

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Енсер Х. Регић

ПРОЦЕНА СРЧАНЕ ФУНКЦИЈЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА
МИШИЋНОМ ДИСТРОФИЈОМ НЕИНВАЗИВНИМ
ДИЈАГНОСТИЧКИМ МЕТОДАМА

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2014

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ	3
3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	32
4. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА	33
4.1. Електрокардиографски преглед	34
4.2. Холтер мониторинг ЕКГ-а	34
4.3. Ехокардиографски преглед	35
4.4. Статистичка анализа	36
5. РЕЗУЛТАТИ РАДА	38
6. ДИСКУСИЈА	78
7. ЗАКЉУЧЦИ	90
8. ЛИТЕРАТУРА	93

1. УВОД

Мишићне дистрофије чине хетерогену групу наследних поремећаја које карактерише прогресивна мишићна слабост и губитак мишића са различитом тежином и дистрибуцијом. Клиничка дијагноза се базира на расподели и тежини мишићне слабости, начину наслеђивања и присуству симптома болести. Обољење срца је честа клиничка манифестација мишићних дистрофија. Захваћеност срца није обавезно у корелацији са степеном слабости скелетних мишића и може бити чак основни или доминантни знак болести.

Дуже преживљавање ових пацијената као резултат боље неге и лечења мишићно скелетног и респираторног система је довела до повећане заступљености кардиомиопатије као основног узрока морталитета код ових пацијената. Мишићне ћелије срца као и специјализована влакна спроводног система срца могу бити оштећени процесом дистрофије. Учесталост и природа срчаних промена варирају између различитих типова мишићних дистрофија, док неке углавном доводе до оштећења срчаног мишића са појавом кардиомиопатије и срчане инсуфицијенције као што су Duchenn, Becker и Emery Dreifuss мишићна дистрофија, други типови мишићних дистрофија као што је Миотонична дистрофија утичу пре свега на спроводни систем срца што може довести до поремећаја ритма и спровођења и напрасне смрти.

Препознавање и доказивање срчаних промена остаје изазов и захтева активно учешће у евалуацији ових пацијената јер типични симптоми и знаци срчаног обољења су углавном одсутни због непокретности пацијената, док је напредовање болести непредвидиво.

Као у скелетним тако се и у срцу одиграва исти патолошки циклус од инфилтрације инфламаторним ћелијама и фибробластима који доводе до ћелијске смрти и фиброзе, посебно у постеробазалном делу леве коморе. Губитак очуваног срчаног мишића доводи до повећања зидног стреса, повећане потрошње кисеоника од стране срчаног мишића које даље води фибрози и смрти срчаних ћелија. Дакле, развијањем фиброзе срчаног мишића долази до слабљења срчане функције и клинички пацијент развија кардиомиопатију.

Прогресивно захватање леве коморе доводи до абнормалних покрета зида леве коморе које даље воде до дилатационе кардиомиопатије. Наиме болесници са мишићном дистрофијом су обично толико функционално хендикепирани да су ретко изложени физичком оптерећењу које би испровоцирало симптоме срчаних обољења.

Иако већина пацијената са мишићним дистрофијама старијих од осамнаест година имају знаке срчаног обољења, само мали број пацијената има симптоме обољења срца. У пацијената са мишићним дистрофијама се због слабе покретности или потпуне непокретности ретко испољавају симптоми срчане слабости као што је смањена толеранција на напор, а уместо тога доживљавају нејасне симптоме као су: поремећај спавања, губитак апетита, мучнина, бол у стомаку или осећај надутости, појачан кашаљ, појачано стварање секрета и губитак тежине. Пацијенти такође могу имати класичне симптоме обољења срца као што су: бол у грудима, лупање срца, вртоглавица и синкопа. Ови симптоми су обично везани за поремећаје ритма а не срчану инсуфицијенцију .

Што раније откривање срчане слабости у мишићној дистрофији је важно, јер ординирање кардиопротективне медикаментозне терапије може успорити напредовање ремоделовања срца у ових пацијената .

Електрокардиограм је одговарајући скрининг тест који треба радити једанпут годишње код ових пацијената од постављања дијагнозе. Код неких пацијената узрок синкопе је тешко утврдити па је потребан Холтер мониторинг који се препоручује и код пацијената са електрокардиографским поремећајима да би се открили асимптоматски блокови спровођења и аритмије ради правовремене имплантације ICD или пејсмејкера и превенције напрасне срчане смрти. Важно је да се као на узрок напрасне смрти са највећим приоритетом посматрају коморске аритмије. Ефикасност превентивне имплантације ICD треба испитати у пацијената са повећаним ризиком од напрасне смрти и релативно добром неуромишићном прогнозом.

Рано ехокардиографско откривање поремећаја срчане функције коришћењем метода индекса миокардне перформенсе (MPI) и ткивног доплера (DTI) у комбинацији са агресивним терапијским мерама може да доведе до побољшања и стабилизације дилатационих кардиомиопатија.

2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Класификација мишићних дистрофија је неопходна за прогнозу и генетско саветовање и ослања се на генетске, клиничке и патолошке особине што их сврстава у следеће групе:

-X везане мишићне дистрофије: тешка (Duchenn), бенигна (Becker), бенигна са контрактурама (Emergy-Dreifuss), скапуло-перонеусна.

-аутосомно рецесивне мишићне дистрофије: удно-појасна/limb-girdle, аутосомно рецесивна дистрофија детињства, конгениталне мишићне дистрофије.

-аутосомно доминантне мишићне дистрофије: миотонична дистрофија, фацио-скапуло-хумерусна, касна проксимална дистрофија, дистална дистрофија, дистална инфантилна, очна, очно-ждрелна (окуло-фаринксна).

Одсуство дистрофина у скелетним мишићима доводи до оштећења и губитка интегритета мембране и повећане осетљивости на оштећења током мишићне контракције. Ово оштећење доводи до уласка екстрацелуларног калцијума што активира протеазе унутар ћелије. Активност протеаза у миоцитима доводи до ћелијске смрти, некрозе, запаљења и замене фиброзним ткивом. У срчаном мишићу недостатак дистрофина осим на интегритет мембране утиче и на калцијумске канале типа L и доводи до механичког истезања активираних рецептора [1,2]. Ови поремећаји доприносе повећању интрацелуларног калцијума, док прекомерна концентрација калцијума доводи до даље стимулације ослобађања интрацелуларног калцијума и активирања протеазе калпаин, тј. протеазе које деградирају и уништавају контрактилне протеине [3]. Наслеђивање везано за X хромозом изазива мутирани алел смештен на X хромозому. Синови од оца не могу наследити обољење условљено мутацијом гена на X хромозому, зато што добијају Y хромозом. Болесна мајка своје X хромозоме са мутацијом предаје како ћеркама тако и синовима при чему синови оболевају а ћерке не јер имају још један X хромозом са нормалним геном. Аутозомно доминантно наслеђивање када је један алел оштећен, наслеђују се и од мајке и од оца и могућност

болести је 50 %. У аутозомно рецесивном наслеђивању оба алела морају да буду оштећена. Могућност болести је 25% док је могућност носиоца мутираног гена 50 %.

На основу препорука међународног семинара из 2004 године, свакодневна терапија стероидима је постала „златни стандард“ у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом. Ове препоруке су на основу многих стања која су показала корист и побољшање од стероидне терапије на функцију скелетних и респираторних мишића [4]. Онда су студије почеле да се фокусирају на ефекте на срце. Silverisides и сар. су указали да само 5 % пацијената који су добијали дефлазакорт дуже од три године је имало значајно смањење ејекционе фракције у поређењу са 58 % оних који нису добијали дефлазакорт. Они су такође указали на везу између очуване функције срца и побољшања функције скелетних и респираторних мишића [5]. Vigar и сар. су указали да је 59% пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом који нису користили стероидну терапију развили срчану слабост до 18-те године живота у поређењу са 10 % оних који су користили стероидну терапију [6]. Houde и сар. су указали да лечење дефлазакортом сачува срчану функцију у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом у студији током праћења више до осам година. Пацијенти лечени дефлазакортом су имали побољшану систолну функцију и смањену учесталост дилатативне кардиомиопатије (32%-58%) у поређењу са нелеченим пацијентима [7]. Markham и сар. су указали да 93% деце која болују од Duchenn мишићне дистрофије је имало очувану нормалну функцију срца у поређењу са 53 % деце са Duchenn мишићном дистрофијом која нису добијала кортикостероидну терапију. Ова студија подржава да пацијенти лечени кортикостероидном терапијом пре почетка срчане слабости показују спорије напредовање срчане слабости [8]. John L. Jefferies и сар. су у својој студији испитивали ефекат АСЕ инхибитора и бета блокатора и указали на значајан повољан ефекат. Са терапијом се започело код пацијената после почетних ехокардиографских промена у виду дилатације срца у 31 пацијента. У 19 (68%) пацијената је дошло до нормализације стања, у 8 (26%) је дошло до побољшања функције леве коморе и у 2 (8%) је био присутан стабилан облик болести без погоршања величине и функције леве коморе. Ехокардиографски налаз у виду смањења енд-дијастолног дијаметра леве коморе је иницијална промена која је указивала на побољшање функције леве коморе (од 5,2 до 4,8 цм). Код свих пацијената је такође било присутно побољшање систоле функције леве коморе што се манифестовало средњим повећањем ејекционе фракције од 36% до

53%. Само два пацијента су умрла током студије (обоје због несрчаних узрока) [9]. То доказује да терапија АСЕ инхибиторима и/или бета блокаторима доводи до значајног побољшања функције леве коморе код оболелих. Рано ехокардиографско откривање поремећаја срчане функције у комбинацији са агресивним терапијским мерама доводи до нормализације и стабилизације дилатационих кардиомиопатија.

Као што ангиотензин инхибитори блокирају ренин-ангитензин-алдостерон, тако и Лосартан блокира рецепторе типа 1 за ангиотензин 2 и на тај начин модулише ангиотензин 2 сигнализацију. Cohn и сар. су испитивали ефекат Лосартана у експерименталних мишева и показали значајно смањење фиброзе и дијаметра мишићних влакана у дијафрагми. Лосартан такође побољшава снагу мишића задњих екстремитета *musculus extensorum longus* у експерименталних мишева [10]. Matsuhisa и сар. су испитивали ефекат лосартана у експерименталних хрчака и открили смањење дилатације комора, фиброзе срца и срчане инсуфицијенције и инхибицију оксидативног стреса [11]. Такође је доказано смањење фиброзе срца и очувана срчана функција у експерименталних мишева лечених лосартаном током шест месеци [12]. На основу ових налаза, ово указује да лосартан може смањити фиброзу и сачувати снагу и јачину скелетних мишића и срчану функцију у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом. Duboc и сарадници су испитивали превентивни ефекат АЦЕ инхибитора, периндоприла на почетак и напредовање слабости леве коморе у дечака са Duchenn мишићном дистрофијом и нормалном ејекционом фракцијом леве коморе. У студију су укључена деца узраста од 9,5 до 13 година са генетски доказаном Duchenn мишићном дистрофијом, нормалним кардиолошким налазом и радионуклеидно утврђеном EFLK >55% под условом да толеришу 1 мг тест дозу периндоприла и да имају систолни притисак > 80 у стојећем или mmHg > 70 mmHg у седећем положају. У двоструко слепој фази 1 пацијенти су насумично добијали периндоприл од 2 до 4 мг дневно у зависности од тога како толеришу-група 1 или еквивалент плацебо-група 2 у трајању од три године. У фази 2 обе групе су добијале са видљивом именом лека периндоприл 2 до 4 мг дневно још две додатне године. Сви пацијенти су били подвргнути детаљним, серијским, клиничким и испитивањима на толеранцију лекова и рутинским лабораторијским тестовима. Радионуклеидна вентрикулографија је рађена на почетку, 36 месеци и 60 месеци након тога са *in vitro* обележеним еритроцитима са 500 до 740 MBq *technetium 99-m*. Од 80 узастопно испитиване деце са Duchenn мишићном дистрофијом, генетски

дефект није потврђен у 3 пацијента док је 20 пацијената имало ејекциону фракцију < 55%. Због тога је обухваћено 57 пацијената, 28 случајно изабраних су били у групи 1 и 29 случајно изабраних су били у групи 2. На крају студије средња ејекциона фракција је смањена са 65% на 58% у групи 1, и од 65 % на 56 % у групи 2 после 60 месеци. Један пацијент из групе 1 је имао ЕФЛК < 45% у односу на осам пацијената у групи 2 са ЕФЛК < 45 %. Може се закључити да периндоприл који је ординан 60 месеци има превентивни ефекат у дечака са Duchenn мишићном дистрофијом и нормалном ЕФЛК у дечака старости између 9,5 и 13 година старости. Смањена ЕФЛК је била регистрована у 25 % пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом пре 13-те године живота. Лечење срчаних поремећаја у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом генерално подржава и укључује АЦЕ инхибиторе, међутим овом студијом је представљен профилактички ефекат периндоприла што указује да се у пацијената са Duchenn мишићном терапијом треба започети лечење периндоприлом још од 9,5 године старости без обзира на ЕФЛК. Доказана је ефикасност периндоприла у превенцији снижења ЕФЛК испод 45 % после 60 месеци праћења [13]. Rafael-Fortney и сарадници су испитивали ефекат раног започињања давања Лизиноприла и Спиринолактона и њихову заштитну улогу за срчану и скелетну мускулатуру у мишева са карактеристикама Duchenn мишићне дистрофије. У студију су биле укључене три групе од десет експерименталних мишева којима недостаје дистрофин и са смањеним утрофином, скелетном миопатијом и кардиомиопатијом, стање које блиско опонаша клинички Duchenn мишићну дистрофију. Једна група је добијала лизиноприл и спинолактон почевши од осме недеље живота, следећа је добијала почевши од четврте недеље живота, док трећој групи нису давани лекови. У двадесетој недељи живота сви мишеви су имали нормалну ејекциону фракцију иако је брзина покрета срчаног мишића била поремећена у групи која није добијала лекове. Забележена су побољшања у мишева код којих је започето лечење у осмој недељи и значајна побољшања у мишева у којих је започето лечење у четвртој недељи живота. Мишеви који су добијали ове лекове су имали знатно мање оштећења кардиомиоцита, са смањењем имуноглобулина G у интракардиомиоцитном серуму за 44 % у мишева са почетком лечења у осмој недељи и смањење од 53% у мишева са почетком лечења у четвртој недељи живота, а такође су смањене и матрикс металопротеиназе. Срчана, скелетна и дијафрагмална функција мускулатуре у ex vivo мишићном тесту је била 80 % од нормалног у оних мишева

којима је рано започето лечење у односу на пад од 40 % од нормалне функције скелетних мишића који нису добијали лекове. Дакле рано започињање давања комбинације ових лекова лизиноприла и спиронолактона у великој мери смањује оштећење миокарда и по први пут се овим лековима доказују побољшања осим у срчаној и у скелетној мускулатури. Кардиоваскуларна магнетна резонанца је показала нормалну ејекциону фракцију леве коморе у све три групе. Међутим анализа напрезања зида леве коморе је показала мерљиве разлике и у систолној и у дијастолној функцији и оне су биле много значајније у базалном сегменту леве коморе у односу на врх, слично као и кардиомиопатија у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом код човека где се почетни поремећаји јављају на базалном сегменту у односу на врх леве коморе. Поред генетике која учествује у појави кардиомиопатије и обољења скелетних мишића, рано започињање лечења спиронолактоном у комбинацији са лизиноприлом доводи до значајне нормализације мишићне функције и превенције ткивних промена. Због доказа који указују да се обољење миокарда развија у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом и пре него дође до поремећаја ејекционе фракције леве коморе. Собзиром да се ране хистопатолошке промене које се јављају и у скелетним и у срчаном мишићу неминовно доводе до фиброзе, можемо закључити да лекови који имају антифиброзни ефекат као што су лизиноприл и спиронолактон имају веће користи ако се започне лечење у раној фази болести [14].

Поред ове терапије у оптицију или у фази испитивања су и други видови терапије као што је полуксамер 188 који је нејонски полимер. Убацивање вештачких монолипида доводи до поправљања оштећених биолошких мембрана. Полуксамер 188 доводи до стабилизације мембране црвених крвних ћелија у болести српастих ћелија [15]. Yotsuda и сар. су вршили испитивање полуксамера 188 у дистрофин дефицитарним срцима експерименталних мишева и доказали да примена полуксамера 188 уз инфузију добутамина спречава развој акутне срчане инсуфицијенције [16]. Townsend и сар. су указали да осмонедељна инфузија полуксамера 188 у пса златног ретривера са мишићном дистрофијом показује смањење фиброзе срца и превенира дилатацију комора [17]. На основу ових студија на животињама, полуксамер 188 би се могао користити у акутној терапији у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом. Интравенски полуксамер 188 може да буде од користи у спречавању оштећења срца у

време повећаног стреса, укључујући хирургију у ортопедији, респираторној инсуфицијенцији и акутној декомпензацији срчане инсуфицијенције.

Идебенон је синтетски аналог коензима Q10, антиоксидантни лек за који је доказано да побољшава респираторну функцију митохондрија и ћелијско стварање енергије. Вуyse и сар. су давали експерименталним мишевима Идебенон дуже од девет месеци и указали да он може да смањи стварање срчаног запаљења и фиброзе [18].

Генетска терапија има обећавајуће изгледе путем замене мутираног дистрофин гена у свим мишићним ткивима. Међутим, развој технике генске терапије је суочена са бројним изазовима. Дистрофин ген (2,1 милона базних парова) је сувеше велики да се пренесе путем познатог система вектора. То је довело до развоја мини/микро дистрофина, мањих делимично функционалних протеина. Yue и сар. су доказали побољшани интегритет сарколеме у срцу експерименталних мишева са микродистрофин генском терапијом помоћу рекомбинованог адено вируса [19]. Грегоровић и сар. су такође указали о срчаној експресији микродистрофина у експерименталних мишева коришћењем рекомбинованог аденовирус вектора [20]. Townsend и сар. су указали да трансдукција микро-дистрофина у експерименталном срцу помоћу рекомбинованог аденовируса превенира настанак акутне срчане инсуфицијенције изазвану добутаминским стресом [21]. Bostick и сар. су указали да срчана експресија мини дистрофина у 22 месеци старог експерименталног миша смањује и побољшава срчану фиброзу али није дошло до нормализације свих параметара срчане функције [22]. Mendell и сар. су помоћу рекомбинованог аденовируса (rAAV) давали у скелетни мишић мини дистрофин и дошло је до појаве дистрофин реактивних Т ћелија што је довело до забринутости за озбиљна имунски посредована ограничења не само на вектору већ и на самом дистрофин протеину [23]. Почетна терапија на ћелијској основи у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом је била фокусирана на миобластну трансплантацију односно трансплантацију стем ћелија. Истраживања су указала на смањену или никакву експресију дистрофина после давања инекције миобласта. Због ограниченог успеха, истраживања су проширена и на матичне ћелије које су били претходници миогена. Неколико извора потенцијалних матичних ћелија су идентификовани, укључујући коштану срж, сателитске ћелије, мишићи и матичне ћелије добијене из крви [24]. Трансплантација коришћењем крви из

пупчане врпце је дала ограничене резултате јер је проблем представљао имуни одговор. Због тога је пажња усмерана на аутологне матичне ћелије [25]. Takahashi и Yamanak су први указали на генерацију плурипотентних матичних ћелија у мишева [26]. Њихов концепт је био репрограмирање одраслих ћелија у плурипотентно стање што би омогућило стварање пацијентових специфичних матичних ћелија које би могле да се покрећу у правцу миогене лозе. Садашња терапија матичним ћелијама у срчаном мишићу је усмерена на лечење инфаркта миокарда и срчане инсуфицијенције док је очигледни механизам укључен у терапији локално лучење фактора раста и цитокина како од стране матичних ћелија тако и ткива домаћина [27].

Основа терапије прескакање ексона је да се користи пребацавање олигонуклеотида да се заобиђе мутирани ексон. Циљ је да се створи BMD фенотип са делимично функционалним протеином дистрофина у мишићним ткивима. Студије у људским скелетним мишићима дају потврде овог концепта, међутим испитивања на животињама са показала ограничену експресију дистрофина у срчаном ткиву коришћењем почетних олигонуклеотидних формулација [28]. Jeonawiriyaraisarn и сар. су експерименталним мишевима дали експерименталним мишевима нови коњуговани фосфородианимат морфолино олигомер (РРМО) и обновили експресију срчаног дистрофина, смањење серумске креатин киназе и побољшали дијастолну функцију и хипертрофију срца за седам месеци након почетка терапије [29]. Прескакање ексона је створило најбоље резултате и даље системско тестирање новог коњугованог фосфородианимат морфолино олигомера (РРМО) је неопходно у животињским моделима пре покретања људских клиничких испитивања. Трансгена синтеза азот монооксида је показала знатне повољне ефекте у ових пацијената. Townsend и сар. су испитивали експерименталне мишеве са трансгеним стварањем мини дистрофина само у скелетним и дијафрагмалним мишићима али не у срчаном мишићу и доказали нормалну снагу скелетних мишића и повећан спонтани рад. Међутим после 4 до 5 месеци срце трансгеног миша је указивало на повећање дилатације леве коморе и значајно смањење систолне функције [30] и долази се до етичког питања да ли поправљање функције скелетних мишића без поправљања функције срчаног мишића доводи до повећања кардиомиопатије, јер се на почетку пажња усмерава на скелетне мишиће док прави ефекат на срчани мишић у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом на почетку не може бити познат. Без неких бољих кардиолошких терапија

у овом тренутку, терапија скелетних мишића може повећати учесталост кардиомиопатија.

