno veće skorove desno frontalno ( $0,9 \pm 0,9$  prema  $0,2 \pm 0,4$ ;  $p<0,05$ ) i desno temporalno ( $0,7 \pm 0,9$  prema  $0,1 \pm 0,3$ ;  $p<0,05$ ) u odnosu na one sa normalnim obimom struka. Prisustvo hipertenzije kod MD2 bolesnika je ostvarivalo značajnu povezanost sa HLB M lokalizovanim temporalno lijevo ( $0,9 \pm 1,1$  sa hipertenzijom prema  $0,2 \pm 0,4$  bez hipertenzije;  $p<0,05$ ). Hiperglikemija i dislipidemija nisu bile značajno povezane sa ARWMC skorovima.

Linearna regresiona analiza, u koju su kao nezavisne varijable uključeni pol, starost, stepen mišićne slabosti i prisustvo MetS, pokazala je da je samo starost ( $\beta=0,53$ ,  $p<0,05$ ) nezavisan prediktor ukupnog ARWMC skora kod ispitivanih MD2 bolesnika (prilagođeno  $R^2=0,28$ ,  $p<0,05$ ).

### • KOGNITIVNO POSTIGNUĆE

Rezultati na neuropsihološkim testovima prikazani su u Tabeli 41. Najlošiji rezultati su zapaženi na testu precrtavanja ROCF, što je mjera vizuokonstruktornih sposobnosti u dvije dimenzije (53,8% bolesnika ispod norme).

Poređenje rezultata neuropsiholoških testova kod MD2 bolesnika sa i bez MetS nije pokazalo statistički značajne razlike ( $p>0,05$ ). (Tabela 42).

Međutim, ispitivani MD2 bolesnici sa hipertenzijom u odnosu na bolesnike sa normalnim krvnim pritiskom su imali lošije opšte intelektualno postignuće, odnosno statistički značajno manje skorove na RSPM testu ( $33,1 \pm 13,1$  u odnosu na  $42,9 \pm 6,1$ ;  $p<0,05$ ), kao i značajno lošije postignuće na testu Kocka mozaik koji je mjera vizuospacijalnih sposobnosti ( $8,0 \pm 2,7$  u odnosu na  $10,6 \pm 3,4$ ;  $p<0,05$ ). Centralna gojaznost nije bila značajno povezana sa kognitivnim postignućem ( $p>0,05$ ). Takođe, hiperglikemija i dislipidemija nisu ostvarivale statistički značajnu povezanost niti sa jednim neuropsihološkim testom ( $p>0,05$ ).

**Tabela 41.** Rezultati na neuropsihološkim testovima kod bolesnika sa MD2 (n=40)

Test	Srednja vrijednost	SD	% bolesnika sa patološkim nalazom
RSPM	36,9	11,8	8,8
MMSE	28,0	2,4	5,0
ACE-R	80,2	25,8	20,0
RAVLT – neposredno	50,4	9,6	10,3
RAVLT – prepoznavanje	13,4	1,8	18,0
VITI – Kocka mozaik	9,0	3,2	12,8
ROCF – precrtavanje	28,3	5,0	53,8
ROCF – prisjećanje	18,7	6,6	10,3
VITI – Šifra	9,1	2,6	7,4
TMT-A	60,5	37,1	30,8
TMT-B	134,6	73,8	33,3
WCST – kategorije	5,3	1,6	16,7
WCST – perseveracije	14,5	14,5	14,3
FF	30,0	10,1	30,0
KF	17,6	4,4	10,0
BNT	51,1	6,3	47,3

postignuće ispod norme je definisano kao rezultat ispod 25 percentila za RSPM, manje od 24 poena za MMSE, manje od 82 poena za ACE-R, skalirani skor manji od 6 za testove iz VITI baterije, manje od 21 poen za FF, a za ostale testove skor za 1SD ispod norme  
(vidjeti detalje u poglavljju Materijal i metode)

**Tabela 42.** Rezultati neuropsihološkog testiranja MD2 bolesnika sa MetS (n=18) i bez MetS (n=22)

Test	MetS	Srednja	SD
RSPM	odsutan	37.1	13.4
	prisutan	36.6	10.4
MMSE	odsutan	27.5	3.1
	prisutan	28.3	1.5
ACE-R	odsutan	85.3	12.6
	prisutan	76.1	32.6
RAVLT – neposredno	odsutan	50.1	10.0
	prisutan	50.7	9.6
RAVLT – prepoznavanje	odsutan	13.2	2.1
	prisutan	13.6	1.4
VITI – Kocka mozaik	odsutan	9.1	3.4
	prisutan	9.0	3.2
ROCF – neposredno	odsutan	27.9	5.6
	prisutan	28.6	4.6
ROCF – prisjećanje	odsutan	17.4	6.9
	prisutan	19.8	6.3
VITI – Šifra	odsutan	9.8	1.9
	prisutan	8.6	2.9
TMT-A	odsutan	65.9	50.8
	prisutan	55.9	19.4
TMT-B	odsutan	143.6	93.5
	prisutan	127.2	54.3
FF	odsutan	28.1	9.7
	prisutan	31.5	10.4
KF	odsutan	16.6	4.7
	prisutan	18.4	4.1
WSCT- kategorije	odsutan	5.4	1.5
	prisutan	5.3	1.7
WCST – perseveracije	odsutan	13.1	12.8
	prisutan	15.5	16.0
BNT	odsutan	49.4	7.4
	prisutan	52.8	4.8

\*\*  $p<0,01$ , \*  $p<0,05$

#### • BIHEVIORALNO TESTIRANJE

Rezultati bihevioralnog testiranja prikazani su u Tabeli 43. Značajna depresivnost je registrovana kod samo 4,5% MD2 bolesnika, zamor kod 46,5%, a prekomjerna dnevna pospanost kod 26,2% bolesnika.

**Tabela 43.** Rezultati bihevioralnog testiranja kod bolesnika sa MD2 (n=44)

Upitnik	Srednja vrijednost	SD	% bolesnika sa patološkim nalazom
HamD	9,3	6,0	4,5
FSS	35,9	15,4	46,5
DSS	5,6	2,8	26,2

*HamD - Hamilton-ova skala depresije; FSS - Krupp-ova skala za procenu težine zamora (engl. Fatigue Severity Scale); DSS - skala dnevne pospanosti (engl. Daytime Sleepiness Scale), detalji o upitnicima dati su u poglavlju Materijal i metode*

Poređenje skorova na bihevioralnim testovima kod MD2 bolesnika sa i bez prisustva MetS nije pokazalo statistički značajne razlike ( $p>0,05$ ; Tabela 44).

**Tabela 44.** Rezultati bihevioralnog testiranja kod MD2 bolesnika sa (n=21) i bez MetS (n=24)

Test	MetS	Srednja vrijednost	SD
HamD	odsutan	9.4	5.5
	prisutan	9.2	6.5
FSS	odsutan	36.1	17.2
	prisutan	35.8	14.1
DSS	odsutan	4.9	2.5
	prisutan	6.0	3.0

*HamD-Hamilton-ova skala za procjenu depresije; FSS- Krupp-ova skala za težinu zamora (engl. Fatigue Severity Scale); DSS- skala dnevne pospanosti (engl. Daytime Sleepiness Scale); nema statistički značajne razlike ni u jednom parametru između dve ispitivane grupe.*

#### 4.16. Analiza uticaja MetS na kvalitet života oboljelih od MD2

Rezultati na generičkom upitniku SF-36 su prikazani u Tabeli 45. Ispitivani MD2 bolesnici sa MetS su imali statistički značajno lošiji skor fizičkog funkcionisanja u odnosu na bolesnike bez MetS ( $p<0,05$ ).

**Tabela 45.** Poređenje skorova na SF-36 upitniku kod bolesnika sa (n=19) i bez MetS (n=21)

Domeni	MetS	Srednja vrijednost	SD
PF *	odsutan	57,1	29,9
	prisutan	40,2	21,7
RP	odsutan	43,4	46,3
	prisutan	40,5	40,7
BP	odsutan	55,4	29,6
	prisutan	56,3	28,4
GH	odsutan	55,7	27,8
	prisutan	43,0	19,8
VT	odsutan	46,3	29,2
	prisutan	46,0	24,5
SF	odsutan	72,4	31,3
	prisutan	64,9	31,3
RE	odsutan	59,6	40,9
	prisutan	55,6	46,3
MH	odsutan	61,1	20,9
	prisutan	64,6	24,1
PCS	odsutan	51,6	29,8
	prisutan	45,2	21,0
MCS	odsutan	59,0	26,7
	prisutan	54,8	24,1
SF-36	odsutan	56,4	28,5
	prisutan	51,4	22,7

PF-fizičko funkcionisanje; RP-fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti; BP-tjelesni bol; GH-opšte zdravlje; VT-vitalnost; SF-socijalno funkcionisanje; RE-emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti; ME-mentalno zdravlje; PCS-fizički kompozitni skor; MCS-mentalni kompozitni skor; \*  $p<0,05$

Rezultati multiple linearne regresione analize prikazani su u Tabeli 46. Nezavisni prediktori lošijeg kvaliteta života MD2 bolesnika, mjereno pomoću SF-36 upitnika, bili su mišićna slabost izražena preko MRC skora i zamor izražen preko FSS skale.

**Tabela 46.** Uticaj različitih sociodemografskih i kliničkih parametara na kvalitet života bolesnika sa MD2 (n=40) mjereno SF-36 upitnikom

Nezavisne varijable	Standardizovano β	p
pol	0,05	0,60
starost	-0,22	0,09
MRC skor	0,40	0,00
MetS	0,03	0,75
HDRS	-0,18	0,18
FSS	-0,29	0,02
prilagođeno R <sup>2</sup> =0,69, p<0,01		

*linearna regresiona analiza, zavisna varijabla je SF-36 ukupni skor*

Nijedan supskor, niti ukupan INQoL skor, nisu se značajno razlikovali između MD2 bolesnika sa i bez prisustva MetS ( $p>0,05$ ) (Tabela 47). Ipak, bolesnici sa centralnom gojaznošću su imali značajno lošiji ukupni INQoL skor u odnosu na bolesnike sa normalnim obimom struka ( $43,9 \pm 20,3$  prema  $29,8 \pm 23,1$ ;  $p<0,05$ ).

Rezultati multiple linearne regresione analize prikazani su u Tabeli 48. Nezavisni prediktori lošijeg kvaliteta života MD2 bolesnika, mjereno pomoću INQoL upitnika, bili su mišićna slabost izražena preko MRC skora i zamor izražen preko FSS skale.

**Tabela 47.** Poređenje skorova na INQoL upitniku kod bolesnika sa (n=19) i bez MetS (n=21)

Domeni	MetS	Srednja	SD
Slabost	odsutan	51.3	34.7
	prisutan	60.0	31.5
Miotonija	odsutan	32.6	29.3
	prisutan	39.0	34.2
Bol	odsutan	38.7	33.0
	prisutan	39.7	35.2
Zamor	odsutan	45.8	33.2
	prisutan	54.8	32.9
Aktivnosti	odsutan	45.8	29.7
	prisutan	49.1	30.0
Nezavisnost	odsutan	31.1	28.7
	prisutan	36.7	31.5
Socijalni odnosi	odsutan	15.0	16.0
	prisutan	20.8	23.9
Emocije	odsutan	25.4	20.3
	prisutan	29.2	23.0
Tjelesna slika	odsutan	30.3	23.8
	prisutan	34.5	20.6
INQoL skor	odsutan	35.4	22.5
	prisutan	41.4	22.1

\*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$

**Tabela 48.** Uticaj različitih sociodemografskih i kliničkih parametara na kvalitet života bolesnika sa MD2 (n=40) mjereno INQoL upitnikom

Nezavisne varijable	Standardizovano $\beta$	p
pol	-0.04	0.78
starost	0.01	0.95
MRC	-0.39	0.04
MetS	0.08	0.53
centralna gojaznost	0.02	0.89
HDRS	-0.01	0.96
FSS	0.43	0.02
$\text{prilagođeno } R^2 = 0,43, p < 0,01$		

*linearna regresiona analiza, zavisna varijabla je INQoL ukupni skor*

## **5 - DISKUSIJA**

Učestalost metaboličkog sindroma (MetS) kod bolesnika sa neuromišićnim oboljenjima je znatno veća nego u opštoj populaciji (Aitkens et al. 2005). Smatra se da je glavni faktor rizika za razvoj MetS u ovoj populaciji sedentarni način života koji je uglavnom posljedica mišićnih slabosti. U literaturi nema studija koje se specifično bave ispitivanjem značaja i učestalosti MetS kod bolesnika sa miotoničnim distrofijama (MD). Oboljeli od MD imaju povećan indeks tjelesne mase, veći obim struka i veći procenat tjelesne masti od zdravih ljudi uparenih po polu i starosti, kao i visoku učestalost insulinske rezistencije i dislipidemije (Heatwole et al. 2006, Rakocevic Stojanovic et al. 2010, Pruna et al. 2011, Peric et al. 2013b). Nije poznata razlika u učestalosti metaboličkih i hemodinamskih poremećaja između MD1 i MD2. U ovdje prezentovanom istraživanju je po prvi put detaljno analiziran značaj i učestalost MetS kod bolesnika sa MD1 i MD2, kao i razvoj i značaj multisistemskih komplikacija povezanih sa MetS kod oboljelih. Prezentovani rezultati mogu imati praktični značaj u simptomatskom liječenju MD bolesnika, kao i u planiranju kauzalne, genetičke terapije, koja je bliska realnost.

U ovdje prezentovanom istraživanju je učestvovalo 77 MD1 bolesnika, od čega su polovina bili muškarci. Prosječna starost ispitivanih bolesnika je bila oko 43 godine i svi su imali adultnu formu bolesti. Srednja dužina obrazovanja bolesnika iznosila je oko 11 godina. Iako su bolesnici bili mladi, samo polovina je bila zaposlena, a većina zaposlenih se bavila fizičkim poslovima. Oko 45% je bilo neoženjeno/neudato ili razvedeno, što govori u prilog otežane psihosocijalne adaptacije ovih bolesnika (Gagnon et al. 2013).

U ispitivanoj kohorti MD1 bolesnika bolest je najčešće počinjala u trećoj deceniji života, što odgovara navodima iz literature (Turner et Hilton-Jones 2010, Udd et Krahe 2012., Thornton 2014). Kod većine MD1 bolesnika bolest je počela sa miotonijom šaka (47%) i slabošću mišića nogu (23%) što odgovara nalazima drugih autora (Harper 2001, Johnson et Heatwole 2012, Meola et Cardani 2015).

Najveći broj MD1 bolesnika (84%) je imao umjerenu slabost mišića (III i IV stepen prema MIRS). Električna miotonija je bila prisutna kod svih EMG pregledanih ispitanika, a većina je imala i znake miopatske lezije. Prosječan broj CTG ponovaka u ispitivanju

MD1 kohorti je bio 711, a poznato je da se ta vrijednost kod bolesnika sa adultnom formom bolesti može kretati od 50 do 1000 ponovaka (Turner et Hilton-Jones 2010, Meola et Cardani 2015).

Udruženost više metaboličkih i hemodinamskih poremećaja čini osnovu MetS čije prisustvo predisponira pojavu čitavog niza patoloških stanja i oboljenja. Imajući u vidu složenu patofiziologiju MD1 koja uključuje poremećaj obrade preinformacione RNK (engl. *splicing*) nekoliko stotina do sada poznatih proteina (Thornton 2014), poremećaj ekspresije samog DMPK gena (Krahe et al. 1995, Furling et al. 2001) i njemu susjednih SIX5 i DMWD gena (Jansen et al. 1995, Lam et al. 2000), te RAN translaciju (Zu et al. 2011), sasvim je očekivana pojava multiplih metaboličkih poremećaja kod ovih bolesnika, u sklopu šire multisistemske afekcije.

U ovoj studiji dijagnoza MetS je postavljena kod 36% MD1 bolesnika što se nije razlikovalo u odnosu na učestalost u kontrolnoj grupi. Aitkens i saradnici (Aitkens et al. 2005) su ustanovili veću učestalost MetS u grupi bolesnika sa različitim neuromišićnim oboljenjima (55%). U opštoj populaciji starijoj od 20-25 godina, prevalencija MetS u urbanim sredinama varira od 8% do 24% kod muškaraca, te od 7% do 43% kod žena (Eckel et al. 2005). Učestalost MetS u opštoj populaciji starosne dobi 40-59 godina, koja odgovara našim ispitanicima, iznosi 30 - 34% kod žena i 36 - 40% kod muškaraca (Ford et al. 2004).

Dislipidemija je bila najčešća komponenta MetS u ispitivanoj kohorti. Naime, 64% MD1 bolesnika imalo je hipertrigliceridemiju, a 43% nizak nivo serumskog HDL holesterola. Učestalost hipertrigliceridemije bila je značajno češća u odnosu na kontrolnu grupu (39%). Takođe, prosječne vrijednosti triglicerida su bile značajno više u grupi oboljelih u odnosu na kontrolu (2,2 mmol/l prema 1,6 mmol/l). MD1 bolesnici su imali povišen nivo LDL holesterola značajno češće u odnosu na kontrolne ispitanike (53% prema 21%). Pored toga, kod MD1 bolesnika su bile više i prosječne vrijednosti ove lipoproteinske partikule (3,5 mmol/l prema 2,8 mmol/l). Prosječan nivo HDL holesterola bio je viši kod bolesnika u odnosu na kontrole (1,2 mmol/l prema 1,1 mmol/l), i MD1

bolesnici su u manjem procentu slučajeva imali snižene vrijednosti ovog lipoproteina (43% prema 57%).

Većina studija je pokazala povišene vrijednosti nivoa serumskih Tg i LDL holesterola kod MD1 bolesnika (Aitkens et al. 2005, Heatwole et al. 2006, Matsumura et al. 2009, Daniele et al. 2011, Peric et al. 2013b). Podaci iz navedenih studija pokazuju da se hipertrigliceridemija javljala sa učestalošću od 31 do 50%, a hiperholesterolemija od 21 do 43%. Samo u jednoj studiji se navodi normalna lipidemija u MD1, što su autori pokušali da objasne akumulacijom lipida u depoima masnog tkiva, čime su krvni sudovi ovih pacijenata zaštićeni od štetnih posljedica visoke lipidemije (Perseghin et al. 2004). Ipak, prema drugim istraživanjima, nivo lipida u krvi bolesnika sa MD1 je viši u odnosu na zdrave, a nijedno dosadašnje istraživanje se nije bavilo stanjem krvnih sudova u MD1.

Osnovne karakteristike dislipidemije u MetS jesu povećan nivo Tg i malih, gustih LDL lipoproteinskih čestica, te snižen nivo HDL čestica (Shankar et Sundarka 2003, Grundy 2004, Smirčić-Duvnjak 2004), što je u skladu sa našim rezultatima dobijenim u grupi MD1 bolesnika. Smatra se da je osnovni uzrok dislipidemije u MetS insulinska rezistencija. Kao posljedica insulinske rezistencije u tkivima (prevashodno u mišićima) povećan je priliv slobodnih masnih kiselina u jetru, gdje nastaje povećana produkcija i sekrecija triglicerida. Povećan transfer triglicerida na HDL partikule, i obrnut transfer holesterola, uzrokuje smanjenje nivoa HDL lipoproteina (Shankar et Sundarka 2003, Grundy 2004, Smirčić-Duvnjak 2004). Insulinska rezistencija je u ovoj studiji registrovana kod 48% ispitivanih MD1 bolesnika, što je ipak manje u odnosu na učestalost hipertrigliceridemije, tako da vjerovatno postoje i drugi faktori koji doprinose razvoju dislipidemije u MD1. Imajući u vidu patofiziologiju MD1, možemo spekulisati o mogućem poremećaju *splicing-a* proteinskih nosača masnih čestica i/ili lipoproteinskih receptora kao uzroku dislipidemije u ovoj bolesti. U svakom slučaju, potrebna su dodatna istraživanja da bi se navedena pretpostavka potvrdila.

Iako je hiperglikemija bila najrjeđa komponenta MetS kod posmatranih MD1 bolesnika, vrijednost HOMA indeksa insulinske rezistencije je pokazala da gotovo polovina ovih bolesnika ima insulinsku rezistenciju. Insulinska rezistencija je česta klinička manifestacija u MD1 (Rakocevic Stojanovic et al. 2010), a kao njen glavni uzrok

navodi se poremećaj alternativnog *splicing*-a u genu za insulinski receptor. Izmijenjen *splicing* u MD1 vodi ka predominaciji fetalne A forme insulinskog receptora koja ima manji afinitet za vezivanje insulina u odnosu na adultnu B formu (Savkur et al. 2001). Navode se i drugi potencijalni uzroci insulinske rezistencije u MD1, kao što su patološka sekrecija insulina od strane pankreasa, smanjena mišićna masa zbog distrofičnog procesa, steatoza jetre, kao i fizička neaktivnost (Krentz et al. 1990, Perseghin et al. 2004, Cruz Guzmán Odel et al. 2012). Analizom tjelesne kompozicije MD1 bolesnika ustanovljeno je smanjenje udjela nemasnog tkiva, uključujući mišićno, u predjelima trupa, ruku i nogu (Cruz Guzmán Odel et al. 2012). Skorašnje studije sprovedene na rođacima prvog stepena oboljelih od dijabetes melitusa tipa 2 su ustanovile jaku povezanost između nagomilavanja triglicerida u miocitima i insulinske rezistencije (Shulman 2000). Pored toga, povećan priliv neesterifikovanih slobodnih masnih kiselina iz viscerarnog masnog tkiva gojaznih osoba dovodi do povećanog stvaranja triglicerida, steatoze jetre i insulinske rezistencije u jetri (Grundy 2004). Podaci iz literature pokazuju da bi nealkoholno masno oboljenje jetre moglo biti ne samo posljedica (Asrih et al. 2015), nego uzrok MetS (Lonardo et al. 2015). U ranijoj studiji kod bolesnika sa MD1 nađena je povezanost insulinske rezistencije sa prekomjernom sekrecijom leptina, hormona koji se sintetiše u masnom tkivu, što još jednom potvrđuje ulogu masnog tkiva u razvoju insulinske rezistencije (Rakočević Stojanović et al. 2010). Iako je insulinska rezistencija česta u MD1, ona nije praćena povećanom učestalošću glukozne intolerancije i manifestnog dijabetesa (Matsumura et al. 2009, Peric et al. 2013b).

Glukoznu intoleranciju je imalo 12% ispitivanih MD1 bolesnika, a samo 9% njih je imalo manifestni dijabetes melitus. Ovakvi rezultati sugerisu da oboljeli od MD1 odlično kompenzuju izraženu insulinsku rezistenciju, vjerovatno putem povećane sekrecije insulina čija je serumska koncentracija povećana kod oboljelih od MD1 (Shieh et al. 2010). Potrebna su dalja istraživanja da bi se utvrdio mehanizam koji štiti MD1 bolesnike od razvoja dijabetesa u stanju izražene insulinske rezistencije, a koji bi kasnije mogao poslužiti kao model za razvoj terapije i u opštoj populaciji.

Visceralna gojaznost, pored insulinske rezistencije, predstavlja ključnu komponentu MetS (Grundy 2004, Maffeis et al. 2008). Najbolji i najjednostavniji način za

njenu procjenu jeste određivanje obima struka (The IDF 2005, Grundy 2008). U ovoj studiji povećan obim struka je uočen kod 62% MD1 bolesnika i istog broja kontrola, a prosječan OS je bio sličan kod bolesnika i kontrolne grupe (92,5 cm prema 90 cm). Približno jedna petina ispitivanih MD1 bolesnika bila je prekomjerno uhranjena prema BMI, a 8% je bilo patološki gojazno sa BMI preko  $30 \text{ kg/m}^2$ . Ovo je u skladu sa razultatima *Kaminsk*-og i saradnika koji su ustanovili prekomjeran BMI kod oko četvrtine MD1 bolesnika (Kaminsky et al. 2011). S druge strane, *Pruna* i saradnici su pokazali da je čak oko polovine MD1 bolesnika bilo u kategoriji prekomjerno uhranjenih ( $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ ), a 25% je bilo patološki gojazno ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) (Pruna et al. 2011). Ovako visoke vrijednosti BMI u navedenoj studiji donekle bi se moglo objasniti činjenicom da je oko trećine njihovih MD1 bolesnika imalo IV i V stepen mišićne slabosti prema MIRS i posljedično manji nivo fizičke aktivnosti. Gojaznost u MD1 se generalno smatra posljedicom fizičke neaktivnosti zbog mišićne slabosti, mada često i pacijenti sa blagom formom bolesti budu gojazni (Gagnon et al. 2013). Prema tome, i druge faktore uključene u nastanak MetS, uključujući i socioekonomiske, treba uzeti u obzir (Gagnon et al. 2013). Navedene vrijednosti BMI kod naših MD1 bolesnika nisu alarmantne kada se uporede sa podacima u opštoj populaciji. Naime, više od trećine odraslog stanovništva Vojvodine ima prekomjernu tjelesnu težinu, a više od petine je patološki gojazno (Grujić et al. 2005). Međutim, poznato je da čak i MD1 bolesnici sa normalnim BMI i bez prisustva visceralne gojaznosti često imaju poremećaj tjelesne kompozicije sa povećanim procentom masti, prevashodno zbog masne degeneracije mišićnog tkiva (Perseghin et al. 2004).