Рано јављање тешких облика кардиомиопатије у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом може бити секундарна последица других обољења. Mavrogeni и сар. су указали на вирусни миокардитис у 4 од 6 пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом са фиброзним променама виђеним на магнетној резонанци срца [31]. Xiong и сар. су у експерименталних мишева доказали да инфекција са Coxsackie B3 ентеровирусом доводи до више облика тешких кардиомиопатија у поређењу са контролном групом нормалних мишева [32]. Дакле пацијенти са Duchenn мишићном дистрофијом показују повећану осетљивост на вирусни миокардитис, што резултира тешком кардиомиопатијом у млађим годинама живота. Поред тога ехокардиографска процена дијастолне функције леве коморе може да укаже на повољан ефекат још ранијег започињања терапије код пацијената са изолованом дијастолном дисфункцијом док је систолна функција још увек очувана. Међутим у удно појасној мишићној дистрофији, губитак саркогликана у кардиоваскуларном систему доводи до кардиомиопатије. Иако у мишева недостаје саркогликан из мембране кардиомиоцита, њихов фенотип кардиомиопатије указује да долази због прекида у DAPC (dystrophin associated protein complex) у срчаној васкулатури. Поремаћаји микроваскулатуре су присутни широм срца код гама-саркогликан дефицитарних мишева, али ове промене се превенирају давањем блокатора калцијумских канала верапамила, који има вазодилататорна својства. Механизам којим верапамил постиже терапијски ефекат је непознат а може бити због постизања мањег механичког стреса зида због вазодилатације или директним утицајем на кардиоваскулатуру [33]. Велики број пацијената са мишићном дистрофијом имају знаке инфламације. За испитивање улоге инфламације која је одговорна за активацију инфламаторног процеса у мишићној дистрофији, Rawat и сарадници су истраживали механизам инфламаторног процеса у мишева и људским ткивима у пацијената који болују од удно појасне мишићне дистрофије тип 2B (LGMD2B). Они су указали да су делови запаљенског пута нерегулисани и долази до обољења мишића у поређењу са контролном групом са здравим мишићима и да примарна захваћена скелетна мишићна ћелија може да лучи медијаторе запаљења који директно учествују у стварању инфламације. Наиме у оболелим мишићним ћелијама постоји експресија урођених имунолошких молекула,

што указује да захваћени мишић може директно да допринесе запаљењу у мишићној дистрофији, и све то пружа нове терапијске могућности за LGMD2B. Они закључују да је вероватно да физиолошке промене у скелетним мишићима везане за животно доба, заједно са утицајем спољашње средине могу покренути процес болести у LGMD2B. Они такође указују да оштећена плазма мембране која је повезана са LGMD2B доводи до ослобађања ендогених АТФ и других опасних ендогених супстанци, нпр. HMGB1, S100. Ови молекули се везују за своје мобилне рецепторе P2X7 и активирају инфламациони пут. Овај процес може да активира не само инфламацију и фиброзу већ да доведе до значајних оштећења и дисфункције мишићних влакана [34]. Christopher R. Neier и сарадници својим преклиничким студијама указују да нови орални лек VBP15 пружа обећавајуће доказе о ефикасности у лечењу пацијената са мишићном дистрофијом. Њихови резултати показују да VBP15 доводи до смањења запаљеног процеса у мишева са знацима сличним онима који се налазе у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом. Они указују да VBP15 штити и јача мишиће без значајних нежељених ефеката који су повезани са употребом кортикостероида. Лечење садашњом стандарном терапијом кортикостеридима може се користити само у ограниченом временском интервалу због могућих озбиљних нежељених ефеката које што су остеопороза, супресија имуног система и стварања хормона раста. Они указују да VBP15 инхибира фактор транскрипције NF- κ B, кључни молекул ћелијског сигнала који се може наћи у већини запаљених типова ћелија које имају улогу у инфламацији и оштећењу ткива. Такође указују да је NF- κ B активан у дистрофин-дефицирним мишићима годинама пре појаве симптома болести што говори да врло рано започињање лечења пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом са VBP15 може спречити или успорити почетак неких клиничких симптома. Постаје све јасније да је интегритет мембране и обнављање њене функције најважнији фактор у мишићним, кардиоваскуларним, неуродегенеративним и обољењима дисајних путева. Хемијске особине VBP15 указују на могућност лечења других обољења [35]. Maltzahn и сарадници у свом раду доказују да убризгавање новог људског протеина у мишић пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом значајно повећава величину и снагу мишића и то су резултати који би могли довести до значајног побољшања у лечењу ових пацијената на сличном принципу као што је коришћење инсулина у терапији дијабетеса. Они указују да овај протеин под називом Wnt7a подстиче раст и обнову

мишићног ткива и доказују исте врсте побољшања у моделу миша и Duchenn мишићне дистрофије. Указују да инекција Wnt7a повећава мишићну снагу за скоро два пута, на скоро нормалне вредности мишићне снаге. Доказују и да се величина мишићног влакна повећава и било је мање оштећења мишића у поређењу са контролном групом мишева којима није дат Wnt7a. Значајност овог открића по овим ауторима је и у томе да се овај терапијски приступ може применити на друге болести са слабошћу мишића [36]. Хи и сарадници у свом раду указују да гликозилтрансфераза Galgt2 као генска терапија може смањити симптоме болести у различитим типовима мишићних дистрофија. Новије студије указују да велики број гена може да изазове оштећење мишића и ако се не поправи генетски дефект настаје болест. Велика експресија протеина гликозилтрансферазе Galgt2 који мења експресију и својства осталих протеина укључених у скелетним мишићима, смањује симптоме мишићних дистрофија у облицима мишићних дистрофија са смањеним стварањем дистрофина или ламинина. Они су испитивали ефекат Galgt2 преко његовог стварања у моделу миша са удно појасном мишићном дистрофијом тип 2D. Стварање Galgt2 доводи до смањења мишићног оштећења и Galgt 2 генска терапија штити мишићно влакно од оштећења. Дакле повећано стварање гликозилтрансферазе Galgt2 може имати терапијске ефекте у широком спектру мишићних дистрофија. Они су развили генску терапију приступом стварању Galgt2 cDNA. Будућа истраживања су неопходна за развијање метода за системску испоруку тих вектора генске терапије коришћењем људског Galgt 2 c DNA који покреће скелетни или срчани мишић преко одређених специфичних рецептора као и идентификација лекова који могу да повећају стварање Galgt2 у мишићу који може имати терапијски ефекат [37]. Yamanchi и сарадници су идентификовали комбиновани терапијски приступ у моделу миша који се показао ефикасним у лечењу конгениталних мишићних дистрофија. Конгенитална мишићна дистрофија тип 1A је други најчешћи облик конгениталних мишићних дистрофија. Пацијенти са овим обликом болести имају слаб тонус мишића на рођењу, јако ослабљену неуромишићну функцију и ретко су у стању да самостално ходају. Многи пацијенти са конгениталном мишићном дистрофијом доживе превремену смрт, било услед респираторних компликација или заостатка у развоју и напредовању. Иако је остварен значајан напредак у правцу разумевања молекуларних и биохемијских механизма конгениталне мишићне дистрофије тип 1A, не постоји никаква ефикасна терапија у борби против те смртоносне

болести. Овај истраживачки тим указује да се патолошки процес који се виђа у конгениталној мишићној дистрофији тип 1А резултат поремећене регулације вишеструких ћелијских функција и процеса, што значи да би терапијска стратегија била да се истовремено циља неколико механизма да би дошло до смањења симптома болести. Они су проучавали исход комбиноване терапије пратећи режим монотерапија. Повећана регенерација, повећаним стварањем мишићно специфичних инсулину сличних фактора раста 1- IGF-1, и превенцију ћелијске смрти путем инхибиције стварања Вах-про-апоптоичног протеина. Поред тога за тестирање ове комбиноване терапије они су Вах дистрофин дефицитарним мишевима давали рекомбиновани хумани IGF1- инсулину сличан фактор раста. Комбиновањем ове две терапије истраживачи су утврдили да поред повећане масе тела и мишићне масе, мишеви су имали значајно побољшање локомоторног капацитета и значајно побољшање локомоторног капацитета и значајно побољшање у мишићној патологији. Најзначајнији резултат је био значајно смањење инфламације и фиброзе као резултат комбиноване терапије а која се није видела при употреби монотерапије. Истраживачки тим је закључио да је ефикасна примена ове комбиноване терапије у пацијената са конгениталном мишићном дистрофијом тип 1а, наглашавајући убедљив аргумент да комбиновани приступ има синергистичке користи у лечењу пацијената са конгениталном мишићном дистрофијом [38].

Дилатативне кардиомиопатије представљају водећи узрок смртности у пацијената са мишићним дистрофијама. Стандардни фармаколошки лекови нису у стању да се боре против основних генетских дефеката који доводе до хроничне срчане слабости и фиброзне инфилтрације. Алтернативна стратегија за лечење дилатативне кардиомиопатије после интензивних истраживања укључује генетску и ћелијску терапију. Иако тренутно највише обећава, генетску терапију усмерену на лечење срца треба пажљиво размотрити у виду избора вектора, начина испоруке и замењени ген. Морају се прилагодити величина трансгена нпр. дистрофин и избегавање потенцијалног имуног одговора на трансгене и/или вирусне капсуле. Као циљ терапије, microRNAs нуди предности које заобилазе оба нежељена дејства. MicroRNAs су кратка кодирања које мењају експресију гена регулацијом стабилности или превођења RNA током различитих развојних процеса или болести. MicroRNAs су показали да играју кључну улогу у регулисању напредовања кардиомиопатије и као резултат тога су постали циљ

генетске терапије [39]. Охрабрујући резултати у преклиничким студијама довели су до интеграције miRNA у клиничке студије. До скоро је miRNA служила као биомаркер за праћење напредовања болести и испитивање терапијске ефикасности за друге терапије за разлику од RNK циљане терапије [40]. Један RNK производ Miraversin који се клинички користи за лечење hepatitis C инфекције као anti/mi R, miR 122, јетрено специфичан miRNA која директно погађа HCV. Miraversin показује дозно зависну ефикасност у хроничним HCV инфекцијама, без дозно зависних нежељених ефеката [41]. Ова пробна верзија користи miRNA базирану терапију за канцер и пружају драгоцене информације о безбедности које се могу применити за лечење дилатативне кардиомиопатије, и све ово представља почетак за дугорочно лечење пацијената са дилатативном кардиомиопатијом имајући у виду да је miRNA терапија има добро дефинисану преклиничку безбедност и ефикасност испитивана у мишићним дистрофијама као хетерогеној групи генетских обољења са мишићном слабошћу. Потенцијал за заједничку miRNA терапију се може применити на више облика мишићних дистрофија са тешком кардиомиопатијом. Дегенеративни процес у мишићу наговештава мишићну дистрофију, иако је често резултат заједничког порекла, међутим мора се прићи са опрезом приликом разматрања општег приступа за лечење дилатативне кардиомиопатије. Овде је доказан заједнички пут, иако раније студије указују да нису све дистрофије компликоване дилатативном кардиомиопатијом, мада произилазе из заједничког пута или прате исто напредовање [42]. Саркогликан и дистрофин су примарне компоненте дистрофин везаног протеинског комплекса (DAPC). Поремећај дистрофин везаног протеинског комплекса-DAPC који се јавља у мишићној дистрофији доводи до нестабилности и уласка калцијума у мишићно влакно, што доводи до хроничне дегенерације мишићног влакна праћено фиброзом и замене масним ткивом. Као резултат тога у миокарду настаје хипертрофично ремоделовање и дилатација коморе што доводи до прогресивне кардиомиопатије [43,44]. Трансфер гена коришћењем адено везаног вируса (AAV) је обећавајући метод за достављање гена у срце. Постоји више серотипова укључујући AAV8 и AAV9 који доводе до ефикасне трансдукције у кардиомиоците [45]. Предност давања генске вектор терапије је што се доставља директно у срце а не кроз системску циркулацију, што доводи до редукције дозе, смањује експресију циљаних гена и повећава трансдукциони ниво у срцу. Доказан је потенцијал вирусног давања miR669a за дуготрајно лечење кардиомиопатије у sgcb-

null мишева, могућност обнове нормалне MyoD експресије спречавање цепања калцијума чиме би се успорила и спречила дилатативна кардиомиопатија. Хистолошки резултати су показали да коришћењем у терапији miR669a долази до нормализације кардиомиоцита целим пресеком, смањења фиброзе, смањења апоптозе језгра. Осим тога анализом миокарда комора постоји делимична обнова саркомера као и ново формиране миофибриле. Постоји више miRNAs који су укључени у прогресију и напредовање дилатативне кардиомиопатије и дегенерацију срца, укључујући miR133a, miR-1, miR208a, miR21, miR378, miR208a. Континуирана експресија miR669a у sgcb-null срцу је довољна да у великој мери нормализује дилатативну кардиомиопатију. Такође су функционалне последице дилатативне кардиомиопатије значајно смањене, као што је смањење енд-дијастолне димензије леве коморе и дебљина задњег зида. Дијаметар леве коморе у систоли и дијастоли је смањен што доводи до значајног повећања фракције систолног скраћења. Испитиван је такође ефекат и на скелетне мишиће због инхибиторне улоге miR669a и MyoD – миогенези, међутим, није било доказа о токсичности или индикација за недостатак капацитета скелетних мишића [46].

Мишићна дистрофија типа Duchenn је једно од најчешћих леталних обољења мушкараца (у вези са хромозомом X) са учесталошћу 1/3500 мушке новорођенчади. Генетичку основу овог обољења чине мутације у истом гену одговорне и за Becker мишићну дистрофију. Клиничка слика Becker мишићне дистрофије има блажи облик у односу на Duchenn мишићну дистрофију а ова болест се јавља са учесталошћу 1/18500 мушке новорођенчади. Оболеле особе су мушког пола, док су жене углавном здрави преносиоци болести на потомство, док је врло мали број особа женског пола откривен са клиничком сликом Duchenn и Becker мишићне дистрофије. Duchenn и Becker мишићна дистрофија се јављају у виду фамилијарног наслеђивања код две трећине болесника, док се код преосталих болесника мутације јављају де ново. Код болесника са Duchenn мишићном дистрофијом први симптоми болести се запажају у трећој години живота док пацијенти до тринаесте године живота постају везани за инвалидска колица. Смртни исход најчешће због срчане или респираторне инсуфицијенције настаје у трећој деценији живота, код неких пацијената и раније. Becker мишићна дистрофија се одликује каснијим почетком и споријим током болести. Четврта деценија живота је просечна старост када болесници губе способност самосталног кретања. Због изразите варијабилности брзине прогресије болести, сматра се да болесници који постају

непокретни пре тринаесте године живота болују од Duchenn мишићне дистрофије, а они који постају везани за инвалидска колица после шеснаесте године живота болују од Becker мишићне дистрофије. Код 30-50 посто болесника оболелих од Duchenn мишићне дистрофије јавља се блага ментална ретардација са коефицијентом интелигенције мањим од 75, док су оболели од Becker мишићне дистрофије углавном нормалне интелигенције [47].

Најчешћи и најтежи облик мишићних дистрофија, Duchenn мишићну дистрофију је први описао Енглески доктор Edward Maryon. На састанку Краљевског лекарског друштва и друштва хирурга 1851 године које је објавено касније, он је детаљно описао клиничке манифестације болести, које почињу у раном детињству са прогресивним губљењем и слабошћу мишића које доводе до смрти на крају адолесцентног доба. Он је указао да је то фамилијарна болест а погођени су само дечаци а такође је на аутопсијком налазу доказано да је кичмена мождина неоштећена. Дакле ово је примарна болест мишића и није секундарна појава других болести. Његове детаљне хистолошке студије наводе да су мишићна мембрана и сарколема оштећене и уништене. Ово је јако важно јер се сада зна да је основни дефект у сарколеми. Мегуопова запажања су била запостављена дужи низ година а поремећај је повезан са Duchennem у Паризу, који је дао детаљан опис клиничких и хистолошких карактеристика мишића неколико година касније [48]. Мишићна дистрофија је дакле група наследних обољења које се одликују променљивим степеном и дистрибуцијом губитка и слабости мишића. У Duchenn мишићној дистрофији почетак је у раном детињству са тешкоћама у кретању и пењању низ степенице. Слабост мишића натколенице и кукова се манифестује Gowersovim маневром : „дете се пење уз своје ноге,, гурајући их надоле да би продужила и исправила свој труп и кукове. Обично је присутан одређени степен менталног оштећења, око 20 % оболелих дечака има IQ мањи од 70. Већина пацијената има хипертрофију листова потколеница, па је ранији назив за поремећај био псеудохипертрофична мишићна дистрофија, међутим хипертрофија листова потколеница је присутна и у другим дистрофијама као што је Becker мишићна дистрофија. Слабост мишића је прогресивна и захвата углавном проксималну мускулатуру, док пацијентима инвалидска колица постају неопходна у већини случајева до тринаесте године живота. Пнеумонија и поремећај срчане функције су најчешћи узрок смрти који се догађа у касним тинејџерским или раним двадесетим годинама

живота. Појачана нега и заштита респираторног система као и коришћења различитих облика асистирани неинвазивне механичке вентилације довело је до тога да многи пацијенти живе дуже од двадесет година [49].

У Веcker мишићној дистрофији дистрибуција мишићне слабости је слична оној у Duchenn мишићној дистрофији али је ток болести блажи, са почетком болести око дванаесте године живота, док неки пацијенти немају никаквих симптома и касније у животу. Смрт обично наступа у четвртој или петој деценији живота. У оба типа мишићне дистрофије Duchenn и Веcker, око 5-10 % жена носиоца гена показује извештајан степен мишиће слабости а често имају и увећане мишиће тј. листове потколеница и то је карактеристика носиоца гена. Најзначајније је да жене носиоци гена могу да развију дилатациону кардиомиопатију, која може настати без других видљивих мишићних слабости [50]. Duchenn ген је локализован на Хр21 хромозому, који захвата протеин саркомере дистрофин и он је алелан са Веcker мишићном дистрофијом. Дистрофин је одсутан код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом, док је у Веcker мишићној дистрофији смањена његова концентрација и/или величина. Међутим у ретким случајевима Duchenn мишићне дистрофије, дистрофин се може открити повремено у малим концентрацијама у блажим случајевима овог обољења [51].

Миотонична дистрофија је најчешћи облик мишићне дистрофије одраслих. Њена инциденца износи 1/8000. Године 1909 Steinert даје детаљан опис свих карактеристика обољења као што је карактеристична дистрибуција атрофије мишића, слабост мимичне мускулатуре, птозу, селективну атрофију стерноклеидомастоидног мишића, губитак мишићних рефлекса, измењен говор, поремећај у ларингеалној мускулатури, ендокринолошке поремећаје и катаракту [52]. Griffith описује екстремну брадикардију у пацијената са миотоничном дистрофијом и указује на важну улогу срчаног мишића у овом обољењу [53]. Evans наводи поремећаје у срчаном спровођењу као чест налаз у оболелих од миотоничне дистрофије [54]. Миотонична дистрофија је аутозомно доминантно обољење а одлика болести је феномен антиципације тј. симптоми се у свакој наредној генерацији јављају раније уз све тежу клиничку слику и бржу онеспособљеност оболелих.

Хипотрофија и слабост дисталне мускулатуре екстремитета помаже у диференцијалној дијагнози миотоничне дистрофије у односу на друге дистрофије

(Duchenn, Becker, Фацио-скапуло-хумерални, удно-појасни облик мишићне дистрофије) код којих доминира слабост и атрофија проксималне мускулатуре екстремитета. Патолошке промене су осим у попречнопругастим, присутне и у срчаном мишићу у виду масне инфилтрације, фиброзе и атрофије у миокарду, SA, AV чвору и спроводном систему срца. Идентификована су два типа миотоничне дистрофије, тип 1 и 2. Миотонична дистрофија тип 1 је најчешћа форма и у вези је са патолошким ширењем CTG-редослед тринуклеотидног понављања у DMPK гену који кодира за креатин киназу у миотоничној дистрофији, протеина који се углавном налази у глатким, срчаним и скелетним мишићним ћелијама. Тежина болести и животна доб почетка болести у миотоничној дистрофији тип 1 су у вези са CTG ширењем и броја понављања и може се повећати из генерације у следећу генерацију феноменом антиципације. Миотонична дистрофија тип 2 је са друге стране повезана са експанзијом тј ширењем CCTG тетрануклеотидно понављање у потпуно неповезане гене, кодиране за цинков прстен протеина. У оба случаја укључујући генски поремећај понављања секвенци се транскрибује тј. преузима у RNA али се не транслатује тј. не преводи. Мутантна RNA се нагомилава у језгру [55] и ремети функцију везивања протеина RNA да нормално учествује у претварању незреле RNA у зрелу mRNA. Ово на крају доводи до поремећаја функције различитих гена, укључујући и оне који кодирају за мишићно специфичне канале хлора и инсулинске рецепторе, што објашњава и неке карактеристике миотоније и инсулинске резистенције у пацијената са миотоничном дистрофијом [56].

Emery-Dreifuss мишићна дистрофија се карактерише раним контрактурама лактова, Ахилових тетива (ход на прстима), задњих вратних мишића (ригидна кичма) и мишићном слабошћу са хумеро-перонеалном дистрибуцијом. Контрактуре зглобова се јављају у раном детињству, често пре било какве мишићне слабости. X везана рецесивна EDMD (EDMD1) има преваленцу 1/100000 мушкараца. Она може настати као резултат различитих мутација STA гена [57]. Протеински производ емерин је саставни део унутрашње нуклеарне мембране протеинског комплекса који повезује делове актина у цитоскелету за нуклеарну ламину и/или хроматин. Ауtosомно доминантне (EDMD2) и ретки ауtosомно рецесивни облик EDMD су узроковани мутацијом у lamin A/C гену. Lamin A/C мутација може изазвати неколико других фенотипова, укључујући удно појасну мишићну дистрофију тип 1B (LGMD), ауtosомно доминантна дилатативна кардиомиопатија са поремећајима спровођења (CMD1A), ауtosомно рецесивна EDMD,

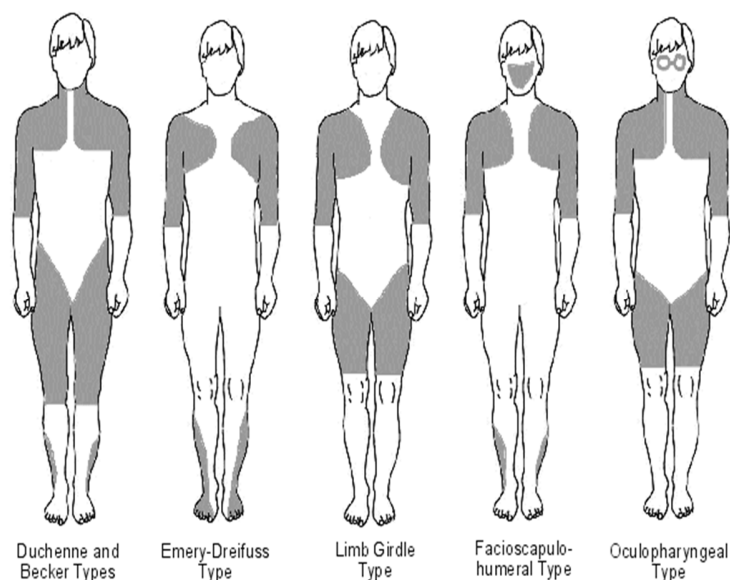
аутосомно рецесивна аксонална неуропатија, породична парцијална липодистрофија, мандибулоакрална дисплазија и прогериа синдром, све се оне спомињу као ламинопатије. EDMD фенотипови узроковани емерин или *lamin A/C* мутацијом се клинички не разликују, што указује на блиску функционалну везу између два протеина, емерина и *lamin A/C* [58]. Emery Dreifuss мишићна дистрофија је облик мишићне дистрофије узрокован мутацијом у нуклеарној мембрани протеина. Један од ових протеина, емерин је готово у потпуности одсутан у X везаном облику Emery Dreifuss мишићне дистрофије због мутације у EMD гену. Тачна функција емерина није у потпуности јасна; он се везује за низ других нуклеарних фактора који су укључени у генску регулацију, mRNA спајање, редослед хроматин структуре и нуклеарно склапање [59]. Emery Dreifuss мишићна дистрофија може такође да се јави као аутозомно доминантно или рецесивно обољење као резултат мутације у LMNA гену који кодира *lamin A* и *C*. *Lamin A* и *C* су повезани влакнасти протеини који блиско сарађују са емерином и осталим протеинима нуклеарне мембране, формирајући мрежу која има важну улогу у одржавању архитектуре и механичке чврстине нуклеуса, а она такође служи као скела за различите друге нуклеарне факторе укључене у DNA репликацију, организацију хроматина и транскрипцију [60]. Недостатак било емерина или *lamin A/C* типично доводи до тријаса: контрактура, мишићна слабост и поремећај срчаног спровођења, механизмима који су недовољно познати. Срчане промене у пацијената са Emery Dreifuss мишићном дистрофијом су уобичајене и обично постају очигледне у трећој деценији живота са напредовањем мишићне слабости, иако су срчане промене забележене и у тинејџерским годинама без слабости скелетних мишића [61].

Limb-Girdle мишићне дистрофије се односе на групу обољења са великим клиничким и генетским разликама, које све карактерише слабост проксималне мускулатуре. Идентификовани су облици наслеђивања аутозомно доминантно и аутозомно рецесивно. Чешћи аутозомно рецесивни подтип обично почиње у млађим годинама и показује напредовање болести у поређењу са аутозомно доминантним обликом. Ови подтипови су углавном повезани са срчаним променама у виду поремећаја спровођења и/или обољења срчаног мишића. Кардиомиопатија је такође веома честа у LGMD2I, узрокована мутацијом у фукутин-везаном протеину (FKRP). LGMD1B подтип AD је такође узрокован поремећајем у LMNA кодирању гена за *lamin A/C*, стварајући фенотип сличан аутозомно доминантно EDMD али са различитом

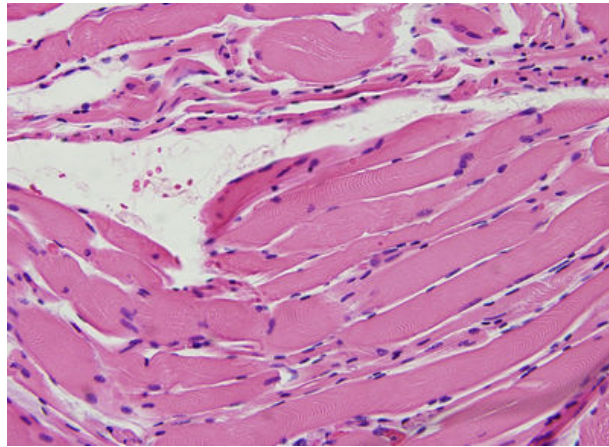
дистрибуцијом мишићне захваћености. Карлично-појасна слабост у LGMD1B је споро прогресивна, док су дистални мишићи поштеђени. Осим тога, контрактуре и знаци срчане слабости као што су AV блок, напрасна смрт, преткоморска фибрилација/флатер и дилатативна кардиомиопатија имају тенденцију да се јављају касније у поређењу са аутозомно доминантном формом Emery Dreifuss мишићне дистрофије [62]. Мутација LMNA гена може да изазове различита обољења укључујући EDMD, LGMD1B и дилатативна кардиомиопатија са поремећајима спроводног система. Ова наследна дилатативна кардиомиопатија је раније била везивана за хромозом 1p1-1q1, међутим касније је повезана са мутацијом у lamin A/C гену 1p1-q21 локус. Ови пацијенти развијају инсуфицијенцију синусног чвора, поремећај функције атриовентрикуларног чвора, коморске аритмије и почетак дилатативне кардиомиопатије у одраслом животном добу са малим клиничким знацима слабости скелетне мускулатуре. Наслеђивање је аутозомно доминантно и пацијенти имају висок ризик од напрасне смрти. У lamin A/C кардиомиопатији су доказане ожиљне фиброзне промене миокарда у базалном интервентрикуларном септуму који се јавља пре почетка дилатације комора и систолне слабости, што може навестити обољење спроводног система [63]. Ова фиброза интервентрикуларног септума је слична онима утврђених аутопсијом и она је уско повезана са дијастолном инсуфицијенцијом срца. Дакле удно појасна мишићна дистрофија-limb girdle muscular dystrophy (LGMD) су хетерогена група мишићних дистрофија у којој су мускулатура карличног и раменог појаса доминантно захваћене. Тренутно је признато 7 аутозомно доминантних (LGMD1A до LGMD1G) и 13 аутозомно рецесивних форми (LGMD2A до LGMD2M). Ток болести аутозомно доминантне LGMD је обично релативно благ са почетком болести у распону од детињства до четврте деценије живота. Клиничка слика аутозомно рецесивне форме LGMD је много тежи и сличан је дистрофинопатијама. Тешко је направити разлику између различитих типова LGMD само на основу клиничких критеријума и захтева испитивање протеина током мишићне биопсије и генетско испитивање. Процењује се да је преваленца за све типове удно појасне мишићне дистрофије између 1/23000 до 1/150000 [64]. Дефект протеина у LGMD се јавља у више путева који су повезани са функцијом скелетне и срчане мускулатуре.

Фациоскапулохумерална мишићна дистрофија (FSHD) је аутозомно доминантно обољење са нормалним животним веком и преваленцом 1/20000. Слабост раменог

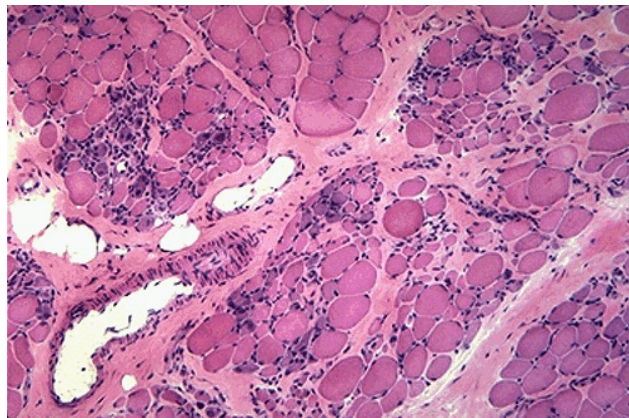
појаса је обично клинички симптом болести и то обично асиметрично са релативно поштеђеним делтоидним мишићима. Захватање мишића лица је присутно у већини случајева у време постављања дијагнозе али су често промене мишића лица благе и асиметричне. Захватање трбушних мишића, екстензора стопала и карличне мускулатуре се јавља у каснијем стадијуму болести. Симптоми обично почињу између 16-те и 20-те године живота, али може варирати од прве до шесте деценије. Већина случајева је повезано са субтеломеричким регионом на хромозому 4 [65].



Слика 1. Захваћена подручја тела мишићном слабошћу у појединим типовима мишићних дистрофија



Слика 2. Хистолошки изглед нормалног мишићног влакна



Слика 3. Мишићно влакно у мишићној дистрофији

Ген за дистрофин је смештен на кратком краку хромозома X, у региону Xp21. То је до сада највећи познат ген у хуманом геному дужине око 2,5 милиона базних парова и садржи 79 ексона, који чине свега 0,6 посто његове дужине [66]. У 60 до 65 процената болесника са Duchenn и Becker мишићном дистрофијом се могу открити делеције једног или више ексона, док су дупликације заступљене у 6 до 7 процената болесника. Два региона за дистрофин су посебно подложна како делецијама тако и дупликацијама и то су региони тзв. „hot spot“ и налазе се један на петом крају гена (од ексона 3 до 18) а други у дисталном делу гена (од ексона 45 до 52). Тачкасте мутације, мале делеције и инверзије у гену за дистрофин откривене су код преосталих 30 процената болесника са Duchenn и Becker мишићном дистрофијом. Велике делеције у

гену за дистрофин се често могу открити у болесника са фенотипом Becker мишићне дистрофије, док се делеције само у једном ексону могу наћи код болесника са Duchenn мишићном дистрофијом, што доводи до закључка да величина делеције није кључни фактор који утиче на тежину клиничке слике. Код особа оболелих од Duchenn мишићне дистрофије, мале делеције, инсерције и тачкасте мутације углавном доводе до промена оквира читања и превременог прекидања транслације. У болесника са Becker мишићном дистрофијом, тачкасте мутације пронађене у гену за дистрофин код највећег броја болесника представљају мутације које доводе до промена аминокиселина у протеину или мутације у местима за искрајање пре-iRNK, које ремете оквир читања. Такође, и у болесника са Duchenn мишићном дистрофијом се могу јавити делеције или тачкасте мутације које не доводе до померања оквира читања, у ових пацијената настају делеције великих региона гена за дистрофин или мутације које доводе до промена оквира високо нервисаних и функционо битних аминокиселина у протеину [67].

На тежину клиничке слике може утицати и регион гена у коме се налази мутација. Већина мутација код болесника са Becker мишићном дистрофијом откривене су у делу који кодира штапићасти регион дистрофина, па чак су описане и велике делеције у овом региону код болесника са благим фенотипом Becker мишићне дистрофије. Највећа до сада описана делеција удружена са фенотипом Becker мишићне дистрофије захватала је чак 35 ексона, који кодирају проксимални и средишњи део штапићасти домена дистрофина (ексони 13-48). Код болесника са типичним фенотипом Becker мишићне дистрофије најчешће се откривају делеције региона од 45 до 53 ексона, који кодирају дистални део штапићасти домена дистрофина. Доказано је да су ексони проксималног дела гена за дистрофин (ексони од броја 3 до 18) и ексони дисталног дела гена (ексони од броја 45 до 52) посебно подложни делецијама. DNK анализа је доказала да су мутације на ексону 12,14,15,16,17 значајно удружене са почетком кардиомиопатије док је значајна повезаност између појаве дилатационе кардиомиопатије и мутације на ексону 31 до 42. Насупрот томе мутације на ексону 51 и 52 су указивале на њихову заштиту од настанка оштећења срца док пацијенти који су имали мутације ексона 53,54 и 68 до 71 нису имали оштећење срчане функције и то говори да су мутације на проксималном делу ексона значајно повезане са настанком кардиомиопатија.

Молекуларно-генетичким анализама се прецизно на нивоу гена, може утврдити тип мутације у гену за дистрофин код болесника са Duchenn и Becker мишићном дистрофијом. За генетичке анализе се користи DNK, изолована из лимфоцита периферне крви, као и из хорионских чулица амнионске течности или крви плода, у сврхе пренаталне дијагностике.

М.Кецкаревић и сар. су анализом 28 несродних болесника са Duchenn и Becker мишићном дистрофијом открили да 57 % болесника има делецију у гену за дистрофин, при чему су све делеције смештене у дисталном делу гена. Анализирана је веза између утицаја делеције на оквир читања и тежине клиничке слике. Доказано је да су код већине болесника делеције које мењају оквир читања удружене са фенотипом Duchenn мишићне дистрофије а делеције које не мењају оквир читања са фенотипом Becker мишићне дистрофије [68]. Тачан механизам настанка делеције у гену за дистрофин није познат. У регионима гена за дистрофин који су подложни делецијама утврђене су бројне репетитивне секвенције као и висока учесталост рекомбинација. Претпоставља се да неједнаки тзв. „crossing over“ током оогенезе лежи у основи настанка делеције у гену за дистрофин. Истим механизмом могу настати и дупликације, али је утврђено да се оне јављају са далеко мањом учесталошћу. Са друге стране, доказано је да рекомбинација хромозома доводи до делеције без пратећих дупликација, тако да се претпоставља да овај вид рекомбинације лежи у основи већине делеција у гену за дистрофин [69]. У разматрању корелације генотипа и фенотипа код болесника са Duchenn и Becker мишићном дистрофијом од посебног је значаја хипотеза „оквира читања“ позната још и као Монакова хипотеза. По овој хипотези мутације које доводе до промена оквира читања асоциране су са фенотипом Duchenn мишићне дистрофије, док су мутације које не мењају оквир читања асоциране са фенотипом Becker мишићне дистрофије. Собзиром да је секвенција гена за дистрофин ген позната на основу познавања тачке прекида, могуће је утврдити да ли одређена делеција мења оквир читања или не мења, односно да ће се одређена мутација приказати као фенотип Duchenn или Becker мишићне дистрофије. Доказано је да делеција 3-краја ексона 1 доводи до тешких оштећења срчаног мишића у тинејџерским годинама, без значајних оштећења скелетних мишића, док делеција ексона 47 доводи до значајне прогресивне слабости скелетних мишића и атрофије без значајних оштећења срчаног мишића. Ово указује да делеција ексона 1 може довести до тешких оштећења експресије и/или

функције дистрофина селективно у срчаном мишићу али не и у скелетним мишићима, и супротно делеција ексона 47 може довести до тешких оштећења експресије и/или функције у скелетним мишићима али не и у срчаном мишићу [70].

До 13 године живота око 60 % пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом има претклиничке поремећаје електрокардиограма, после 18 године живота око 100 % пацијената развија кардиомиопатију [71,72]. Обдукционим прегледом срчаног ткива код пацијената који болују од Duchenn мишићне дистрофије је утврђено да је значајна фиброза срчаног мишића углавном локализована у постеробазалном зиду леве коморе и то је најраспрострањенија хистолошка промена чиме се карактерише ово обољење, а такође је присутна фиброза спроводног система а преостали кардиомиоцити се могу претворити у везивно ткиво. Патолошка фиброза је такође карактеристика промена у скелетним мишићима и то указује на заједничке механизме настанка фиброзе скелетних мишића и срца у дистрофичара.

Mogі и сар. су регистровали значајно смањење систолног врха при оптерећењу задњег зида и овај налаз је у складу са налазима фиброзе субепикардних слојева у узорцима срчаног мишића [73]. Ogata и сар. су указали на поремећај покретљивости постеробазалног зида леве коморе у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом са нормалном систолном функцијом [74]. Martens і и сар. су указали на значајно смањење брзине срчаног мишића у антеролатералном и инферолатералном зиду леве коморе у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом (просечна старост 7,9 година) са нормалном систолном функцијом [75]. Ashford и сар. су коришћењем магнетне резонанце срца доказали да дечаци са Duchenn мишићном дистрофијом показују поремећену глобалну и сегментну покретљивост зида комора у поређењу са истим узрастом и полом контролне групе, упркос сличним волуменима леве коморе и ејекционе фракције [76]. Дакле анализа покретљивости и напрезања зидова коришћењем ове методе може не само да се открије окултна срчана слабост, већ и да се процени ефикасност постојећих и нових терапијских опција.

Аутопсијске хистолошке студије у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом указују на то да постоји масна инфилтрација као преобладајуће епимиокардна. У дистрофин дефицитарним скелетним мишићима и срцу се јављају запаљенске промене а зна се да су и у другим патолошким процесима запаљенске

ћелије узроци фиброзе, онда је могуће да је фиброза код дистрофичара резултат запаљенских процеса [77,78]. Инфламаторна ћелија може изазвати фиброзу лучењем цитокина попут трансформишућег фактора раста, који изазива стварање везивног ткива и фибробласта [79]. Ранији извештаји су указали да је концентрација трансформишућег фактора раста (TGF- β), повишена у скелетним мишићима дистрофин дефицитарних људи и да блокада TGF- β експериментално може смањити стварање колагена у дијафрагми. Запаљење тј. инфламација срчаног мишића значајно доприноси настанку срчане фиброзе и каснијих функционалних оштећења у дистрофин дефицитарним срцима и све мере које смањују инфламаторни процес би могле бити значајне у смањењу кардиомиопатије у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом. То запаљење дистрофин дефицитарних скелетних мишића се погоршава губитком азот монооксида из мишића а тај губитак је секундарна последица недостатка дистрофина [80]. Трансгена синтеза азот монооксида у срчаном мишићу експерименталних мишева доводи до нормализације стварања азот монооксида у мишићима и то доводи до значајног смањења запаљења мишића и лизе мишићне мембране што указује да мишићни азот монооксид може имати антизапаљенску и цитопротективну улогу у скелетним мишићима дистрофичара. Насупрот томе, инхибиција синтезе азот монооксида повећава адхезију леукоцита за васкуларни ендотел и на тај начин изазивају повећано стварање и миграцију запаљенских ћелија (citoкени, макрофаги, PGL, TNF, IL). Запаљенске ћелије изазивају повећано стварање везивног ткива преко citoкин посредованих путева који изазивају повећано стварање колагена и других екстрацелуларних ћелија као одговор ткива на запаљење. Многи од тих профибротичких citoкина који стварају запаљенске ћелије су у високим концентрацијама присутни у дистрофин дефицитарним мишевима. Чињеница да трансгена синтеза азот монооксида у срцу доводи до значајне редукције тј. смањења концентрације макрофага у дистрофин дефицитарним срцима без смањења концентрације CD8 и CD4 ћелија указује да макрофаги играју централну улогу у фибрози која је изазвана запаљенским ћелијама у срчаном мишићу у експерименталним условима. Међутим, новије студије су још показале да код експерименталних мишева трансгеном синтезом азот монооксида долази до смањења T ћелија а такође и значајног смањење фиброзе срца. Ово указује да макрофаги и T ћелије заједно учествују у путу стварања фиброзе у експерименталном миокарду [81].

Азот моноксид је такође важан у регулацији аутономне функције срца што је важно за заштиту од вентрикуларних аритмија. Штетност не стварања азот монооксида у срцу је видљив на животињском моделу где инхибиција синтезе азот монооксида доводи до смањења функције парасимпатикуса и повећану инциденцу аритмије комора [82]. Ово указује да поремећај функције аутономног система срца који је повезан са недостатком дистрофина се може приписати поремећеном стварању азот монооксида.

У Becker мишићној је срце увек захваћено болешћу и срчана слабост може бити значајнија него слабост скелетних мишића [83]. Смрт због конгестивне срчане инсуфицијенције се процењује да се јавља у око 50 % пацијената са Becker мишићном дистрофијом а такође ови пацијенти имају високу стопу трансплантације срца у првој години после дијагностиковања кардиомиопатије. Иако је време развоја кардиомиопатије непредвидиво, мутације у одређеним регионима дистрофин гена ствара предиспозицију код пацијената са Becker мишићном дистрофијом за рани развој кардиомиопатије [84].