Ne treba zanemariti ni činjenicu da je 13% posmatranih MD1 pacijenata imalo vrijednosti BMI ispod donje referentne granice. Ovaj problem u MD1 još uvijek nije rasvijetljen, ali se smatra posljedicom zahvaćenosti gastrointestinalnog i endokrinog sistema u sklopu multisistemske prirode bolesti (Rönnblom et al. 1996, Bellini et al. 2006). Naši podaci pokazuju da je od šest MD1 bolesnika sa hipertireozom samo jedan bio pothranjen, tako da to nije bio dominantan uzrok pothranjenosti u našoj kohorti MD1 bolesnika.

Najučestalija pojedinačna komponenta MetS u opštoj populaciji uglavnom je povišen arterijski krvni pritisak (Olijhoek et al. 2004, Da Silva et al. 2007). Sa druge

strane, oboljeli od MD1 rijetko imaju arterijsku hipertenziju (Shieh et al. 2010, Rakočević Stojanović et al. 2013). Učestalost hipertenzije u MD1 je do 10%, a kod drugih neuromišičnih oboljenja do 27% (Aitkens et al. 2005, Rakočević Stojanović et al. 2013). U skladu sa tim, hipertenzija je bila rjeđa kod MD1 bolesnika u odnosu na kontrole, dok je dvostruko više kontrolnih ispitanika u odnosu na oboljele koristilo antihipertenzive (18% prema 9%).

Pojedini autori (O'Cochlaine et al. 2004) upravo navode arterijsku hipotenziju kao najčešći kardiovaskularni poremećaj u MD1. Podaci na eksperimentalnim modelima su pokazali smanjenje tonusa glatkih mišića arterija zbog izmijenjene ekspresije DMPK gena (O'Cochlaine et al. 2004). Ne treba isključiti ni značaj poremećaja autonomne, simpatičke funkcije kao mogućeg uzroka sniženog krvnog pritiska kod MD1 bolesnika. *Rakočević Stojanović* sa saradnicima je uočila ortostatsku hipotenziju kod čak 90% oboljelih od MD1 (Rakočević Stojanović et al. 2007).

Učestalost MetS od 36% u ispitivanoj kohorti MD1 bolesnika je iznenadujuće mala imajući u vidu činjenicu da je 62% bolesnika imalo visceralu gojaznost, a skoro polovina insulinsku rezistenciju, dvije ključne patofiziološke karike u nastanku samog sindroma. Čini se logičnim da MD1 bolesnici imaju neku vrstu „zaštitnog faktora“ koji spriječava nastanak MetS i sa njim povezanih mnogobrojnih komplikacija, uprkos izraženoj insulinskoj rezistenciji koja je tipična za ove bolesnike. Pronalaskom ovog hipotetičkog faktora stvorila bi se mogućnost bolje prevencije i liječenja MetS u opštoj populaciji. Ključnu razliku u metaboličkom profilu između opšte populacije i oboljelih od MD1 čini znatno manji procenat arterijske hipertenzije u MD1. Ovi podaci sugerisu da bi arterijska hipertenzija mogla biti ključna u razvoju MetS kod osoba sa insulinskom rezistencijom, te da njena manja izraženost u MD1, uzrokovana molekularno-genetičkom prirodnom bolesti (O'Cochlaine et al. 2004), vjerovatno štiti pacijente od razvoja MetS. Adekvatno liječenje arterijske hipertenzije moglo bi spriječiti nastanak MetS i njegovih komplikacija kod gojaznih osoba sa IR.

Kada su u ispitivanoj kohorti analizirane razlike u učestalosti MetS između polova, ustanovljeno je da su žene sa MD1 značajno češće imale MetS u odnosu na muškarce

(53% prema 21%). Ženski pol je bio i nezavisni prediktor prisustva MetS. Od pojedinačnih komponenti MetS, žene sa MD1 su značajno češće imale niske vrijednosti HDL lipoproteina.

Po pitanju polne razlike u učestalosti MetS u opštoj populaciji podaci iz studija su nekonzistentni. Ipak, u posljednje vrijeme, primjetna je tendencija znatno većeg porasta učestalosti MetS kod žena (Ford et al. 2004). Glavni razlozi povećanja broja oboljelih žena jesu sedentaran način života i stalni porast gojaznosti u toj populaciji (Steinbaum 2004, Osuji et Omejua 2012). Sedentaran način života je čest i u MD1 zbog mišićne slabosti i kognitivnih i bihevioralnih izmjena oboljelih. *Alamgir* i saradnici (Alamgir et al. 2015) su kod žena oboljelih od dijabetes melitusa tipa 2 ustanovili lošije rezultate svih pojedinačnih komponenti MetS u odnosu na muškarce (Alamgir et al. 2015). Kako MD1 spada u grupu hroničnih onesposobljavajućih oboljenja, zanimljivi su podaci studije sa Tajvana (Lin et al. 2013) gdje je ispitivan MetS kod odraslih bolesnika sa različitim vrstama intelektualne i/ili fizičke onesposobljenosti. Primjetna je bila veća učestalost MetS kod žena u odnosu na muškarce (23% prema 17%), kao i razlika u metaboličkim faktorima rizika između polova, što odgovara nalazima ovdje prezentovanog istraživanja. Žene su češće imale abdominalnu gojaznost i nizak nivo HDL holesterola.

Uzroci češće pojave MetS i njegovih komponenti kod žena nisu dovoljno razjašnjeni i vjerovatno su posredovani hormonalnim, genetičkim, socio-ekonomskim i kulturološkim faktorima. Iako je prosječna starost ispitivanih MD1 bolesnica bila  $45\pm11$  godina, što je rano za menopauzu, u MD1 se često opisuju poremećaji menstruacionog ciklusa, dismenoreja i prerana menopauza (Marinković et al. 1990). Više studija iz opšte populacije je pokazalo da žene u premenopauzi imaju više serumske vrijednosti HDL holesterola, te posljeđično manji kardiovaskularni rizik, u odnosu na muškarce (Kannel et al. 1976, Djekic et Ipp 2014, Link et al. 2015). Kao mogući uzrok ove razlike između polova u koncentraciji HDL uglavnom se navodi uticaj estrogena na lipolizu i lipogenezu (Djekic et Ipp 2014). Nakon menopauze lipidni profil kod žena se mijenja i postaje sličan onome kod muškaraca. Eksperimentalni animalni model je ukazao na moguću genetičku razliku između polova kada je u pitanju nivo HDL holesterola. *Link* je sa saradnicima

ustanovio da miševi sa dva X hromozoma imaju više vrijednosti HDL u odnosu na miševe sa XY hromozomima (Link et al. 2015), a poznato je da žene imaju viši nivo sinteze apolipoproteina A-1, sastavnog dijela HDL, u odnosu na muškarce (Djekic et Ipp 2014). Pored toga, uočeno je da u stanjima inflamacije dolazi do smanjenja koncentracije HDL holesterola, te on postaje proaterogen (Djekic et Ipp 2014). Studije koje su analizirale opštu populaciju pokazale su da žene oboljele od MetS imaju izraženiju zapaljensku reakciju u odnosu na muškarce sa MetS (Han et al. 2002, Rutter et al. 2004, Nakanishi et al. 2005). Žene obično imaju niži nivo fizičke aktivnosti u odnosu na muškarce, što je uslovljeno različitim socio-ekonomskim i kulturološkim faktorima. Poznato je da fizička aktivnost podiže nivo HDL holesterola, te bi smanjena fizička aktivnost žena mogla biti jedan od razloga nižeg HDL holesterola u ženskoj populaciji (Njølstad et al. 1998). Svakako su neophodna dalja istraživanja lipidnog profila kod MD1 bolesnika kako bi se sagledale njegove specifičnosti u ovom oboljenju kao i doprinos u nastanku MetS.

Pored ženskog pola, MetS je u našem istraživanju korelisan i sa starošću MD1 bolesnika. Većina studija koja se bavila opštom populacijom navodi porast učestalosti MetS sa starenjem kod oba pola (Eckel et. al 2005). Učestalost arterijske hipertenzije takođe je rasla sa starošću ispitivanih MD1 bolesnika, što je u skladu sa nalazom u opštoj populaciji (Babatsikou et Zavitsanou 2010).

MetS i njegove komponente nisu bili u korelaciji sa dužinom trajanja bolesti niti sa brojem CTG ponovaka u ispitivanoj MD1 populaciji. Inače, MD1 bolesnici sa većim brojem CTG ponovaka imaju raniji početak bolesti i težu kliničku sliku. Takođe, broj ponovaka raste sa trajanjem bolesti (Rakočević Stojanović et al. 2005). Nedostatak korelacije MetS sa trajanjem bolesti i brojem CTG ponovaka kod naših bolesnika se može objasniti na više načina, prije svega, činjenicom da je povezanost broja ponovaka i težine bolesti prisutna samo kod manjeg broja CTG ponovaka (ispod 400) (Hamshere et al. 1999, Turner et Hilton-Jones 2010), a prosječan broj CTG ponovaka u limfocitama naših bolesnika je iznosio 711. Uzrok odsutne korelacije mogla bi biti i izražena tkivna varijabilnost u veličini patološkog alela (Lavedan et al. 1993, Wong et al. 1995, Martorell et al. 1998), što znači da bi možda korelacija između prisustva MetS i broja CTG ponovaka

bila pozitivna da su CTG ponovci određivani u mišićnom ili nekom drugom tkivu, gdje je varijabilnost u broju ovih ponovaka manje izražena nego u limfocitima.

Ispitivani MD1 bolesnici sa prisustvom MetS su imali izraženiji stepen mišićne slabosti prema MIRS skali u odnosu na bolesnike koji nisu imali MetS. Kao što je ranije navedeno, sedentaran način života, uzrokovan mišićnom slabošću, smatra se jednim od glavnih uzroka nastanka MetS kod oboljelih od neuromišićnih oboljenja (Aitkens et al. 2005). Podaci iz opšte populacije pokazuju da sedentaran životni stil, a posebno smanjen nivo kardio-respiratornog treninga, ne samo da doprinose nastanku MetS, nego bi se mogli smatrati i njegovim integralnim dijelom (Lakka et al. 2003). Sedentarni način života pospešuje veći stepen mišićne slabosti i izraženiju hipotrofiju mišića. Pored smanjenja mišićne mase, kod MD1 bolesnika se povećava i udio masnog tkiva u mišićima što rezultira smanjenjem broja i osjetljivosti mišićnih insulinskih receptora i dovodi do insulinske rezistencije.

U sklopu analize multisistemske afekcije u MD1, posebna pažnja je posvećena ispitivanju povezanosti stanja srca i respiratorne funkcije sa MetS. Naime, oboljeli od MD1 imaju skraćen životni vijek, kao i pet do sedam puta veću smrtnost u odnosu na opštu populaciju (Mathieu et al. 1999, Mladenovic et al. 2006, Groh et al. 2008). Najčešći uzroci prerane smrti ovih bolesnika su raspiratorna insuficijencija i iznenadna smrt (Mathieu et al. 1999, Mladenovic et al. 2006, Groh et al. 2008, Rakocevic Stojanovic et al. 2013), uglavnom uzrokovana srčanim poremećajima (Nguyen et al. 1988, De Die-Smulders et al. 1998, Mathieu et al. 1999).

U ovoj studiji je 74% ispitivanih MD1 bolesnika imalo patološki EKG nalaz. Najčešće su bili prisutni različiti poremećaji srčanog provođenja, a AV blok prvog stepena je bio najčešći pojedinačni EKG poremećaj, uočen kod 18% MD1 bolesnika. Ovi podaci su u skladu sa nalazima većine autora koji takođe navode poremećaje srčanog provođenja kao najčešće EKG poremećaje u MD1, sa učestalošću od 30 do 75% (Groh et al. 2008, McNally et al. 2011, Kaminsky et al 2011, Laurent et al. 2011, Rakocevic Stojanovic et al. 2013). Kada je analizirana zastupljenost teških EKG poremećaja prema Groh-u i

saradnicima (Groh et al. 2008), isti su otkriveni kod oko trećine ispitivanih MD1 bolesnika. Slična učestalost teških EKG poremećaja je ustanovljena i u studijama drugih autora (Groh et al. 2008, Rakocevic Stojanovic et al. 2013), a njihovo prisutvo je značajno povećavalo rizik od iznenadne smrti kod MD1 bolesnika.

Značajan procenat ispitivanih MD1 bolesnika je imao EKG promjene u vidu negativnih T talasa (9%) i ST elevacije (10%), koje ukazuju na potencijalnu ishemiju miokarda. I drugi autori opisuju promjene ST segmenta, T talasa i prisustvo Q zubaca u MD1 ali se smatra da njihovo prisustvo kod ovih bolesnika nije ishemijske prirode (Rakočević Stojanović 1997, Pelargonio et al. 2002). Pored toga, poznato je da oboljeli od MD1 rijetko imaju aterosklerozu i sa njom povezane ishemijske komplikacije (Harper 1989, Rakocevic Stojanovic et al. 2011), uključujući i koronarnu bolest (Sovari et al. 2007). Stoga bi se prije moglo reći da su negativni T talasi i izmjene ST segmenta kod MD1 bolesnika posljedica fibroze i drugih strukturalnih promjena u srčanom mišiću, nego znak ishemije miokarda.

U ovoj studiji je uočeno da su hipertenzija i nizak HDL holesterol bili značajno češći kod ispitivanih MD1 bolesnika koji su imali teške EKG poremećaje po *Groh-u*, u odnosu na one sa urednim EKG nalazom. Nizak HDL je bio i nezavisni prediktor navedenih EKG poremećaja.

Arterijska hipertenzija je rijetka u MD1, ali je usko povezana sa nastankom srčanih poremećaja kod ovih bolesnika. I u našoj studiji je polovina MD1 bolesnika sa hipertenzijom imala teške EKG poremećaje po *Groh-u*. Pored toga, *Rakočević Stojanović* i saradnici su ispitujući kardiološke prediktore iznenadne smrti oboljelih od MD1 pokazali da bolesnici koji imaju sistolni pritisak preko 140 mmHg imaju i veći rizik od iznenadne smrti (Rakocevic et al. 2013). Poznato je da je arterijska hipertenzija jedan od najvažnijih uzroka patološke hipertrofije lijeve komore i iznenadne srčane smrti u opštoj populaciji, vjerovatno uzrokovanе srčanim aritmijama (Saadeh et Jones 2001). Ovi podaci ponovo naglašavaju značaj pravovremenog otkrivanja i liječenja arterijske hipertenzije u prevenciji nastanka MetS i različitih srčanih poremećaja kao jednog od najvažnijih uzroka iznenadne smrti kod MD1 bolesnika. U dostupnoj literaturi nema podataka o povezanosti niskog nivoa HDL holesterola i tečkih EKG poremećaja kod MD1 bolesnika.

Patološki nalaz na ultrazvučnom pregledu srca je imalo 45% ispitivanih MD1 bolesnika. Prosječna ejekcionalna frakcija lijeve komore iznosila je 61%. Najčešći poremećaj registrovan na ultrazvuku srca bila je fibroza srčanih zalistaka koju je imao 19% MD1 ispitanika.

Znaci fibroziranja i ateroskleroze srčanih zalistaka bili su prisutni kod 29% bolesnika sa MetS i 12% bolesnika bez MetS, a navedena razlika je imala tendenciju statističke značajnosti. Fibrozne promjene srčanih zalistaka su bile značajno povezane sa prisustvom arterijske hipertenzije i hiperglikemije kod MD1 ispitanika. Ne postoje podaci o učestalosti oštećenja srčanih valvula u MD1, ali se njihova učestalost u opštoj populaciji SAD procjenjuje na 2,5% (Nkomo et al. 2006).

Još uvijek nije poznata etiologija fibroznih promjena srčanih zalistaka u MD1. Rezultati naše studije ukazuju na potencijalni doprinos MetS i njegovih komponenti (hipertenzije i hiperglikemije) u nastanku fiboze srčanih zalistaka kod MD1 bolesnika, ali je patogenetski mehanizam ovog uticaja nepoznat.

Studija koja je analizirala oboljele od esencijalne hipertenzije je pokazala da bolesnici sa prisustvom MetS imaju izraženiju fibrozu, inflamaciju i oksidativni stres u miokardu u odnosu na bolesnike bez MetS (Sciarretta et al. 2007). Fibroza miokarda kod oboljelih od arterijske hipertenzije nastaje kao posljedica akumulacije kolagena tipa I i III (Diez et al. 2002). Poznato je da hronična hiperglikemija može dovesti do srčane fiboze i ateroskleroze. (Shishehbor et al. 2003). Naime, hiperglikemija dovodi do mikrovaskularnih lezija i ishemije srca, kao i do izražene neenzimske glikozilacije različitih srčanih proteina (Shishehbor et al. 2003). U stanjima hronične hiperglikemije dolazi do neenzimskog vezivanja glukoze za različite unutarćelijske i vanćelijske proteine pri čemu nastaju tzv. *završni produkti uznapredovale glikozilacije*. Ovi produkti se vezuju za receptore koji su eksprimirani unutar srca u kardiomiocitima, vaskularnim ćelijama, fibroblastima i infiltrisanim zapaljenskim ćelijama, a animalni modeli su pokazali da u stanju inflamacije, (koje je prisutno i u MetS) dolazi do povećanja broja ovih receptora (Ramasamy et Schmidt 2012). Posljedično, dolazi do oštećenja miokarda i krvnih sudova

putem oksidativnog stresa, izraženog zapaljenja i nagomilavanja ekstracelularnog matriksa, što konačno uzrokuje dijastolnu i sistolnu srčanu disfunkciju (Bodiga et al. 2014).

Sistolna disfunkcija je bila prisutna kod 22% MD1 bolesnika sa visokim krvnim pritiskom, i samo 4% normotenzivnih bolesnika. Multipla regresiona analiza je pokazala da je hipertenzija bila nezavisni prediktor sistolne disfunkcije kod naših MD1 bolesnika. Poznato je da dugotrajna neregulisana arterijska hipertenzija dovodi do kompenzatornih prilagođavanja srca u vidu patološke miokardne hipertrofije i dilatacije, a nakon iscrpljivanja kompenzatornih mehanizama nastaju sistolna disfunkcija i srčana insuficijencija (Santos and Shah 2014, Nadruz 2015).

Većina ispitivanih MD1 bolesnika je imala restriktivni poremećaj plućne funkcije prilikom spiometrijskog testiranja (65%), a prosječan FVC je iznosio 82%. Visok procenat restrikcije koji je uočen djelimično je posljedica strogih kriterija koje smo primijenili. Naime, sve vrijednosti FVC ispod 90% smatrane su restriktivnim poremećajem. Poznato je da MD1 bolesnici imaju čitav niz perifernih i centralnih poremećaja koji mogu uzrokovati restriktivni poremećaj pluća (Romeo 2012). Od perifernih poremećaja navode se teška hipotrofija, slabost i miotonija mišića grudnog koša, faringealnih mišića i diafragme, kao i skeletne abnormalnosti, a pretpostavlja se da postoji i uticaj oštećenja perifernih nerava i baroreceptora na disanje (Ugalde et al. 2001, Romeo 2012). Centralni faktori uključuju disfunkciju moždanog stabla, hipotalamus i hipofize (Romeo 2012).

Učestalost spiometrijske restrikcije bila je značajno veća kod MD1 bolesnika sa MetS (82%) u odnosu na one bez prisustva MetS (55%). Pored toga, bolesnici sa MetS su imali značajno niže prosječne vrijednost FVC (72%) u odnosu na one bez MetS (90%). Spirometrijsku restrikciju je imalo 73% bolesnika sa abdominalnom gojaznošću i 50% bolesnika koji nisu bili gojazni, a centralna gojaznost je bila i nezavisni prediktor restriktivnog poremećaja pluća kod ispitivanih MD1 bolesnika. Prepostavljamo da se uticaj MetS na respiratornu restrikciju ispitivanih MD1 bolesnika ostvariva posredno preko gojaznosti. Gajazne osobe iz opšte populacije imaju povećanu akumulaciju masnog tkiva unutar pluća što može smanjiti njihovu elastičnost, a pored toga povećano

abdominalno masno tkivo smanjuje volumen pluća u ležećem položaju, uzdužnu silu trahealne trakcije i tonus mišića laringsa (Drager et al. 2013).

Periferna neuropatija je bila prisutna kod više od trećine ispitivanih MD1 bolesnika sa dominantnim zahvatanjem motornih vlakana i znacima demijelinizacije. Ovo je u skladu sa opisanom učestalošću polineuropatijske u ovoj populaciji koja se kreće u širokom rasponu od 14 do 54% (Rossi et al. 1983, Logulo et al. 1992, Mondelli et al. 1993, Pfeilsticker et al. 2001, Rakocevic Stojanovic et al. 2002, Hermans et al. 2011, Peric et al. 2013b). Iako je polineuropatija bila češće prisutna kod MD1 bolesnika sa MetS (43% i 32%), ova razlika nije dostigla nivo značajnosti. Niti jedna pojedinačna komponenta MetS nije korelisala sa prisustvom polineuropatijske u ispitivanoj kohorti MD1 bolesnika. Nismo pronašli podatke u literaturi koji se odnose na uticaj MetS na pojavu polineuropatijske u MD1. *Perić* i saradnici su ustanovili pozitivnu povezanost polineuropatijske sa BMI, povišenim trigliceridima, ukupnim i LDL holesterolom kod ovih bolesnika (Peric et al. 2013b).

U ovoj studiji je presenilna katarakta uočena kod 88% MD1 bolesnika i bila je povezana sa MetS. Naime, svi bolesnici sa MetS su imali kataraktu, kao i 82% onih bez MetS, što predstavlja statistički značajnu razliku. Od pojedinačnih komponenti MetS jedino je nizak HDL imao značajnu povezanost sa kataraktom.

Iako je katarakta u MD1 primarno posljedica molekularno genetičkog defekta, moguće uslijed oštećenog *splicing-a* u genu za jonske kanale sočiva, na osnovu rezultata našeg istraživanja od značaja bi svakako mogli biti i metabolički poremećaji. Više studija je pokazalo povezanost MetS i njegovih komponenti sa zamućenjem sočiva u opštoj populaciji. U jednoj australijskoj studiji prospektivno je tokom deset godina praćeno 3654 starijih građana i dokazana je povezanost MetS sa svim subtipovima katarakte (Tan et al. 2008). Slične rezultate su objavili *Sabanayagam* i saradnici (Sabanayagam et al. 2011). Pored toga, uočena je i veza između većine pojedinačnih komponenti MetS i katarakte (Poh et al. 2016). Navedena povezanost između MetS i katarakte se vjerovatno ostvaruje preko oksidativnog stresa, osmotske neravanoteže i neenzimske glikozilacije proteina sočiva, inflamacije i endotelne disfunkcije, hiperleptinemije i leptinske rezistencije (Poh et al. 2016). Na genetičku prirodu bolesti još uvijek, na žalost, ne možemo u dovoljnoj mjeri

uticati, ali bi prevencijom i liječenjem ovih modifikujućih metaboličkih poremećaja potencijalno mogli uticati na evoluciju katarakte i spriječiti njenu progresiju.

Oko trećine naših MD1 bolesnika je imalo znake ateroskleroze na očnom dnu. Hipertrigliceridemija je ostvarivala značajnu povezanost sa aterosklerotskim lezijama očnog dna, a visceralna gojaznost je imala tendenciju povezanosti. Studija iz opšte populacije *Wong-a* i saradnika (Wong et al. 2004) je pokazala da je prisustvo MetS nezavisno povezano sa arteriosklerotskim mikrovaskularnim poremećajima retine.

Holelitijaza je registrovana kod 15% ispitivanih MD1 bolesnika. U MD1 postoji veća vjerovatnoća nastanka holelitijaze u odnosu na opštu populaciju, moguće zbog zahvaćenosti glatkih mišića žučne kesice i posljedičnog hipomotiliteta, ali se ne mogu isključiti ni potencijalne abnormalnosti u metabolizmu žučnih kiselina (Romeo 2012, Cardani et al. 2008). Holelitijaza ispitivanih MD1 bolesnika je imala tendenciju povezanosti sa abdominalnom gojaznošću. Gojaznost je jedan od vodećih faktora rizika za pojavu holelitijaze u opštoj populaciji jer povećava hepatičku ekskreciju holesterola i stvaranje holesterolskih kamenaca (Chen et al. 2012). Prema tome, prevencijom i liječenjem gojaznosti mogli bi smanjiti učestalost holelitijaze i svih njenih komplikacija. Indirektno, smanjilo bi se izlaganje MD1 bolesnika hirurškim zahvatima i opštoj anesteziji koja za njih može biti potencijalno opasna.

Aterosklerotska suženja unutrašnje karotidne arterije (ACI) i bifurkacije zajedničke karotidne arterija (ACC) su ustanovljena samo kod četiri (6%) ispitivana MD1 bolesnika. Samo jedan bolesnik je imao aterosklerotsko suženje zadnje moždane arterije (ACP) ustanovljeno TCD pregledom. Brojne prospektivne studije su pokazale povezanost MetS sa aterosklerozom perifernih arterija, ishemijskim moždanim udarom i tranzitornim ishemijskim atakom, kao i koronarnim srčanim oboljenjem (Morag et al. 2005, Kurl et al. 2006, Chen 2006, De Silva 2008). Ipak, u ovoj studiji učestalost ateroskleroze krvnih sudova glave i vrata nije bila velika. Naime, uočena je kod samo 6% bolesnika, iako je više od trećine ispitivanih MD1 bolesnika imalo MetS. Ispitivani MD1 bolesnici su imali manju zastupljenost hipertenzije i hiperglikemije u odnosu na kontrole, čime bismo mogli

objasniti malu učestalost ateroskleroze krvnih sudova glave i vrata u ispitivanoj kohorti MD1 bolesnika. Posredno možemo zaključiti da bi dobra i rana kontrola glikemije, kao i prevencija i liječenje hipertenzije, mogli značajno smanjiti aterosklerotske komplikacije MetS i u opštoj populaciji.