Значајно је да се код носиоца гена такође може јавити кардиомиопатија без значајне слабости скелетних мишића. У десетогодишњем праћењу носиоца мутираног гена за 152 пацијента са Duchenn мишићном дистрофијом и 45 пацијента са Becker мишићном дистрофијом, 40 % носиоца мутираног гена је имало неку од клиничких карактеристика обољења срца као што су: хипертрофија, аритмије и дилатативна кардиомиопатија [85]. Процент клиничких срчаних промена се повећавао значајно са годинама од 15 % у носиоца мутираног гена млађих од 16 година до 45 % у носиоца мутираног гена старијих од 16 година. Насупрот томе, неке ретроспективне студије су сугерисали да су клинички значајни кардиолошки поремећаји мало вероватни у жена носиоца мутираног гена млађих од 16 година [86]. У студији носиоца мутираног гена за 85 болесника са Duchenn мишићном дистрофијом и 44 болесника са Becker мишићном дистрофијом старости од 18 до 58 година на ехокардиографском прегледу је виђена дилатација леве коморе у 18 % носиоца мутираног гена и дилатативна кардиомиопатија у 8 % носиоца мутираног гена. Дилатативна кардиомиопатија је пронађена само у носиоца мутираног гена за Duchenn мишићну дистрофију, док је дилатација леве коморе била присутна пропорционално у носиоца мутираног гена и за Duchenn мишићну дистрофију и Becker мишићну дистрофију. Електрокардиографски

поремећаји су виђени у 47 % носиоца мутираног гена [87]. Друга серија од 56 носиоца мутираног гена је показала да нема електрокардиографских поремећаја, али је пронађена дилатација или хипертрофија комора у 14 % носиоца и дилатативна кардиомиопатија у 7 % жена носиоца мутираног гена [88]. Ипак, тешка срчана инсуфицијенција се може наћи у неких носиоца која захтева трансплантацију срца.

Сматра се да су срчани поремећаји у миотоничној дистрофији тип 2 ређи него у миотоничној дистрофији тип 1 [89]. Животни век ових пацијената може бити скраћен у појединим случајевима, углавном ако постоји озбиљна захваћеност срца . Иако је ризик за такве догађаје низак, сматра се да је потребан електрокардиографски преглед једанпут годишње као и свеобухватнија анамнеза и клинички преглед. У досадашњим студијама спомиње се различита заступљеност електрокардиографских поремећаја код оболелих од миотоничне дистрофије. Док их једни налазе у свега 30-ак процената, у другим се студијама наводе електрокардиографски поремећаји у преко 90 процената оболелих од миотоничне дистрофије [90]. У већини студија су електрокардиографски поремећаји у корелацији са тежином болести. Механизам настанка електрокардиографских промена у оболелих од миотоничне дистрофије није сасвим јасан. Сматра се да су за ове промене одговорни генетски условљени, прогресивни, структурални и функционални поремећаји на нивоу ћелијске мембране срчаног мишића. Напрасна смрт је честа појава у оболелих од миотоничне дистрофије и по мишљењу неких аутора на овај начин умире више од 30 % оболелих од миотоничне дистрофије [91]. Узрок напрасне смрти у ових болесника је најчешће малигна вентрикуларна тахикардија или комплетан срчани блок. Поремећаји спровођења у пацијената са миотоничног дистрофијом се односи на захваћеност читавог спроводног система али уз преминацију лезије на интравентрикуларном нивоу тј. у His-Purkinijevom делу спроводног система. Озбиљни срчани поремећаји могу да се јаве на почетку друге деценије живота у пацијената са конгениталним и дечјим обликом болести [92]. Поремећаји спровођења се јављају у око 65% одраслих пацијената са миотоничном дистрофијом тип 1 [93]. У већине пацијената обољење спроводног система напредује постепено али се клинички ток болести не може предвидети у појединих пацијената.

У ранијим студијама је забележено да се код пацијената са Emery Dreifuss мишићном дистрофијом срчани поремећаји могу често манифестовати поремећајима спровођења. Код пацијената са овим обликом мишићне дистрофије миокард комора може бити захваћен патолошким процесом што доводи до благе дилатације комора са нормалном или благом слабошћу систолне функције и на крају ће доћи до губитка електричне и механичке активности преткомора. Микроскопским испитивањем је забележен губитак преткомора и замена мишићног ткива фиброзовим и масним ткивом као и различити степени интерстицијалне фиброзе у миокарду комора, као и неспецифична дегенерација спроводног система срца. У ламинопатијама EDMD 2 и LGMD 1 B постоји преклапање срчаних фенотипова. LGMD 1 B мишићна дистрофија се разликује од EDMD 2 мишићне дистрофије по каснијем почетку мишићне слабости, одсуству раних контрактура са предоминантним захватањем мишића карличног појаса, са раним захватањем мишића у пределу хумеруса док су мишићи перонеалне и тибисјалне групе поштеђени. Иста мутација унутар породице може довести до различитих испољавања у виду: EDMD 2, LGMD 1B, CMD 1A [94,95].

Тешка кардиомиопатија је ретка и обично није повезана за фацио-скапуло-хумерални облик мишићне дистрофије [96].

Мутација дистрофина или субкомплекса повезаних протеина дистрофина резултира кардиомиопатијом. Прекид делова дистрофин молекула који се јавља код одраслих и деце у завршној фази кардиомиопатије (дилатационе или исхемијске) изазивају кардиомиопатију. То указује да постоји завршни заједнички пут за развој кардиомиопатије у којима је критички важна веза између сарколема и саркомера за развој кардиомиопатије [97]. Поремећај у везивању дистрофина са делом аминокиселина завршетка је реверзибилан за леву комору ако се лечење примени на време [98]. Међутим, тренутна је хипотеза да побољшана чврстина скелетних мишића повећава оптерећење срчаног мишића и доводи до ранијег развоја кардиомиопатије. Студије у дистрофин дефицитарних експерименталних мишева физичким оптерећењем на покретној траци су доводиле до повећања фиброзе срца [99].

Велики протеин сарколема, дистрофин, који је одсутан у Duchenn мишићној дистрофији и смањене концентрације или поремећаја величине у Becker мишићној дистрофији, обезбеђује везу између великог мултимеричног комплекса гликопротеина у

мембрани мишићне ћелије - DGK дистрофин гликопротеински комплекс и интрацелуларних актинских филамената и тиме врши пренос снаге коју користи за контракцију саркомере у екстрацелуларном матриксу. Дистрофин игра важну улогу у стабилизацији ћелијске мембране и у скелетним и у срчаним миоцитима и његово одсуство изазива крхкост и нестабилност сарколеме и дегенерацију мишићних ћелија. Такође његово одсуство може довести до конформацијских промена у активираним калцијумским каналима, што резултује патолошким губитком и цурењем калцијума у мишићном цитосолу. Ово накупљање интрацелуларног калцијума доводи до активације протеазе, повећано стварање реактивних врста кисеоника и смрт ћелије [100]. Поремећај вазорегулације се јавља путем смањења мембрана- повезани неуронални азот моноксид синтетазе (nNOS) и у скелетним и срчаном мишићу. Без дистрофина nNOS се дислокализује у цитозолу и та велика удаљеност између nNOS и сарколеме може ослабити дифузију азот монооксида кроз мембрану миоцита у микроваскулатури и као последица тога, недовољно ослобађање азот монооксида које прати мишићну контракцију доводи до исхемије [101]. Уколико не постоји отпор вазоконстрикцији овим се може објаснити и некроза примећена у скелетним и срчаним мишићима пацијената са дистрофинопатијом. Поремећај микроваскулатуре може такође бити присутан као резултат одсуства дистрофина или саркогликана, компоненте дистрофин гликопротеин комплекса у кардиомиоцитима [102,103]. Патолошки се кардиомиопатија у болесника са дистрофинопатијом манифестује субепикардијалном фиброзом инферолатералног зида што је такође забележено и у неких пацијената са вирусним миокардитисом.

Важно је напоменути да инфекција ентеровирусом изазива оштећење миокарда цепањем дистрофина [104]. Овај механизам може помоћи у објашњењу сличности између миокардитиса и дистрофин повезане кардиомиопатије.

Претпоставља се да је оштећење миокарда у пацијената са Duchenn и Becker мишићном дистрофијом последица механичког стреса метаболички и структурно поремећеног миокарда, мада остаје нејасно како генетски поремећај утиче на сегментну дистрибуцију промена у срцу, тј. да ли је инферолатерални зид осетљивији због регионалних молекуларних промена изазваних мутацијом или је овај регион инферолатералног зида леве коморе подложнији оштећењу због излагања високом

механичком оптерећењу. Различити поремећаји унутар дистрофин-саркогликан-дистрогликан комплекса доводе до нестабилности и оштећења кардиомиоцита који резултује карактеристичном али неспецифичном фиброзом. У пацијената са миотоничном дистрофијом се може развити кардиомиопатија која је обично блажег облика у пацијената са миотоничном дистрофијом тип 2 у поређењу са миотоничном дистрофијом тип 1. Чињеница да срчана инсуфицијенција може да се превенира или буде ублажена у пацијената са миотоничном дистрофијом указује да терапија треба да буде започета у што ранијој фази болести пре него што дилатација коморе и систолна инсуфицијенција постану очигледне.

Студијом Smith и сар. у осам пацијената са аутозомно доминантним субтипом Emery Dreifuss мишићне дистрофије (EDMD2; LMNA генска мутација 1q21) су доказали да се у раној фази болести не налази значајна фиброза упркос присуству осетљивијих поремећаја миокарда укључујући смањење систолног задебљања инфериорног зида [105]. Ово указује на различиту патогенезу срчаних промена у пацијената са Emery Dreifuss мишићном дистрофијом у поређењу са Duchenn/Becker мишићном дистрофијом где фиброза обично претходи систолној инсуфицијенцији. Срчана слабост у ових пацијената носи велики ризик од напрасне смрти и пажљиво праћење ових пацијената је обавезно. У пацијената са Emery Dreifuss мишићном дистрофијом нормалан миокард се постепено замењује фиброзним и масним ткивом а процес обично почиње у преткоморама доводећи до преткоморске аритмије, често је укључен и AV чвор, доводећи до поремећаја спровођења који понекад захтева имплантацију пејсмејкера и евентуално захвата коморе узрокујући прогресивну дилатацију и систолну слабост. Собзиром да напрасна смрт може бити једини симптом ове болести, срчани скрининг рођака укључујући и жене носиоце за X-везану Emery Dreifuss мишићну дистрофију мора бити препоручен.

3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Поред бројних истраживања на ова тему, не постоји јасно дефинисан став о значају, учесталости, последицама срчаних поремећаја, посебно имајући у виду да се у различитим типовима мишићних дистрофија срчане промене манифестују без корелације са мишићном слабошћу. Собзиром на ту чињеницу као и важност раног откривања поремећаја срчане функције неинвазивним дијагностичким методама, постављени су следећи циљеви истраживања:

1. Proceniti промене на срчаном мишићу неинвазивним дијагностичким процедурама у појединим облицима мишићне дистрофије.
2. Утврдити степен заступљености и корелацију обољења срчаног мишића у мишићним дистрофијама.
3. Proceniti значај коришћења неинвазивних дијагностичких процедура у раном откривању промена на срчаном мишићу и спроводном систему срца у оболелих од мишићних дистрофија.
4. Утврдити прогностички значај раног откривања промена на срчаном мишићу и спроводном систему срца у односу на тип мишићне дистрофије и њихов свеукупан утицај на ток болести и терапијски приступ.

4. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

Истраживање је спроведено као проспективна студија, методом контролисаног клиничког истраживања које је организовано у Специјалној болници за прогресивне мишићне и неуромишићне болести „Новопазарска бања“ у периоду 2009 до 2013 године.

У студију је укључено узастопних 70 болесника са мишићним дистрофијама који су лечени у болници. Сви пацијенти су подељени у шест група према типу мишићне дистрофије. Сви болесници су упознати са циљем, природом и начином спровођења студије. Спровођење ове студије је било одобрено од стране Етичког комитета Специјалне болнице.

Студија је обављена у болесника са два или више дијагностичка критеријума за мишићну дистрофију: породичне анамнезе и клиничких манифестација карактеристичних за ово обољење, објективног неуролошког налаза уз осврт на дистрибуцију мишићних атрофија, генетског испитивања, присуства феномена миотоније, резултата електромиографског прегледа, одређивања креатин киназе у крви, резултата биопсије мишића.

Регистроване и анализирани су следеће варијабле током првог контакта са болесником: пол, старост, класификација типа мишићне дистрофије, вредности артеријског крвног притиска, присуство субјективних тегоба од стране кардиоваскуларног система, објективни физички налаз са освртом на статус скелетних мишића односно покретљивост пацијената, испитивање функције срца неинвазивним дијагностичким средствима.

Код свих испитаника је спроведен програм истраживања које укључује:

- анамнеза о постојању симптома обољења кардиоваскуларног система (замор, гушење, бол иза грудне кости, несвестице, синкопе, палпитације)
- објективни физички преглед (аускултација срца и мерење артеријског притиска)
- електрокардиографски преглед

- 24-часовни Холтер мониторинг
- ехокардиографски преглед

4.1. Електрокардиографски преглед

Електрокардиографским прегледом су регистровани следећи параметри: амплитуда и трајање Р таласа, трајање PQ сегмента и PR интервала (нормално до 0,220 сек.), појава патолошког Q зубца, трајање QRS интервала (нормално до 0,12 сек.), однос R/S зубца, трајање QT интервала (преко 440 msec. за мушкарце и 460 msec. за жене), промене у ST сегменту (елевација и депресија), Т таласу (аплатиран, бифазан, негативан), појава преткоморских и коморских екстрасистола, лепршања и треперења преткомора, AV блока и блока гране Ниссовог снопа.

4.2. Холтер мониторинг ЕКГ-а

Холтер мониторинг срчаног ритма пружа више детаља о повременим електрокардиографским поремећајима који не могу да се региструју класичним електрокардиографским прегледом. Регистрована је минимална и максимална срчана фреквенција, средња срчана фреквенца, синусна пауза дужа и краћа од 3 секунде, QTc интервал израчунат по Bazettовој формули тако што се вредност QT интервала подели квадратним кореном растојања између два R зубца, промене у ST сегменту, поремећаји спровођења, клинички значајан број суправентрикуларних екстрасистола > 60/h, вентрикуларне екстрасистоле по Lown-овој скали (табела а).

Табела А. Lown-ова скала

Lown-ова скала критеријума вентрикуларних екстрасистола	
Степен	Карактеристике VES
0	Без VES
1 А	Појединачне VES (<30/h) и мање од 1/мин.
1 Б	Појединачне VES (<30/h) и више од 1/мин.
2	Учестале VES (> 30/h)
3	Мултифокалне VES
4 А	Репетитивне VES (у пару)
4 Б	Репетитивне VES (салве)
5	Ране VES (типа R на T)

4.3. Ехокардиографски преглед

Ехокардиографским прегледом су регистровани следећи параметри: енддијастолна и ендсistolна димензија леве коморе, димензија леве преткоморе, дебљина задњег зида и септума, покретљивост зидова леве коморе, ејекциона фракција и фракција скраћења. Биће регистровано присуство дилатацијске и хипертрофичне форме кардиомиопатије. Критеријуми за дилатацију коморе мерено у М моду је $LVIDd > 5,8 \text{ cm}$; $LVIDs > 4,1 \text{ cm}$; $EPSS > 1 \text{ cm}$. Критеријуми за хипертрофију су однос дебљине интервентрикуларног септума и базалног сегмента постериорног зида леве коморе $> 1,3$; дебљина интервентрикуларног септума $> 15 \text{ mm}$, односно задебљање захваћеног сегмента коморе $> 13 \text{ mm}$. Теледијастолни и телесistolни дијаметар леве коморе, димензија леве преткоморе, интервентрикуларног септума и задњег зида мерени су у уздужном парастерналном пресеку коришћењем М-мод ехокардиографије. Брзина раног дијастолног (Е) и преткоморског (А) пуњења леве коморе, њихов однос (Е/А), као и децелерационо време раног утока у леву комору мерени су пулсним доплером у пресеку 4 шупљине са врха срца, са узорком постављеним у ниво врха отворених митралних листића, на крају мирног експираторијума. За процену дијастолне функције леве коморе, поред поменутих, коришћен је и колор М-мод приказ напредовања брзине протока током раног дијастолног пуњења леве коморе.

Регионална покретљивост зидова леве коморе је анализирана на основу поделе леве коморе на 17 сегмената, а према препорукама Америчког удружења за ехокардиографију [106]. Регионална покретљивост је означавана као нормална, хипокинезија - значајно смањење покретљивости, акинезија – непостојање систолног дебљања зида и дискинезија – парадоксално кретање сегмента зида леве коморе у систоли. Доплер ехокардиографски преглед урађен је коришћењем стандардних приступа и пресека на грудном кошу и то: парастернални пресек, апикални пресек, субстернални пресек, супрастернални пресек, и десни парастернални пресек. Коришћењем метода мерења индекса миокардне перформансе (MPI) је процењена глобална функција срца на основу временских интервала проведених током ејекционог и релаксационог периода. Индекс миокардне перформансе (MPI) је мерен коришћењем доплер снимања и он је тесно повезан са ејекционом фракцијом. Друге ехокардиографске методе су обухватале мерење ткивног доплера (DTI) за откривање раних промена у систолној и дијастолној функцији срца. DTI не захтева добру 2D резолуцију и може да пружи конкретне информације о брзини миокардног ткива и оптерећењу срчаног мишића. Индекс миокардне перформансе је количник суме времена изоволуметријске контракције (IVCT) и релаксације (IVRT) и ејекционог времена (ET) $(IVRT + IVRC)/ET$. Ануларни ткивни доплер (TDI MA) је обухватио следећа мерења: е-максимална брзина кретања митралног прстена у раној дијастоли, E/e – однос максималне брзине пуњења леве коморе и брзине кретања анулуса у раној дијастоли. Собзиром на постојање срчане слабости пре развијање слабости систолне функције срца потврђује значај мерења индекса миокардне перформансе и ткивног доплера као примарне мере за испитивање болесника са мишићном дистрофијом.

4.4. Статистичка анализа

За анализу примарних података коришћене су дескриптивне статистичке методе и методе за тестирање статистичких хипотеза.

Од дескриптивних статистичких метода коришћене су мере централне тенденције (аритметичка средина), мере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви.

За тестирање хипотезе о значајности разлике средњих вредности нумеричких обележја коришћена је једнофакторска анализа варијансе-ANOVA а за тестирање хипотезе о разлици учесталости коришћен је хи-квадрат тест.

Статистичке хипотезе тестиране су на нивоу статистичке значајности од 0.05 и 0.01. За статистичку обраду резултата коришћен је софтверски програм SPSS Statistics 18.

5. РЕЗУЛТАТИ РАДА

Проспективном студијом је обухваћено укупно 70 болесника. Сви испитаници су подељени у шест група према типу мишићне дистрофије и три групе према начину наслеђивања.

Заступљеност појединих типова и група мишићних дистрофија у групи пацијената укључених у студију су приказани у табели 1 и 2.

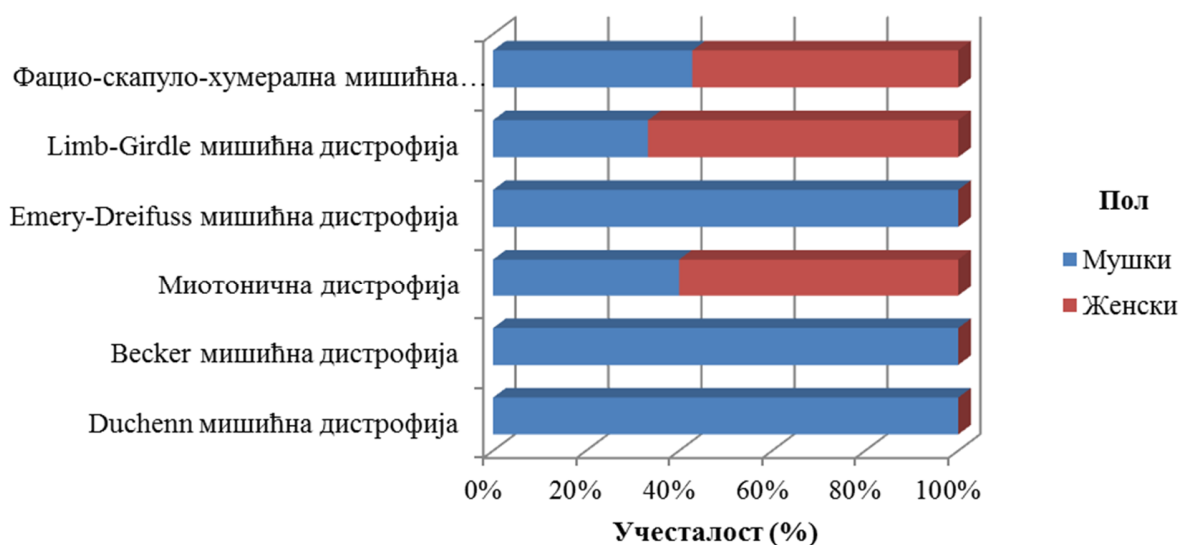
Табела 1. Дистрибуција испитаника по типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Број	%
Duchenn мишићна дистрофија	12	17.1
Becker мишићна дистрофија	15	21.4
Миотонична дистрофија	20	28.6
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	7	10.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	9	12.9
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	7	10.0
Укупно	70	100.0

Табела 2. Дистрибуција испитаника по групама мишићних дистрофија

Група мишићних дистрофија	Број	%
X везане	34	48.6
Аутозомно рецесивне	9	12.8
Аутозомно доминантне	27	38.6
Укупно	70	100.0

Највећи број пацијената са мишићним дистрофијама је био из групе X-везаних мишићних дистрофија, укупно 34 (48,6%), а најмања учесталост пацијената је у групи аутозомно рецесивних мишићних дистрофија 9 (12,8%).



Графикон 1. Полна структура пацијената према типу мишићних дистрофија

Сви пацијенти са Duchenn 12 (100%), Becker 15 (100%) и Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом 7 (100%) су били мушког пола, учесталост женског пола била већа код пацијената са миотоничном дистрофијом 12 (60%), Limb-Girdle 6 (67%) и Фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом 4 (57%).