Ispitivani MD1 bolesnici sa hipertenzijom su imali značajno deblji intimo-medijalni kompleks u odnosu na one sa normalnim ili nižim pritiskom. Studije koje su se bavile opštom populacijom pokazale su da starije osobe, pušači, osobe sa hiperholesterolemijom, istorijom koronarne bolesti, aterosklerotske bolesti perifernih arterija i cerebrovaskularne bolesti, imaju zadebljan intimo-medijalni kompleks (O'Leary et al. 1999). Hipertenzija je jedan od glavnih faktora rizika za pojavu ateroskleroze (Ram et al. 1991), a debljina intimo-medijalnog kompleksa predstavlja njen marker (Hodis et al. 1998). Zadebljan intimo-medijalni kompleks povećava rizik od infarkta mozga i srca (O'Leary et al. 1999).

Analizirani MD1 bolesnici sa prisustvom MetS, kao i njegovih pojedinih komponenti (centralne gojaznosti, hiperglikemije, niskog HDL holesterola), su imali značajno niže brzine protoka u vertebro-bazilarnom arterijskom slivu u odnosu na bolesnike bez MetS. Regresionom analizom je ustanovljeno da su nezavisni prediktori nižih brzina protoka u navedenom arterijskom slivu kod naših MD1 bolesnika bili ženski pol, starost, centralna gojaznost i hiperglikemija. Pored toga, uočili smo i značajnu povezanost sistolne srčane disfunkcije sa sniženim brzinama protoka u vertebro-bazilarnom slivu. Moguće je da arterijska hipertenzija dovodi do sistolne disfunkcije koja dalje uzrokuje niže brzine protoka u vertebro-bazilarnom slivu kod ovih osoba. Niže brzine protoka kod MD1 bolesnika bi mogle biti uzrokovane i smanjenim tonusom arterija, koji je prisutan kod ovih osoba kao direktna posljedica molekularno-genetičke prirode bolesti (O'Cochlain et al. 2004), ali i vrlo česte disfunkcije autonomnog nervnog sistema u MD1 (Rakocevic Stojanovic et al. 2007).

Primjenom magnetne rezonance, hiperintenzne lezije bijele mase mozga su uočene u 84% ispitivanih MD1 bolesnika. Većina autora opisuje navedene lezije bijele mase u MD1 (Romeo et al. 2010, Minnerop et al. 2011, Caso et al. 2014), a podaci iz studija

pokazuju njihovu zastupljenost u rasponu od 40 do 100%. Caso i saradnici (Caso et al. 2014) su ustanovili prisustvo navedenih lezija kod 97% bolesnika sa adultnom MD1 i samo 15% zdravih kontrola. Ispitivani MD1 bolesnici su imali značajno veću učestalost navedenih lezija u periventrikularnoj u odnosu na duboku bijelu masu. Prema ARWMC skali, najčešća lokalizacija lezija bijele mase je bila u temporalnim i frontalnim režnjevima mozga ispitivanih MD1 bolesnika. Naši rezultati su uglavnom u skladu sa nalazima drugih autora (Antonini et al. 2006, Kuo et al. 2008, Romeo et al. 2010, Weber et al. 2010, Minnerop et al. 2011, Caso et al. 2014).

U našoj studiji je ustanovljena povezanost MetS sa većim opterećenjem hiperintenznim lezijama duboke bijele mase mozga kod MD1 bolesnika. Periventrikularne hiperintenzne lezije, kao i lezije u dubokoj bijeloj masi desne parijeto-okcipitalne regije mozga, bile su češće kod hipertenzivnih MD1 bolesnika u odnosu na one sa normalnim pritiskom. Uočeno je i da su bolesnici sa hiperglikemijom imali veće opterećenje lezijama bijele mase u desnom frontalnom regionu u odnosu na bolesnike sa normalnim vrijednostima šećera u krvi. Etiopatogeneza hiperintenznih lezija bijele mase u MD1 još uvijek nije rasvijetljena, i postoje razlike u stavovima pojedinih autora po ovom pitanju (Meola et Sansone 2007, Romeo et al. 2010, Renard et Taieb 2014). U dostupnoj literaturi nema podataka o povezanosti MetS i njegovih komponenti sa hiperintenznim lezijama bijele mase u MD1. Naši rezultati ukazuju na mogući doprinos metaboličkih i hemodinamskih poremećaja u etiopatogenezi lezija bijele mase MD1 bolesnika. Svakako su neophodna dalja, detaljnija istraživanja u cilju utvrđivanja svih mehanizama koji dovode do nastanka navedenih lezija u MD1.

Pad opšteg intelektualnog postignuća (koeficijenta inteligencije), mjerенog pomoću *Raven*-ovih standardnih progresivnih matrica, ustanovljen je kod nešto više od polovine analiziranih MD1 bolesnika. Primjenom *Addenbrooke*-ovog testa za procjenu demencije i rane kognitivne disfunkcije (Mioshi et al. 2006), ustanovljen je pad kognitivnog postignuća kod polovine ispitivanih MD1 bolesnika. Analizom pojedinačnih kognitivnih domena utvrđeno je da su ispitivani MD1 bolesnici najlošije rezultate ostvarili na testovima vizuokonstruktornih sposobnosti i egzekutivnih funkcija. Ovo je u skladu sa

podacima većine studija koje navode oštećenje egzekutivnih, te vizuoprostornih i vizuokonstrukcionih funkcija kod MD1 bolesnika (Modoni et al. 2004, Winblad et al. 2006, Antonini et al. 2006, Sistiaga et al. 2010, Zalonis et al. 2010, Minnerop et al. 2011). U ovoj studiji je primjenom regresione analize ispitana uticaj različitih kliničkih i socio-demografskih karakteristika kao što su: pol, starost, MIRS i prisustvo MetS na kognitivno postignuće kod MD1 bolesnika. MetS je bio prediktor lošijeg skora na testovima pažnje, pamćenja i jezičkih funkcija.

Ispitivani MD1 bolesnici sa abdominalnom gojaznošću su imali niža postignuća na testovima jezičkih funkcija, bolesnici sa hipertenzijom su imali niža postignuća na testovima jezičkih i egzekutivnih funkcija, a oni sa hipertrigliceridemijom na testovima pažnje. Opšti intelektualni nivo bio je niži kod MD1 bolesnika sa niskim HDL holesterolom.

Ne postoje podaci u dostupnoj literaturi o ulozi MetS u nastanku kognitivnog oštećenja u MD1. Naši rezultati ukazuju na mogući doprinos metaboličkih i hemodinamskih poremećaja u oštećenju određenih kognitivnih funkcija kod MD1 bolesnika. U skladu sa tim, sve više studija koje su se bavile opštom populacijom ukazuju da prisustvo MetS, insulinske rezistencije, gojaznosti, hipertenzije, te dijabetes melitusa tipa 2, povećava rizik od nastanka *Alzheimer*-ove bolesti, kao i da insulinska rezistencija i dijabetes moduliraju njene kliničke manifestacije (Calvo-Ochoa et Arias 2015, Kim et Feldman 2015, Xu et al. 2016). Animalni modeli ukazuju da insulin ima ključnu ulogu kognitivnog modulatora, te da sistemska insulinska rezistencija i posljedično insulinska rezistencija u mozgu mijenjaju fiziološke procese u hipokampusu povećavajući rizik od nastanka kognitivnog poremećaja povezanog sa starenjem, blagog kognitivnog poremećaja ali i *Alzheimer*-ove bolesti (Calvo-Ochoa et Arias 2015). Vizualizacione dijagnostičke metode su pokazale smanjenje volumena hipokampa i atrofiju frontalnih režnjeva kod adolescenata sa MetS (Yates et al. 2012). Pored toga pokazano je i da gojaznost u srednjem životnom dobu povećava rizik od nastanka *Alzheimer*-ove bolesti (Frisardi et al. 2010). Patogenetski uticaj se vjerovatno ostvaruje putem zapaljenske reakcije u visceralnom masnom tkivu koja mijenja sintezu niza adipokina i citokina (uključujući amiloid  $\beta$  polipeptid), te posljedično uzrokuje zapaljenski proces u mozgu koji dovodi da

neurodegeneracije (Frisardi et al. 2010, Misiak et al. 2012). Takođe, u dislipidemiji nastaje poremećaj metabolizma holesterola i masnih kiselina što može remetiti niz neuronalnih procesa i doprinijeti nastanku *Alzheimer*-ove bolesti (Ashrafić et al. 2013). Neurodegenarciji i nastanku *Alzheimer*-ove bolesti u MetS bi mogla doprinijeti i hipertenzija i to putem oštećenja zida krvnog suda, poremećaja krvno-moždane barijere, povećane vaskularne permeabilnosti i ekstravazacije proteina (Frisardi et al. 2010). Hipertenzija se povezuje i sa atrofijom temporalnih i okcipitalnih regiona mozga, sa smanjenjem moždane mase, kao i većom učestalošću neurofibrilarne klubadi u hipokampusu, što može doprinijeti razvoju *Alzheimer*-ove bolesti (Frisardi et al. 2010).

Na osnovu gore navedenog, može se očekivati da bi adekvatna kontrola metaboličkih i hemodinamskih poremećaja kod MD1 bolesnika mogla ublažiti kognitivni deficit i spriječiti njegovu progresiju u manifestnu demenciju, čime bi se poboljšao i kvalitet života ovih osoba.

Zamor je uočen kod nešto više od polovine ispitivanih MD1 bolesnika (53%), a prekomjerna dnevna pospanost kod 43%. Studije navode učestalost zamora kod MD1 bolesnika u rasponu od 60% do 86%, a dnevna pospanost se nalazi kod jedne do dvije trećine oboljelih (Laberge et al. 2004, Winblad et al. 2006, Laberge et al. 2009, Minnerop et al. 2011, Tielemans et al. 2011), što je u skladu sa našim nalazima. Smatra se da su prekomjerna dnevna pospanost i zamor kod ovih bolesnika vjerovatno uzrokovani poremećajem spavanja, prvenstveno zbog oštećenja CNS, uključujući regije koje učestvuju u kontroli spavanja (Park et Radtke 1995, Ono et al. 1995, Rubinsztein et al. 1998, Quera Salva et al. 2006, Romigi et al. 2011). Treba uzeti u obzir i uticaj afektivnih poremećaja na poremećaj spavanja kod MD1 bolesnika (Phillips et al. 1999). Periferni mehanizmi, poput opstruktivne apneje u spavanju, doprinose poremećaju spavanja, ali se smatra da se oni ispoljavaju tek u kasnjim, uznapredovalim fazama bolesti (Cirignotta et al. 1987). Iako metabolički poremećaji doprinose pojavi opstruktivne apneje u spavanju, pa samim tim i poremećaju spavanja i zamoru MD1 bolesnika, u našoj studiji nije ustanovljena povezanost MetS i njegovih komponenti sa zamorom i prekomjernom dnevnom pospanošću kod ovih

osoba. Naši rezultati ukazuju na to da metabolički poremećaji najverovatnije nemaju primarnu ulogu u nastanku prekomjerne dnevne pospanosti i zamora kod MD1 bolesnika.

U našoj studiji je kod 15% ispitivanih MD1 bolesnika uočena značajna depresivnost. *Winblad* i saradnici (*Winblad et al. 2010*) su ustanovili prisustvo blage do umjerene depresije kod trećine MD1 bolesnika, što je slično učestalosti depresije u drugim neuro-mišićnim oboljenjima (*Winblad et al. 2010*). Učestalost depresije u našoj grupi MD1 bolesnika je bila duplo niža u odnosu na gore navedene podatke, ali je ipak češća u odnosu na opštu populaciju mlađu od 65 godina, u kojoj je učestalost depresije 12% kod žena i 8% kod muškaraca (*Pavlović 2011*). Smatra se da je patogenetska podloga depresije u MD1 multifaktorijalna, od značaja su: molekularno-genetički faktori, slaba adaptacija na bolest, slabija socijalna interakcija, lošije postignuće na poslu kao i velika učestalost razvoda u ovoj populaciji (*Bungener et al. 1998, Meola et al. 2003, Antonini et al. 2006, Winblad et al. 2010, Douniol et al. 2012*).

Treba uzeti u obzir i uticaj metaboličkih i hemodinamskih poremećaja na pojavu depresije u MD1. U prilog tome govore i naši podaci da su MD1 bolesnici sa MetS bili depresivniji u odnosu na one bez MetS. U dostupnoj literaturi za sada nema podataka o uticaju MetS na pojavu depresije u MD1. Studije koje su se bavile opštom populacijom jasno ukazuju da MetS i njegove komponente povećavaju rizik za nastanak depresije (*Pan et al. 2012, Nousen et al. 2013, Vancampfort et al. 2014, Mansur et al. 2015*), kao i da je učestalost MetS veća kod bolesnika sa depresijom u odnosu na one bez depresije (*Pan et al. 2012, Vancampfort et al. 2014*). Patogenetska povezanost MetS i depresije ostvaruje se putem različitih mehanizama kao što su: inflamacija uzrokovana adipokinima i citokinima, rezistencija na leptin, poremećaj homeostaze glukoze, poremećaj lučenja faktora rasta, poremaćaj lučenja neuropeptida, poremećaj autonomnog nervnog sistema kao i supkliničko vaskularno oštećenje mozga. Od značaja su i psihosocijalni faktori, a prije svega negativna samopercepcija zbog stigmatizacije gojaznosti, uz posljedičnu socijalnu izolaciju i sedentarni način života (*Pan et al. 2012, Nousen et al. 2013, Vancampfort et al. 2014, Mansur et al. 2015*). Pored toga, neke studije su pokazale da oboljeli od depresije imaju slabiju zdravstvenu zaštitu, slabije su obuhvaćeni masovnim skrininzima, imaju slabiju komplijansu prilikom medikacije, neželjene efekte terapije, lošije životne navike, što sve

doprinosi pojavi metaboličkih i hemodinamskih faktora rizika i povećava smrtnost kod ovih osoba (Vancampfort et al. 2014). Prisustvo depresije značajno otežava ionako tešku kliničku prezentaciju MD1, negativno utiče na liječenje i saradnju oboljelih sa ljekarom, te posljedično značajno pogoršava konačnu prognozu bolesti. Pojava depresije kod MD1 bolesnika bi se mogla značajno redukovati pravovremenim lečenjem MetS i drugih faktora koji doprinose njenom razvoju.

Istraživanja pokazuju da oboljeli od MD1 imaju niži kvalitet života u fizičkim i mentalnim domenima u odnosu na opštu populaciju i zdrave kontrole (Kalkman et al. 2005, Antonini et al. 2006, Tieleman et al. 2011). Kvalitet života je sličan ili čak lošiji u MD1 u odnosu na druga neuromišićna oboljenja (Kalkman et al. 2005, Perić et al. 2010). Do sada su identifikovani različiti sociodemografski, mišićni, sistemski i centralni faktori koji mogu imati negativan uticaj na kvalitet života kod MD1 bolesnika (Perić et al. 2013a). Ne postoje literaturni podaci o uticaju MetS na kvalitet života kod MD1 bolesnika. U ovoj studiji je pokazano, primjenom SF-36 upitnika, da MD1 bolesnici sa MetS imaju značajno lošiji kvalitet života (QoL) u odnosu na bolesnike bez prisustva MetS, kako u fizičkim, tako i u mentalnim domenima. U skladu sa tim su i rezultati dobijeni pomoću INQoL upitnika, koji su takođe pokazali lošiji kvalitet života kod MD1 bolesnika sa MetS. Primjenom oba upitnika posebno se izdvojio negativan uticaj gojaznosti i hiperglikemije na kvalitet života oboljelih osoba. Negativni uticaj visceralne gojaznosti na kvalitet života MD1 bi se mogao objasniti dodatnim opterećenjem i onako slabije muskulature, negativnom percepcijom sopstvene tjelesne sheme, ali i hroničnom inflamacijom (Slatger et al. 2015).

U skladu sa našim rezultatima su i podaci iz opšte populacije koji ukazuju da oboljeli od MetS imaju lošiji kvalitet života u odnosu na osobe bez MetS. Naime, u studiji *Okosuna* i saradnika (Okosun et al. 2013), u američkoj populaciji, MetS je bio povezan sa lošijim kvalitetom života u svim domenima. *Jahangiry* i saradnici (Jahangiry et al. 2016) su takođe utvrdili da prisustvo MetS negativno utiče na kvalitet života oboljelih, a od pojedinačnih komponenti MetS negativan uticaj na kvalitet života su imali visceralna gojaznost i hipertenzija. Osobe sa metaboličkim poremećajima imaju manji nivo fizičke

aktivnosti i slabiju mišićnu snagu, što uzrokuje probleme u obavljanju svakodnevnih aktivnosti i lošiji kvalitet života (Slatger et al. 2015). Naši rezultati upućuju na to da bi prevencija i liječenje metaboličkih poremećaja a posebno gojaznosti, moglo poboljšati svakodnevno funkcionisanje MD1 bolesnika, njihovu nezavisnost i socijalne interakcije, što bi u konačnom znatno unaprijedilo njihov kvalitet života.

U našem istraživanju je učestvovalo 47 MD2 bolesnika, od kojih su samo trećinu činili muškarci, što je znatno manje u odnosu na MD1, gdje je polovina ispitanika bila muškog pola. Poznato je da se MD1 javlja sa podjednakom učestalošću kod oba pola (Harper 2001). Međutim, u literaturi je malo podataka kada je u pitanju epidemiologija MD2. Ispitivana kohorta bolesnika koji su konsekutivno uključivani u studiju sugerira da u MD2 postoji predominacija žena. Poznato je da se MD2 manifestuje blažom, često atipičnom, kliničkom slikom u odnosu na MD1 (Turner et Hilton-Jones 2010). Postoje podaci da žene oboljele od neuromišićnih oboljenja, uključujući i MD1, češće prijavljaju bol u odnosu na muškarce (Abresch et al. 2002, Guy-Coichard et al. 2008). S obzirom na to da bol može biti prvi i najznačajniji simptom MD2, to bi moglo biti i objašnjenje predominacije žena u ispitivanoj kohorti MD2 bolesnika. Ne možemo isključiti ni uticaj drugih faktora na uočenu predominaciju žena u MD2, kao što su npr. molekularno-genetički i endokrinološki. U svakom slučaju, potrebne su sveobuhvatnije studije koje bi razjasnile uzroke češćeg dijagnostikovanja MD2 kod žena. U ispitivanoj kohorti MD2 bolesnika bolest je najčešće počinjala u četvrtoj deceniji života, što je bilo kasnije u odnosu na ispitivane MD1 bolesnike, kod kojih je bolest počinjala u trećoj deceniji života. Ovo je u skladu sa navodima drugih autora (Huang et Kuo 2005, Turner et Hilton-Jones 2010, Peric et al. 2015a, Rakocevic-Stojanovic et al. 2015). Zapažena je i izražena varijabilnost u vremenu pojave prvih tegoba kod MD2 bolesnika, što su uočili i drugi autori (Day et al. 1999, Day et al. 2003).

Kod skoro polovine MD2 bolesnika bolest je počela pojavom slabosti mišića nogu, što odgovara literurnim podacima (Schara et Schoser 2006, Turner et Hilton-Jones 2010, Udd et Krahe 2012, Johnson et Heatwole 2012, Thornton 2014, Meola et Cardani 2015). Za MD2 je karakteristično često prisustvo nespecifičnih tegoba na početku bolesti, kao što

su bolovi i zamor, zbog čega je otežana rana dijagnoza ovog oboljenja (Day et al. 2003, Udd et Krahe 2012).

Prosječna dužina obrazovanja naših MD2 bolesnika iznosila je oko 11 godina, a najveći broj njih se bavio fizičkim poslovima, što se ne razlikuje u odnosu na MD1 bolesnike. Značajna je činjenica da je procenat nezaposlenih, nevjenčanih i razvedenih MD2 bolesnika bio manji u odnosu na MD1. Ovo govori u prilog boljoj socijalnoj integraciji MD2 bolesnika, vjerovatno zbog generalno blažeg kliničkog ispoljavanja bolesti u odnosu na MD1 (Turner et Hilton-Jones 2010).

Prema MRC skali, najizraženija slabost kod ispitivanih MD2 bolesnika bila je prisutna u proksimalnoj muskulaturi nogu, a zatim u proksimalnoj muskulaturi ruku. To je različita distribucija slabosti u odnosu na MD1, gdje su prevashodno zahvaćeni distalni mišići ekstremiteta (Rakocevic Stojanovic 2011).

Ne postoje studije koje su se specifično bavile ispitivanjem metaboličkih i hemodinamskih poremećaja u MD2, tako da je kardiovaskularni profil rizika kod ovih bolesnika u suštini nepoznat. Šturi literturni podaci ukazuju da između MD1 i MD2 bolesnika postoji razlika u učestalosti metaboličkih i hemodinamskih poremećaja i sa njima povezanih komplikacija (Heatwole et al. 2011, Udd et Krahe 2012). Iako je MD2 generalno bolest sa blažim fenotipom, manje izraženom sistemskom afekcijom, kao i boljom prognozom u odnosu na MD1, postoje podaci o većoj učestalosti metaboličkih i hemodinamskih poremećaja u MD2 (Wahbi et al. 2009, Ha et al. 2012, Sansone et al. 2013). Koliko je nama poznato, ovo je prva studija koja je analizirala značaj i učestalost MetS kod MD2 bolesnika.

Učestalost MetS u ispitivanoj kohorti MD2 bolesnika je bila 53%, što je više u odnosu na MD1 bolesnike, kod kojih je učestalost MetS iznosila 37%. Međutim, nije ustanovljena razlika u učestalosti MetS između MD2 bolesnika i kontrola iz opšte populacije uparenih po polu i starosti. Razlika u učestalosti MetS između MD1 i MD2 bolesnika mogla bi se objasniti činjenicom da su MD2 bolesnici bili prosječno stariji u odnosu na MD1 bolesnike (52 u odnosu na 43 godine). Iz opšte populacije je poznato da je učestalost MetS izrazito zavisna od starosti ispitanih (Eckel et al. 2005). Tako, u

Francuskoj opštoj populaciji prevalencija raste od <5,6% u starosnoj grupi 30-39 godina do 17,5% u starosnoj grupi 60-69 godina (Azizi et al. 2003). U jednoj američkoj studiji prevalencija raste od 7% kod ispitanika starosti 20-29 godina do 42% kod onih sa preko 70 godina (Ford et al. 2002). Đokić i saradnici (Đokić et al. 2015) su na primarnom nivou zdravstvene zaštite Srbije ustanovili učestalost MetS od 28% za ispitanike starosne dobi od 40 do 49 godina, te 43% za ispitanike starosti od 50 do 59 godina. Ne mogu se isključiti ni drugi uzroci navedene razlike u učestalosti MetS između MD1 i MD2, kao što su različiti molekularno-genetički mehanizmi bolesti (Meola et Cardani 2015), kao i dejstvo drugih, za sada nepoznatih faktora.

Najčešća pojedinačna komponenta MetS kod naših MD2 ispitanika bila je arterijska hipertenzija (64%). Hipertenzija je bila češća u MD2 u odnosu na kontrolne ispitanike (52%), ali ipak nije dostignuta statistička značajnost. Pored toga, oko 41% MD2 ispitanika je koristilo antihipertenzivnu terapiju, a samo 29% kontrola.

Dok je kod MD2 bolesnika hipertenzija bila najčešća pojedinačna komponenta MetS (64%), slično kao i u opštoj populaciji, samo je oko 23% MD1 bolesnika imalo hipertenziju i to je kod njih bila tek četvrta komponenta MetS po učestalosti. Razlika u učestalosti hipertenzije između MD1 i MD2 vjerovatno je posljedica razlika u molekularno-genetičkoj prirodi ova dva oboljenja (Meola et Cardani 2015), imajući u vidu činjenicu da je upravo povećana ekspresija DMPK gena odgovorna za hipotoniju arterijskog zida kod MD1 bolesnika (O'Cochlain et al. 2004). Nedostaju studije o aktivnosti autonomnog nervnog sistema srca u MD2, pošto je njegova disfunkcija, kao mogući doprinoseći faktor hipotenziji, prisutna kod MD1 bolesnika (Rakočević Stojanović et al. 2007).

Visceralna gojaznost je bila druga po učestalosti komponenta MetS kod ispitivanih MD2 bolesnika (62%), što je identično kao i kod MD1 bolesnika. Prema BMI, oko polovina MD2 bolesnika je imalo neki vid poremećaja uhranjenosti. Njih 27% je bilo prekomjerno uhranjeno, a 7% patološki gojazno, dok je pothranjenost registrovana kod 15% MD2 bolesnika. Ispitivani MD2 bolesnici su imali veći prosječan BMI u odnosu na

MD1 bolesnike (25 prema 23 kg/m<sup>2</sup>), a češće su bili i prekomjerno uhranjeni (34% prema 29%).

Ispitivani MD2 bolesnici su imali značajno više prosječne vrijednosti ukupnog holesterola u odnosu na kontrolne ispitanike, dok je hiperholesterolemija bila prisutna kod 74% MD2 bolesnika i 37% kontrola. Takođe, MD2 bolesnici su češće imali povišene vrijednosti LDL holesterola u odnosu na kontrole (63% prema 23%), kao i više prosječne vrijednosti u serumu. U skladu sa navedenim je i podatak da je značajno više MD2 bolesnika uzimalo antilipemike u odnosu na kontrolne ispitanike (12% i 3%). Potrebno je istaći da upotreba statina u miotoničnim distrofijama nosi rizik od dodatnog pogoršanja miopatije. U literaturi se navodi da se određeni broj MD2 bolesnika dijagnostikuje nakon što se upotrebom statina pogorša njihova, do tada relativno blaga, klinička slika (Meola et Cardani 2015).