Табела 3. Полна структура пацијената према групи мишићних дистрофија

Група мишићних дистрофија	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
X везане	34	100.0	0	0	34	100.0
Аутозомно рецесивне	3	33.3	6	66.7	9	100.0
Аутозомно доминантне	11	40.7	16	59.3	27	100.0
Укупно	48	68.6	22	31.4	70	100.0

Пропорција мушког пола код X везаних мишићних дистрофија износи 100%, код аутозомно рецесивних 33%, и код аутозомно доминантних 41%. Између група мишићних дистрофија постоји статистички значајна разлика према учесталости полне структуре. ($\chi^2 = 30.473$, $DF = 2$, $p < 0.001$)

Табела 4. Старосна структура пацијената у односу на тип мишићне дистрофије

Тип мишићне дистрофије	Број	Средња вред.	SD	Min	Max
Duchenn мишићна дистрофија	12	22.0	5.3	13	31
Becker мишићна дистрофија	15	43.1	8.9	28	62
Миотонична дистрофија	20	44.1	10.5	27	64
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	7	39.7	6.8	31	51
Limb-Girdle мишићна дистрофија	9	38.8	5.6	32	48
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	7	54.4	9.0	45	72
Укупно	70	40.0	12.2	13	72

Аритметичка средина година старости пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом износи 22.0 ± 5.3 год., са Becker мишићном дистрофијом износи 43.1 ± 8.9 год., са миотичном дистрофијом износи 44.1 ± 10.5 год., са Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом 39.7 ± 6.8 год., са Limb-Girdle мишићном дистрофијом 38.8 ± 5.6 год. и са фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом 54.4 ± 9.0 год.

Између пацијената са различитим типовима мишићних дистрофија постоји статистички значајна разлика аритметичких средина старосних доби ($F=16.611$, $DF=5/69$, $p < 0.01$).

Старосна доб пацијената је била статистички значајно мања код пацијената са:

Duchenn мишићном дистрофијом у односу на пацијенте са Becker мишићном дистрофијом ($p < 0.001$)

Duchenn мишићном дистрофијом у односу на пацијенте са миотоничном дистрофијом ($p < 0.001$)

Duchenn мишићном дистрофијом у односу на пацијенте са Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом ($p = 0.001$)

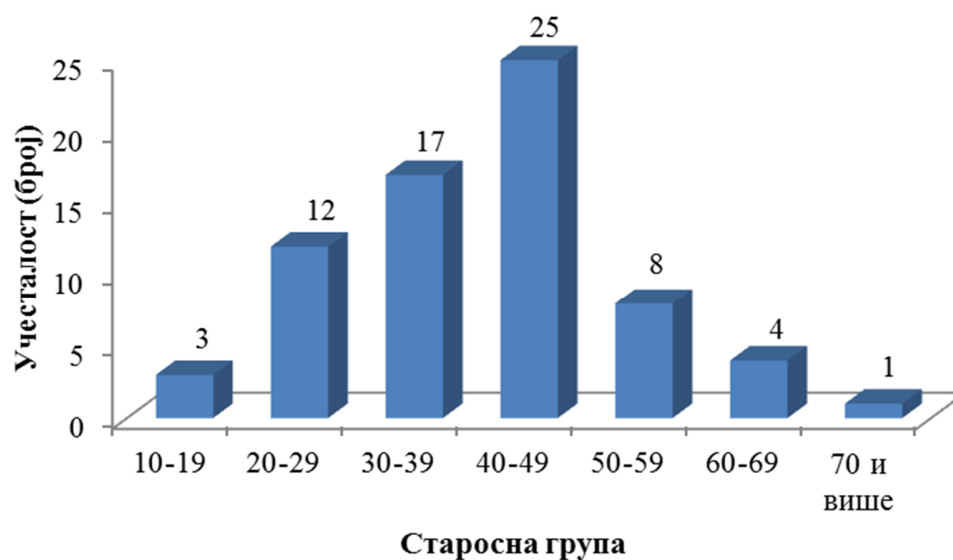
Duchenn мишићном дистрофијом у односу на пацијенте са Limb-Girdle мишићном дистрофијом ($p < 0.001$)

Duchenn мишићном дистрофијом у односу на пацијенте са фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом ($p < 0.001$)

Becker мишићном дистрофијом у односу на пацијенте са фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом ($p = 0.049$)

Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом у односу на пацијенте са фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом ($p = 0.020$)

Limb-Girdle мишићном дистрофијом у односу на пацијенте са фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом ($p = 0.006$)



Графикон 2. Дистрибуција испитаника по старосним групама

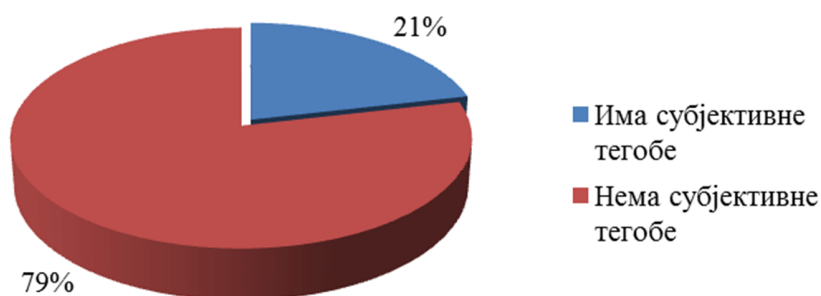
Табела 5. Старосна доб пацијената према групи мишићних дистрофија

Старосна група	Група мишићних дистрофија						Укупно	
	X везане		Аутозомно рецесивне		Аутозомно доминантне			
	Број	%	Број	%	Број	%	Број	%
10-19	3	100.0	0	0	0	0	3	100.0
20-29	9	75.0	0	0	3	25.0	12	100.0
30-39	9	52.9	6	0	2	11.8	17	100.0
40-49	9	36.0	3	0	13	52.0	25	100.0
50-59	3	37.5	0	33.3	5	62.5	8	100.0
60-69	1	25.0	0	0	3	75.0	4	100.0
70 и више	0	0	0	0	1	100.0	1	100.0
Укупно	34	48.6	9	12.9	27	38.6	70	100.0

X везане мишићне дистрофије су статистички значајно учесталије код пацијената који припадају млађим старосним групама од 10-29 година ($\chi^2 = 3.033$, $DF = 1$, $p < 0.05$). Остале групе нису показале статистичку значајност, међутим, аутозомно рецесивне мишићне дистрофије су најчешће заступљене код пацијената средње животне доби 30-49, док аутозомно доминантне углавном код пацијената старије животне доби.

Duchenn мишићна дистрофија је статистички значајно учесталија код пацијената старосне доби од 10-29 година ($\chi^2 = 37.551$, $DF = 1$, $p < 0.01$)

Графикон 3. Дистрибуција пацијената према присуству субјективних срчаних тегоба

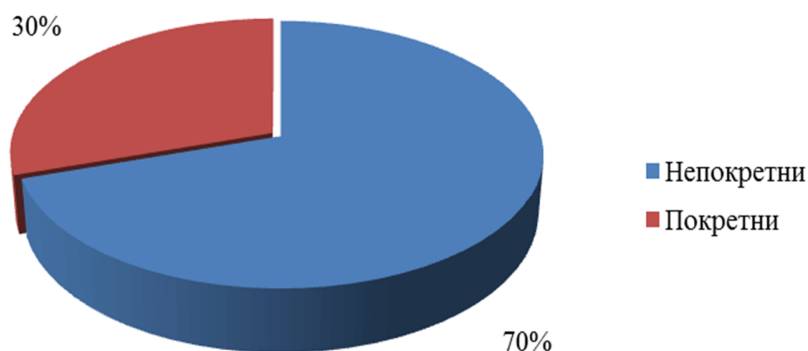


Табела 6. Дистрибуција пацијената према доминантним субјективним срчаним тегобама

Субјективне срчане тегобе	Број	%
Бол у грудима	3	20.0
Отежано дисање	2	13.3
Лупање срца	6	40.0
Несвестице	4	26.7
Укупно	15	100.0

Собзиром да се ради о непокретним или отежано покретним пацијентима који су ретко изложени физичком напору, субјективне срчане тегобе су ретко присутне. Субјективне срчане тегобе су биле присутне у само петнаест пацијената од укупног броја пацијената укључених у студију. Код њих се уместо карактеристичних симптома срчане болести углавном јављају нејасни симптоми као што су: поремећај спавања,

губитак апетита, мучнина, бол у стомаку или осећај надутости, појачан кашаљ, појачано стварање секрета и губитак тежине.

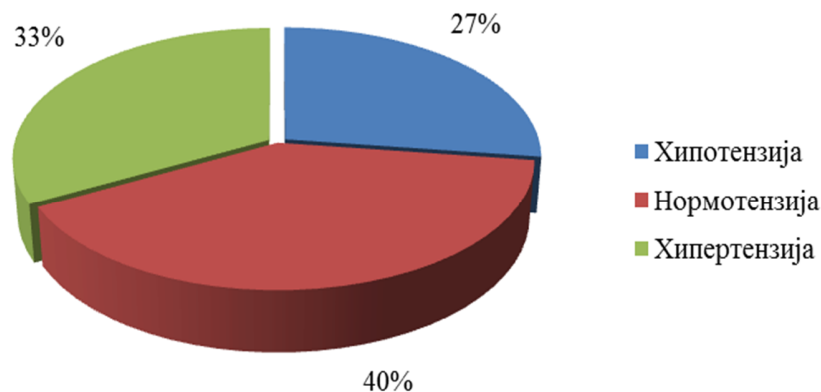


Графикон 4. Дистрибуција пацијената према покретљивости

Табела 7. Покретљивост пацијената према групи мишићних дистрофија

Група мишићних дистрофија	Покретљивост				Укупно	
	Покретни		Непокретни			
	Број	%	Број	%	Број	%
Х везане	4	11.8	30	88.2	34	100.0
Аутозомно рецесивне	3	33.3	6	66.7	9	100.0
Аутозомно доминантне	14	51.9	13	48.1	27	100.0
Укупно	21	31.4	49	68.6	70	100.0

Учесталост непокретних пацијената код Х везаних мишићних дистрофија износи 88%, код аутозомно рецесивних 67%, и код аутозомно доминантних 48%. Између група мишићних дистрофија постоји статистички значајна разлика према учесталости непокретних пацијената ($\chi^2 = 11.571$, $DF = 2$, $p < 0.01$).



Графикон 5. Дистрибуција пацијената према вредностима артеријског крвног притиска

Табела 8. Вредности артеријског крвног притиска према групи мишићних дистрофија

Група мишићних дистрофија	Вредност артеријског крвног притиска						Укупно	
	Хипотензија		Нормотензија		Хипертензија			
	Број	%	Број	%	Број	%	Број	%
Х везане	5	14.7	18	52.9	11	32.4	34	100.0
Аутозомно рецесивне	0	0	3	33.3	6	66.7	9	100.0
Аутозомно доминантне	14	51.9	7	25.9	6	22.2	27	100.0
Укупно	19	27.1	28	40.0	23	32.9	70	100.0

Хипотензија је статистички значајно учесталија код пацијената који имају аутозомно доминантне мишићне дистрофије ($\chi^2 = 11.612$, $DF = 1$, $p < 0.01$).

Нормотензија је имала већу учесталост код пацијената са Х везаном мишићном дистрофијом и била је блиска статистичкој значајности ($\chi^2 = 3.624$, $DF = 1$, $p = 0.0569$).

Табела 9. Вредност артеријског крвног притиска према типу мишићних дистрофија

Група мишићних дистрофија	Вредност артеријског крвног притиска						Укупно	
	Хипотензија		Нормотензија		Хипертензија			
	Број	%	Број	%	Број	%	Број	%
Duchenn мишићна дистрофија	1	8.3	9	75.0	2	16.7	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	3	20.0	5	33.3	7	46.7	15	100.0
Миотонична дистрофија	13	65.0	4	20.0	3	15.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	1	14.3	4	57.1	2	28.6	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	0	0	3	33.3	6	66.7	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	1	14.3	3	42.9	3	42.9	7	100.0
Укупно	19	27.1	28	40.0	23	32.9	70	100.0

Хипотензија је статистички значајно учесталија код пацијената који имају миотоничну мишићну дистрофију ($hi\text{-kvadrat} = 17.700, DF = 1, p < 0.01$).

Нормотензија је статистички значајно учесталија код пацијената који имају Duchenn мишићну дистрофију ($hi\text{-kvadrat} = 5.737, DF = 1, p < 0.05$).

Утврђена је и већа учесталост хипертензије код пацијената који имају Limb-Girdle мишићну дистрофију која је била блиска статистичкој значајности ($hi\text{-kvadrat} = 3.737, DF = 1, p = 0.0532$).

Табела 10. Вредности систолног крвног притиска према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Број	Средња вредност	SD	Min.	Max.
Duchenn мишићна дистрофија	12	122.5	16.3	100	150
Becker мишићна дистрофија	15	132.0	22.4	95	160
Миотонична дистрофија	20	110.0	23.4	80	160
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	7	126.4	17.3	100	155
Limb-Girdle мишићна дистрофија	9	136.7	13.9	110	150
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	7	142.1	30.4	90	175
Укупно	70	125.1	23.4	80	175

Аритметичка средина вредности систолног крвног притиска пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом износи 122.5 ± 16.3 mmHg, са Becker мишићном дистрофијом износи 132.0 ± 22.4 mmHg, са миотичном дистрофијом износи 110.0 ± 23.4 mmHg, са Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом 126.4 ± 17.3 mmHg, са Limb-Girdle мишићном дистрофијом 136.7 ± 13.9 mmHg и са Фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом 142.1 ± 30.4 mmHg.

Између пацијената са различитим типовима мишићних дистрофија постоји статистички значајна разлика аритметичких средина вредности систолног крвног притиска ($F=3.766$, $DF=5/69$, $p < 0.01$).

Систолни крвни притисак пацијената је био статистички значајно нижи код пацијената са:

Миотоничном дистрофијом у односу на пацијенте са Becker мишићном дистрофијом ($p=0.041$)

Миотоничном дистрофијом у односу на пацијенте са Limb-Girdle мишићном дистрофијом ($p=0.032$)

Миотоничном дистрофијом у односу на пацијенте са фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом ($p=0.01$).

Табела 11. Вредности дијастолног крвног притиска према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Број	Сред.вр.	SD	Min.	Max.
Duchenn мишићна дистрофија	12	79.2	11.6	55	100
Becker мишићна дистрофија	15	79.0	18.1	50	105
Миотонична дистрофија	20	64.3	16.2	50	100
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	7	80.7	18.6	50	105
Limb-Girdle мишићна дистрофија	9	90.0	14.6	65	110
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	7	92.1	20.4	55	115
Укупно	70	77.7	18.6	50	115

Аритметичка средина вредности дијастолног крвног притиска пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом износи 79.2 ± 11.6 mmHg, са Becker мишићном дистрофијом износи 79.0 ± 18.1 mmHg, са миотоничном дистрофијом износи 64.3 ± 16.2 mmHg, са Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом 80.7 ± 18.6 mmHg, са Limb-Girdle мишићном дистрофијом 90.0 ± 14.6 mmHg и са Фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом 92.1 ± 20.4 mmHg.

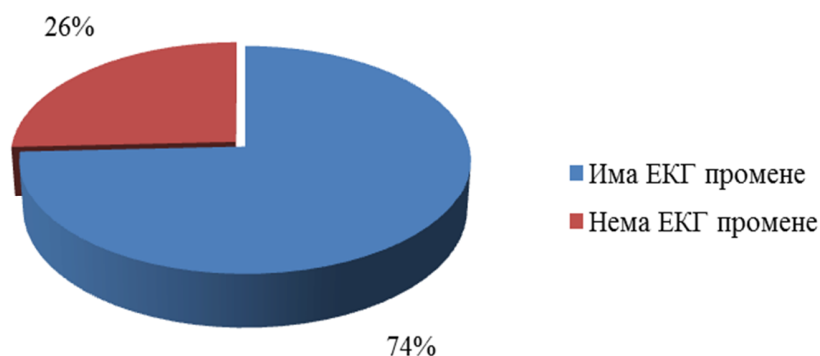
Између пацијената са различитим типовима мишићних дистрофија постоји статистички значајна разлика аритметичких средина вредности дијастолног крвног притиска ($F=4.841$, $DF=5/69$, $p < 0.01$).

Дијастолни крвни притисак пацијената је био статистички значајно нижи код пацијената са:

Миотоничном дистрофијом у односу на пацијенте са Limb-Girdle мишићном дистрофијом ($p=0.003$)

Миотоничном дистрофијом у односу на пацијенте са фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом ($p=0.003$)

Графикон 6. Дистрибуција пацијената према присуству ЕКГ промена



Табела 12. Присуство електрокардиографских промена према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	ЕКГ промене				Укупно	
	Има		Нема			
	Бр.	%	Бр.	%	Бр.	%
Duchenn мишићна дистрофија	12	100.0	0	0	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	11	73.3	4	26.7	15	100.0
Миотонична дистрофија	14	70.0	6	30.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	6	85.7	1	14.3	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	6	66.7	3	33.3	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	3	42.9	4	57.1	7	100.0
Укупно	52	74.3	18	25.7	70	100.0

Учесталост електрокардиографских промена је била највећа код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом 100%, висока учесталост је постојала и код пацијената са Becker 73%, Миотоничном 70% и Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом 86%. Најмања учесталост електрокардиографских промена је била код пацијената са Фацио-скапуло-хумералним обликом мишићних дистрофија 43%.

Табела 13. Присуство R/S > 1 у V1 и V2 према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	R/S >1 у V1 и V2				Укупно	
	Има		Нема		Број	%
	Број	%	Број	%		
Duchenn мишићна дистрофија	9	75.0	3	25.0	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	3	20.0	12	80.0	15	100.0
Миотонична дистрофија	1	5.0	19	95.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	0	0	7	100.0	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	0	0	9	100.0	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	1	14.3	6	85.7	7	100.0
Укупно	14	20.0	56	80.0	70	100.0

R/S >1 у V1 и V2 је статистички значајно учесталији код пацијената који имају Duchenn мишићну дистрофију у односу на остале типове мишићних дистрофија (hi-kvadrat = 23.390, DF = 1, p < 0.01).

R/S >1 у V1 и V2 је имао мале учесталост код пацијената са осталим типовима мишићних дистрофија, док ни један пацијент са Emery-Dreifuss и Limb-Girdle мишићном дистрофијом није имао R/S >1 у V1 и V2.

Табела 14. Присуство патолошког Q зубаца према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Патолошки Q зубац				Укупно	
	Има		Нема			
	Бр.	%	Бр.	%	Бр.	%
Duchenn мишићна дистрофија	8	66.7	4	33.3	12	100.0
Besker мишићна дистрофија	4	26.7	11	73.3	15	100.0
Миотонична дистрофија	2	10.0	18	90.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	1	14.3	6	85.7	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	1	11.1	8	88.9	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	0	0	7	100.0	7	100.0
Укупно	16	22.9	54	77.1	70	100.0

Патолошки Q зубац је статистички значајно учесталији код пацијената који имају Duchenn мишићну дистрофију у односу на остале типове мишићних дистрофија ($\chi^2 = 12.908$, $DF = 1$, $p < 0.01$).

Патолошки Q зубац је имао мале учесталост код пацијената са осталим типовима мишићних дистрофија, док је код Besker мишићне дистрофија учесталост била 27%. Ни један пацијент са Фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом није имао патолошки Q зубац.

Табела 15. Присуство синусне тахикардије према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Синусна тахикардија				Укупно	
	Има		Нема		Бр.	%
	Бр.	%	Бр.	%		
Duchenn мишићна дистрофија	8	66.7	4	33.3	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	4	26.7	11	73.3	15	100.0
Миотонична дистрофија	0	0	20	100.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	3	42.9	4	57.1	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	2	22.2	7	77.8	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	0	0	7	100.0	7	100.0
Укупно	17	24.3	53	75.7	70	100.0

Синусна тахикардија је статистички значајно учесталија код пацијената који имају Duchenn мишићну дистрофију у односу на остале типове мишићних дистрофија ($\chi^2 = 11.502$, $DF = 1$, $p < 0.01$).

Синусна тахикардија је имала учесталост код пацијената са Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом од 43% док је код пацијената са Becker (27%) и Limb-Girdle (22%) мишићном дистрофијом имала нешто мање учесталости.

Ни један пацијент са Миотоничном и Фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом није имао синусну тахикардију.

Табела 16. Присуство синусне брадикардије према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Синусна брадикардија				Укупно	
	Има		Нема		Бр.	%
	Бр.	%	Бр.	%		
Duchenn мишићна дистрофија	0	0	12	100.0	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	0	0	15	100.0	15	100.0
Миотонична дистрофија	6	30.0	14	70.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	1	14.3	6	85.7	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	0	0	9	100.0	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	0	0	7	100.0	7	100.0
Укупно	7	10.0	63	90.0	70	100.0

Синусна брадикардија је статистички значајно учесталија код пацијената који имају миотичну мишићну дистрофију у односу на остале типове мишићних дистрофија ($\chi^2 = 9.528$, $DF = 1$, $p < 0.01$).

Синусна брадикардија је забележена још код пацијената са Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом 14%, док код осталих типова мишићних дистрофија ова електрокардиографска промена није регистрована.