Dislipidemija karakteristična za MetS je bila manje izražena kod MD2 bolesnika u odnosu na MD1. Povišene trigliceride je imalo oko polovine MD2 bolesnika, dok je nizak HDL bio najrjeđa komponenta MetS u MD2 sa učestalošću od 30%. Međutim, MD2 bolesnici su češće imali povišene vrijednosti ukupnog (74% prema 59%) i LDL holesterola (63% prema 53%) u odnosu na MD1. Poznato je da je povišen LDL holesterol jedan od najbitnijih uzroka nastanka aterosklerotske bolesti i sa njom povezanih komplikacija (Meisinger et al. 2005), koje su inače češće u MD2 u odnosu na MD1 (Udd et Krahe 2012). Heatwole i saradnici (Heatwole et al. 2011) su u kohorti od 20 MD2 bolesnika ustanovili povišene triglyceride kod 26%, a hiperholesterolemiju kod 63% bolesnika.

Iz prezentovanih podataka je vidljivo da MD1 i MD2 bolesnici imaju različit lipidni profil, iako i jedni i drugi u značajnom procentu slučajeva boluju od dislipidemije. Mogući uzrok različitog profila dislipidemije u MD1 i MD2 mogao bi biti poremećaj splajsinga u genima za različite apolipoproteine, enzime i/ili lipoproteinske receptore u ova dva tipa miotonične distrofije. Naši rezultati naglašavaju potrebu prevencije nastanka dislipidemije kod MD bolesnika kroz promjenu životnog stila, na šta upućuju i studije drugih autora (Healy et al. 2008, Kastorini et al. 2011). Redovne kontrole lipidnog statusa kod ovih bolesnika su neophodne, a veoma rijetko i medikamentozna terapija. Međutim,

prilikom donošenja odluke o uvođenju statina u terapiju moramo biti svjesni mogućnosti dodatnog pogoršanja miopatije i mišićne snage (Udd et Krahe 2012, Meola et Cardani 2015), te pratiti pacijenta i na vrijeme korigovati terapiju.

Ispitivani MD2 bolesnici su imali višu prosječnu glikemiju, kao i veću učestalost hiperglikemije u odnosu na kontrolne ispitanike. Insulinska rezistencija je bila prisutna kod 64% MD2 ispitanika, što je više u odnosu na MD1. Od dijabetes melitusa je bolovala oko trećina ispitanih MD2 bolesnika i samo jedan kontrolni ispitanik. Učestalost dijabetesa je bila značajno veća u MD2 u odnosu na MD1 (32% prema 9%), što je u skladu sa navodima iz literature (Wahbi et al. 2009, Ha et al. 2012, Sansone et al. 2013). Naši MD2 bolesnici su imali češće i insulinsku rezistenciju (IR) u odnosu na MD1 (64% prema 48%). I drugi autori navode sličnu učestalost insulinske rezistencije u MD2 (Day et al. 2003).

IR predstavlja ključnu komponentu MetS (Grundy 2004, Maffei et al. 2008) i njeni patogenetski mehanizmi u MD2 su vjerovatno slični onima u MD1 i uključuju: poremećaj alternativnog *splicinga* insulinskog receptora, poremećaj sekrecije insulin-a, smanjenje mišićne mase zbog distrofičnog procesa uz povećanje udjela masnog tkiva, fizičku neaktivnost, te prekomjernu sekreciju adipocitokina leptina (Krentz et al. 1990, Shulman 2000, Savkur et al. 2001, Perseghin et al. 2004, Rakočević Stojanović et al. 2010, Cruz Guzmán Odel et al. 2012). Međutim, ono što je razlikovalo MD1 i MD2 jeste činjenica da je mnogo veći procenat MD2 bolesnika razvijao manifestni dijabetes melitus u odnosu na one sa MD1. Ovo ukazuje da eventualni zaštitni mehanizam, koji sprječava nastanak dijabetesa u MD1, nije prisutan kod MD2 bolesnika.

MetS je bio podjednako zastupljen kod oba pola u ispitivanoj MD2 kohorti. Od komponenti MetS jedino je visceralna gojaznost bila značajno češća kod žena (75%) u odnosu na MD2 muškarce (33%). Studije iz opšte populacije pokazuju da postoji tendencija porasta učestalosti MetS kod žena (Ford et al. 2004). Učestalost MetS u opštoj populaciji raste paralelno sa porastom učestalosti gojaznosti, a kao posljedica smanjenog nivoa fizičke aktivnosti i sedentarnog životnog stila, koji su izraženiji kod žena (Steinbaum 2004, Osuji et Omejua 2012). U studiji koja je ispitivala prisustvo MetS kod oboljelih od

dijabetesa melitusa tipa 2, sve komponente MetS su bile češće kod žena (Alamgir et al. 2015). Lin i saradnici (Lin et al. 2013) su ispitivali učestalost MetS kod ispitanika sa različitim vrstama onesposobljavajućih oboljenja, te utvrdili veću učestalost MetS kao i visceralne gojaznosti i niskog HDL holesterola kod žena.

Poznato je da žene prije menopauze imaju manji rizik od kardio-vaskularnih oboljenja u odnosu na muškarce (Kannel et al. 1976, Djekic et Ipp 2014, Link et al. 2015). Ispitivane MD2 bolesnice su bile prosječne starosti od oko 52 godine, što znači da je kod značajnog procenta ovih žena menopauza već bila prisutna, te da su one izgubile protektivne hormonske mehanizme. Pored toga, poznato je da u MD1 postoji poremećaj menstruacionog ciklusa, dismenoreja i ranija menopauza u odnosu na opštu populaciju (Marinković et al. 1990). Navedeni poremećaji su mogući i u MD2, što ukazuje da bi žene mogle izgubiti zaštitne mehanizme od kardiovaskularnih oboljenja i prije starosne menopauze.

U našem istraživanju se pokazalo da učestalost MetS nije bila u korelaciji sa starošću MD2 bolesnika. Studije iz opšte populacije navode porast učestalosti MetS sa godinama života (Eckel et al. 2005). Međutim, sa starošću MD2 bolesnika značajno je rasla učestalost hipertenzije, što je bio slučaj i sa MD1 bolesnicima, a što odgovara nalazima u opštoj populaciji (Babatsikou et Zavitsanou 2010).

Kod ispitivanih MD2 bolesnika nije uočena povezanost MetS kao ni njegovih pojedinačnih komponenti sa dužinom trajanja bolesti. Takođe, stepen mišićne slabosti mjerен pomoću MRC skale nije korelisao sa prisustvom MetS, što ukazuje na to da stepen mišićne onesposobljenosti nije ključni faktor za razvoj MetS u MD2. U prethodnim studijama koje su se bavile metaboličkim poremećajima u neuro-mišićnim oboljenjima prepostavlјeno je da mišićna slabost uzrokuje smanjenu pokretljivost i posljedično razvoj MetS (Aitkens et al. 2005). Međutim, izgleda da su drugi faktori, poput same molekulano-genetičke osnove bolesti, bitniji za razvoj MetS u MD2.

Većina ispitivanih MD2 bolesnika (72%) je imala uredan EKG, za razliku od MD1 bolesnika, gde je samo njih 26% imao normalan EKG nalaz. Ovi rezultati su u saglasnosti

sa podacima iz literature koji navode manju učestalost i manju ozbiljnost srčanih komplikacija u MD2 u odnosu na MD1 (Meola et al. 2002, Flachenecker et al. 2003, Sansone et al. 2013).

Od EKG poremećaja MD2 bolesnici su najčešće imali znake moguće ishemije (21%), a dva bolesnika su imala EKG znake preležanog infarkta miokarda, koji je bio i klinički manifestan. Kod bolesnika sa MD1 su takođe bili prisutni EKG znaci ishemije kod sličnog procenta ispitanika (19%), ali nijedan MD1 bolesnik nije imao kliničke znake infarkta miokarda. Dakle, djeluje da MD2 bolesnici, za razliku od MD1, nisu zaštićeni od aterosklerotskih promjena na koronarnim arterijama, kao ni od njihovih ozbiljnih posljedica. Postoje pretpostavke da je ishemijska bolest srca češća u MD2 u odnosu na MD1 (Udd et Krahe 2012), ali nisu sprovedena klinička istraživanja koja bi potvrdila ili opovrgnula ovu hipotezu. U tom kontekstu smo analizirali povezanost ishemijskih promjena na EKG (negativni T talasi i ST elevacija) sa MetS i njegovim komponentama. Ustanovili smo da bolesnici sa centralnom gojaznošću, koja je jedna od ključnih komponenti MetS, imaju značajno češće znake ishemije na EKG u odnosu na one bez centralne gojaznosti (31% prema 6%). Ovo govori u prilog činjenici da navedene EKG promjene u MD2 zaista mogu da odgovaraju ishemijskim, dok su kod MD1 one vjerovatno posljedica fibroze. Može se pretpostaviti da bi se prevencijom i liječenjem gojaznosti kod MD2 bolesnika moglo potencijalno uticati na smanjenje koronarne ateroskleroze i prevenirati nastanak infarkta miokarda kod ovih bolesnika, ali su neophodne prospektivne studije koje bi analizirale ovu hipotezu. Sve tegobe kod MD2 bolesnika koje bi mogle ukazivati na koronarnu bolest treba ozbiljno shvatiti, te odmah isključiti njeno postojanje (Meola et Moxley 2004). Da bi se na vrijeme primjetio razvoj ishemije srca kod MD2 bolesnika, bilo bi korisno u određenim vremenskim intervalima raditi EKG, testove opterećenje i ultrazvučno ispitivanje srca.

Učestalost teških poremećaja srčanog ritma po *Groh-u* i saradnicima (Groh et al. 2008) kod naših MD2 bolesnika iznosila je 9%, što je mnogo manje u odnosu na ispitivane MD1 bolesnike, koji su imali ove poremećaje u čak trećini slučajeva. MD2 bolesnici koji nisu imali MetS bili su bez teških EKG poremećaja, dok je petina onih sa MetS imala teške EKG poremećaje. MetS je bio nezavisni prediktor teških EKG poremećaja kod analiziranih

MD2 bolesnika. Negativni uticaj MetS na srčanu funkciju u MD2 mogao bi se ostvarivati višestrukim mehanizmima koji uključuju fibrozu, masnu infiltraciju, zapaljeni proces i oksidativni stres u miokardu (Shulman 2000, Sciarretta et al. 2007, Cruz Guzmán Odel et al. 2012). Iz navedenoga bismo mogli pretpostaviti da bi prevencija i liječenje MetS kod MD2 bolesnika mogla sprječiti nastanak kardioloških komplikacija i prevenirati napršnu smrt ovih osoba.

Ehokardiografske promene je imalo čak 83% ispitivanih MD2 bolesnika, što je značajno više u odnosu na 45%, koliko je uočeno kod MD1 bolesnika. Dijastolna disfunkcija lijeve komore je otkrivena kod 47% MD2 bolesnika, što je značajno više u odnosu na nalaz kod MD1 (12%). Fibrozne degenerativne promjene miokarda koje remete širenje lijeve komore vjerovatno su glavni razlog veoma česte dijastolne disfunkcije kod MD2 bolesnika (Dhand et al. 2013). Dijastolnoj disfunkciji mogu doprinjeti i drugi mehanizmi kao što su poremećaj jonske homeostaze kardiomiocita ili miotonija miokarda, ranije opisani u MD1 (Dhand et al. 2013). Poznata je činjenica da arterijska hipertenzija u opštoj populaciji dovodi do fibroziranja miokarda što posljedično smanjuje njegovu elastičnost i dovodi do dijastolne disfunkcije (Diez et al. 2002). Arterijska hipertenzija je bila najčešća komponenta MetS kod naših MD2 bolesnika pa smo pretpostavili i njen uticaj na pojavu dijastolne disfunkcije, međutim, nismo pronašli značajnu statističku povezanost. Značaj dijastolne disfunkcije u MD nije u potpunosti poznat i ne postoje preporuke za njeno liječenje. Međutim, studije iz opšte populacije pokazuju da je prognoza dijastolne disfunkcije jednak loša kao i sistolne (Bhatia et al. 2006), a uz to se dijastolna disfunkcija teže i dijagnostikuje, što dodatno naglašava potrebu redovnih ultrazvučnih pregleda srca kod MD2 bolesnika.

Prosječna vrijednost forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) kod ispitivanih MD2 bolesnika je iznosila oko 111%. Restriktivni poremećaj plućne funkcije detektovan je kod samo dva (5%) MD2 bolesnika, što je bilo znatno rjeđe u odnosu na MD1, gde je plućna restrikcija uočena kod 65% bolesnika. Manja učestalost restriktivnog poremećaja plućne funkcije u MD2 u odnosu na MD1 vjerovatno je posljedica blažeg fenotipa bolesti sa manje izraženom mišićnom hipotrofijom, slabošću i miotonijom, kao i manje izraženim zahvatanjem centralnog nervnog sistema (Mankondi 2008). Prosječan FVC se nije

razlikovao kod MD2 bolesnika sa i bez prisustva MetS. Prema tome, čini se da MetS ne utiče značajno na poremećaj ventilacije u MD2 i da su za njen nastanak značajniji drugi faktori, kao što je slabost mišića lica i respiratorne muskulature.

Perifernu neuropatiju je imalo 24% ispitivanih MD2 bolesnika, što je nešto manje nego kod MD1 (36%). *Nojszewska* i saradnici (Nojszewska et al. 2015) navode sličnu učestalost lezije perifernih nerava u MD2. Kod naših MD2 bolesnika, predominantna je bila demijelinizaciona neuropatija, uz zahvaćenost prevashodno motornih vlakana što odgovara tipu neuropatije koji se najčešće registruje i kod MD1 (Rakocevic Stojanovic et al. 2002, Peric et al. 2013b). Suprotno ovim rezultatima, u studiji *Nojszewske* i saradnika (Nojszewska et al. 2015) kod MD2 bolesnika je najčešća bila senzorna aksonalna polineuropatija.

Polineuropatija nije bila povezana sa prisustvom MetS, niti njegovih pojedinačnih komponenti, što je identično kao i u ispitivanoj MD1 kohorti. *Perić* i saradnici (Peric et al. 2013b) su međutim utvrdili povezanost polineuropatije MD1 bolesnika sa prekomjernim BMI, povišenim trigliceridima, povišenim ukupnim i LDL holesterolom, ukazujući na doprinos metaboličkih poremećaja u oštećenju perifernih nerava. Prema rezultatima ovdje prezentovane studije možemo pretpostaviti da je polineuropatija u mišićnim distrofijama prije posljedica molekularnih mehanizama bolesti nego metaboličkih poremećaja, što je u korelaciji sa tvrdnjom *Nojszewske* i saradnika (Nojszewska et al. 2015). Značaj polineuropatije u miotoničnim distrofijama mogao bi se ogledati u činjenici da one mogu dovesti do senzitivnih smetnji i neuropatskog bola, te time dodatno narušiti kvalitet života oboljelih. Pored toga, prisustvo polineuropatije može otežati postavljanje MD dijagnoze i dovesti do pogrešnih zaključaka.

Katarakta je bila prisutna kod 68% analiziranih MD2 bolesnika, što je manje u odnosu na nalaz kod MD1 (88%). Prema podacima iz literature učestalost katarakte kod MD2 bolesnika kreće se u rasponu od 36% do 78% (Turner et Hilton-Jones 2010), što je u korelaciji sa našim nalazom. Iako postoje podaci iz opšte populacije o uticaju MetS na pojavu katarakte (Tan et al. 2004, Sabanayagam et al. 2011, Poh et al. 2016), MetS nije bio povezan sa prisustvom katarakte u analiziranoj MD2 kohorti. To sugerise da metabolički i hemodinamski poremećaji nisu ključni u razvoju katarakte u MD2.

Ateroskleroza krvnih sudova očnog dna bila je prisutna kod oko 45% ispitivanih MD2 bolesnika, što je nešto češće u odnosu na MD1, gdje je trećina ispitanika imala znake ateroskleroze očnog dna. Ateroskleroza krvnih sudova na očnom dnu je uočena kod 70% MD2 bolesnika sa MetS a samo kod 16% MD2 bolesnika bez MetS. Regresionom analizom je utvrđeno da je MetS bio nezavisni prediktor ateroskleroze krvnih sudova očnog dna kod MD2 bolesnika. Takođe, od pojedinačnih MetS komponenti sa aterosklerozom očnog dna su bili povezani centralna gojaznost, hipertenzija, hiperglykemija i hipertrigliceridemija. U skladu sa tim, podaci iz opšte populacije ukazuju da je ateroskleroza na krvnim sudovima očnog dna češća kod oboljelih od MetS u odnosu na ispitanike bez MetS. *Zhao* i saradnici (*Zhao et al. 2012*) su pronašli da pacijenti sa MetS češće imaju arteriovenske usjeke, fokalna suženja arteriola, povećan refleks arteriolarnih zidova i manji dijametar arteriola. *Saito* i saradnici (*Saito et al. 2011*) su, takođe, kod osoba sa MetS kao indirektne znake ateroskleroze uočili smanjene dijametre arterija a povećane dijametre vena retine. Veća učestalost ateroskleroze krvnih sudova očnog dna kod naših MD2 u odnosu na MD1 ispitanike ide u prilog ranije iznijetim prepostavkama da je ateroskleroza generalno češća u MD2 u odnosu na MD1 (1pr, *Harper 1989*, *Rakočević-Stojanović V. 2011*, *Udd et Krahe 2012*).

Holelitijaza i nefrolitijaza su bile prisutne kod svakog petog MD2 bolesnika. Ni jedan od ova dva poremećaja nije pokazivao povezanost sa MetS i njegovim komponentama. Značaj pojave holelitijaze i nefrolitijaze prije svega leži u činjenici da često zahtjevaju hiruršku intervenciju u opštoj anesteziji. Većina autora navodi da su oboljeli od MD2 pošteđeni teških komplikacija prilikom opšte anestezije (*Weingartner 2010*, *Udd et Krahe 2012*). Međutim, u studiji *Mathieu-a* i saradnika 15% MD2 bolesnika je imalo pogoršanje simptoma bolesti nakon opšte anestezije (*Mathieu et al. 1997*).

Ultrazvučnim pregledom, arteriosklerotsko suženje magistralnih arterija vrata je uočeno kod 15% MD2 i samo 6% MD1 bolesnika. Ateroskleroza intrakranijalnih arterija bila je isto tako nešto češća u MD2 u odnosu na MD1, ali ona nije bila izražena ni u jednoj od ove dvije ispitivane kohorte.

Prema istraživanju *Pratija* i saradnika (Prati et al. 1992) učestalost karotidne aterosklerotske bolesti u opštoj populaciji starijoj od 20 godina iznosi oko 25%. Aterosklerotska suženja na CDS su bila nešto češća kod ispitivanih MD2 bolesnika sa MetS (27%) u odnosu na bolesnike bez ovog sindroma (10%). Pored toga, MD2 bolesnici sa hiperglikemijom su češće imali aterosklerozu karotidnih arterija (31%) u odnosu na one sa normalnim vrijednostima šećera (8%). Ostale komponente MetS nisu bile povezane sa suženjem karotidnih arterija kod MD2 bolesnika. Poznato je da prisustvo MetS povećava rizik za pojavu i progresiju aterosklerotske karotidne bolesti u opštoj populaciji (Bonora et al. 2003). Ovo je od ogromnog značaja s obzirom na to da je ateroskleroza velikih arterija vrata, posebno unutrašnje karotidne arterije, odgovorna za oko 20% svih ishemijskih moždanih udara u opštoj populaciji (Grau et al. 2001). Pored toga, MetS takođe povećava rizik od nastanka ateroskleroze perifernih arterija, ishemijskog moždanog udara i tranzitornog ishemijskog ataka, kao i koronarne bolesti u opštoj populaciji (Morag et al. 2005, Kurl et al. 2006, Chen et al. 2006, De Silva et al. 2008 ).

Ispitivani MD2 bolesnici su imali nešto veću debljinu intimo-medijalnog kompleksa od predviđene za zdravu populaciju mada prosječne vrednosti nisu značajnije odstupale od normale. Naime, prema važećim preporukama, normalna vrijednost intimo-medijalnog kompleksa iznosi do jednog milimetra (Touboul et al. 2004). Kod naših MD2 bolesnika vrijednosti ovog parametra su iznosile prosječno 1,3 mm. Debljina intimo-medijalnog kompleksa je bila veća kod MD2 nego kod MD1 bolesnika. Kao što je ranije navedeno, zadebljan intimo-medijalni kompleks povećava rizik za pojavu infarkta mozga ili infarkta miokarda (O'Leary et al. 1999), pa možemo zaključiti da MD2 bolesnici imaju veći rizik za pojavu kardiovaskularnih oboljenja u odnosu na MD1 bolesnike. Arterijska hipertenzija je značajno korelisala sa debljinom intimo-medijalnog kompleksa unutrašnje karotidne arterije kod ispitivanih MD2 bolesnika. Studije koje su se bavile opštom populacijom su pokazale da osobe sa MetS imaju deblji intimo-medijalni kompleks u odnosu na one bez MetS (McNeill et al. 2004), pa prema tome i veći kardiovaskularni rizik.

Karotidna bolest je povezana sa oštećenjem kognicije kod osoba u opštoj populaciji (Bakker et al. 2000), te se može prepostaviti da bi njeno prisustvo u MD2 moglo dodatno

doprinijeti kognitivnom oštećenju kod ovih bolesnika. Iz tog razloga, MD2 bolesnicima je potrebno sprovoditi periodične ultrazvučne preglede arterija glave i vrata, u cilju ranog okrivanja ateroskleroze i njenog pravovremnog liječenja.

Hiperintenzne lezije bijele mase registrovane su kod 64% ispitivanih MD2 bolesnika, što je, ipak, manje nego kod MD1 bolesnika kod kojih su navedene lezije bile prisutne u 84% slučajeva. Podaci iz literature ukazuju da MD2 bolesnici često imaju hiperintenzne lezije bijele mase na MR mozga, ali su one manje izražene nego kod MD1 bolesnika, što odgovara rezultatima naše studije (Meola et Moxley 2004, Romeo et al. 2010).

Prema *Fazekas*-ovoj skali MD2 bolesnici su značajno češće imali lezije u periventrikularnoj u odnosu na duboku bijelu masu. Skala za procjenu lezija bijele mase mozga povezanih sa starošću (engl. *age related white matter changes*, ARWMC) je pokazala da je najčešća lokalizacija lezija kod MD2 bolesnika bila u frontalnim, zatim u temporalnim i parijeto-okcipitalnim regionima mozga. U studiji *Romea* i saradnika (Romeo et al. 2010) hiperintenzne lezije bijele mase u MD2 su bile najčešće lokalizovane upravo u frontalnim i parijeto-okcipitalnim regionima mozga što je u korelaciji sa našim rezultatima. Lezije u temporo-insularnom predjelu su bile veoma česte kod MD1 bolesnika, a potpuno odsutne u MD2. Većina skorova na ARWMC skali u gore pomenutoj studiji je bila manja kod MD2 bolesnika u odnosu na MD1, što je bio slučaj i u našem istraživanju.

Prisustvo MetS je bilo povezano sa lezijama bijele mase temporalnog režnja kod ispitivanih MD2 bolesnika. Lezije bijele mase temporalnog režnja su bile češće i kod MD2 bolesnika sa hipertenzijom. Ukupan ARWMC skor je korelisan sa centralnom gojaznošću MD2 ispitanih. Iako je MetS bio češći kod ispitivanih MD2 bolesnika u odnosu na MD1, MD2 bolesnici su ipak imali manje izražene lezije bijele mase mozga. Ova činjenica ide u prilog prepostavkama da hiperintenzne lezije bijele mase mozga u miotoničnim distrofijama nisu primarno vaskularne prirode. Regresiona analiza je pokazala da je jedino starost bila nezavisni prediktor opterećenja navedenim lezijama bijele mase kod analiziranih MD2 bolesnika. To sugerise vjerovatnu degenerativnu prirodu ovih promjena u MD2, kao što je slučaj i u MD1. *Liu* i saradnici (Liu et al. 2015) spekulisu da bi lezije

bijele mase u miotoničnim distrofijama moglo biti posljedica poremećaja metabolizma RNK i niza patoloških proteina uzrokovanih *trans* efektom mutacija u DMPK i CNBP genima. U svakom slučaju, potrebna su nova bazična istraživanja da bi se utvrdio tačan patogenetski mehanizam nastanka navedenih lezija bijele mase mozga kod bolesnika sa miotoničnim distrofijama.

Pad opšteg intelektualnog nivoa (koeficijenta inteligencije), mjerен pomoću *Raven-ovih standardnih progresivnih matrica* (RSPM), ustanovljen je samo kod 9% ispitivanih MD2 bolesnika, što je značajno manje u odnosu na 54% kod MD1 bolesnika. Kognitivnim skriningom je ustanovljeno da svega 5% MD2 bolesnika ima patološki nalaz na mini-mental skor testu (MMSE), dok je oko 20% njih imalo patološki nalaz na *Addenbrooke-ovom testu za procjenu demencije i rane kognitivne disfunkcije* (ACE-R). Ovi rezultati kod MD2 ispitanika takođe su bili značajno bolji u odnosu na MD1 ispitanike.