Табела 17. Присуство продуженог QT интервала према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Продужен QT интервал				Укупно	
	Има		Нема		Бр.	%
	Бр.	%	Бр.	%		
Duchenn мишићна дистрофија	5	41.7	7	58.3	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	4	26.7	11	73.3	15	100.0
Миотонична дистрофија	5	25.0	15	75.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	1	14.3	6	85.7	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	3	33.3	6	66.7	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	0	0	7	100.0	7	100.0
Укупно	18	25.7	52	74.3	70	100.0

Продужен QT интервал је био регистрован код 25.7% мишићних дистрофија а код пацијената са Фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом није регистрован продужен QT интервал. Највећа учесталост је утврђена код Duchenn 42% и Limb-Girdle (33%) мишићне дистрофије.

Табела 18. Присуство негативног Т талас у два суседна одвода према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Негативан Т талас у два суседна одвода				Укупно	
	Има		Нема		Бр.	%
	Бр.	%	Бр.	%		
Duchenn мишићна дистрофија	0	0	12	100.0	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	4	26.7	11	73.3	15	100.0
Миотонична дистрофија	2	10.0	18	90.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	0	0	7	100.0	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	2	22.2	7	77.8	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	1	14.3	6	85.7	7	100.0
Укупно	9	12.9	61	87.1	70	100.0

Негативан Т талас у два суседна одвода је био регистрован код 13% мишићних дистрофија са нешто већом учесталošћу код Becker (26%) и Limb-Girdle (22%) мишићне дистрофије, док код пацијената са Duchenn и Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом није регистрован.

Табела 19. Присуство ST депресије у два суседна одвода према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	ST депресија у два суседна одвода				Укупно	
	Има		Нема		Бр.	%
	Бр.	%	Бр.	%		
Duchenn мишићна дистрофија	0	0	12	100.0	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	0	0	15	100.0	15	100.0
Миотонична дистрофија	2	10.0	18	90.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	2	28.6	5	71.4	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	0	0	9	100.0	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	1	14.3	6	85.7	7	100.0
Укупно	5	7.1	65	92.9	70	100.0

ST депресије у два суседна одвода је била регистрована код 7% мишићних дистрофија са нешто већом учесталošћу код Emery-Dreifuss мишићне дистрофије 29%. Код пацијената са Duchenn, Becker и Limb-Girdle мишићном дистрофијом није регистрована.

Табела 20. Присуство проширеног QRS комплекса према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Проширен QRS комплекс				Укупно	
	Има		Нема		Бр.	%
	Бр.	%	Бр.	%		
Duchenn мишићна дистрофија	3	25.0	9	75.0	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	2	13.3	13	86.7	15	100.0
Миотонична дистрофија	2	10.0	18	90.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	0	0	7	100.0	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	3	33.3	6	66.7	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	1	14.3	6	85.7	7	100.0
Укупно	11	15.7	59	84.3	70	100.0

Проширен QRS комплекс је био регистрован код 16% мишићних дистрофија са нешто већом учесталошћу код Duchenn (25%) и Limb-Girdle (33%) мишићних дистрофија. Код пацијената са Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом није регистрован.

Табела 21. Присуство поремећаја спровођења (LBBB, RBBB, PLN, AV блок I, II, III) према типу мишићних дистрофија

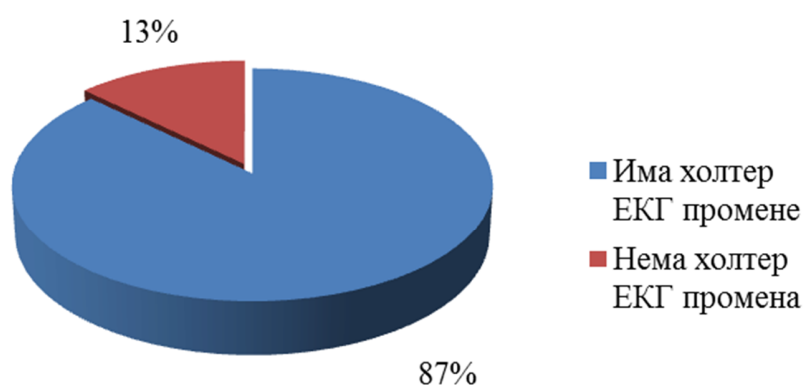
Тип мишићне дистрофије	ЕКГ поремећај провођења				Укупно	
	Има		Нема			
	Бр.	%	Бр.	%	Бр.	%
Duchenn мишићна дистрофија	6	50.0	6	50.0	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	8	53.3	7	46.7	15	100.0
Миотонична дистрофија	11	55.0	9	45.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	4	57.1	3	42.9	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	4	44.4	5	55.6	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	3	42.9	4	57.1	7	100.0
Укупно	36	51.4	34	48.6	70	100.0

Учесталост ЕКГ поремећаја спровођења је утврђена код свих типова мишићних дистрофија и код свих је показала уједначене заступљености око 50%.

Табела 22. Присуство поремећаја ритма (Fibrillatio atriorum, VES, SVES) према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	ЕКГ поремећај ритма				Укупно	
	Има		Нема			
	Бр	%	Бр.	%	Бр	%
Duchenn мишићна дистрофија	1	8.3	11	91.7	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	8	53.3	7	46.7	15	100.0
Миотонична дистрофија	5	25.0	15	75.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	4	57.1	3	42.9	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	3	33.3	6	66.7	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	0	0	7	100.0	7	100.0
Укупно	21	30.0	49	48.6	70	100.0

Електрокардиографски поремећај ритма је имао статистички значајно најмању учесталост код пацијената који имају Фацио-скапуло-хумералну мишићну дистрофију у односу на остале типове мишићних дистрофија ($hi\text{-}kvadrat = 6.068, DF = 1, p < 0.05$).



Графикон 7. Дистрибуција пацијената према присуству Холтер ЕКГ промена

Утврђена је висока учесталост холтер ЕКГ промена код пацијената са мишићном дистрофијом која је износила 87%.

Табела 23. Присуство Холтер ЕКГ промена према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Холтер ЕКГ промене				Укупно	
	Има		Нема			
	Бр.	%	Бр.	%	Бр.	%
Duchenn мишићна дистрофија	12	100.0	0	0	12	100.0
Besker мишићна дистрофија	13	86.7	2	13.3	15	100.0
Миотонична дистрофија	17	85.0	3	15.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	6	85.7	1	14.3	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	8	88.9	1	11.1	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	5	71.4	2	28.6	7	100.0
Укупно	61	87.1	9	12.9	70	100.0

Учесталост Холтер ЕКГ промена је била висока са учесталашћу од 87 %. Код већине мишићних дистрофија учесталост Холтер ЕКГ промена је била преко 80%, а код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом 100 %. Код пацијената са Фацио-скапуло-хумерална мишићном дистрофијом је утврђена најнижа учесталост Холтер ЕКГ промена 71%.

Табела 24. Присуство AV блока II и III према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	AV блок II и III				Укупно	
	Има		Нема		Број	%
	Број	%	Број	%		
Duchenn мишићна дистрофија	6	50.0	6	50.0	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	3	20.0	12	80.0	15	100.0
Миотонична дистрофија	6	30.0	14	70.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	1	14.3	6	85.7	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	2	22.2	7	77.8	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	2	28.6	5	71.4	7	100.0
Укупно	20	28.6	50	71.4	70	100.0

AV блок II и III је регистрован код 29% пацијената са мишићном дистрофијом јавио се са највећом учесталošћу код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом 50%. Најнижа учесталост је утврђена код пацијената са Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом 14%.

Табела 25. Присуство фибрилације и флатер преткомора према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Фибрилација и флатер преткомора				Укупно	
	Има		Нема		Бр.	%
	Бр.	%	Бр.	%		
Duchenn мишићна дистрофија	0	0	12	100.0	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	2	13.3	13	86.7	15	100.0
Миотонична дистрофија	2	10.0	18	90.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	1	14.3	6	85.7	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	1	11.1	8	88.9	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	1	14.3	6	85.7	7	100.0
Укупно	7	10.0	63	90.0	70	100.0

Фибрилација и флатер преткомора су били регистровани код 10% пацијената са мишићном дистрофијом и код већине типова мишићних дистрофија је учесталост била око 10%, док код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом нису регистровани.

Табела 26. Присуство SVES према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	SVES				Укупно	
	Има		Нема		Бр.	%
	Бр.	%	Бр.	%		
Duchenn мишићна дистрофија	4	33.3	8	66.7	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	5	33.3	10	66.7	15	100.0
Миотонична дистрофија	7	35.0	13	65.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	2	28.6	5	71.4	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	3	33.3	6	66.7	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	2	28.6	5	71.4	7	100.0
Укупно	23	32.9	47	67.1	70	100.0

SVES су биле регистроване код 33% пацијената са мишићном дистрофијом и ни један тип мишићне дистрофије није показао знатна одступања у учесталости у односу на просечну учесталост. У свим типовима мишићних дистрофија је учесталост била око 30%.

Табела 27. Присуство VES према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	VES				Укупно	
	Има		Нема		Број	%
	Број	%	Број	%		
Duchenn мишићна дистрофија	4	33.3	8	66.7	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	3	20.0	12	80.0	15	100.0
Миотонична дистрофија	5	25.0	15	75.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	3	42.9	4	57.1	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	2	22.2	7	77.8	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	1	14.3	6	85.7	7	100.0
Укупно	18	25.7	52	74.3	70	100.0

VES су регистроване код 26% мишићних дистрофија, док је нешто већа учесталост регистрована код Emery-Dreifuss мишићне дистрофије 43% а најмања учесталост код Фацио-скапуло-хумерална мишићне дистрофије 14%.

Табела 28. Дистрибуција испитаника по типу VES-a

Тип VES-a	Бр.	%
VES 1a	11	61.1
VES 1b	6	33.3
VES 2	1	1.4
Укупно	18	100.0

Код пацијената са мишићним дистрофијама, највећу учесталост је имао VES 1a (61%) а најмању VES 2 (1%).

Табела 29. Тип VES-a према типу мишићних дистрофија

Група мишићних дистрофија	Тип VES-a						Укупно	
	VES 1a		VES 1b		VES 2		Број	%
	Број	%	Број	%	Број	%		
Duchenn мишићна дистрофија	3	75.0	1	25.0	0	0	4	100.0
Becker мишићна дистрофија	1	33.3	2	66.7	0	0	3	100.0
Миотонична дистрофија	3	60.0	2	40.0	0	0	5	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	1	33.3	1	33.3	1	33.3	3	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	2	100.0	0	0	0	0	2	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	1	100.0	0	0	0	0	1	100.0
Укупно	11	61.1	6	33.3	1	5.6	18	100.0

VES 1a је био заступљен код свих типова мишићних дистрофија, са вишом учесталошћу код Duchenn мишићне дистрофије 75% а код Limb-Girdle и Фацио-скапуло-хумерална мишићне дистрофије учесталост је била 100%.

VES 1b је имао највећу учесталост код Becker мишићне дистрофије 67%.

Најмању учесталост је имао VES 2 и регистрован је код једног пацијента са Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом.

Табела 30. Присуство синусне паузе < 3 секунде према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Синусна пауза < 3 секунде				Укупно	
	Има		Нема		Број	%
	Број	%	Број	%		
Duchenn мишићна дистрофија	0	0	12	100.0	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	2	13.3	13	86.7	15	100.0
Миотонична дистрофија	4	20.0	16	80.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	0	0	7	100.0	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	1	11.1	8	88.9	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	0	0	7	100.0	7	100.0
Укупно	7	10.0	63	90.0	70	100.0

Синусна пауза < 3 секунде је била регистрована код 10% мишићних дистрофија, и јавила се у три типа мишићних дистрофија, Becker 13%, Миотоничне 20% и Limb-Girdle мишићне дистрофије 11%.

Табела 31. Присуство продуженог QTc интервала према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Продужен QTc интервал				Укупно	
	Има		Нема			
	Бр.	%	Бр.	%	Бр.	%
Duchenn мишићна дистрофија	5	41.7	7	58.3	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	4	26.7	11	73.3	15	100.0
Миотонична дистрофија	4	20.0	16	80.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	2	28.6	5	71.4	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	4	44.4	5	55.6	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	1	14.3	6	85.7	7	100.0
Укупно	20	28.6	50	71.4	70	100.0

Продужен QTc интервал је био регистрован код 29% пацијената са мишићном дистрофијом, највећа учесталост је регистрована код пацијената са Duchenn 42% и Limb-Girdle мишићном дистрофијом 44%.

Табела 32. Присуство ST депресије према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	ST депресија				Укупно	
	Има		Нема		Број	%
	Број	%	Број	%		
Duchenn мишићна дистрофија	0	0	12	100.0	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	2	13.3	13	86.7	15	100.0
Миотонична дистрофија	4	20.0	16	80.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	2	28.6	5	71.4	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	2	22.2	7	77.8	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	2	28.6	5	71.4	7	100.0
Укупно	12	17.1	58	82.9	70	100.0

ST депресија је регистрована код 17% пацијената са мишићном дистрофијом. Већина мишићних дистрофија је показала приближне вредности учесталости око 20%, док код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом није регистрована ST депресија.

Табела 33. Средња срчана фреквенца према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Бр.	Сред. Вред.	SD	Min	Max
Duchenn мишићна дистрофија	12	89.8	7.3	77	102
Becker мишићна дистрофија	15	78.7	10.1	56	94
Миотонична дистрофија	20	72.3	10.1	56	88
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	7	78.7	10.0	63	89
Limb-Girdle мишићна дистрофија	9	77.3	8.3	66	92
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	7	80.7	6.3	73	90
Укупно	70	78.8	10.6	56	102

Аритметичка средина средње срчане фреквенце пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом износи 89.8 ± 7.3 , са Becker мишићном дистрофијом износи 78.7 ± 10.1 , са Миотичном дистрофијом износи 72.3 ± 10.1 , са Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом 78.7 ± 10.0 , са Limb-Girdle мишићном дистрофијом 77.3 ± 8.3 и са Фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом 80.7 ± 6.3 .

Између пацијената са различитим типовима мишићних дистрофија постоји статистички значајна разлика аритметичких средина средње срчане фреквенце ($F=5.663, DF=5/69, p < 0.01$).

Средња срчана фреквенца је била статистички значајно виших вредности код пацијената са:

Duchenn мишићном дистрофијом у односу на пацијенте са Becker мишићна дистрофија ($p= 0.028$)

Duchenn мишићном дистрофијом у односу на пацијенте са Миотоничном дистрофијом ($p < 0.01$)

Duchenn мишићном дистрофијом у односу на пацијенте са Limb-Girdle мишићном дистрофијом ($p= 0.033$)

Табела 34. Максимална срчана фреквенца према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Број	Средња вредност	SD	Min	Max
Duchenn мишићна дистрофија	12	142.5	10.8	129	162
Becker мишићна дистрофија	15	130.7	19.7	95	164
Миотонична дистрофија	20	116.9	11.4	98	142
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	7	130.1	15.0	112	155
Limb-Girdle мишићна дистрофија	9	129.2	16.5	110	152
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	7	118.7	8.0	105	130
Укупно	70	127.3	16.5	95	164

Аритметичка средина максималне срчане фреквенце пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом износи 142.5 ± 10.8 , са Becker мишићном дистрофијом износи 130.7 ± 19.7 , са Миотичном дистрофијом износи 116.9 ± 11.4 , са Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом 130.1 ± 15.0 , са Limb-Girdle мишићном дистрофијом 129.2 ± 16.5 и са Фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом 118.7 ± 8.0 .

Између пацијената са различитим типовима мишићних дистрофија постоји статистички значајна разлика аритметичких средина максималне срчане фреквенце ($F=5.599$, $DF=5/69$, $p < 0.01$).

Максимална срчана фреквенца је била статистички значајно виших вредности код пацијената са:

Duchenn мишићном дистрофијом у односу на пацијенте са Миотоничном дистрофијом ($p < 0.01$)

Duchenn мишићном дистрофијом у односу на пацијенте са Фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом ($p = 0.011$)

Табела 35. Минимална срчана фреквенца према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Број	Средња вредност	SD	Min	Max
Duchenn мишићна дистрофија	12	65.5	4.9	54	72
Becker мишићна дистрофија	15	57.3	8.1	41	67
Миотонична дистрофија	20	50.9	8.0	40	64
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	7	55.7	11.2	42	67
Limb-Girdle мишићна дистрофија	9	55.0	6.8	40	63
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	7	54.9	6.3	45	61
Укупно	70	56.2	8.8	40	72

Аритметичка средина минималне срчане фреквенце пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом износи 65.5 ± 4.9 , са Becker мишићном дистрофијом износи 57.3 ± 8.1 , са Миотичном дистрофијом износи 50.9 ± 8.0 , са Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом 55.7 ± 11.2 , са Limb-Girdle мишићном дистрофијом 55.0 ± 6.8 и са Фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом 54.9 ± 6.3 .

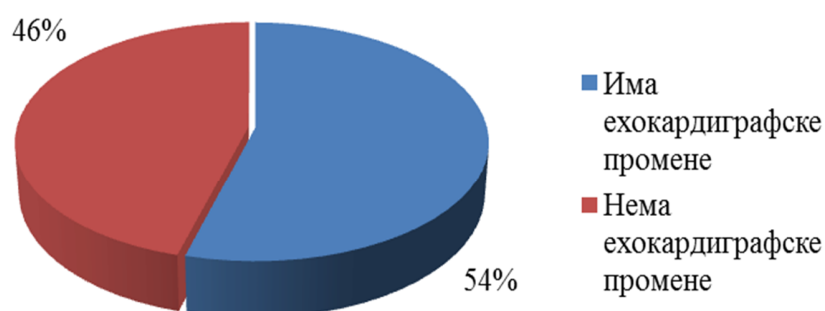
Између пацијената са различитим типовима мишићних дистрофија постоји статистички значајна разлика аритметичких средина минималне срчане фреквенце ($F=5.662$, $DF=5/69$, $p < 0.01$).

Минимална срчана фреквенца је била статистички значајно виших вредности код пацијената са:

Duchenn мишићном дистрофијом у односу на пацијенте са миотоничном дистрофијом ($p < 0.01$)

Duchenn мишићном дистрофијом у односу на пацијенте са Limb-Girdle мишићном дистрофијом ($p = 0.032$).

Разлика минималне срчане фреквенце је била близу статистички значајне код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом у односу на пацијенте са Фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом ($p= 0.052$).



Графикон 8. Дистрибуција пацијената према присуству ехокардиографских промена

Табела 36. Присуство ехокардиографских промена према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Ехокардиографске промене				Укупно	
	Има		Нема		Бр.	%
	Бр.	%	Бр.	%		
Duchenn мишићна дистрофија	12	100.0	0	0	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	9	60.0	6	40.0	15	100.0
Миотонична дистрофија	6	30.0	14	70.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	3	42.9	4	57.1	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	5	55.6	4	44.4	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	3	42.9	4	57.1	7	100.0
Укупно	38	54.3	32	45.7	70	100.0

Ехокардиографске промене су статистички значајно учесталије код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом у односу на остале типове мишићних дистрофија (hi-kvadrat = 10.074, DF = 1, $p < 0.01$).

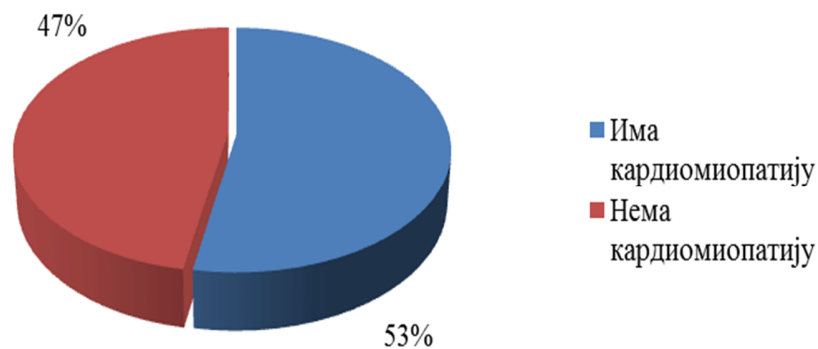
Ехокардиографске промене имају статистички значајно најмању учесталост код пацијената са Миотоничном дистрофијом у односу на остале типове мишићних дистрофија (hi-kvadrat = 5.355, DF = 1, $p < 0.05$).

Табела 37. Присуство ехокардиографских промена према групи мишићних дистрофија

Група мишићних дистрофија	Ехокардиографске промене				Укупно	
	Има		Нема		Број	%
	Број	%	Број	%		
Х везане	24	70.6	10	29.4	34	100.0
Аутозомно рецесивне	5	55.6	4	44.4	9	100.0
Аутозомно доминантне	9	33.3	18	66.7	27	100.0
Укупно	38	54.3	32	45.7	70	100.0

Ехокардиографске промене су статистички значајно учесталије код пацијената са Х везаним мишићним дистрофијама у односу на остале групе мишићних дистрофија (hi-kvadrat = 5.860, DF = 1, $p < 0.05$).

Ехокардиографске промене имају статистички значајно најмању учесталост код пацијената са аутозомно доминантним мишићним дистрофијама у односу на остале групе мишићних дистрофија (hi-kvadrat = 6.462, DF = 1, $p < 0.05$).