MD2 ispitanici su najlošije postignuće imali na testu vizuokonstruktornih sposobnosti (54% bolesnika je bilo ispod norme). Drugi najlošiji rezultat po učestalost kod MD2 bolesnika bio je u domenu jezičkih funkcija mjerena pomoću Bostonskog testa imenovanja (BNT), gdje je nalaz ispod norme imalo 47% bolesnika. Poremećaj egzekutivnih funkcija registrovan pomoću TMT-B testa i testa fonemske fluentnosti bio je prisutan kod trećine MD2 bolesnika, dok je njih oko 15% bilo ispod norme na *Wisconsin-skom testu sortiranja karata* koji takođe mjeri egzekutivnu sposobnost.

U našem istraživanju je analiziran odnos MetS i kognitivnih ispada kod MD2 bolesnika, ali povezanost nije uočena. Od pojedinačnih komponenti MetS jedino je hipertenzija ostvarivala negativnu povezanost sa opštim intelektualnim nivoom i vizuospacijalnim sposobnostima ispitivanih MD2 bolesnika. Više longitudinalnih populacionih studija je takođe pokazalo da je hipertenzija povezana sa većom učestalošću kognitivnih poremećaja (Tervo et al. 2004, Reitz et al. 2007). Smatra se da hronična hipertenzija povećava rizik od nastanka kako vaskularne demencije, tako i *Alzheimer-ove bolesti* (Duron et Hanon 2008).

Negativan uticaj hipertenzije na kogniciju ostvaruje se na više načina. Hipertenzijom izazvana bolest malih krvnih sudova mozga koja uključuje ishemische lezije

(lakunarni infarkti, leukoarajoza, supkortikalne lezije bijele mase) i mikrokrvarenja, uobičajeno se sreće u *Alzheimer*-ovoj bolesti (Frisardi et al. 2010). Animalni modeli ukazuju i na značaj hipertenzije u oštećenju krvno-moždane barijere (Moss et Jonak 2007). Hipertenzija dovodi do povećane vaskularne permeabilnosti i ekstravazacije proteina, što se uobičajeno viđa u *Alzheimer*-ovoj bolesti (Milionis et al. 2008). Pored oštećenja malih krvnih sudova, hipertenzija može doprinjeti kognitivnom oštećenju i putem lezija velikih krvnih sudova. Hipertenzija ubrzava proces ateroskleroze velikih krvnih sudova putem endotelnog oštećenja, dovodi do zadebljenja intimo-medijalnog kompleksa i progresije plaka (Veglio et al. 2009). Kod bolesnika sa hroničnom hipertenzijom poremećena je hemodinamska cerebrovaskularna rezerva, što ih čini podložnijim hipoperfuziji (Frisardi et al. 2010). Postoje izvještaji i o povezanosti hipertenzije sa atrofijom temporalnih i okcipitalnih regiona mozga, sa smanjenom masom mozga, kao i većom učestalošću neurofibrilarne klubadi u hipokampalnom regionu mozga, što snažno sugerira ulogu hipertenzije u nastanku *Alzheimer*-ove bolesti (Wang et al. 2009, Nagai et al. 2010). Prema tome, brojni su patogenetski mehanizmi preko kojih hipertenzija može uzrokovati kognitivno oštećenje i doprinjeti pojavi kako vaskularne, tako i *Alzheimer*-ove demencije.

Hipertenzija je bila najčešća pojedinačna komponenta MetS kod ispitivanih MD2 bolesnika. Pored toga, oni su imali značajno deblji intimo-medijalni kompleks u odnosu na kontrolne ispitanike, a koji je korelisao upravo sa hipertenzijom. Sve ovo ukazuje da osim degenerativnog procesa uzrokovanih molekularno-genetičkom prirodom same MD2, vjerovatno postoji i doprinos hipertenzije kognitivnom oštećenju kod MD2 bolesnika.

Značajna depresivnost je registrovana samo kod 5% ispitivanih MD2 bolesnika, što je tri puta rjeđe u odnosu na MD1 bolesnike. *Minnerop* i saradnici (Minnerop et al. 2011) su ustanovili prisustvo depresije kod 38% MD2 bolesnika, što je značajno više u odnosu na naše vrijednosti. Učestalost depresije u istraživanju ovih autora bila je veća kod MD2 u odnosu na MD1 bolesnike (38% prema 32%). *Krogias* i saradnici (Krogias et al. 2015) takođe nalaze veću učestalost depresije u MD2 (50%) u odnosu na MD1 (24%). *Suokas* i saradnici (Suokas et al. 2012) su ustanovili depresiju kod 18% ispitivanih bolesnika sa MD2, dok su *Rakočević Stojanović* i saradnici (Rakocevic Stojanovic et al. 2016b)

depresiju uočili samo kod 8,5% MD2 ispitanika. Postoji veoma malo radova o ovoj problematiki kao i velika neslaganja oko značaja i učestalosti depresije u MD2, pa su potrebna dodatna istraživanja koja bi rasvjetlila ovaj problem.

Još uvijek je predmet debate da li je depresija u miotoničnim distrofijama odraz strukturalnog oštećenja mozga ili samo reaktivni poremećaj na prisustvo hronične bolesti (Minnerop et al. 2011). Ranije studije su ukazale na povezanost depresije sa atrofijom moždanog stabla i poremećajem kontinuiteta *nc. raphe* kod MD2 bolesnika (Peric et al. 2014, Schneider-Gold et al. 2015, Rakocevic Stojanovic et al. 2016b). Što se tiče povezanosti MetS sa depresivnošću kod MD2 bolesnika, u našem istraživanju nije zapažena povezanost skora na Hamiltonovoj skali depresivnosti i prisustva MetS. U dostupnoj literaturi nema podataka o povezanosti MetS i depresije kod MD2 bolesnika.

Prekomjernu dnevnu pospanost (PDP) je imala četvrtačna ispitivanih MD2 bolesnika, dok je zamor registrovan kod čak polovine ovih osoba. Učestalost zamora je bila identična u ispitivanim MD2 i MD1 grupama bolesnika, dok je PDP bila značajno češća u MD1 (43% prema 26%). Zamor i PDP se smatraju najčešćim nemičićnim simptomima kod oboljelih od MD1 i MD2 (Hilton-Jones 1997, Van der Werf et al. 2003, Meola et Sansone 2007, Laberge et al. 2009, Tielemans et al. 2010). U istraživanju *Tielemans-a* i saradnika (Tielemans et al. 2010) samo je oko 7% MD2 bolesnika imalo PDP. *Udd i Krahe* (Udd et Krahe 2012) u preglednom radu navode da PDP nije tipična za MD2 bolesnike, uprkos izraženom zamoru, ali su drugi poremećaji spavanja česti i uglavnom su izazvani bolovima u mišićima kod ovih osoba. U jednom prethodnom istraživanju oko 39% MD2 i 43% MD1 ispitanika imalo je simptome značajnog zamora što je u skladu sa našim nalazima (Tielman et al. 2010). Kao uzroci PDP i zamora u MD1 navode se i poremećaji spavanja uzrokovani oštećenjima mozga, uključujući i regije koje kontrolišu spavanje (Park et Radtke 1995, Ono et al. 1995, Rubinsztein et al. 1998, Quera Salva et al. 2006, Romigi et al. 2011). Za pojavu PDP i zamora kod MD1 bolesnika može biti odgovoran i smanjen nivo hipokretina u mozgu (Martínez-Rodríguez et al. 2003), a u uznapredovalim fazama bolesti i periferni mehanizmi poput opstruktivne apneje u spavanju (OSA), (Cirignotta et al. 1987). U istraživanju *Shepard-a* i saradnika (Shepard et al. 2012) OSA je bila prisutna kod 60% MD2 bolesnika. Studije koje su se bavile opštom

populacijom pokazale su da MetS može doprinjeti pojavi OSA, a posljedično poremećaju spavanja i zamoru (Bonsignore et al. 2013, Drager et al. 2013, Baffi et al. 2016). Međutim, kod naših MD2 bolesnika nije uočena povezanost MetS sa prisustvom PDP i zamora. Prema tome, vjerovatno su drugi mehanizmi (centralni poremećaji, bol) primarni u nastanku PDP i zamora kod MD2 bolesnika.

Iako je MD2 bolest sa blažim kliničkim tokom u odnosu na MD1 (Udd et Krahe 2012, Meola et Kardani 2015), podaci iz literature ukazuju na jednak loš kvalitet života u obe vrste distrofija (Tielemans et al. 2010, Rakocevic Stojanovic et al. 2016a). Dakle, sa stanovišta bolesnika, MD2 i nije tako benigna bolest kako se obično smatra od strane ljekara.

Nezavisni prediktori lošijeg kvaliteta života (QoL) kod posmatranih MD2 bolesnika bili su stepen mišićne slabosti mjerjen pomoću MRC skale i zamor mjerjen pomoću FSS. U prethodnim studijama dobijeni su slični rezultati (Tielemans et al. 2010, Rakocevic-Stojanovic et al. 2016a). Iako je mišićna snaga sveukupno bolja u MD2 u odnosu na MD1, pokazalo se da ona negativno utiče i na QoL u MD2. To bi se moglo objasniti činjenicom da proksimalna mišićna slabost znatno narušava funkciju hoda, što pogoršava subjektivni doživljaj slabosti kod ovih bolesnika.

Ispitivani MD2 bolesnici sa MetS su imali lošiji skor fizičkog funkcionisanja na SF-36 upitniku u odnosu na bolesnike bez MetS. Studije koje su ispitivale uticaj MetS na QoL opšte populacije pokazale su da osobe sa metaboličkim poremećajima imaju nizak nivo fizičke aktivnosti i slabu mišićnu snagu, i posljedično pad kapaciteta za obavljanje svakodnevnih aktivnosti i niži QoL u odnosu na ispitanike bez MetS (Slatger et al. 2015). Centralna gojaznost je imala negativan uticaj na ukupni INQoL skor kod ispitivanih MD2 bolesnika. Negativni uticaj visceralne gojaznosti na QoL bi se mogao objasniti dodatnim opterećenjem i onako slabije muskulature, negativnom sopstvenom percepcijom tjelesne sheme, ali i hroničnom inflamacijom (Slatger et al. 2015). Gore navedeno ukazuje na značaj prevencije nastanka i liječenja MetS, a naročito redukcije tjelesne težine, u poboljšanju kvaliteta života oboljelih od miotoničnih distrofija.

## **6 - ZAKLJUČCI**

### **1. Učestalost metaboličkog sindroma u miotoničnim distrofijama**

a) U ovoj studiji je analizirano prisustvo MetS kod 77 MD1 bolesnika, prosječne starosti 41 godinu, od čega su polovinu činili muškarci, kao i istog broja kontrolnih ispitanika, uparenih po polu i starosti. MetS je registrovan kod 36% bolesnika i 38% kontrolnih ispitanika, ova razlika nije bila statistički značajna.

Najzastupljenija pojedinačna komponenta MetS kod MD1 bolesnika bila je hipertrigliceridemija (64%), koja je bila značajno češća nego kod kontrola (29%). Učestalost centralne gojaznosti je bila ista u obe grupe (62%). Nizak HDL je imalo 43% bolesnika sa MD1 i nešto više kontrola (57%), ali ova razlika nije bila značajna. Hipertenzija je bila rjeđa kod MD1 bolesnika (23%) u odnosu na kontrolu (36%), ali ni ova razlika nije bila značajna. Hiperglikemija je bila značajno rjeđa kod bolesnika (10%) u odnosu na kontrole (27%).

b) U našoj studiji je analizirano i prisustvo MetS kod 47 MD2 bolesnika, prosječne starosti 52 godine, od kojih su trećinu činili muškarci, kao i kod 94 kontrolna ispitanika, uparena po polu i starosti. MetS je dijagnostikovan u 53% MD2 bolesnika i 46% kontrolnih ispitanika, ova razlika nije dostigla statističku značajnost.

Najčešća pojedinačna komponenta MetS kod MD2 bolesnika bila je hipertenzija (64%), zatim centralna gojaznost (62%), hipertrigliceridemija (49%) i hiperglikemija (42%), dok je nizak HDL bio najrjeđa komponenta (30%). Učestalost svih navedenih komponenti je bila slična i u kontrolnoj grupi ispitanika.

### **2. Uticaj socio-demografskih i kliničkih karakteristika MD1 i MD2 bolesnika na metabolički sindrom**

a) U kohorti MD1 bolesnika MetS je bio značajno češći kod žena (53%) nego kod muškaraca (20%) i ženski pol je bio značajan prediktor prisustva MetS. Pored toga,

pacijenti sa MetS su bili u prosjeku šest godina stariji u odnosu na one bez MetS. Stepen mišićne slabosti je u prosjeku za 0,5 poena na MIRS skali bio izraženiji kod MD1 bolesnika sa MetS.

b) Kod bolesnika sa MD2 nismo zapazili povezanost MetS sa sociodemografskim i kliničkim parametrima.

### **3. Povezanost metaboličkog sindroma sa multisistemskim poremećajima u MD1 i MD2**

a) U našoj studiji je utvrđena značajna povezanost MetS sa kardioloskim poremećajima kod MD1 bolesnika. Teški EKG poremećaji su bili značajno češći kod bolesnika sa hipertenzijom (50% prema 25%) i niskim HDL holesterolom (45% prema 20%). Sistolna disfunkcija lijeve komore je takođe bila značajno češća kod bolesnika sa hipertenzijom u odnosu na one sa normalnim ili nižim pritiskom (22% prema 4%). Promjene na srčanim zaliscima su bile češće kod bolesnika sa MetS u odnosu na one bez MetS (29% prema 12%), ova razlika je bila na granici statističke značajnosti.

MetS je bio značajan prediktor spiometrijske restrikcije kod ispitivanih bolesnika sa MD1, a najznačajnija pojedinačna komponenta povezana sa restrikcijom je bila centralna gojaznost.

Polineuropatija je dijagnostikovana kod 36% MD1 bolesnika. MetS nije bio povezan sa prisustvom polineuropatije.

Presenilnu kataraktu su imali svi MD1 bolesnici sa MetS i 82% onih bez MetS, ova razlika je bila statistički značajna. Aterosklerotske promene na očnom dnu su bile značajno češće kod MD1 bolesnika sa hipertrigliceridemijom (43%) u odnosu na one sa normalnim trigliceridima (15%).

b) MetS je bio povezan sa prisustvom teških EKG poremećaja kod bolesnika sa MD2. Naime, petina MD2 bolesnika sa MetS je imala teške EKG poremećaje, dok nijedan bolesnik bez MetS nije imao teže EKG poremećaje. Znaci ishemije miokarda na EKG su

bili značajno češći kod gojaznih MD2 bolesnika u odnosu na normalno uhranjene (31% prema 6%).

Spirometrijska restrikcija je bila veoma rijetka u MD2 i nije bila povezana sa prisustvom MetS.

Polineuropatija je registrovana kod četvrtine naših bolesnika sa MD2. Nismo uočili povezanost polineuropatije sa MetS niti sa njegovim pojedinačnim komponentama.

#### **4. Povezanost metaboličkog sindroma sa centralnim poremećajima u MD1 i MD2**

a) Samo 6% bolesnika sa MD1 je imalo diskretne aterosklerotske promjene na krvnim sudovima vrata, koje nisu bile hemodinamski značajne. MD1 bolesnici sa hipertenzijom su imali značajno deblji intimo-medijalni kompleks od onih sa normalnim pritiskom. Bolesnici sa MetS su imali značajno niže brzine protoka krvi u zadnjem arterijskom slivu mozga u odnosu na one bez MetS.

Hiperintenzne lezije bijele mase mozga su registrovane kod 84% MD1 bolesnika. Bolesnici sa MetS su imali značajno veće opterećenje lezijama u dubokoj bijeloj masi (prosječno 1,2 u odnosu na 0,7), dok su bolesnici sa hipertenzijom imali veći i periventrikularni skor i skor za duboku bijelu masu.

Najčešći kognitivni poremećaji u MD1 su bili vizuospacijalna i egzekutivna disfunkcija, koje nisu bile povezane sa MetS. Sa druge strane, bolesnici sa MetS su imali lošije skorove na testovima verbalnog i vizuospacijalnog pamćenja kao i na testovima jezičkih funkcija u odnosu na one bez MetS.

Bolesnici sa MetS su imali izraženiju depresivnost u odnosu na one bez MetS.

b) Aterosklerotske promjene na arterijama vrata je imalo 15% MD2 bolesnika. Hipertenzija je značajno uticala na debljinu intimo-medijalnog kompleksa kod pacijenata sa MD2. Pored toga, MD2 pacijenti sa MetS su imali značajno niže brzine protoka krvi u zadnjem arterijskom slivu mozga.

Promjene u bijeloj masi je imalo 64% MD2 bolesnika. MD2 bolesnici sa MetS su samo u temporalnom režnju imali značajno veće opterećenje hiperintenznim lezijama bijele mase u odnosu na one bez MetS. Hiperintenzne lezije bijele mase su u ostalim moždanim regijama bile slično zastupljene kako kod MD2 bolesnika sa MetS tako i kod onih bez MetS.

Najčešći kognitivni poremećaj u MD2 je bila vizuospacijalna disfunkcija. Prisustvo MetS nije bilo povezano sa nalazima na neuropsihološkim testovima.

## **5. Uticaj metaboličkog sindroma na kvalitet života MD1 i MD2 bolesnika**

a) MD1 bolesnici sa MetS su imali lošiji kvalitet života mjereno ukupnim SF-36 skorom, kao i fizičkim i mentalnim kompozitnim supskorovima. Od pojedinačnih komponenti MetS, na ukupan SF-36 skor je uticalo prisustvo centralne gojaznosti i hiperglikemije.

Primenom INQoL upitnika ustanovljen je lošiji kvalitet života kod MD1 bolesnika sa MetS, u odnosu na one bez MetS..

b) MD2 bolesnici sa MetS su imali lošiji skor fizičkog funkcionisanja, mjereno SF-36 upitnikom.

Primjenom INQoL upitnika nije uočena razlika u kvalitetu života kod MD2 bolesnika sa MetS u odnosu na one bez MetS.

\*

\* \* \*

U ovom istraživanju je po prvi put detaljno analizirana učestalost i značaj MetS kod bolesnika sa miotoničnim distrofijama. Dobijeni rezultati mogu imati praktični značaj u simptomatskom liječenju ovih bolesnika, kao i u planiranju kauzalne, genske terapije, koja je bliska realnosti.

Iako učestalost MetS nije bila veća kod bolesnika sa miotoničnim distrofijama u odnosu na kontrolne grupe, pokazano je da MetS može značajno komplikovati kliničku sliku i prognozu bolesti i pogoršati kvalitet života oboljelih. Naime, MetS je bio povezan sa prisustvom teških srčanih poremećaja u MD1 i MD2, kao i sa spirometrijskom restrikcijom u MD1, a poznato je da su upravo kardiorespiratorni poremećaji najčešći uzrok prevremene smrti MD bolesnika. Od posebnog značaja je povezanost MetS sa centralnim poremećajima (uključujući hemodinamske promjene u krvnim sudovima glave i vrata, hiperintenzne lezije bijele mase, kao i kognitivne i bihevioralne ispade), koji su od ključnog značaja za kvalitet života oboljelih od MD1 i MD2.

Na osnovu dobijenih rezultata može se posredno zaključiti da bi adekvatna prevencija i lijeчењe MetS moglo ublažiti onesposobljenost MD1 bolesnika, poboljšati njihov kvalitet života i prognozu bolesti.

## 7 - LITERATURA

- Abresch RT, Carter GT, Jensen MP, et al. Assessment of pain and health-related quality of life in slowly progressive neuromuscular disease. *Am J Hosp Palliat Care* 2002;19:39-48.
- Aitkens S, Kilmer DD, Wright NC, et al. Metabolic syndrome in neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(5):1030-6.
- Alamgir MA, Javid RA, Hameed A, Mustafa I. Gender difference in components of metabolic syndrome among patients of Type 2 diabetes. *Pak J Med Sci* 2015;31(4):886-90.
- Alberti KG, Aschner P, Assal JP, Bennett JP, Groop L, Jervell J and al. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Geneva 1999.
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
- American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome: American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:236-52.
- Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991;87:2246-52.
- Anderson PJ, Critchley JA, Chan JCN, Cockram CS, Lee ZSK, Thomas GN, Tomlinson B. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *International Journal of Obesity* 2001;25:1782.
- Antonini G, Mainero C, Romano A, Giubilei F, Ceschin V, Gragnani F et al. Cerebral atrophy in myotonic dystrophy: a voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(11):1611-3.
- Antonini G, Soscia F, Giubilei F, De Carolis A, Gragnani F, Morino S et al. Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning. *J Rehabil Med* 2006;38(3):181-5.
- Argov Z, de Visser M. What we do not know about pregnancy in hereditary neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2009;19(10):675-9.
- Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med* 2003;14(2):101-6.

- Ashizawa T, Epstein HF. Ethnic distribution of myotonic dystrophy gene. Lancet 1991;338(8767):642-3.
- Ashizawa T, Sarkar PS. Myotonic dystrophy types 1 and 2. Handb Clin Neurol 2011;101:193-237.
- Ashrafian H, Harling L, Darzi A, Athanasiou. Neurodegenerative disease and obesity: what is the role of weight loss and bariatric interventions? Metab Brain Dis 2013;28:341-53.
- Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? Molecular and Cellular Endocrinology 2015;418:55-65.
- Auvinen S, Suominen T, Hannonen P et al. Myotonic dystrophy type 2 found in two of sixty-three persons diagnosed as having fibromyalgia. Arthritis Rheum 2008;58:3627-31.
- Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. Diabetes Res Clin Pract 2003;61:29-37.
- Babatsikou F et Zavitsanou A. Epidemiology of hypertension in the elderly. Health science journal 2010;4(1):24-30.
- Bachinski LL, Czernuszewicz T, Ramagli LS, Suominen T, Shriver MD, Udd B. Premutation allele pool in myotonic dystrophy type 2. Neurology 2009;72:490-7.
- Bachinski LL, Udd B, Meola G, Sansone V, Bassez G, Eymard B et al. Confirmation of the type 2 myotonic dystrophy (CCTG) expansion mutation in patients with proximal myotonic myopathy/proximal myotonic dystrophy of different European origins: a single shared haplotype indicates an ancestral founder effect. Am J Hum Gen 2003;73:835-48.
- Bachmann G, Damian MS, Koch M, Schilling G, Fach B, Stöppeler S. The clinical and genetic correlates of MRI findings in myotonic dystrophy. Neuroradiology 1996;38(7):629-35.
- Bae JS, Kim OK, Kim SJ, Kim BJ. Abnormalities of nerve conduction studies in myotonic dystrophy type 1: primary involvement of nerves or incidental coexistence? J Clin Neurosci 2008;15:1120-4.
- Baffi CW, Wood L, Winnica D, Strollo PJ, Gladwin MT, Que LG, Holguin F. Metabolic Syndrome and the Lung. Chest. 2016; pii: S0012-3692(16)00459-1.doi: 10.1016/j.chest.2015.12.034.
- Bakker FC, Catharina J, Klijn M, Jennekens-Schinkel A, Kappelle LJ. Cognitive disorders in patients with occlusive disease of the carotid artery: a systematic review of the literature. Journal of Neurology 2000;247(9):669-76.
- Balatsouras DG, Felekitis D, Panas M, Xenellis J, Koutsis G, Kladi A, Korres SG. Inner ear dysfunction in myotonic dystrophy type 1. Acta Neurol Scand 2013;127(5):337-43.

- Bastie CC, Gaffney-Stomberg E, Lee TW, Dhima E, Pessin JE, Augenlinch LH. Dietary cholecalciferol and calcium levels in a Western-style defined rodent diet alter energy metabolism and inflammatory responses in mice. *J Nutr* 2012;142:859-65.
- Basu P, Majumder PP, Roychoudhury S, Bhattacharyya NP. Haplotype analysis of genomic polymorphisms in and around the myotonic dystrophy locus in diverse populations of India. *Hum Genet* 2001;108(4):310-7.
- Bellini M, Biagi S, Stasi C, Costa F, Mumolo MG, Ricchiuti A, Marchi S. Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy. *World J Gastroenterol* 2006;28;(12):1821-8.
- Berul CI, Maguire CT, Gehrmann J, Reddy S. Progressive atrioventricular conduction block in a mouse myotonic dystrophy model. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4(2):351-8.
- Bhakta D, Groh MR, Shen C, Pascuzzi RM, Groh WJ. Increased mortality with left ventricular systolic dysfunction and heart failure in adults with myotonic dystrophy type 1. *Am Heart J* 2010;160(6):1137-41.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355(3):260-9.
- Bird TD, Follett C, Griep E. Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46(11):971-80.
- Bodiga VL, Eda SR, Bodiga S. Advanced glycation end products: role in pathology of diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev* 2014;19:49-63.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberholzer F, Egger G, et al. Carotid Atherosclerosis and Coronary Heart Disease in the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2003;26(4):1251-7.
- Bonsignore MR, Borel AL, Machan E et al. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev* 2013;22:353-64.
- Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Clarke A, Dierickx K; Public and Professional Policy Committee (PPPC) of the European Society of Human Genetics (ESHG). Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG Recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009;17(6):711-9.
- Botta A, Rinaldi F, Catalli C, Vergani L, Bonifazi E, Romeo V et al. The CTG repeat expansion size correlates with the splicing defects observed in muscles from myotonic dystrophy type 1 patients. *J Med Genet* 2008;45(10):639-46.
- Botta A, Vallo L, Rinaldi F, Bonifazi E, Amati F, Biancolella M, Gambardella S, Mancinelli E, Angelini C, Meola G, Novelli G. Gene expression analysis in myotonic dystrophy: indications for a common molecular pathogenic pathway in DM1 and DM2. *Gene Expr* 2007;13(6):339-51.

Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, Hunter K, Stanton VP, Thirion JP, Hudson T, Sohn R, Zemelman B, Snell RG, Rundle SA, Crow S, Davies J, Shelbourne P, Buxton J, Jones C, Juvonen V, Johnson K, Harper PS, Shaw DJ, Housman DE. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992;68:799-808.

Buj-Bello A, Furling D, Tronchère H, Laporte J, Lerouge T, Butler-Browne GS et al. Muscle-specific alternative splicing of myotubularin-related 1 gene is impaired in DM1 muscle cells. *Hum Mol Genet* 2002;11(19):2297-307.

Bungener C, Jouvent R, Delaporte C. Psychopathological and emotional deficits in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(3):353-6.

Burke H. Raven Progressive Matrices: More on norms, reliability, and validity. *Journal of Clinical Psychology* 1985;41:231-235.

Calvo-Ochoa E, Arias C. Cellular and metabolic alterations in the hippocampus caused by insulin signalling dysfunction and its association with cognitive impairment during aging and Alzheimer's disease: studies in animal models. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31:1-13.

Cardani R, Bugiardini E, Renna LV, Rossi G, Colombo G, Valaperta R et al. Overexpression of CUGBP1 in skeletal muscle from adult classic myotonic dystrophy type 1 but not from myotonic dystrophy type 2, *PLoS One* 2013;8:e83777.

Cardani R, Mancinelli E, Saino G, Bonavina L, Meola G: A putative role of ribonuclear inclusions and MBNL1 in the impairment of gallblader smooth muscle contractility with cholelithiasis in myotonic dystrophy type1. *Neuromuscul Disord* 2008;18:641-5.

Caserta D, Adducchio G, Picchia S, Rali E, Matteucci E, Moscarino. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: an intriguing overlapping. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(6):397-402.

Caso F, Agosta F, Peric S, Rakočević-Stojanović V, Copetti M, Kostic VS et al. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 is associated with white matter damage. *PLoS ONE* 2014;9(8):e104697.doi: 10.1371/journal.pone.0104697.

Censori B, Provinciali L, Danni M, Chiaramoni L, Maricotti M, Foschi N et al. Brain involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions. *Acta Neurol Scand* 1994;90(3):211-7.

Charlet-B N, Savkur RS, Singh G, Philips AV, Grice EA, Cooper TA. Loss of the muscle-specific chloride channel in type 1 myotonic dystrophy due to misregulated alternative splicing. *Mol Cell* 2002;10(1):45-53.

Chase TN, Fedio P, Foster NL, Brooks R, Di Chiro G, Mansi L. Wechsler Adult Intelligence Scale performance. Cortical localization by fluorodeoxyglucose F 18-positron emission tomography. *Arch Neurol* 1984;41(12):1244-7.

Chen HJ, Bai CH, Yeh WT, Chiu HC, Pan WH. Influence of Metabolic Syndrome and General Obesity on the Risk of Ischaemic Stroke. *Stroke* 2006;37:1060-4.

- Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, Chen YH, Chao GQ, Fang LZ. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2012;18(31):4215-20.
- Chen W, Wang Y, Abe Y, et al. Haploinsufficiency for Znf9 in Znf9<sup>+/-</sup> mice is associated with multiorgan abnormalities resembling myotonic dystrophy. *J Mol Biol* 2007;368:8-17.
- Chin-Chang H, Hung-Chou K. Myotonic dystrophies. *Chang Gung Med J* 2005;28:517-26.
- Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, Barrot-Cortes E, Sturani C, Schiavina M, Coccagna G, Lugaresi E. Sleep-related breathing impairment in myotonic dystrophy. *J Neurol* 1987;235(2):80-5.
- Cleary JD et Ranum LPW. Repeat-associated non-ATG (RAN) translation in neurological disease. *Human Molecular Genetics* 2013;22(1):45-51.
- Colombo G, Perini GI, Miotti MV, Armani M, Angelini C. Cognitive and psychiatric evaluation of 40 patients with myotonic dystrophy. *Ital J Neurol Sci* 1992;13(1):53-8.
- Committee on Bioethics; Committee on Genetics, and; American College of Medical Genetics and; Genomics Social; Ethical; Legal Issues Committee. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics* 2013;131(3):620-2.
- Cruz Guzmán Odel R, Chávez García AL, Rodríguez-Cruz M. Muscular dystrophies at different ages: metabolic and endocrine alterations. *Int J Endocrinol* 2012;2012:485376.
- Curschmann H. Über familiar atrophische Myotonie. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1912;45:161-202.
- Da Silva DA, Woon FP, Xie XY, Chen CLH, Chang HM and Wong MC. Metabolic Syndrome Among Ethnic South Asian Patients With Ischemic Stroke and Comparison With Ethnic Chinese Patients: The Singapore General Hospital Experience. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2007;16(3):119-21.
- Daniele A, De Rosa A, De Cristofaro M, Monaco ML, Masullo M, Porcile C et al. Decreased concentration of adiponectin together with a selective reduction of its high molecular weight oligomers is involved in metabolic complications of myotonic dystrophy type 1. *European Journal of Endocrinology* 2011;165:969-75.
- Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology* 2003;60(4):657-64.
- Day JW, Roelofs R, Leroy B, Pech I, Penzow K, Ranum LP. Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2). *Neuromuscul Disord* 1999;9:19-27.
- De Die-Smulders CE, Howeler CJ, Thijs C, et al. Age and causes of death in adult onset myotonic dystrophy. *Brain* 1998;121:1557-63.
- De Haro M, Al-Ramahi I, De Gouyon B, Ukani L, Rosa A, Faustino NA, Ashizawa T, Cooper TA, Botas J. MBNL1 and CUGBP1 modify expanded CUG-induced toxicity in a Drosophila model of myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet* 2006;15(13):2138-45

- De Silva DA, Woon FP, Gan HY, Cameron J, Kingwell B, Koh TH et al. Arterial stiffness, metabolic syndrome and inflammation amongst Asian ischaemic stroke patients. European Journal of Neurology 2008;15:872-5.
- Delaporte C. Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. Arch Neurol 1998;55(5):635-40.
- Dhand UK, Raja F, Aggarwal K. Structural myocardial involvement in adult patients with type 1 myotonic dystrophy. Neurol Int 2013;5(1):e5.
- Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez Ubago JL. Losartan Dependent Regression of Myocardial Fibrosis Is Associated With Reduction of Left Ventricular Chamber Stiffness in Hypertensive Patients. Circulation 2002;105:2512-7.
- Djekic K et Ipp E. Loss of Sex Difference in High-Density Lipoprotein Cholesterol in Diabetic Women during Acute Stress. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(11):E2357-61.
- Đokić B, Đonović N, Tadić B, Nikolić D. Factors and estimation of risk for cardiovascular diseases among patients in primary health care in Serbia. Cent Eur J Public Health 2015;23(3):195-9.
- Douniol M, Jacquette A, Cohen D, Bodeau N, Rachidi L, Angeard N et al. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. Dev Med Child Neurol 2012;54(10):905-11.
- Douniol M, Jacquette A, Guilé JM, Tanguy ML, Angeard N, Héron D, Plaza M, Cohen D. Psychiatric and cognitive phenotype in children and adolescents with myotonic dystrophy. Eur Child Adolesc Psychiatry 2009;18(12):705-15.
- Drager FL, Togheiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea. JACC 2013;62(7):569-76.
- Du H, Cline MS, Osborne RJ, Tuttle DL, Clark TA, Donohue JP, Hall MP, Shiue L, Swanson MS, Thornton CA, Ares M Jr. Aberrant alternative splicing and extracellular matrix gene expression in mouse models of myotonic dystrophy. Nat Struct Mol Biol 2010;17(2):187-93.
- Duron, E., Hanon, O. Hypertension, cognitive decline and dementia. Arch. Cardiovasc Dis 2008;101:81-9.
- Eckel RH, Grundy SM and Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005;365:1415-28.
- Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. N Engl J Med 1989;320:1060-8.
- Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. Curr Hypertens Rep 2003;5:247-54.
- Eisenberg I, Alexander MS, Kunkel LM, miRNAs in normal and diseased skeletal muscle, J Cell Mol Med 2009;13:2-11.

Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases – a world survey. *Neuromusc Disord* 1991;1:19-29.

Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafniello et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine* 2013;44:634-47.

Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment in High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.

Fardaei M, Rogers MT, Thorpe HM, Larkin K, Hamshere MG, Harper PS, Brook JD. Three proteins, MBNL, MBLL and MBXL, co-localize in vivo with nuclear foci of expanded-repeat transcripts in DM1 and DM2 cells. *Hum Mol Genet* 2002;11(7):805-14.

Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A et-al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(2):351-6.

Fernández-Real JM, Molina A, Broch M, Ricart W, Gutiérrez C, Casamitjana R, Vendrell J, Soler J, Gómez-Sáez JM. Tumor necrosis factor system activity is associated with insulin resistance and dyslipidemia in myotonic dystrophy. *Diabetes* 1999;48(5):1108-12.

Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP and Haffne SM. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.

Fierro B, Daniele O, Aloisio A, Buffa D, La Bua V, Oliveri M et al. Neurophysiological and radiological findings in myotonic dystrophy patients. *Eur J Neurol* 1998;5(1):89-94.

Finsterer J. Myotonic dystrophy type 2. *European Journal of Neurology* 2002;9:441-7.

Flachenecker P, Schneider C, Cursiefen S, Ricker K, Toyka KV, Reiners K. Assessment of cardiovascular autonomic function in myotonic dystrophy type 2 (DM2/PROMM). *Neuromuscul Disord* 2003;13:289-93.

Flakoll PJ, Jensen MD, Cherrington AD. Physiological action of insulin. U: LeRoith D, Taylor SI, Olefasky JM, (ur.) *Diabetes Mellitus: A fundamental and clinical text.* 3rd ed. Philadelphia: Lipincott, William & Wilkins 2004; p.165-81.

Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-Mental State - A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98.

Ford ES, Giles WH et Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27(10):2444-9.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.

Franc DT, Muetzel RL, Robinson PR, Rodriguez CP, Dalton JC, Naughton CE, Mueller BA, Wozniak JR, Lim KO, Day JW. Cerebral and muscle MRI abnormalities in myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2012;22(6):483-91.

Frisardi V, Solfrizzi V, Seripa D, Capurso C, Santamato A, Sancarlo D et al. Metabolic-cognitive syndrome: A cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. Ageing Research Reviews 2010;9:399-417.

Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG Jr, King J, Rajnarayan S, Dunne PW, Dubel J, Nasser GA, Ashizawa T, de Jong P, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. Science 1992;255(5049):1256-8

Fugier C, Klein AF, Hammer C, Vassilopoulos S, Ivarsson Y, Toussaint A et al. Misregulated alternative splicing of BIN1 is associated with T tubule alterations and muscle weakness in myotonic dystrophy. Nat Med 2011;17(6):720-5.

Furling D, Lemieux D, Taneja K, Puymirat J. Decreased levels of myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) and delayed differentiation in human myotonic dystrophy myoblasts. Neuromuscul Disord 2001;11(8):728-35.

Gadalla SM, Lund M, Pfeiffer RM, et al. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. JAMA 2011;306:2480-6.

Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, Brisson D, Gaudet D, Lavoie M, Leclerc N, Mathieu J. Prevalence of lifestyle risk factors in myotonic dystrophy type 1. Can J Neurol Sci 2013;40(1):42-7.

Gambardella S, Rinaldi F, Lepore SM, Vihola A, Loro E, Angelini C et al. Overexpression of microRNA-206 in the skeletal muscle from myotonic dystrophy type 1 patients, J Transl Med 2010;8:48-54.

Garrott HM, Walland MJ, O'Day J. Recurrent posterior capsular opacification and capsulorhexis contracture after cataract surgery in myotonic dystrophy. Clin Experiment Ophthalmol 2004;32(6):653-5.

Gaul C, Schmidt T, Windisch G, Wieser T, Müller T, Vielhaber S et al. Subtle cognitive dysfunction in adult onset myotonic dystrophy type 1 (DM1) and type 2 (DM2). Neurology 2006;67(2):350-2.

Geffen G, Hoar KJ, O'Hanlon AP, Clark CR, Geffen LB. Performance measures of 16- to 86-year-old males and females on the Auditory Verbal Learning Test. Clin Neuropsychol 1990;4:45-63.

Geh JL, Moss AL. Multiple pilomatrixomata and myotonic dystrophy: a familial association. Br J Plast Surg 1999;52(2):143-5.

George A, Schneider-Gold C, Zier S, Reiners K, Sommer C. Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2, Arch Neurol 2004;61:1938-42.

Gomes-Pereira M, Bidichandani SI, Monckton DG. Analysis of unstable triplet repeats using small-pool polymerase chain reaction. Methods Mol Biol 2004;277:61-76.

Gomez JM, Molina A, Fernandez-Castaner M, Casamitjana R, Martinez-Matos JA, Soler J. Insulin regulation of leptin synthesis and secretion in humans: the model of myotonic dystrophy. Clinical Endocrinology 1999;50:569-75.

- Goodglass H, Kaplan E. The assessment of aphasia and related disorders. Philadelphia: Lea and Febiger 1983.
- Gosling RC et King DH. Arterial assessment by Doppler shift ultrasound. Proc R Soc Med 1974;67:447-9.
- Grant E, Benson C, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI et al. Carotid Artery Stenosis: Gray-Scale and Doppler US Diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Radiology 2003;229:340-6.
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in sub- types of ischemic stroke: the German stroke data bank. Stroke 2001;32:2559-66.
- Greco S, Perfetti A, Fasanaro P, Cardani R, Capogrossi MC, Meola G et al. Deregulated microRNAs in myotonic dystrophy type 2, PLoS One 2012;7:e39732.
- Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. N Engl J Med 2008;358:2688-97.
- Grujić V, Martinov Cvejin M, Ač-Nikolić EF, Ničiforović-Šurković O. Epidemiologija gojaznosti odraslog stanovništva Vojvodine. Medicinski pregled 2005;58(5-6):292-5.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. AHA/NHLB Scientific Statement Circulation 2005;112:2735-52.
- Grundy SM. Metabolic Syndrome Pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:629-36.
- Grundy SM. Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(6):2595-600.
- Guy-Coichard C, Nguyen DT, Delorme T, et al. Pain in hereditary neuromuscular disorders and myasthenia gravis: a national survey of frequency, characteristics, and impact. J Pain Symptom Manage 2008;35:40-50.
- Ha AH, Tarnopolsky MA, Bergstra TG, Nair GM, Al-Qubbany A, Healey JS. Predictors of atrio-ventricular conduction disease, long-term outcomes in patients with myotonic dystrophy types I and II. Pacing Clin Electrophysiol 2012;35(10):1262-9.
- Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
- Hamshere MG, Harley H, Harper P, Brook JD, Brookfield JF. Myotonic dystrophy: the correlation of (CTG) repeat length in leucocytes with age at onset is significant only for patients with small expansions. J Med Genet 1999;36(1):59-61.
- Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. Diabetes Care 2002;25(11):2016-21.

- Handelsman Y. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Clinical Presentation. *Toxicologic Pathology* 2009;37:18-20.
- Harper P. Myotonic dystrophy. 3rd ed. London: WB Saunders; 2001.
- Harper PS, Myotonic dystrophy. 2nd edn. WB Saunders: London, 1989.
- Healy GN, Wijndaele K, Dunstan DW, Shaw JE, Salmon J, Zimmet PZ et al. Objectively Measured Sedentary Time, Physical Activity, and Metabolic Risk. *Diabetes Care* 2008;31(2):369-71.
- Heaton RK. A manual for the Wisconsin Card Sorting Test. Odessa Fl: Psychological Assessment Resources Inc, 1981.
- Heatwole C, Johnson N, Goldberg B, Martens W and Moxley R. Laboratory abnormalities in patients with myotonic dystrophy type 2. *Arch Neurol* 2011;68(9):1180-4.
- Heatwole CR, Miller J, Martens B, et al. Laboratory Anbormalities in Ambulatory Patients with Myotonic Dystrophy Type 1. *Arch Neurol* 2006;63:1149-53.
- Hermans MCE, Faber CG, Vanhoutte EK, Bakkers M, De Baets MH, de Die-Smulders CEM et al. Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy type 1. *J Periph Nerv Syst* 2011;16:24-29.
- Higham CF, Morales F, Cobbold CA, Haydon DT, Monckton DG. High levels of somatic DNA diversity at the myotonic dystrophy type 1 locus are driven by ultra-frequent expansion and contraction mutations. *Hum Mol Genet* 2012;21(11):2450-63.
- Hilbert JE, Ashizawa T, Day JW, Luebbe EA, Martens WB, McDermott MP et al. 3rd. Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy. *J Neurol* 2013;260(10):2497-504.
- Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy--forgotten aspects of an often neglected condition. *Curr Opin Neurol* 1997;10(5):399-401.
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128(4):262-69.
- Hsieh SD, Yoshinaga H, Muto T, Sakurai Y, Kosaka K. Health risks among Japanese men with moderate body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:358-362.
- <https://www.eshg.org>
- Huang CC, Kuo HC. Myotonic dystrophies. *Chang Gung Med J* 2005;28(8):517-26.
- Hughes RA, Umapathi T, Gray IA, Gregson NA, Noori M, Pannala AS. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain*. 2004;127:1723-30.
- Huichalaf C, Sakai K, Jin B, Jones K, Wang GL, Schoser B et al. Expansion of CUG RNA repeats causes stress and inhibition of translation in myotonic dystrophy 1 (DM1) cells, *FASEB J* 2010;24:3706-19.
- Itoh K, Mitani M, Kawamoto K, Futamura N, Funakawa I, Jinnai K et al. Neuropathology does not Correlate with Regional Differences in the Extent of Expansion of CTG Repeats

in the Brain with Myotonic Dystrophy Type 1. *Acta Histochem Cytochem* 2010;43(6):149-56.

Jahangiry L, Shojaeezadeh D, Montazeri A, Najafi M and Mohammad K. Health-related quality of life among people participating in a metabolic syndrome e-screening program: a web-based study. *Int J Prev Med* 2016;7:27. doi:10.4103/2008-7802.174893.

Jansen G, Bächner D, Coerwinkel M, Wormskamp N, Hameister H, Wieringa B. Structural organization and developmental expression pattern of the mouse WD-repeat gene DMR-N9 immediately upstream of the myotonic dystrophy locus. *Hum Mol Genet* 1995;4(5):843-52.

Jansen G, Groenen PJ, Bächner D, Jap PH, Coerwinkel M, Oerlemans F et al. Abnormal myotonic dystrophy protein kinase levels produce only mild myopathy in mice. *Nat Genet* 1996;13(3):316-24.

Jansen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002;162:2074-79.

Jensen MD, Caruso M, Heiling V, Miles JM. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes* 1989;38:1595-601.

Jiang H, Mankodi A, Swanson MS, Moxley RT, Thornton CA. Myotonic dystrophy type 1 is associated with nuclear foci of mutant RNA, sequestration of muscleblind proteins and deregulated alternative splicing in neurons. *Hum Mol Genet* 2004;13(24):3079-88.

Johansson A, Olsson T, Cederquist K, Forsberg H, Holst JJ, Seckl JR et al. Abnormal release of incretins and cortisol after oral glucose in subject with insulin-resistant myotonic dystrophy. *European Journal of Endocrinology* 2002;146:397-405.

Johnson NE, Heatwole CR. Myotonic dystrophy: from bench to bedside. *Semin Neurol* 2012;32(3):246-54.

Jones K, Jin B, Polina I, et al. RNA foci, CUGBP1, and ZNF9 are the primary targets of the mutant CUG and CCUG repeats expanded in myotonic dystrophies type 1 and type 2. *Am J Pathol* 2011;179:2475-89.

Kaliman P, Llagostera E. Myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) and its role in the pathogenesis of myotonic dystrophy 1. *Cell Signal* 2008;20(11):1935-41.

Kalkman JS, Schillings ML, van der Werf SP, Padberg GW, Zwarts MJ, van Engelen BG, Bleijenberg G. Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(10):1406-9.

Kaminsky P, Poussel M, Pruna L, Deibener J, Chenuel B, Bremilla-Perrot B. Organ dysfunction and muscular disability in myotonic dystrophy type 1. *Medicine (Baltimore)* 2011;90(4):262-8.

Kamsteeg EJ, Kress W, Catalli C, Hertz JM, Witsch-Baumgartner M, Buckley MF et al. Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. *Eur J Hum Genet* 2012;20:1203-8.

- Kanadia RN, Johnstone KA, Mankodi A, Lungu C, Thornton CA, Esson D et al. A muscleblind knockout model for myotonic dystrophy. *Science* 2003;302:1978–80.
- Kannel W, Hjortland M, McNamara P. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1976;85:447-52.
- Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming Test. Boston: E. Kaplan, H. Goodglass, 1978.
- Kassubek J, Juengling FD, Hoffmann S, Rosenbohm A, Kurt A, Jurkat-Rott K, Steinbach P, Wolf M, Ludolph AC, Lehmann-Horn F, Lerche H, Weber YG. Quantification of brain atrophy in patients with myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy: a controlled 3-dimensional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2003; 348(2):73–76.
- Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and its Components. A Meta-Analysis of 50 Studies and 534,906 Individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1299-313.
- Kershaw EE and Flier SJ. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89(6):2548-56.
- Kim B et Feldman EL. Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome. *Experimental & Molecular Medicine* 2015;47, e149; doi: 10.1038/emm.2015.3.
- Kim J, Montagnani, M. Kon Koh K. Quon. MJ. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction. Molecular and Pathophysiological Mechanisms. *Circulation* 2006;113:1888-904.
- Klein AF, Gasnier E, Furling D. Gain of RNA function in pathological cases: Focus on myotonic dystrophy. *Biochimie* 2011;93(11):2006-12.
- Kobayakawa M, Tsuruya N, Takeda A, Suzuki A, Kawamura M. Facial emotion recognition and cerebral white matter lesions in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Sci* 2010;290(1-2):48-51.
- Kornblum C, Reul J, Kress W, Grothe C, Amanatidis N, Klockgether T et al. Cranial magnetic resonance imaging in genetically proven myotonic dystrophy type 1 and 2. *J Neurol* 2004;251(6):710-4.
- Krahe R, Eckhart M, Ogunniyi AO, Osuntokun BO, Siciliano MJ, Ashizawa T. De novo myotonic dystrophy mutation in a Nigerian kindred. *Am J Hum Genet* 1995;56(5):1067-74.
- Krentz AJ, Clough G, Byrne CD. Vascular Disease in the Metabolic Syndrome: Do We Need to Target the Microcirculation to Treat Large Vessel Disease? *J Vasc Res* 2009;46:515-26.

Krentz AJ, Coles NH, Williams AC, Nattrass M. Abnormal regulation of intermediary metabolism after oral glucose ingestion in myotonic dystrophy. *Metabolism* 1990;39:938–942.

Krogias C, Bellenberg B, Prehn C, Schneider R, Saskia H, Meves SH et al. Evaluation of CNS involvement in myotonic dystrophy type 1 and type 2 by transcranial sonography. *J Neurol* 2015;262:365–74.

Krol J, Fiszer A, Mykowska A, Sobczak K, de Mezer M, Krzyzosiak WJ. Ribonuclease dicer cleaves triplet repeat hairpins into shorter repeats that silence specific targets. *Mol Cell* 2007;25(4):575-86.

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121-3.

Kuo HC, Hsieh YC, Wang HM, Chuang WL, Huang CC. Correlation among subcortical white matter lesions, intelligence and CTG repeat expansion in classic myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand* 2008;117(2):101-7.

Kurl S, Laukkonen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyysönen et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Stroke in Middle-Aged Men. *Stroke* 2006;37:806-11.

Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie Syndrom [German]. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1923;44:105–112.

Laberge L, Bégin P, Montplaisir J, Mathieu J. Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy. *J Sleep Res* 2004;13(1):95-100.

Laberge L, Dauvilliers Y, Bégin P, Richer L, Jean S, Mathieu J. Fatigue and daytime sleepiness in patients with myotonic dystrophy type 1: to lump or split? *Neuromuscul Disord* 2009;19(6):397-402.

Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, Männikkö N, Niskanen LK, Rauramaa R, Salonen JT. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome 2003; *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(8):1279-86.

Lam LT, Pham YC, Nguyen TM, Morris GE. Characterization of a monoclonal antibody panel shows that the myotonic dystrophy protein kinase, DMPK, is expressed almost exclusively in muscle and heart. *Hum Mol Genet* 2000;9(14):2167-73.

Laurent V, Pellieux S, Corcia P, et al. Mortality in myotonic dystrophy patients in the area of prophylactic pacing devices. *Int J Cardiol* 2011;150:54–8.

Lavedan C, Hofmann-Radvanyi H, Shelbourne P, Rabes JP, Duros C, Savoy D, Dehaupas I, Luce S, Johnson K, Junien C. Myotonic dystrophy: size- and sex-dependent dynamics of CTG meiotic instability, and somatic mosaicism. *Am J Hum Genet* 1993;52(5):875-83.

Lezak MD. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press, 1983.