Графикон 9. Дистрибуција пацијената према присуству кардиомиопатија

Табела38. Присуство кардиомиопатија према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Кардиомиопатија				Укупно	
	Има		Нема		Бр.	%
	Бр.	%	Бр.	%		
Duchenn мишићна дистрофија	11	91.7	1	1	12	100.0
Becker мишићна дистрофија	9	60.0	6	40.0	15	100.0
Миотонична дистрофија	6	30.0	14	70.0	20	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	3	42.9	4	57.1	7	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	5	55.6	4	44.4	9	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	3	42.9	4	57.1	7	100.0
Укупно	37	52.9	33	47.1	70	100.0

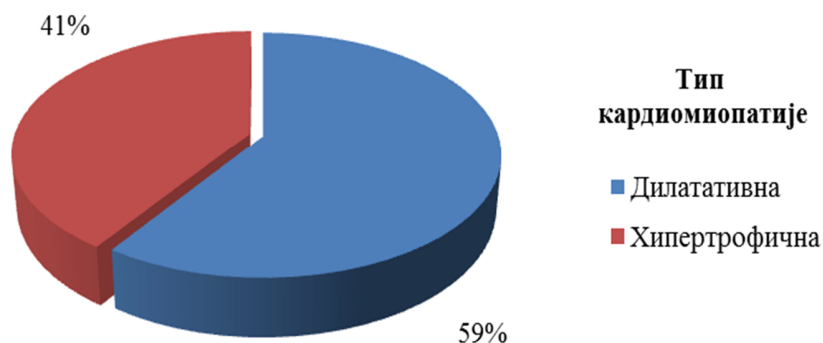
Кардиомиопатија је статистички значајно учесталија код пацијената који имају Duchenn мишићну дистрофију у односу на остале типове мишићних дистрофија (χ^2 kvadrat = 6.975, DF = 1, $p < 0.01$)

Кардиомиопатија има статистички значајно најмању учесталост код пацијената са Миотичном дистрофијом у односу на остале типове мишићних дистрофија (hi-kvadrat =4.657, DF = 1, p < 0.05)

Табела 39. Присуство кардиомиопатија према групи мишићних дистрофија

Група мишићних дистрофија	Кардиомиопатија				Укупно	
	Има		Нема		Бр.	%
	Бр.	%	Бр.	%		
Х везане	23	67.6	11	32.4	34	100.0
Аутозомно рецесивне	5	55.6	4	44.4	9	100.0
Аутозомно доминантне	9	33.3	18	66.7	27	100.0
Укупно	37	52.9	33	47.1	70	100.0

Кардиомиопатија је статистички значајно учесталија код пацијената који имају Х везане мишићне дистрофије у односу на остале групе мишићних дистрофија (hi-kvadrat = 4.707, DF = 1, p < 0.05)



Графикон 10. Дистрибуција пацијената према типу кардиомиопатије

Табела 40. Тип кардиомиопатија према типу мишићних дистрофија

Тип мишићне дистрофије	Кардиомиопатија				Укупно	
	Дилатативна		Хипертрофична			
	Број	%	Број	%	Број	%
Duchenn мишићна дистрофија	8	72.7	3	27.3	11	100.0
Becker мишићна дистрофија	6	66.7	3	33.3	9	100.0
Миотонична дистрофија	3	50.0	3	50.0	6	100.0
Emery-Dreifuss мишићна дистрофија	1	33.3	2	66.7	3	100.0
Limb-Girdle мишићна дистрофија	3	60.0	2	40.0	5	100.0
Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија	1	33.3	2	66.7	3	100.0
Укупно	22	59.5	15	40.5	37	100.0

Највиша учесталост дилатативне кардиомиопатије је уочена код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом 73%, док је хипертрофична кардиомиопатија

учесталија код Emery-Dreifuss 67% и Фацио-скапуло-хумералне мишићне дистрофије 67%.

Табела 41. Тип кардиомиопатија према групи мишићних дистрофија

Група мишићних дистрофија	Кардиомиопатија				Укупно	
	Дилатативна		Хипертрофична		Број	%
	Број	%	Број	%		
Х везане	15	65.2	8	34.8	23	100.0
Аутозомно рецесивне	3	60.0	2	40.0	5	100.0
Аутозомно доминантне	4	44.4	5	55.6	9	100.0
Укупно	22	59.5	15	40.5	37	100.0

Највиша учесталост дилатативне кардиомиопатије је уочена у групи Х везаних мишићних дистрофија 65%, док је хипертрофична кардиомиопатија имала вишу учесталост у групи аутозомно доминантних мишићних дистрофија 56%.

6. ДИСКУСИЈА

Студијом је обрађено укупно 70 болесника који су подељени у шест група према типу мишићне дистрофије и три групе према начину наслеђивања. Заступљеност појединих типова и група мишићних дистрофија у групи пацијената укључених у студију су приказани у табели 1 и 2.

У овој студији заступљеност појединих типова мишићних дистрофија је била следећа: Duchenn мишићна дистрофија 12 (17,14%) пацијената, Becker мишићна дистрофија 15 (21,43%), Миотонична дистрофија 20 (28,58%), Emery Dreifuss мишићна дистрофија 7 (10%), Limb Girdle мишићна дистрофија 9 (12,85%), Фацио-скапуло-хумерална мишићна дистрофија 7 (10%). Региструјуће тип мишићне дистрофије према начину наслеђивања, највећи број пацијената са мишићним дистрофијама је био из групе X везаних мишићних дистрофија, укупно 34 (48,6%), а најмања учесталост пацијената је у групи аутозомно рецесивних мишићних дистрофија 9 (12,8%). Аутозомно доминантне мишићне дистрофије су биле заступљене у 27 (38,6%) пацијената.

Тип мишићне дистрофије је одређен на основу претходне медицинске документације тј. на основу породичне анамнезе и клиничких манифестација карактеристичних за ово обољење, објективног неуролошког налаза уз осврт на дистрибуцију мишићних атрофија, претходних генетских испитивања, присуства феномена миотоније, резултата електромиографског прегледа, одређивања креатин киназе у крви, резултата биопсије мишића итд. Duchenn мишићна дистрофија је најчешћи тип мишићне дистрофије али и најтежи облик мишићне дистрофије са релативно кратким животним веком ових пацијената [107]. Собзиром на кратак животни век и принцип по којем је студија рађена, пацијенти са Duchenn мишићном дистрофијом су у овој студији били заступљени у само 17,14 % од укупног броја пацијената са мишићном дистрофијом. Посматрајући полну структуру испитаника од укупног броја пацијената, мушког пола је било 48 (68,5%), женског 22 (31,5 %). Знатно већа заступљеност мушког пола у пацијената са мишићном дистрофијом је разумљива имајући у виду да се у појединим типовима мишићних дистрофија као што су X везане мишићне дистрофије јављају искључиво у дечака док су мајке носиоци гена, као што су

Duchenn, Becker и Emery Dreifuss мишићна дистрофија. Пропорција мушког пола код Х везаних мишићних дистрофија износи 100%, код аутозомно рецесивних 33%, и код аутозомно доминантних 41%. Између група мишићних дистрофија постоји статистички значајна разлика према учесталости полне структуре (графикон 1, табела 3).

Код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом је регистрована статистички значајно најмлађа старосна доб у односу на остале типове мишићних дистрофија као и Х везане мишићне дистрофије које су статистички значајно учесталије код пацијената који припадају млађим старосним групама од 10-29 година (графикон 2, табела 4 и 5). Аритметичка средина година старости пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом износи 22.0 ± 5.3 год., са Becker мишићном дистрофијом износи 43.1 ± 8.9 год., са Миотичном дистрофијом износи 44.1 ± 10.5 год., са Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом 39.7 ± 6.8 год., са Limb-Girdle мишићном дистрофијом 38.8 ± 5.6 год. и са фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом 54.4 ± 9.0 год.

Субјективне тегобе због поремећаја срчане функције у виду бола у грудима, отежаног дисања, лупања срца, појачаног замарања, несвестица су биле присутне у 15 (21,35%) пацијената, од чега највећи број пацијената, шест пацијента је имао осећај појачаног лупања срца, што указује да су субјективне тегобе због поремећаја срчане функције ретко присутне у пацијената са мишићном дистрофијом због тога што су ови пацијенти отежано покретни или потпуно непокретни и зависни од инвалидских колица и ретко изложени физичком напору који би довео до појаве симптома болести срца. Значајно је да пацијенти који болују од мишићне дистрофије уместо карактеристичних симптома срчане слабости углавном испољавају нејасне симптоме као што су: поремећај спавања, губитак апетита, мучнина, бол у стомаку или осећај надутости, појачан кашаљ, појачано стварање секрета и губитак тежине. Често су почетне тегобе, уколико пацијенти не користе неинвазивну механичку вентилацију повезани са хипоксемијом.

Непокретних пацијената, односно пацијената зависних од инвалидских колица је било 70 % док је самостално отежано покретних било 30% (графикон 4, табела 7). Највећи број непокретних пацијената је из групе Х везаних мишићних дистрофија и забележена је статистички значајна разлика у покретљивости пацијената у групама мишићних дистрофија по начину наслеђивања.

Контролишући вредности крвног притиска, укупно посматрано највећи број пацијената је био нормотензиван 40%. Међутим, посматрајући по групама и типовима мишићних дистрофија хипотензија је била статистички значајно учесталија у пацијената са Миотоничном дистрофијом, односно у пацијената са аутозомно доминантним мишићним дистрофијама. Нормотензија је била статистички значајно учесталија у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом, односно у пацијената са Х везаним мишићним дистрофијама. У пацијената са Limb Girdle мишићном дистрофијом је регистрована већа учесталост хипертензије која је била блиска статистичкој значајности (графикон 5, табела 8 и 9). Ово указује да код пацијената са различитим типовима мишићних дистрофија постоје значајне разлике у вредностима крвног притиска. Мишићне дистрофије су праћене оштећењем срчаног мишића, без значајних промена на крвним судовима, изузев пацијената са Limb Girdle мишићном дистрофијом код којих кардиомиопатија изазвана губитком саркогликана из кардиоваскуларуре. Поремећај аутономне функције срца у ових пацијената са преовлађивањем симпатикуса или парасимпатикуса може имати утицаја на фреквенцију и вредности артеријског крвног притиска. Оштећење срчаног мишића а релативна очуваност крвних судова срца значајна је и у лечењу пацијената са мишићним дистрофијама. У скелетним мишићима дистрофин јача мембрану миофибрила везивањем субмембранозног цитоскелета и екстрацелуларног матрикса кроз директну интеракцију са дистрогликан/саркогликан комплексом. Доказано је да знаке и симптоме кардиомиопатије у недостатку утрофина/дистрофина код мишева може да спречи присуство дистрофина у кардиомиоцитима али не и у кардиоваскулатури осим у пацијената са Limb Girdle мишићном дистрофијом. Дистрофин има механичку улогу у кардиомиоцитима исто као у што има и у скелетним мишићима. Ово указује да је лечење кардиомиоцита у већини типова мишићних дистрофија а не кардиоваскуларуре од суштинске важности у дистрофинопатијама [108], осим у пацијената са Limb Girdle мишићном дистрофијом где лечење кардиоваскуларуре односно давање блокатора калцијумских канала верапамила доводи до значајних повољних ефеката. У ранијим студијама [33] је такође забележено да у пацијената са Limb Girdle мишићном дистрофијом постоје значајне промене микроваскуларуре и да давање верапамила који има вазодилаторно дејство доводи до значајних повољних ефеката. Lanza и сар. су указали на оштећење аутономне функције срца са повећањем симпатичке активности [109].

Електрокардиографске промене су регистроване у 74% од укупног броја пацијената. Највећи проценат електрокардиографских промена је забележен у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом 100%, а најмањи проценат електрокардиографских промена је забележен у пацијената са Фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом 43% (графикон 6, табела 12). У пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом статистички значајно учесталије у односу на друге типове мишићних дистрофија су електрокардиографске промене у виду R>S у V1 и V2, патолошки Q зубац и синусна тахикардија. У пацијената са миотоничном дистрофијом је забележена статистички значајно учесталија синусна брадикардија у односу на друге типове мишићних дистрофија. Неки од поремећаја спровођења је регистрован у око 50 % пацијената у свим типовима мишићних дистрофија. Статистички значајно најмањи проценат поремећаја ритма је регистрован у пацијената са Фацио-скапуло-хумералним обликом мишићне дистрофије. Електрокардиографске исхемијске промене су забележене у релативно малом проценту пацијената, негативан Т талас у 13 % и ST депресија у 7 % пацијената што потврђује да је патолошки процес у мишићној дистрофији у кардиомиоцитима, док је кардиоваскулатура поштеђена. Само два пацијента са негативним Т таласом је забележен и у пацијената са Limb Girdle мишићном дистрофијом, мада раније споменуте студије наводе примарну захваћеност кардиоваскулатуре у овом типу мишићне дистрофије.

У пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом су регистровани поремећаји електрокардиограма у 100 % пацијената. Раније студије указују на високу проценат електрокардиографских промена код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом [71]. Карактеристичне промене у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом у виду R>S у V1 и V2 и патолошки Q зубац, без претходног инфаркта миокарда се јавља због карактеристичних раних фиброзних промена миокарда које се јављају најпре у постеробазалном и латералном делу леве коморе са каснијим прогресивним ширењем фиброзе срчаног мишића. Ране фиброзне промене леве коморе у ових пацијената су доказане патохистолошким студијама [75,110]. Раније студије говоре да се преклинички поремећаји електрокардиограма откривају у 59% болесника између 6 и 10 година старости које прогресивно прелази у клинички манифестну кардиомиопатију у 100 % пацијената са Duchennмишићном дистрофијом старијих од 18 година. Поремећаји ритма укључују синус аритмију, флатер и фибрилацију преткомора, учестале преткоморске и

коморске екстрасистоле као додатни показатељ погоршања функције миокарда [72]. Захваћеност срца у пацијената са Duchenn и Becker мишићном дистрофијом може бити дијагностикована у преклиничкој фази болести неинвазивним методама прегледа јер су пацијенти углавном асимтоматски због своје слабе или потпуне непокретности до касне фазе кардиомиопатије, док је од значаја да се манифестације обољења срца могу значајно побољшати откривањем поремећаја срчане функције у најранијој фази, праћењем напредовања и раним започињањем лечења. Поремећај спровођења, дилатативна и хипертрофична кардиомиопатија су прве промене које се виђају у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом после десете године живота. Учесталост се повећава са годинама живота, тако да су ове промене присутне у свих пацијената после осамнаесте године живота. Највећи број пацијената развије дилатативну кардиомиопатију, којој понекад претходи локализована хипертрофија и изоловани поремећаји спровођења [73]. Прогресивна срчана инсуфицијенција и напрасна смрт су узрок смрти у 10-20 % пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом али проценат срчаних узрока смрти у ових пацијената расте због успешне превенције и лечења поремећаја респираторног система који је узрокован слабошћу мишића укључених у респирацију.

У пацијената са Becker мишићном дистрофијом је регистрована висока учесталост електрокардиографских промена 73%. Најчешће електрокардиографске промене су се манифестовале у виду поремећаја ритма и спровођења и то у више од половине пацијената. Ишемијске електрокардиографске промене су регистроване у малом проценту пацијената са Becker мишићном дистрофијом. У ранијој студији од 68 пацијената са Becker мишићном дистрофијом појава очигледне кардиомиопатије се значајно повећао са годинама старости са 44 % код пацијената испод 20-те године живота до 82 % у пацијената старијих од 40 година, током средњег периода праћења током осам година [111]. У серији од 27 пацијената са Becker мишићном дистрофијом, инциденца електрокардиографских поремећаја се повећала од 44% до 71% и дилатативна кардиомиопатија од 15 % до 33 % током периода од 13 година праћења [112]. Као што је ниво физичке активности бољи у пацијената са Becker мишићном дистрофијом тако је и функција респираторног система боља него у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом, тако да пацијенти са Becker мишићном дистрофијом преживе довољно дуго да развију срчане компликације.

Код пацијената са миотоничном дистрофијом су електрокардиографске промене регистроване у 70 % пацијената. Брадикардија је била статистици значајно учесталија код пацијената са Миотоничном дистрофијом у односу на друге типове мишићних дистрофија. У више од половине пацијената са Миотоничном дистрофијом је регистрован неки од поремећаја спровођења, док је продужен QT интервал регистрован у 25 % ових пацијената. Ишемијске електрокардиографске промене су регистроване у малом броју пацијената са Миотоничном дистрофијом.

Анализом електрокардиограма у 236 пацијената са миотоничном дистрофијом, Church и сар. налазе електрокардиографске промене у 202 пацијента. Најчешћи патолошки налаз је по њима било продужење PR интервала (преко 80 % случајева), док је у нешто мањем проценту уочено присуство проширеног QRS комплекса, блок једне од гране Хисовог снопа, измене ST сегмента и Т таласа, као и девијација срчане осовине. Од ређих електрокардиографских промена су налазили лепршање или треперење преткомора, преткоморске и коморске екстрасистоле, коморску аритмију, хипертрофију комора а изузетно ретко и комплетан срчани блок. Помиње се и појава патолошког Q зубца у оболелих од миотоничне дистрофије а да није било података о претходно прележаном инфаркту миокарда или обољењу коронарних крвних судова [113]. Vitaso и сар. запажају продужење QT интервала као релативно честу електрокардиографску абнормалност код ових пацијената [114]. Мада су електрокардиографски поремећаји обично асимптоматски у већине пацијената са миотоничном дистрофијом, описани су и случајеви са тежим кардиолошким симптомима, укључујући појаву Адамс-Стоксовог синдрома, што захтева хитну имплантацију пејсмејкера у тих болесника. Инциденца напрасне смрти се у ових болесника креће од 17% до 33% а узрокована је малигним поремећајима срчаног ритма и спровођења. Пацијенти са миотоничном дистрофијом не само што клинички ретко испољавају знаке ишемијске болести срца, него се и коронарографским и аутопсијским студијама не уочавају значајније промене на коронарним крвним судовима, изузев оних које одговарају животном добу пацијента. Инфра-хисни блок је вероватно најважнији узрок напрасне смрти у ових пацијената [115]. Као и у другим типовима мишићних дистрофија тако и у пацијената са миотоничном дистрофијом се поремећај ритма може јавити рано у току болести тј. у одсуству тежих неуромишићних оштећења. Патолошка испитивања су показала фокалну замену ткива спроводног система фиброзом и дифузну

интерстицијалну фиброзу широм миокарда. Електрокардиограм је одговарајући тест скрининг и треба га радити једанпут годишње од постављања дијагнозе. Ефикасност превентивне имплантације ICD треба испитати у пацијената са повећаним ризиком од напрасне смрти и релативно добром неуромишићном прогнозом.

Код пацијената са Emery Dreifuss мишићном дистрофијом електрокардиографски поремећаји су регистровани у 85% пацијената. У више од половине пацијената је регистрован поремећај ритма и спровођења, док су исхемијске електрокардиографске промене регистроване у само два пацијента.

У ранијим студијама од 299 пацијената са ламином А/С мутацијом која узрокује EDMD 2, LGMD 1B, CMD 1A нађени су синус брадикардија, атриовентрикуларни блок спровођења или преткоморска аритмија у 71% пацијената, са повећањем са годинама до 92% после 30-те године живота. Било је случајева срчане инсуфицијенције али у каснијем животном добу али се ређе јавља од поремећаја ритма. Пацијенти просечно умиру у 46-ој години живота. Инциденца напрасне смрти је веома висока и знатно више преовлађује у односу на срчану инсуфицијенцију (46% у односу на 12 %) [116].

Дакле рутински електрокардиограм и годишњи Холтер мониторинг су индиковани у пацијената са EDMD 1, док имплантацију пејсмејкера треба размотрити у случају развијања обољења синусног чвора. Имплантација пејсмејкера је често потребна у 30-ој години живота (између 14 и 44 године живота). У пацијената којима је успешно имплантиран пејсмејкер учесталост изненадне смрти је низак. Срчана инсуфицијенција и вентрикуларне аритмије се јављају у малом броју пацијената али ризик може да се повећа код пацијената са пејсмејкером јер они имају дуже преживљавање [117].

Код пацијената са Limb Girdle мишићном дистрофијом електрокардиографски поремећај је регистрован у 66 % пацијената. Поремећаји спровођења су најчешћи поремећај који је био присутан у око половине пацијената са овим типом мишићне дистрофије. Исхемијске електрокардиографске промене су регистроване у само два пацијента.

Срце је често захваћено у LGMD1B, међутим LGMD1A (миотилинопатија) и LGMD1C (кавеолинопатија) нису биле повезиване са захватањем срца. Међутим кардиомиопатија је регистрована у алелним поремећајима са мутацијом у миотилину

(миофибриларна миопатија) и кавеолин-3 (аутосомно доминантно мишићно обољење), које могу да се преклапају са LGMD1A и LGMD1C. Студије о LGMD 1D, LGMD1F и LGMD 1G су веома ретке и до сада поремећаји срчане функције у ових пацијената нису забележени. Удно појасни тип 2G, 2H, 2J, 2K, 2L, 2M су ретко описивани и до сада нису били повезивани са срчаним поремећајима [118].

У малим студијама код пацијената са саркогликонопатијама LGMD2C, 2D, 2E, 2F, благе електрокардиографске и ехокардиографске поремећаје је имало 20-30% пацијената у свим типовима саркогликонопатија. Ризик од значајних срчаних промена у LGMD 2D пацијената је низак, док су тешка дилатативна кардиомиопатија и леталне вентрикуларне аритмије важне карактеристике у LGMD 2E пацијената [119]. У ранијим студијама срчане промене су забележене у 29% до 62% LGMD 2L пацијената [120].

Код пацијената са фацио-скапуло-хумералним обликом мишићне дистрофије је забележен најмањи проценат пацијената са електрокардиографским поремећајима у односу на друге типове мишићних дистрофија и то у 43% , мада у већем проценту у односу на раније студије. Електрокардиографски поремећаји су се у највећем проценту манифестовали поремећајима спровођења.

Досадашње студије указују да пацијенти са Фацио–скапуло-хумералним обликом мишићне дистрофије могу имати аритмије (0-12%), посебно суправентрикуларну пароксизмалну тахикардију и мање електрокардиографске поремећаје, док су клинички значајна срчана обољења ретка у овом типу мишићне дистрофије [121].