- Lin JD, Lin LP, Liou SW, Chen YC, Hsu SW et Liu CT. Gender differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components among adults with disabilities on a community health check up data. *Research in Developmental Disabilities* 2013;34:516-20.
- Lin X, Miller JW, Mankodi A, Kanadia RN, Yuan Y, Moxley RT, Swanson MS, Thornton CA. Failure of MBNL1-dependent post-natal splicing transitions in myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet* 2006;15(13):2087-97.
- Link JC, Chen X, Prien C, Borja MS, Hammerson B, Oda MN et al. Increased High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Mice With XX Versus XY Sex Chromosomes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1778-86.
- Liquori C, Ricker K, Moseley M, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001;293:864-7.
- Liu L, Liu HM, Liu ZJ, Zhang LW, Gu WH, Wang RB. Myotonic dystrophy type 1 associated with white matter hyperintense lesions: clinic, imaging, and genetic analysis. *Chin Med J* 2015;128(10):1412-4.
- Llagostera E, Carmona MC, Vicente M, Escorihuela RM, Kaliman P. High-fat induced adiposity and insulin resistance in mice lacking the myotonic dystrophy protein kinase. *FEBS Letters* 2009;583:2121-5.
- Logigian EL, Blood CL, Dilek N, Martens WB, Moxley RT 4th, Wiegner AW et al. Quantitative analysis of the "warm-up" phenomenon in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2005;32(1):35-42.
- Logullo F, Censori B, Danni M, Del Pesce M, Di Bella P, Provinciali L. Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy: electrophysiological and clinical features. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1992;32(10-11):515-20.
- Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Digestive and Liver Disease* 2015;47:181-90.
- Low Wang CC, Goalstone ML, and Draznin B. Perspectives in Diabetes. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance That Impact Cardiovascular Biology. *Diabetes* 2004;53:2735-40.
- Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D: Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: A review. *Muscle Nerve* 2005;32:1-18.
- Machuca-Tzili LE, Buxton S, Thorpe A, Timson CM, Wigmore P, Luther PK, Brook JD. Zebrafish deficient for Muscleblind-like 2 exhibit features of myotonic dystrophy. *Dis Model Mech* 2011;4(3):381-92.
- Maffeis C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-Height Ratio, a Useful Index to Identify High Metabolic Risk in Overweight Children. *J Pedatr* 2008;152:207-13.
- Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, Shutler G, Amemiya C, Jansen G, Neville C, Narang M, Barceló J, O'Hoy K, et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science* 1992;255(5049):1253-5.

Mankodi A, Logigian E, Callahan L, McClain C, White R, Henderson D, Krym M, Thornton CA. Myotonic dystrophy in transgenic mice expressing an expanded CUG repeat. *Science* 2000;289(5485):1769-73.

Mankodi A, Takahashi MP, Jiang H, Beck CL, Bowers WJ, Moxley RT et al. Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of ClC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy. *Mol Cell* 2002;10(1):35-44.

Mankodi A, Teng-Umnuay P, Krym M, Henderson D, Swanson M, Thornton CA. Ribonuclear inclusions in skeletal muscle in myotonic dystrophy types 1 and 2. *Ann Neurol* 2003;54(6):760-8.

Mankondi A. Myotonic disorders. *Neurology India* 2008;56(3):298-304.

Mansur RB, Brietzke E, McIntyre RS. Is there a „metabolic-mood syndrome“? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2015;52:89-104.

Marinković Z, Prelević G, Würzburger M, Nogić S. Gonadal dysfunction in patients with myotonic dystrophy. *Exp Clin Endocrinol* 1990;96(1):37-44.

Martínez-Rodríguez JE, Lin L, Iranzo A, Genis D, Martí MJ, Santamaría J, Mignot E. Decreased hypocretin-1 (Orexin-A) levels in the cerebrospinal fluid of patients with myotonic dystrophy and excessive daytime sleepiness. *Sleep* 2003;26(3):287-90.

Martorell L, Monckton DG, Gamez J, Johnson KJ, Gich I, Lopez de Munain A et al. Progression of somatic CTG repeat length heterogeneity in the blood cells of myotonic dystrophy patients. *Hum Mol Genet* 1998;7(2):307-12.

Martorell L, Monckton DG, Sanchez A, Lopez De Munain A, Baiget M. Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation. *Neurology* 2001;56(3):328-35.

Mathieu J, Allard P, Gobeil G, Girard M, De Braekeleer M, Bégin P. Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology* 1997;49(6):1646-50.

Mathieu J, Allard P, Porvin P, Prevost C, Begin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999;52:1658-62.

Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, Begin P. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001;56:336-40.

Matsumura T, Iwahashi H, Funahashi T, Takahashi MP, Saito T, Yasui K, Saito T, Iyama A, Toyooka K, Fujimura H, Shinno S. A cross-sectional study for glucose intolerance of myotonic dystrophy. *J Neurol Sci* 2009;276(1-2):60-5.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.

McNally EM, Sparano D. Mechanism and management of the heart in myotonic dystrophy. *Heart* 2011;97:1094-100.

McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Heiss G, Golden SH, Duncan BB, et al. Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study). *The American Journal of Cardiology* 2004;94(10):1249-54.

Medical Research Council. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. London: HMSO, 1976.

Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation* 2005;112:651-7.

Mendonca FM, De Sousa FR, Barbosa AL, Martins SC, Araujo RL, Soares R et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: which link? *Metabolism Clinical and Experimental* 2015;64:182-9.

Meola G et Cardani R. Myotonic dystrophies : An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta* 2015;1852:594-606.

Meola G et Moxley RT. Myotonic dystrophy type 2 and related myotonic disorders. *J Neurol* 2004;251:1173-82.

Meola G, Sansone V, Marinou K, Cotelli M, Moxley RT III, Thornton CA et al. Proximal myotonic myopathy: a syndrome with a favourable prognosis? *J Neurol Sci* 2002;193:89-96.

Meola G, Sansone V, Perani D, Colleluori A, Cappa S, Cotelli M et al. Reduced cerebral blood flow and impaired visual-spatial function in proximal myotonic myopathy. *Neurology* 1999;53:1042-50.

Meola G, Sansone V, Perani D, Scarone S, Cappa S, Dragoni C, Cattaneo E, Cotelli M, Gobbo C, Fazio F, Siciliano G, Mancuso M, Vitelli E, Zhang S, Krahe R, Moxley RT. Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2). *Neuromuscul Disord* 2003;13(10):813-21.

Meola G, Sansone V, Radice S, Skradski S, Ptacek L. A family with an unusual myotonic and myopathic phenotype and no CTG expansion (proximal myotonic myopathy syndrome): a challenge for future molecular studies. *Neuromuscul Disord* 1996;6:143-50.

Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve* 2007;36:294-306.

Meola G. Clinical and genetic heterogeneity in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve* 2000;12:1789-99.

Miaux Y, Chiras J, Eymard B, Lauriat-Prevost MC, Radvanyi H, Martin-Duverneuil N et al. Cranial MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology* 1997;39(3):166-70.

Milionis, H.J., Florentin, M., Giannopoulos, S. Metabolic syndrome and Alzheimer's disease: a link to a vascular hypothesis? *CNS Spectr* 2008;13:606-13.

- Miller JW, Urbinati CR, Teng-Umnuay P, Stenberg MG, Byrne BJ, Thornton CA et al. Recruitment of human muscleblind proteins to (CUG) (n) expansions associated with myotonic dystrophy. *EMBO J* 2000;19:4439–48.
- Miller TM. Differential diagnosis of myotonic disorders. *Muscle Nerve* 2008;37(3):293–9.
- Minnerop M, Luders E, Specht K, Ruhlmann J, Schneider-Gold C, Schroeder R, Thompson PM, Toga AW, Klockgether T, Kornblum C. Grey and white matter loss along cerebral midline structures in myotonic dystrophy type 2. *J Neurol* 2008;255(12):1904–9.
- Minnerop M, Weber B, Schoene-Bake JC, Roeske S, Mirbach S, Anspach C et al. The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease. *Brain* 2011;134(12):3530–46.
- Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:1078–85.
- Misiak B, Leszek J, Kiejna A. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease-The emerging role of systemic low grade inflammation and adiposity. *Brain Research Bulletin* 2012;89:144–9.
- Mladenovic J, Pekmezovic T, Todorovic S, et al. Survival and mortality of myotonic dystrophy type 1 (Steinert's disease) in the population of Belgrade. *Eur J Neurol* 2006;13:451–4.
- Modoni A, Silvestri G, Pomponi MG, Mangiola F, Tonali PA, Marra C. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol* 2004;61:1943–7.
- Mondelli M, Rossi A, Malandrini A, Della Porta P, Guzaai GC. Axonal motor and sensory neuropathy in myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand* 1993;88(2):141–8.
- Morag NK, Goldbort U, Tanne D. Relation Between the Metabolic Syndrome and Ischaemic Stroke or Transient Ischaemic Attack: A Prospective Cohort Study in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Stroke* 2005;36:1366–71.
- Moss, M.B., Jonak, E. Cerebrovascular disease and dementia: a primate model of hypertension and cognition 2007; *Alzheimers Dement* 2007;3(2):S6–S15.
- Moxley RT III, Udd B, Ricker K. 54th ENMC International Workshop: PROMM (proximal myotonic myopathies) and other proximal myotonic syndromes-workshop report. *Neuromuscul Disord* 1998;8:508–18.
- Mueller CM, Hilbert JE, Martens W, Thornton CA, Moxley RT 3rd, Greene MH. Hypothesis: neoplasms in myotonic dystrophy. *Cancer Causes Control* 2009;20(10):2009–20.
- Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2015;29:1–6.

- Nagai, M., Hoshide, S., Kario, K. Hypertension and dementia. *Am J Hypertens* 2010;23:116–24.
- Nakamori M, Kimura T, Kubota T, Matsumura T, Sumi H, Fujimura H et al. Aberrantly spliced alpha-dystrobrevin alters alpha-syntrophin binding in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2008;70(9):677-85.
- Nakanishi N, Shiraishi T, Wada M. C-reactive protein concentration is more strongly related to metabolic syndrome in women than in men: the Minoh Study; *Circ J* 2005;69(4):386–91.
- Nesto RW. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(6):S11–S18.
- Newman B, Meola G, O'Donovan DG, Schapira AHV, Kingston H. Proximal myotonic myopathy (PROMM) presenting as myotonia during pregnancy. *Neuromuscul Disord* 1999;9:144-9.
- Nguyen HH, Wolfe JT, Holmes Jr DR, et al. Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy: a study of 12 cases. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:662–71.
- Nishi M, Itoh H, Tsubokawa T, Taniguchi T, Yamamoto K. Effective doses of vecuronium in a patient with myotonic dystrophy. *Anaesthesia* 2004;59(12):1216-8.
- Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Sex differences in risk factors for clinical diabetes mellitus in a general population: a 12-year follow-up of the Finmark study. *Am J Epidemiol* 1998;147:49-58.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368(9540):1005-11.
- Nojszewska M, Łusakowska A, Szmidt-Salkowska E, Gaweł M, Lipowska M, Sułek A et al. Peripheral nerve involvement in myotonic dystrophy type 2 – similar or different than in myotonic dystrophy type 1? *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2015;49:164-70.
- Nousen EK, Franco JG, Sullivan EL. Unraveling the mechanisms responsible for the comorbidity between metabolic syndrome and mental health disorders. *Neuroendocrinology* 2013;98:254-66.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Eng J Med* 1999;340:14-22.
- O'Cochlain DF, Perez-Terzic C, Reyes S, Kane GC, Behfar A, Hodgson DM et al. Transgenic overexpression of human DMPK accumulates into hypertrophic cardiomyopathy, myotonic myopathy and hypotension traits of myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet* 2004;13(20):2505-18.
- Okosun IS, Annor F, Esuneh F, Okoegwale EF. Metabolic syndrome and impaired health-related quality of life and in non-Hispanic White, non-Hispanic Blacks and Mexican-American Adults. *Diabetes & Metabolic Syndrome Clinical Research & Reviews* 2013;7:154–60.

Olijhoek JK, Van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FLJ. The Metabolic Syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. European Heart Journal 2004;25:342-8.

Ono S, Kurisaki H, Sakuma A, Nagao K. Myotonic dystrophy with alveolar hypoventilation and hypersomnia: a clinicopathological study. J Neurol Sci 1995;128(2):225-31.

Osanai R, Kinoshita M, Hirose K. Stapedial reflex in myotonic dystrophy type 1 and CTG repeat expansion. J Neurol 2001;248(12):1056-61.

Osborne RJ, Thornton CA. RNA-dominant diseases. Hum Mol Genet 2006;15(Spec No 2):R162-9.

Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception de la mémoire. Archives de Psychologie 1944;30:286-356.

Osugi CU et Omejua EG. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome among newly diagnosed hypertensive patients. Indian J Endocrinol Metab 2012;16(1):S104-S109.

Palmer BW, Boone KB, Chang L, Lee A, Black S. Cognitive deficits and personality patterns in maternally versus paternally inherited myotonic dystrophy. J Clin Exp Neuropsychol 1994;16(5):784-95.

Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome. Diabetes Care 2012;35:1171-80.

Paoletti R, Bolego C, Poli A, Cignarella A. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. Vascular Health and Risk Management 2006;2(2):145-52.

Park JD, Radtke RA. Hypersomnolence in myotonic dystrophy: demonstration of sleep onset REM sleep. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58(4):512-3.

Pavlović D. Dijagnosticki testovi u neuropsihologiji. II izdanje. Beograd: Grafos, 2003.

Pavlović D. Neuropsihologija sa osnovama bihevioralne neurologije. Beograd: Kaligraf, 2011.

Pelargonio G, Dello Russo A, Sanna T, De Martino G, Bellocchi F. Myotonic dystrophy and the heart. Heart 2002;88(6):665-70.

Pelletier R, Hamel F, Beaulieu D, et al. Absence of a differentiation defect in muscle satellite cells from DM2 patients. Neurobiol Dis 2009;36:181-90.

Perbellini R, Greco S, Sarra-Ferraris G, Cardani R, Capogrossi MC, Meola G et al. Dysregulation and cellular mislocalization of specific miRNAs in myotonic dystrophy type 1. Neuromuscul Disord 2011;21:81-8.

Peric M, Peric S, Rapajic N, Dobricic V, Savic-Pavicevic D, Nesic I, Radojcic S, Novakovic I, Lavrnec D, Rakocevic-Stojanovic V. Multidimensional aspects of pain in myotonic dystrophies. Acta Myol 2015b;34(2-3):126-32.

Peric S, Mandic-Stojmenovic G, Stefanova E, Savic-Pavicevic D, Pesovic J, Ilic V, Dobricic V, Basta I, Lavrnac D, Rakocevic Stojanovic V. Frontostriatal dysexecutive syndrome: a core cognitive feature of myotonic dystrophy type 2. *J Neurol* 2015a;262(1):142-8.

Peric S, Pavlovic A, Ralic V, Dobricic V, Basta I, Lavrnac D, Rakocevic Stojanovic V. Transcranial sonography in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2014;50(2):278-82.

Peric S, Rakocevic-Stojanovic V, Stevic Z, Basta I, Pavlovic S, Vujanac V, Marjanovic L, Lavrnac D. Health-related quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1 and amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2010;110(1):71-7.

Peric S, Stojanovic VR, Basta I, Peric M, Milicev M, Pavlovic S, Lavrnac D. Influence of multisystemic affection on health-related quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Clin Neurol Neurosurg* 2013a;115(3):270-5.

Peric S, Stojanovic-Rakocevic V, Nikolic A, Kacar A, Basta I, Pavlovic S, Lavrnac D. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Res* 2013b;35(4):331-5.

Perseghin G, Caumo A, Arcelloni C, Benedini S, Lanzi R, Pagliato E et al. Contribution of Abnormal Insulin Secretion and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Type 2 Diabetes in Myothionic Dystrophy. *Diabetes Care* 2003;26(7):2112-8.

Perseghin G, Comola M, Scifo P, Benedini S, De Cobelli F, Lanzi R, et al. Postabsortive and insulin-stimulated energy and protein metabolism in patients with myotonic dystrophy type 1. *Am J Clin Nutr* 2004;80:357-364.

Pfeilsticker BHM, Bertuzzo CS, Nucci A. Electrophysiological evaluation in myotonic dystrophy – correlation with CTG length expansion. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(2-A):186-91.

Philips AV, Timchenko LT, Cooper TA. Disruption of splicing regulated by a CUG-binding protein in myotonic dystrophy. *Science* 1998;280(5364):737-41.

Phillips MF, Steer HM, Soldan JR, Wiles CM, Harper PS. Daytime somnolence in myotonic dystrophy. *J Neurol* 1999;246(4):275-82.

Pisani V, Tirabasso A, Mazzone S, Terracciano C, Botta A, Novelli G, Bernardi G, Massa R, Di Girolamo S. Early subclinical cochlear dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol* 2011;18(12):1412-6.

Pistoni M, Ghigna C, Gabellini D. Alternative splicing and muscular dystrophy. *RNA Biol* 2010;7(4):441-52.

Poh S, Abdul RBBM, Lamoureux EL, Tien Y, Wongb TY, Sabanayagam C. Metabolic syndrome and eye diseases. *Diabetes research and clinical practice* 2016;113:86-100.

Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue

accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73:460-8.

Prati P, Vanuzzo D, Casaroli N et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in general population. *Stroke* 1992;23(12):1705-11.

Prior TW; American College of Medical Genetics (ACMG) Laboratory Quality Assurance Committee. Technical standards and guidelines for myotonic dystrophy type 1 testing. *Genet Med* 2009;11(7):552-5.

Pruna L, Chatelin J, Pascal-Vigneron V, Kaminsky P. Regional body composition and functional impairment in patients with myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2011;44:503-8.

Quera Salva MA, Blumen M, Jacquette A, Durand MC, Andre S, De Villiers M, Eymard B, Lofaso F, Heron D. Sleep disorders in childhood-onset myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2006;16(9-10):564-70.

Radvansky J, Ficek A, Kadasi L. Upgrading molecular diagnostics of myotonic dystrophies: multiplexing for simultaneous characterization of the DMPK and ZNF9 repeat motifs. *Mol Cell Probes* 2011;25:182-5.

Rakocevic Stojanovic V, Pavlovic S, Lavrnica D, Trikic R, Savic D, Romac S, Dozic S, Apostolski S. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy. *Acta Myol* 2002;21:36-7.

Rakocevic Stojanovic V, Peric S, Lavrnica D, Popovic S, Ille T, Stevic Z, Basta I, Apostolski S. Leptin and the metabolic syndrome in patients with myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand* 2010;121(2):94-8.

Rakocevic Stojanovic V, Peric S, Paunic T, Pesovic J, Vujnic M, Peric M, Nikolic A, Lavrnica D, Savic Pavicevic D. Quality of life in patients with myotonic dystrophy type 2. *J Neurol Sci*. 2016a;365:158-61.

Rakočević Stojanović V. Miotonična distrofija i srčani poremećaji. Zadužbina Andrejević 1997.

Rakočević Stojanović V. Mišićne distrofije. CIBID, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 2011.

Rakočević-Stojanović V, Milovanović B, Ivić N, Ille T, Marjanović I, Stević Z, Pavlović S, Lavrnica D. Cardiac autonomic nervous system in patients with myotonic dystrophy type 1. *Acta Myol* 2007;26(2):112-4.

Rakocevic-Stojanovic V, Peric S, Basta I, Dobricic V, Ralic V, Kacar A, Peric M, Novakovic I. Variability of multisystemic features in myotonic dystrophy type 1--lessons from Serbian registry. *Neurol Res* 2015;37(11):939-44.

Rakocevic-Stojanovic V, Peric S, Basta I, Dobricic V, Ralic V, Kacar A, Peric M, Novakovic I. Variability of multisystemic features in myotonic dystrophy type 1 – lessons from Serbian registry. *Neurological Research* 2015;37(11):939-44.

Rakocevic-Stojanovic V, Peric S, Paunic T, Pavlovic S, Cvitan E, Basta, Peric M, Milicev M, Lavrnici D. Cardiologic predictors of sudden death in patients with myotonic dystrophy type 1. *Journal of Clinical Neuroscience* 2013;20:1002–6.

Rakocevic-Stojanovic V, Peric S, Savic-Pavicevic D, Pesovic J, Mesaros S, Lavrnici D, Jovanovic Z, Pavlovic A. Brain sonography insight into the midbrain in myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2016b;53(5):700-4.

Rakočević-Stojanović V, Savić D, Pavlović S, Lavrnić D, Stević Z, Basta I, Romac S, Apostolski S. Intergenerational changes of CTG repeat depending on the sex of the transmitting parent in myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol* 2005;12(3):236-7.

Rakočević-Stojanović V. Mišićne distrofije. CIBID, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd 2011.

Ram CV. Hypertension and atherosclerosis. *Primary Care* 1991;18(3):559-75.

Ramasamy R et Schmidt AM. Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and Implications for the Pathophysiology of Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9(2):107-16.

Ranum LPW, Rasmussen PF, Benzow KA, Koob MD, Day JW. Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus. *Nat Genet* 1998;19:196–8.

Rau F, Freyermuth F, Fugier C, Villemin JP, Fischer MC, Jost B, Dembele D, Gourdon G, Nicole A, Duboc D, Wahbi K, Day JW, Fujimura H, Takahashi MP, Auboeuf D, Dreumont N, Furling D, Charlet-Berguerand N. Misregulation of miR-1 processing is associated with heart defects in myotonic dystrophy. *Nat Struct Mol Biol* 2011;18(7):840-5.

Raven JC. Guide to the Standard Progressive Matrices. London: H.K. Lewis, 1960.

Reaven GM. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1596-607.

Reaven GM. Inzulin resistance and its consequences. U: LeRoith D, Taylor SI, Olefasky JM, (ur.) *Diabetes Mellitus: A fundamental and clinical text*. 3. izd. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004,p.899–915.

Reilly MP and Rader DJ. The Metabolic Syndrome: More Than the Sum of Its Parts? *Circulation* 2003;108:1546-51.

Reitan RM, Wolfson D. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation. Tucson, AZ:Neuropsychology Press 1993.

Reitz, C., Tang, M.X., Manly, J., Mayeux, R., Luchsinger, J.A. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007;64:1734–40.

Renard D et Taieb G. White matter lesions in myotonic dystrophy type 1 co-locate with dilated perivascular spaces. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2014;126:93-5.

Rey A. L'examen Clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.

Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. Archives de Psychologie 1941;286-340.

Ricker K, Grimm T, Koch MC, Schneider C, Kress W, Reimers CD et al. Linkage of proximal myotonic myopathy to chromosome 3q. Neurology 1999;52:170-1.

Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Otto M Heine R, Moxley RT 3rd. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. Neurology 1994;44:1448-52.

Rinaldi F, Terracciano C, Pisani V, Massa R, Loro E, Vergani L, Di Girolamo S, Angelini C, Gourdon G, Novelli G, Botta A. Aberrant splicing and expression of the non muscle myosin heavy-chain gene MYH14 in DM1 muscle tissues. Neurobiol Dis 2012;45(1):264-71.

Romeo V, Pegoraro E, Ferrati C, Squarzanti F, Soraru G, Palmieri A et al. Brain involvement in myotonic dystrophies: neuroimaging and neuropsychological comparative study in DM1 and DM2. J Neurol 2010;257:1246-55.

Romeo V. Myotonic Dystrophy Type 1 or Steinert's disease. Adv Exp Med Biol 2012;724:239-57.

Romigi A, Izzi F, Pisani V, Placidi F, Pisani LR, Marciani MG, Corte F, Panico MB, Torelli F, Uasone E, Vitrani G, Albanese M, Massa R. Sleep disorders in adult-onset myotonic dystrophy type 1: a controlled polysomnographic study. Eur J Neurol 2011;18(9):1139-45.

Romigi A, Izzi F, Pisani V, Placidi F, Pisani LR, Marciani MG, Corte F, Panico MB, Torelli F, Uasone E, Vitrani G, Albanese M, Massa R. Sleep disorders in adult-onset myotonic dystrophy type 1: a controlled polysomnographic study. Eur J Neurol 2011;18(9):1139-45.

Rossi B, Sartucci F, Stefanini A, Pucci G, Bianchi F. Measurement of motor conduction velocity with Hopf's technique in myotonic dystrophy. J Neurol Neuros Psychiat 1983;46:93-95.

Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, Goodburn S, Holland AJ. Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64(4):510-5.

Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal weight individual revisited. Diabetes 1998;47:699-713.

Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. Circulation 2004; 110(4):380- 5.

Rönnblom A, Forsberg H, Danielsson A: Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. Scand J Gastroenterol 1996;31:654-7.

Sabanayagam C, Wang JJ, Mitchell P, Tan AG, Tai ES, Aung T, et al. Metabolic syndrome components and age-related cataract: the Singapore Malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2397–404.

Saito K, Nagao Y, Yamashita H, Kawasaki R. Screening for retinal vessel caliber and its association with metabolic syndrome in Japanese adults. *Metab Syndr related Disor* 2011;9:427–32.

Sansone V, Griggs RC, Moxley RT. Hypothyroidism unmasking proximal myotonic myopathy. *Neuromuscul Disord* 2000;10:165–72.

Sansone VA, Brigonzi E, Schoser B, Villani S, Gaeta M, De Ambroggi G et al. The frequency and severity of cardiac involvement in myotonic dystrophy type 2 (DM2): long-term outcomes. *J Cardiol* 2013;168:1147–53.

Santoro M, Piacentini R, Masciullo M, Bianchi ML, Modoni A, Podda MV et al. Alternative splicing alterations of Ca<sup>2+</sup> handling genes are associated with Ca<sup>2+</sup> signal dysregulation in myotonic dystrophy type 1 (DM1) and type 2 (DM2) myotubes. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014;40(4):464–76.

Santos M and Shah AM. Alterations in Cardiac Structure and Function in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2014;16(5):428.doi:10.1007/s11906-014-0428-x.

Sarkar PS, Appukuttan B, Han J, Ito Y, Ai C, Tsai W, Chai Y, Stout JT, Reddy S. Heterozygous loss of Six5 in mice is sufficient to cause ocular cataracts. *Nat Genet* 2000;25(1):110–4.

Sarkar PS, Paul S, Han J, Reddy S. Six5 is required for spermatogenic cell survival and spermiogenesis. *Hum Mol Genet* 2004;13(14):1421–31.

Savić D, Rakocevic-Stojanovic V, Keckarevic D, Culjkovic B, Stojkovic O, Mladenovic J, Todorovic S, Apostolski S, Romac S. 250 CTG repeats in DMPK is a threshold for correlation of expansion size and age at onset of juvenile-adult DM1. *Hum Mutat* 2002;19(2):131–9.

Savkur RS, Philips AV, Cooper TA, et al. Insulin receptor splicing alteration in myotonic dystrophy type 2. *Am J Hum Genet* 2004;74(6):1309–13.

Savkur RS, Philips AV, Cooper TA. Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nat Genet* 2001;29(1):40–7.

Savkur RS, Philips AV, Cooper TA. Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nature Genetics* 2001;29:40–7.

Schara U, Schoser BGH. Myotonic dystrophies type 1 and 2: A summary on current aspects. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:71–9.

Schneider-Gold C, Bellenberg B, Prehn C, Krogias C, Schneider R, Klein J, Gold R, Lukas C. Cortical and Subcortical Grey and White Matter Atrophy in Myotonic

Dystrophies Type 1 and 2 Is Associated with Cognitive Impairment, Depression and Daytime Sleepiness. PLoS One 2015;10(6):e0130352.

Schoser BGH, Ricker K, Schneider-Gold C, et al: Sudden death in myotonic dystrophy type 2. Neurology 2004;63:966-7.

Sciarretta S, Ferrucci A, Ciavarella GM, De Paolis P, Venturelli V, Tocci G et al. Markers of Inflammation and Fibrosis Are Related to Cardiovascular Damage in Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome AJH 2007;20:784–91.

Shankar P, Sundarka M. Metabolic Syndrome: Its Pathogenesis and Management. JIACM 2003;4(4):275-81.

Shepard P, Lam EM, St. Louis EK et Dominik J. Sleep disturbances in myotonic dystrophy type 2. Eur Neurol. 2012;68(6):377–80.

Shieh K, Gilchrist JM and Promrat K. Frequency and predictors of nonalcoholic fatty liver disease in myotonic dystrophy. Muscle Nerve 2010;41:197-201.

Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Schoenhagen P, Marso SP, Sun JP, MD, Li J et al. Relation of Hemoglobin A1C to Left Ventricular Relaxation in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus and Without Overt Heart Disease. The American Journal of Cardiology 2003;91:1514-7.

Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest 2000;106(2):171-6.

Sistiaga A, Urreta I, Jodar M, Cobo AM, Emparanza J, Otaegui D et al. Cognitive/personality pattern and triplet expansion size in adult myotonic dystrophy type 1 (DM1): CTG repeats, cognition and personality in DM1. Psychol Med 2010;40(3):487-95.

Slagter SN, van Vliet-Ostaptchouk JV, van Beek AP, Keers JC, Lutgers HL, van der Klauw MM, et al. Health-Related Quality of Life in Relation to Obesity Grade, Type 2 Diabetes, Metabolic Syndrome and Inflammation. PLoS ONE 2015;10(10):e0140599.

Smirčić-Duvnjak L. Patofiziologija metaboličkog sindroma. MEDICUS. 2004;13:15–25.

Smith AG, Rose K, Singleton JR. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. J Neurol Sci 2008;273:25–8.

Sovari AA, Bodine CK, Farokhi F. Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy-1. Cardiol Rev 2007;15(4):191-4.

Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary. New York: Oxford University Press 1991.

Steinbaum SR. The metabolic syndrome: an emerging health epidemic in women. Prog Cardiovasc Dis 2004;46(4):321-36.

Steinert H. Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der Myotoniker. Dtsch Z Nervenheilkd 1909;37:58–104.

Steyaert J, Umans S, Willekens D, Legius E, Pijkels E, de Die-Smulders C et al. A study of the cognitive and psychological profile in 16 children with congenital or juvenile myotonic dystrophy. *Clin Genet* 1997;52(3):135-41.

Suokas KI, Haanpaa M, Kautiainen H, et al. Pain in patients with myotonic dystrophy type 2: a postal survey in Finland. *Muscle Nerve* 2012;45:70-4.

Suominen T, Bachinski LL, Auvinen S et al. Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *Eur J Hum Genet* 2011;19:776-82.

Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL, Castillo C, Ferraro R, De Gregorio M, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Howard BV, Bogardus C. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *New England Journal of Medicine*. 1991;324:733-9.

Saadeh AM, Jones JV. Predictors of sudden cardiac death in never previously treated patients with essential hypertension: long-term follow-up. *J Hum Hypertens* 2001;15:677-80.

Tan JS, Wang JJ, Mitchell P. Influence of diabetes and cardiovascular disease on the long-term incidence of cataract: the Blue Mountains eye study. *Ophthalmic Epidemiol* 2008;15:317-27.

Taneja KL, McCurrach M, Schalling M, Housman D, Singer RH. Foci of trinucleotide repeat transcripts in nuclei of myotonic dystrophy cells and tissues. *J Cell Biol* 1995;128(6):995-1002.

Tang ZZ, Yarotskyy V, Wei L, Sobczak K, Nakamori M, Eichinger K, Moxley RT, Dirksen RT, Thornton CA. Muscle weakness in myotonic dystrophy associated with misregulated splicing and altered gating of Ca(V)1.1 calcium channel. *Hum Mol Genet* 2012;21(6):1312-24.

Tankisi H, Otto M, Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A. Spontaneous electromyographic activity of the tongue in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve* 2013;48(2):296-8.

Tervo S, Kivipelto M, Hänninen T, Vanhanen M, Hallikainen M, Mannermaa A, Soininen H. Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:196-203.

Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341-50.

Teunissen LL, Franssen H, Wokke JH, van der Graaf Y, Linssen WH, Banga JD. Is cardiovascular disease a risk factor in the development of axonal polyneuropathy? *J Neurol Neuros Psychiatry* 2002;72:5950-5.

The IDF consensus Worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation 2005.

- Thornton CA, Griggs RC, Moxley RT. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Ann Neurol* 1994;35:269–72.
- Thornton CA. Myotonic dystrophy. *Neurol Clin* 2014;32(3):705-19.
- Tieleman AA, Jenks KM, Kalkman JS, Borm G, van Engelen BG. High disease impact of myotonic dystrophy type 2 on physical and mental functioning. *J Neurol* 2011;258(10):1820-6.
- Tielemann AA, Knoop H, van de Logt AE, Bleijenberg G, van Engelen BG, Overeem S. Poor sleep quality and fatigue but no excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(9):963-7.
- Timchenko LT, Miller JW, Timchenko NA, DeVore DR, Datar KV, Lin L et al. Identification of a (CUG)n triplet repeat RNA-binding protein and its expression in myotonic dystrophy, *Nucleic Acids Res* 1996;24:4407–14.
- Timchenko NA, Wang GL, Timchenko LT. RNA CUG-binding protein 1 increases translation of 20-kDa isoform of CCAAT/enhancer-binding protein beta by interacting with the alpha and beta subunits of eukaryotic initiationtranslation factor 2, *J. Biol Chem* 2005;280:20549–57.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovascular disease* 2004;18:346-9.
- Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003;52:2882-7.
- Turner C et Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(4):358-67.
- Turnpenny P, Clark C, Kelly K. Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy, intergenerational deficit, and correlation with CTG amplification. *J Med Genet* 1994;31(4):300-5.
- Udd B et Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012;11(10):891-905.
- Udd B, Krahe R, Wallgren-Petterson C, Falck B, Kalimo H. Proximal myotonic dystrophy – a family with autosomal dominant muscular dystrophy, cataracts, hearing loss, and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic disorders. *Neuromuscul Disord* 1997;7:217–28.
- Udd B, Meola G, Krahe R, et al. Myotonic dystrophy type 2 (DM2) and related disorders report of the 180th ENMC workshop including guidelines on diagnostics and management 3–5 December 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2011;21:443–50.
- Udd B, Meola G, Krahe R, Thornton C, Ranum L, Day J et al. Report of the 115th ENMC workshop: myotonic dystrophies. 3rd workshop. *Neuromuscul Disord*. 2003;13:589–96.

Ugalde V, Walsh S, Abresch RT, Bonekat HW, Breslin E. Respiratory abdominal muscle recruitment and chest wall motion in myotonic muscular dystrophy. *J Appl Physiol* 2001;91(1):395-407.

Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 1947;30:339-40.

Van der Werf S, Kalkman J, Bleijenberg G, van Engelen B, Schillings M, Zwarts M; Netherlands Fatigue Research Group. The relation between daytime sleepiness, fatigue, and reduced motivation in patients with adult onset myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(1):138-9.

Vanacore N, Rastelli E, Antonini G, Bianchi ML, Botta A, Bucci E et al. An age standardized-prevalence estimate and a sex and age distribution of myotonic dystrophy types 1 and 2 in the Rome province, Italy. *Neuroepidemiology* 2016;46(3):191-7.

Vancampfort D, Correll CU, Wampers M, Sienaert P, Mitchell AJ, De Herdt A. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalence and moderating variables. *Psychological Medicine* 2014;44:2017-28.

Veglio, F., Paglieri, C., Rabbia, F., Bisbocci, D., Bergui, M., Cerrato, P. Hypertension and cerebrovascular damage. *Atherosclerosis* 2009;205:331-41.

Verhagen WI, ter Bruggen JP, Huygen PL. Oculomotor, auditory, and vestibular responses in myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1992;49(9):954-60.

Vincent KA, Carr AJ, Walburn J, Scott DL, Rose MR. Construction and validation of a quality of life questionnaire for neuromuscular disease (INQoL). *Neurology* 2007;68(13):1051-7.

Vorgučin I. Metabolički sindrom prekomerno uhranjene i gojazne dece i adolescenata. Magistarska teza. Novi Sad 2010.

Wagner A, Steinberg H. Hans Steinert (1875–1911). *J Neurol* 2008;255:1607-8.

Wahbi K, Algalarrondo V, Bécane HM, Fressart V, Beldjord C, Azibi K et al. Brugada syndrome and abnormal splicing of SCN5A in myotonic dystrophy type 1. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(12):635-43.

Wahbi K, Fressart V, Bécane HM, et al. High prevalence of Brugada syndrome in patients with Steinert's disease. *Medgen* 2009;21:423 abstract S9-04.

Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;32:1318-22.

Wakimoto H, Maguire CT, Sherwood MC, Vargas MM, Sarkar PS, Han J, Reddy S, Berul CI. Characterization of cardiac conduction system abnormalities in mice with targeted disruption of Six5 gene. *J Interv Card Electrophysiol* 2002;7(2):127-35.

- Wang, L.Y., Larson, E.B., Sonnen, J.A., Shofer, J.B., McCormick, W., Bowen, J.D., Montine, T.J., Li, G. Blood pressure and brain injury in older adults: findings from a community-based autopsy study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1975–81.
- Weber YG, Roebling R, Kassubek J, Hoffmann S, Rosenbohm A, Wolf M et al. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2. *Neurology* 2010;74(14):1108-17.
- Wechsler D. WAIS-R. Wechsler Intelligence Scale – Revised. Manual. San Antonio: Psychological Corporation, 1981.
- Weingarten TN, Hofer RE, Milone M, Sprung J. Anesthesia and myotonic dystrophy type 2: a case series. *Can J Anaesth.* 2010;57(3):248-55.
- Wheeler TM, Lueck JD, Swanson MS, Dirksen RT, Thornton CA. Correction of CIC-1 splicing eliminates chloride channelopathy and myotonia in mouse models of myotonic dystrophy. *J Clin Invest* 2007;117(12):3952-7.
- Winblad S, Jensen C, Måansson JE, Samuelsson L, Lindberg C. Depression in myotonic dystrophy type 1: clinical and neuronal correlates. *Behav Brain Funct* 2010;6:25.
- Winblad S, Lindberg C, Hansen S. Cognitive deficits and CTG repeat expansion size in classical myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Behav Brain Funct* 2006;2:16.
- Winblad S, Lindberg C, Hansen S. Temperament and character in patients with classical myotonic dystrophy type 1 (DM-1). *Neuromuscul Disord* 2005;15(4):287-92.
- Wisse BE. The Inflammatory Syndrome: The Role of Adipose Tissue Cytokines in Metabolic Disorders Linked to Obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2792-800.
- Wong LJ, Ashizawa T, Monckton DG, Caskey CT, Richards CS. Somatic heterogeneity of the CTG repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent. *Am J Hum Genet* 1995;56(1):114-22.
- Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE, Hubbard LD, Sharrett AR, Schmidt MI. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(9):2949-54.
- World Health Organization and International Diabetes Federation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications 1999.
- World Health Organization. BMI Classification 2004.
- [www.heart.org](http://www.heart.org)
- [www.qualitymetric.com](http://www.qualitymetric.com)
- Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1299-306.

Yamagata H, Nakagawa M, Johnson K, Miki T. Further evidence for a major ancient mutation underlying myotonic dystrophy from linkage disequilibrium studies in the Japanese population. *J Hum Genet* 1998;43(4):246-9.

Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain. A selected review of the literature. *Thromb Vasc Biol* 2012;32:2060-7.

Zaki M, Boyd PA, Impey L, Roberts A, Chamberlain P. Congenital myotonic dystrophy: prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(3):284-8.

Zalonis I, Bonakis A, Christidi F, Vagiakis E, Papageorgiou SG, Kalfakis N, Manta P, Vassilopoulos D. Toward understanding cognitive impairment in patients with myotonic dystrophy type 1. *Arch Clin Neuropsychol* 2010;25(4):303-13.

Zhao Y, Yang K, Wang F, Liang Y, Peng Y, Shen R, et al. Associations between metabolic syndrome and syndrome components and retinal microvascular signs in a rural Chinese population: the Handan Eye Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2012;250:1755-63.

Zu T, Cleary J, Liu Y, Reid T, Banez-Coronel M, Xia G et al. RAN Proteins From Intronic CCTG Expansions in DM2 Patient Brains, *IDMC* 2013;9:16-9.

Zu T, Gibbens B, Doty NS, Gomes-Pereira M, Huguet A, Stone MD et al. Non-ATG-initiated translation directed by microsatellite expansions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(1):260-5.

## SPISAK SKRAĆENICA

AB	<i>Alzheimer-ova bolest</i>
AB	arteria basilaris
ACA	<i>arteria cerebri anterior</i>
ACC	<i>arteria carotis communis</i>
ACE	<i>American College of Endocrinology</i>
ACE	<i>arteria carotis externa</i>
ACE-R	Addenbrooke-ov test za kognitivnu procjenu – revidirana verzija
ACI	<i>arteria carotis interna</i>
ACM	<i>arteria cerebri media</i>
ACP	<i>arteria cerebri posterior</i>
ACTG	adenin-citozin-timin-guanin
ALS	amiotrofična lateralna skleroza
aMD1	adultna forma miotonične distrofije tipa 1
APP	amiloidni prekusorski protein
ARWMC	<i>Age Related White Matter Changes</i>
ATG	adenin-timin-guanin
ATP	adenozin trifosfat
AV I	atrio-ventrikularni blok prvog stepena
AV III	atrio-ventrikularni blok trećeg stepena
AV	<i>arteria vertebralis</i>
AV	atrioventrikularni
BDAE	Bostonski test za ispitivanje afazija
BIN 1	<i>Myc box-dependent-interacting protein 1</i>
BKP	blagi kognitivni poremećaj
BMI	indeks tjelesne mase
BNT	Bostonski test imenovanja
BP	tjelesni bol
CAG	citozin-adenin-guanin
CaV1.1	kalcijumski kanal
CCTG	citozin-citozin-timin-guanin
CCUG	citozin-citozin-uracil-guanin
CDS	kolor dupleks skeniranje
CLCN1	protein hloridnog kanala skeletnog mišića
CMIA	karbonilmetaloimunoesej
CNBP	<i>nucleic acid-binding protein</i>
CNS	centralni nervni sistem
CRP	C-reaktivni protein
CTG	citozin-guanin-timin
CUG	citozin-uracil-guanin
CUGBP1	CUG vezujući protein 1
DBM	duboka bijela masa

DE	dual-echo
DIG	digoksigenin
DMPK	protein kinaza miotonične distrofije
DMWD	<i>dystrophia myotonica WD repeat-containing protein</i>
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
DSS	<i>Daytime Sleepiness Scale</i>
EF LK	ejekciona frakcija lijeve komore
EKG	elektrokardiografija
EKG	elektrokardiografija
EMG	elektromiografija
ENG	elektroneurografija
FA	<i>flip angle</i>
FISH	<i>fluorescence in situ hybridization</i>
FLAIR	<i>Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i>
FOV	polje snimanja
FSS	<i>Fatigue Severity Scale</i>
FT3	slobodni trijodtironin
FT4	slobodni tiroksin
FTD	fronto-temporalna demencija
FVC	forsirani vitalni kapacitet
FXTAS	fragilni X tremor-ataksija sindrom
GCTG	guanin-citozin-timin-guanin
GH	opšte zdravlje
GIT	gastrointestinalni trakt
HamD	<i>Hamilton-ova skala za procjenu depresije</i>
HDL	lipoprotein velike gustine
HLBM	hiperintenzne lezije bijele mase
HOMA	<i>Homeostatis Model Assessment</i>
hsCRP	visoko senzitivni CRP
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IGF-1	insulinu sličan faktor rasta - 1
IL-6	interleukin-6
IMK	intimo-medijalni kompleks
IMU	ishemijski moždani udar
INQoL	individualizovani neuromišični upitnik za procjenu kvaliteta života
IP	indeks pulsatilnosti
IR	insulinska rezistencija
IR-A	insulinski receptor tipa A
iRNK	informaciona ribonukleinska kiselina
jMD1	juvenilni forma miotonične distrofije tipa 1
KCS	Klinički Centar Srbije
KF	Test kategorijalne fluentnosti
kMD1	kongenitalna forma miotonične distrofije tipa 1
KT	kompjuterizovana tomografija

KVB	kardiovaskularne bolesti
LDL	lipoprotein male gustine
LK	lijeva komora
LR-SP-PCR	<i>long-range small-pool PCR</i>
MAPKs	mitogenom-aktivirana protein kinaza s
MAPT	tau protein povezan sa mikrotubulima
MBLN	<i>muscle blind like protein</i>
MCS	mentalni kompozitni skor
MD1	miotonična distrofija tipa 1
MD2	miotonična distrofija tipa 2
MetS	metabolički sindrom
MH	mentalno zdravlje
miRNK	mikroRNK
MIRS	<i>Muscular Impairment Rating Scale</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MR	magnetna rezonancija
MRC	<i>Medical Research Council</i>
MTMR1	miotubularinu srođan protein 1
MV	mitralna valvula
NAFLD	nealkoholno masno oboljenje jetre
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NMB	neuro-mišićne bolesti
NMDA	N-metil-D-aspartat receptor
NMDAR1	N-metil-D-aspartatski receptor 1
NMHCII	nemišićni teški miozinski lanac klase II
NO	azotni oksid
NSMK	neesterifikovane slobodne masne kiseline
OGTT	oralni test tolerancije glukoze
oMD1	oligosimptomatska forma miotonične distrofije tipa 1
OS	obim struka
OSA	<i>Obstructive Sleep Apnea</i>
p	nivo statističke značajnosti
PAI-1	<i>Plasminogene Activator Inhibitor-1</i>
PBM	periventrikularna bijela masa
PCOS	sindrom policističnih ovarijuma
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PCS	fizički kompozitni skor
PD	<i>proton density</i>
PDP	prekomjerna dnevna pospanost
PF	fizičko funkcionisanje
PI-3	fosfatidilinozitid 3-kinaza
PLHB	zadnji lijevi hemiblok
PM	pejsmejker

PNP	polineuropatija
PPAR	<i>peroxisome proliferator-activated receptors</i>
PROMD	proksimalna miotonična miopatija
PROMM	proksimalna miotonična miopatija
RAN	<i>repeat-associated non-ATG translation</i>
RAVLT	Rey-ov test verbalnog učenja
RE	emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti
RIA	<i>radioimmunoassay</i>
RNK	ribonukleinska kiselina
ROCF	<i>Rey-Osterrieth-ova složena figura</i>
RP	fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti
RP-PCR	<i>repeat primed PCR</i>
RSPM	<i>Raven-ove standardne progresivne matrice</i>
RYR 1	rijanodin receptor 1
SAD	Sjedinjene Američke Države
SCA 8	spinocerebelarna ataksija tipa 8
SCN5A	<i>sodium voltage-gated channel alpha subunit 5</i>
SD	standardna devijacija
SE	spin-echo
SERCA	kalcijumska ATPaza sarkoplazmatskog/endoplazmatskog retikuluma
SF	socijalno funkcionisanje
SF-36	Mjera zdravlja kratke forme
SIX5	<i>sine oculis homeobox homolog 5 gen</i>
SKL	Test kontrolisanih usmenih asocijacija riječi
SMK	slobodne masne kiseline
SNS	simpatički nervni sistem
SVES	supraventrikularne ekstrasistole
SZO	Svjetska Zdravstvena Organizacija
T3	trijodtironin
T4	tiroksin
TCD	transkranijalni kolor dopler
TCTG	timin-citozin-timin-guanin
TE	vrijeme eha
TFE	<i>transient field echo</i>
TG	timin-guanin
Tg	trigliceridi
TMT-A	<i>Trail Making Test A</i>
TMT-B	<i>Trail Making Test B</i>
TNF-α	faktor nekroze tumora alfa
TNT	srčani troponin
TR	vrijeme repeticije
TSH	tireoidni stimulišući hormon
UV	ultra violentno
UZ	ultrazvuk

VaD	vaskularna demencija
VBM	morfometrija zasnovana na vokselu
VDP	veliki depresivni poremećaj
VES	ventrikularne ekstrasistole
VITI	<i>Wechsler</i> -ov individualni test inteligencije
VLDL	lipoprotein veoma male gustine
VT	vitalnost
WCST	<i>Wisconsin</i> -ski test sortiranja karata
ZNF9	<i>zink finger protein 9</i>

## BIOGRAFIJA

Dr Milorad Vujnić je rođen 21.01.1979. godine u Banjoj Luci. Završio je Srednju medicinsku školu, a potom upisao Medicinski fakultet u Banjoj Luci. Kao jedan od najboljih studenata, bio je stipendista Vlade Republike Srpske. Diplomirao je 2005. godine sa prosječnom ocjenom 9,00. Iste godine je zaposlen kao asistent na Katedri za patološku fiziologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci.

Magistarsku tezu pod nazivom „Metabolički sindrom i homocisteinemija u ishemiskom moždanom udaru“ dr Vujnić je odbranio 2011. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci. Doktorsku tezu pod nazivom „Ispitivanje prisustva i značaja metaboličkog sindroma kod bolesnika sa miotoničnim distrofijama“ dr Vujnić je prijavio 2014. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, koja je naredne godine i prihvaćena.

Uporedno sa akademskom karijerom dr Vujnić se usavršavao i u stručnoj sferi, te je položio specijalistički ispit iz neurologije 2013. godine. Završio je edukaciju iz ultrazvuka krvnih sudova glave i vrata 2015. godine u Specijalnoj bolnici za cerebrovaskularne bolesti „Sveti Sava“ u Beogradu. Šestomjesečnu edukaciju iz elektromioneurografije je završio u Klinici za neurologiju KCS u Beogradu 2015. godine. Dobitnik je stipendije Evropske federacije neuroloških društava za dvomjesečnu edukaciju iz oblasti neuro-mišićnih oboljenja u Klinici za neurologiju KCS u Beogradu 2015 godine.

Dr Vujnić je objavio više naučnih i stručnih radova, te je bio aktivni učesnik na brojnim međunarodnim i domaćim naučnim i stručnim skupovima. Na evropskom kongresu neurologa u Istanbulu, 2014. godine, naučni rad dr Vujnića je nagrađen kao najbolji u sesiji mišićnih oboljenja. Komora doktora medicine Republike Srpske iste godine ga je nagradila za naučno-istraživački rad.

Član je Društva neurologa Srbije i Evropske federacije neuroloških društava. Aktivan je član Društva mladih neurologa Srbije.

Dr Vujnić govori engleski i služi se njemačkim jezikom. Otac je petogodišnjeg sina Andreja.

**Prilog 1.**

**Izjava o autorstvu**

Potpisani-a: Mr dr Milorad Vujnić

broj upisa:

**Izjavljujem**

da je doktorska disertacija pod naslovom

**"Ispitivanje prisustva i značaja metaboličkog sindroma kod bolesnika sa  
miotoničnim distrofijama"**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 06.07.2016.

Mr dr Milorad Vujnić



**Prilog 2.**

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije  
doktorskog rada**

Ime i prezime autora: Milorad Vujnić

Broj upisa:

Studijski program:

Naslov rada: "Ispitivanje prisustva i značaja metaboličkog sindroma kod bolesnika sa miotoničnim distrofijama"

Mentor: Prof. dr Vidosava Rakočević Stojanović

Potpisani: Mr dr Milorad Vujnić



izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavlјivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 06.07.2016.

Mr dr Milorad Vujnić



**Prilog 3.**

**Izjava o korišćenju**

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**"Ispitivanje prisustva i značaja metaboličkog sindroma kod bolesnika sa**

**miotoničnim distrofijama"**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilozima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 06.07.2016.

Mr dr Milorad Vujnić