Утврђена је висока учесталост Холтер електрокардиографских промена код пацијената са мишићном дистрофијом која је просечно износила 87% (графикон 7). Највећа учесталост Холтер електрокардиографских промена је забележена у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом 100%, код већине типова мишићних дистрофија учесталост ових промена је била изнад 80 %, док је најмања учесталост регистрована у пацијената са Фацио-скапуло-хумералним типом мишићне дистрофије 71% (табела 23).

AV блок II и III је регистрован у половине пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом, док је у осталим типовима мишићних дистрофија био ређе заступљен (табела 24). Дакле инфранодални поремећаји спровођења регистровани

електрокардиографски су заступљенијиу пацијената са мишићним дистрофијама. Фибрилација и флатер преткомора су регистровани у око 10 %, док су суправентрикуларне екстрасистоле регистроване у око 30 % пацијената у свим типовима мишићних дистрофија (табела 25 и 26). Вентрикуларне екстрасистоле су регистроване у 26 % пацијената са мишићним дистрофијама, од чега је највећи проценат реистрован у пацијената са Emery Dreifuss мишићном дистрофијом у 43% (табела 27). Најчешће вентрикуларне екстрасистоле су биле типа VES1a у 61 % од укупног процента пацијената са вентрикуларним екстрасистолама, док су VES 2 регистроване у једног пацијента (табела 28). Синусна пауза <3 секунде је регистрована укупно у 7 пацијената са мишићним дистрофијама. Од тог броја у 4 пацијента са Миотоничном дистрофијом је регистрован овај поремећај.

Између пацијената са различитим типовима мишићних дистрофија постоји статистички значајна разлика аритметичких средина средње срчане фреквенце. Средња срчана фреквенца пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом 89.8 ± 7.3 је била статистички значајно виших вредности у односу на пацијенте са Becker мишићном дистрофијом 78.7 ± 10.1 , Миотоничном дистрофијом 72.3 ± 10.1 и Limb-Girdle мишићном дистрофијом 77.3 ± 8.3 (табела 33).

Између пацијената са различитим типовима мишићних дистрофија постоји статистички значајна разлика аритметичких средина максималне срчане фреквенце. Максимална срчана фреквенца пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом 142.5 ± 10.8 је била статистички значајно виших вредности у односу на пацијенте са Миотоничном дистрофијом 116.9 ± 11.4 и Фацио-скапуло-хумералним обликом мишићне дистрофије 118.7 ± 8.0 (табела 34).

Између пацијената са различитим типовима мишићних дистрофија постоји статистички значајна разлика аритметичких средина минималне срчане фреквенце. Минимална срчана фреквенца је била статистички значајно виших вредности код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом 65.5 ± 4.9 у односу на пацијенте са Миотоничном дистрофијом 65.5 ± 4.9 и Limb-Girdle мишићном дистрофијом 55.0 ± 6.8 (табела 35).

Продужени мониторинг срчаног ритма односно 24 часовни Холтер мониторинг пружа више података о повременим електрокардиографским поремећајима који се не региструју класичним електрокардиографским прегледом.

Chenard и сар. су у својој студији указали да 15 % пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом имало коморске екстрасистоле регистроване Холтер мониторингом и да је 66 % пацијената који су умрли напрасном смрћу претходно имали у медицинској документацији забележене коморске екстрасистоле [122]. Corrado и сар. су регистровали више од шест коморских екстрасистола за један сат у 32 % пацијената и коморску тахикардију у 7 % пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом на Холтер мониторингу [123]. Kirchmann и сар. су Холтер мониторингом регистровали коморске екстрасистоле у 9 % пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом [124].

Код неких пацијената узрок синкопе може бити тешко утврдити па је потребан Холтер мониторинг. Холтер мониторинг се препоручује код пацијената са електрокардиографским поремећајима да би се открили асимптоматски блокови спровођења и аритмије и напрасна смрт.

Ехокардиографске промене у виду хипертрофичне или дилатативне кардиомиопатије су регистроване у 54 % пацијената са мишићним дистрофијама (графикон 8). Код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом ехокардиографске промене су регистроване у свих 12 пацијената и оне су статистички значајно учесталије у односу на остале типове мишићних дистрофија. Најмањи проценат пацијената са ехокардиографским променама је био из групе пацијената са Миотоничном дистрофијом у 30 %, са статистички значајном најмањом учесталосту (табела 36). Ехокардиографске промене су статистици значајно учесталије у пацијената са Х везаним мишићним дистрофијама у односу на аутозомно доминантне и аутозомно рецесивне мишићне дистрофије. Аутозомно доминантне мишићне дистрофије имају статистички најмању учесталост кардиомиопатије у односу на остале групе мишићних дистрофија (табела 37). Од укупног броја пацијената са ехокардиографски регистрованом кардиомиопатијом, дилатативна кардиомиопатије је регистрована у 59% пацијената и хипертрофична кардиомиопатија је регистрована у 41% пацијената (графикон 10). Највећа учесталост дилатативне кардиомиопатије је

регистрована у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом 73 %, док је хипертрофична кардиомиопатија учесталија код пацијената са Emery Dreifuss мишићном дистрофијом 67 % (табела 40). Највиша учесталост дилатативне кардиомиопатије је уочена у групи X везаних мишићних дистрофија 65%, док је хипертрофична кардиомиопатија имала вишу учесталост у групи аутозомно доминантних мишићних дистрофија 56% (табела 41).

Многе физичке особине пацијената са мишићном дистрофијом укључујући цилиндричан облик грудног коша, повећана гојазност, сколиоза, непокретљивост пацијента, седећи положај отежавају ехокардиографски преглед. Златни стандард за испитивање систоле функције срца у пацијената са мишићном дистрофијом је фракција скраћења и ејекциона фракција коришћењем дводимензионалне ехокардиографије. За регистровање раних срчаних промена коришћене су методе мерења индекса срчане перформансе (MPI) и ткивног доплера (DTI).

Bohler и сар. су мерењем срчаног индекса перформансе у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом регистровали ехокардиографске поремећаје у 79 % пацијената, иако је поремећај ејекционе фракције био присутан у 40 % ових пацијената [125]. Giatriakos и сар. су регистровали смањење брзине срчаног мишића у асимптоматских дечака са Duchenn мишићном дистрофијом просечне старости 8,8 година и на основу ових мерења су предвиђени исходи са 85% тачности [126]. Markham и сар. су регистровали поремећај дијастолне функције у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом са нормалном систолном функцијом у поређењу са контролном групом [127]. Све ово указује на постојање срчане слабости пре развијања слабости систолне функције и потврђују значај мерења индекса срчане перформансе и ткивног доплера (MPI и DTI) као примарних метода за студије у пацијената са мишићном дистрофијом. У неким облицима мишићних дистрофија, као што су Becker и Emery Dreifuss мишићна дистрофија, обољење срца може бити доминантна манифестација болести без значајне слабости скелетних мишића. Регистрована је повезаност између мутације дистрофина и почетка кардиомиопатије, неке мутације резултирају само кардиомиопатијом без слабости скелетних мишића [128].

Melacini и сар. су код пацијената са Миотоничном дистрофијом уочили смањење ејекционе фракције и дилатативну кардиомиопатију у 20 % пацијената као и повећање

систоличног и дијастолног пречника леве коморе уз смањење фракције скраћења. Такође су регистровали присуство дискинезије септума, задебљање задњег зида леве коморе и септума као и повећане димензије леве преткоморе [129]. Структурно оштећење срца се такође често може јавити у пацијената са миотоничном дистрофијом, са дилатацијом леве коморе или хипертрофије забележене у око 20 % пацијената и систолном инсуфицијенцијом леве коморе у 14 %, док је клинички срчана инсуфицијенција према истој студији забележена у 2 % пацијената [130].

Код пацијената са Limb Girdle мишићном дистрофијом поремећај покретљивости зида леве коморе и дилатативна кардиомиопатија почињу у раним тинејџерским годинама. Значајан број оболелих током времена развија симптоматску срчану инсуфицијенцију који нису увек повезани са раном и тешком мишићном слабошћу [131].

У пацијената са дистрофинопатијама типа Duchenn мишићне дистрофије фиброза углавном захвата инферолатерални и постериорни зид леве коморе, док се у пацијената са мутацијом lamin A/C који изазива EDMD, LGMD1B и идиопатску дилатативну кардиомиопатију, фиброза локализована у базалним деловима интервентрикуларног септума што и носи већи ризик од поремећаја спровођења и напрасне смрти у ових пацијената.

Електрофизиолошка испитивања треба размотрити у пацијената са мишићном дистрофијом, посебно у типовима мишићних дистрофија за које је утврђено да често захватају спроводни систем као што су lamin A/C мутације гена. Тренутак за оваква испитивања зависи од присутности сумњивих симптома обољења спроводног система или поремећај спроводљивости регистрован електрокардиографски. Боље разумевање клиничких различитости у обољењима срца повезана са мишићном дистрофијом захтева препознавање мутираних гена и боље знање о функцији протеин гена и њиховог међусобног дејства. Потребни су стога заједнички напори кардиолога, неуролога, генетичара, молекуларних биолога за стварање нових увида у обољењима срца код пацијената са мишићном дистрофијом.

7. ЗАКЉУЧЦИ

Имајући у виду циљеве и резултате овог истраживања можемо да закључимо следеће:

1. Према начину наслеђивања, највећи број пацијената са мишићним дистрофијама је био из групе X везаних мишићних дистрофија, укупно 48,6% а најмања учесталост пацијената је у групи аутозомно рецесивних мишићних дистрофија 12,8 % док су аутозомно доминантне мишићне дистрофије биле заступљене у 38,6% пацијената. Укупно посматрано мушки пол је био значајно заступљенији, у 68,5 % испитаника.
2. Код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом је регистрована статистички значајно најмлађа животна доб у односу на остале типове мишићних дистрофија. Непокретних је било 70 % пацијената укључених у студију са статистички значајно већом учесталошћу код пацијената са X везаним мишићним дистрофијама.
3. Субјективне срчане тегобе су биле присутне у релативно малом броју испитаника 15 пацијената, односно 21,35% у односу на проценат срчаних поремећаја регистрован неинвазивним дијагностичким средствима, што указује на неопходност детаљне кардиолошке евалуације ових пацијената у што ранијем асимптоматском периоду. Највећи број пацијената је имало нормалан крвни притисак 40 %, међутим посматрајући по типовима мишићних дистрофија, код пацијената са Миотоничном дистрофијом хипотензија је била статистички значајно најзаступљенија.
4. У отривању срчаних поремећаја се као најосетљивија метода показала Холтер мониторинг којом је установљен поремећај у 87% пацијената, затим електрокардиограм у 74% и ехокардиографија у 54% пацијената.
5. Електрокардиографски поремећаји су били најзаступљенији код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом у 100% пацијената, док је најмањи број пацијената са електрокардиографским поремећајима био из групе са Фацио-

скапуло-хумералним типом мишићних дистрофија у 43 % пацијената. Карактеристичне електрокардиографске промене $R/S > 1$ у V1 и V2 и патолошки Q зубац у D1 и AVL без претходног инфаркта миокарда су статистички значајно учесталије у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом због раних фиброзних промена које се најпре јављају на инферопостериорном и латералном зиду леве коморе са каснијим ширењем. Ово указује да су фиброзне промене леве коморе у појединим типовима мишићних дистрофија заступљеније у односу на друге типове мишићних дистрофија. Срчане промене нису повезане са животним добом пацијената, промене су везане са типом мишићне дистрофије.

6. Промене у фреквенци у различитим типовима мишићних дистрофија су се манифестовале синусном тахикардијом која је статистички значајно учесталија у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом, док је синусна брадикардија статистички значајно учесталија код пацијената са Миотоничном дистрофијом што указује на захваћеност и утицај аутономног нервног система у појединим типовима мишићних дистрофија.
7. Поремећај спровођења је регистрован у више од половине пацијената, са приближном учесталошћу у свим типовима мишићних дистрофија. Ишемијске промене су биле заступљене у малом проценту пацијената, негативан Т талас у 12,9 % и ST депресија у 7,1 %, код пацијената са Limb Girdle мишићном дистрофијом негативан Т талас је био у два пацијента. Поремећаји ритма у виду атријалне фибрилације, SVES или VES су биле најзаступљеније у групама пацијената са Becker и Emery Dreifuss мишићном дистрофијом, у више од 50% пацијената. Пацијенти са Фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом су имали статистички најмању учесталост поремећаја ритма.
8. Континуираним Холтер мониторингом су VES по Lownov-ој скали биле присутне у 26% пацијената. Највећа је учесталост регистрована код пацијената са Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом 43% а најмања учесталост код пацијената са Фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом у 14%. Највећи број је био типа VES 1а у 61% а најмање типа VES 2 у 1%. Синусна пауза < 3 секунде је регистрована укупно у 10% пацијената. У пацијената са Миотоничном дистрофијом је 20% пацијената имало синусну паузу < 3 секунде.

9. Кардиомиопатија је ехокардиографски регистрована у 53 % пацијената. Од тога је 59 % имало ехокардиографске знаке дилатативне кардиомиопатије, док је у 41 % пацијената били присутни показатељи хипертрофичне кардиомиопатије. Кардиомиопатија је статистички значајно најчесталија у > 90% пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом. Статистички значајно најмању учесталост кардиомиопатије 30% је код пацијената са Миотоничном дистрофијом.
10. У пацијената са дистрофинопатијама типа Duchenn мишићна дистрофија карактеристичне фиброзне промене захватају инферолатерални зид леве коморе, док се у пацијената са мутацијом lamin A/C гена који изазива EDMD, LGMD1B и наследну дилатативну кардиомиопатију, фиброзне промене јављају у базалном делу интервентрикуларног септума што и носи велики ризик од поремећаја спровођења и напрасне смрти код ових пацијената што указује на значај коришћења неинвазивних дијагностичких метода у откривању поремећаја срчане функције у што ранијој асимптоматској фази јер се раним започињањем медикаментозног лечења и/или имплантацијом пејсмејкера може превенирати и ублажити срчана инсуфицијенција и напрасна смрт.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Williams IA, Aleen DG. Intracellular calcium handling in ventricular myocytes from mdx mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H846-855.
2. Woolf PJ, Lu S, Conford-Nairn R, Watson M, Xiao XH, Holroyd SM, et al. Alterations in dihydropyridine receptors in dystrophy-deficient cardiac muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H2439-H2445.
3. Whitehead NP, Yeung EW, Allen DG. Muscle damage in mdx (dystrophic) mice: role of calcium and reactive oxygen species. *Clin Exp Pharmacol* 2006;33:657-662.
4. Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, Carry T. Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenn muscular dystrophy: long term effect. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:843-850.
5. Silversides CK, Webb GD, Harris VA, Biggar DW. Effects of deflazacort on left ventricular function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2003;91:769-772.
6. Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, Harris VA, Steele CA. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2001;138:45-50.
7. Houde S, Filiatraud M, Fournier A, Dube J, D Arcy S, Berube D, et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy : an 8-years follow-up. *Pediatr Neurol* 2008;38:200-206.
8. Markham LW, Spicer RL, Khoury PR, Wong BL, Mathews KD, Cripe LH. Steroid therapy and cardiac function in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2005;26:768-771.
9. Jefferies J.L., Eidem W.B., Belmont W.J., Craigen W.J., Ware M.S., Fernbach D.S., et al. Genetic predictors and remodeling of Dilated Cardiomyopathy in Muscular dystrophy. *Circulation* 2005;112:2799-2804. American Heart association. 7272 Greenville Avenue, Dallas.
10. Cohn RD, van Erp C, Habashi JP, Soleimani AA, Klein EC, Lisi MT, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med* 2007;13:204-210.
11. Matsuhisa S, Otani H, Okazaki T, Yamashita K, Akita Y, Sato D, et al. N-acetylcysteine abolishes the protective effect of losartan against left ventricular remodeling in cardiomyopathy hamster. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:1999-2008.
12. Spurney CF, Sali A, Gueron AD, Lantorno M, Yu Q, Gordish-Dressman H. et al. Losartan decreased cardiac muscle fibrosis and improves cardiac function in dystrophin-deficient mdx mice. *J cardiovasc Pharmacol Ther* 2011;16:87-95.

13. Duboc D, Meune C, Leberours G, Devaux J, Vaksman G, Becane M. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenn muscular dystrophy. *J Am Coll cardiol.*2005;45(6):855-857.
14. Jill A. Rafael-Fortney, Neeraj S. ChimANJI, Kevin E. Schill, Christopher D. Martin, Jason D. Murray, Ranjit Ganguly, Jenna E. Stangland, Tam Tran, Ying Xu, Benjamin D. Canan, Tessily A. Mays, Dawn A. Delfin, Paul M.L. Janssen, Subha V. Raman. Early Treatment With Lisinopril and Spironolactone Preserves Cardiac and Skeletal Muscle in Duchenn Muscular Dystrophy Mice. *Circulation*:2011;124:582-588.
15. Ballas SK, Files B, Luchtman-Jones L, Benjamin L, Swerdlow P, Hilliard L, et al. Safety of purified poloxamer 188 in sickle cell disease: phase I study of a non-ionic surfactant in the management of acute chest syndrome. *Hemoglobin* 2004;28:85-102.
16. Yasuda S, Townsend D, Michele DE, Favre EG, Day SM, Metzger JM. Dystrophic heart failure blocked by membrane sealant poloxamer. *Nature* 2005;436:1025-1029.
17. Townsend D, Turner I, Yasuda S, Martindale J, Davis J, Shillingford M, et al. Chronic administration of membrane sealant prevent severe cardiac injury and ventricular dilatation in dystrophic dogs. *J Clin invest* 2010;120:1140-1150.
18. Buyse GM, van der Mieren G, Erb M, D Hooge J, Herijgers P, Verbeken E, et al. Long-term placebo-controlled study of SNT-MC17/idebenon in the dystrophin deficient mdx mouse: cardiac protection and improved exercise performance. *Eur heart J* 2009;30:116-124.
19. Yue Y, Li Z, Harper SQ, Davisson RL, Chamberlain JS, Duan D. Microdystrophin gene therapy of cardiomyopathy restores dystrophin-glycoprotein complex and improves sarcolemma integrity in the mdx mouse heart. *Circulation* 2003;108:1626-1632.
20. Gregorevic P, Allen JM, Minami E, Blankinship MJ, Haraguchi M, Meuse L, et al. rAAV6-microdystrophin preserves muscle function and extends lifespan in severely dystrophic mice. *Nat Med* 2006;12:787-789.
21. Townsend D, Blankinship MJ, Allen MJ, Gregorevic P, Chamberlain JS, Metzger JM. Systemic administration of micro-dystrophin restores cardiac geometry and dobutamine-induced cardiac pump failure. *Mol ther.* 2007;15:1086-1092.
22. Bostick B, Yue Y, Long C, Marschalk N, Fine DM, Chen J, Duan D. Cardiac expression of a mini-dystrophin that normalizes skeletal muscle force only partially restores heart function in aged mdx mice. *Mol Ther* 2009;17:253-261.
23. Mendel JR, Rodino-Klapac LR, Malik V. Molecular therapeutic strategies targeting Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol* 2010;25:1145-1148.
24. Farini A, Razini P, Erratico S, Torrente Y, Meregalli M. Cell based therapy for Duchenne muscular dystrophy. *J Cell Physiol* 2009;221:526-534.

25. Torrente Y, Belicchi M, Marchesi C, Dantona G, Cogiamanian F, Pisati F, et al. Autologous transplantation of muscle-derived CD 133+ stem cells in Duchenn muscle patients. *Cell Transplant* 2007;16:563-577.
26. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-676.
27. Gneocchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res* 2008;103:1204-1219.
28. Alter J, Lou F, Rabinoeitz A, Yin H, Rosenfeld J, Wilton SD, et al. Systemic delivery of morpholino oligonucleotide restores dystrophin expression bodywide and improves dystrophic pathology. *Nat Med* 2006;12:175-177.
29. Jearawiriyapairans N, Moulton HM, Sazani P, Kole R, Willis MS. Long-term improvement in mdx cardiomyopathy after therapy with peptide-conjugated morpholino oligomers. *Cardiovasc Res* 2010;85:444-453.
30. Townsend D, Yasuda S, Li S, Chamberlain JS, Metzger JM. Emergent dilated cardiomyopathy caused by targeted repair of dystrophic skeletal muscle. *Mol Ther* 2008;16:832-835.
31. Mavrogeni S, Papavasiliou A, Spargias K, Constandoulakis P, Papadoupoulos G, Karanasios E, et al. Myocardial inflammation in Duchenn muscular dystrophy as a precipitating factor for heart failure: a prospective study. *BMC Neurol* 2010;10:33.
32. Xiong D, Lee GH, Badorff C, Dorner A, Lee S, Wolf P, et al. Dystrophin deficiency markedly increases enterovirus-induced cardiomyopathy: a genetic predisposition to viral heart disease. *Nat Med* 2002;8:872-877.
33. Cohn R, Durbeej M, Moore S, Prouty S, Campbell K. Prevention of cardiomyopathy in mouse models lacking the smooth muscle sarcoglycan-sarcospan complex. *J Clin Invest* 2001;107:R1-R7.
34. Rawat R, Cohen TV, Ampong B, Francia D, Pons A, Hoffman EP, Nagaraju K. Inflammasome UP/Regulation and Activation in Dyspherlin-Deficient Skeletal Muscle. *American Journal of Pathology*, 2010; DOI:10.2353/ajpath.2010.090058.
35. Christopher R.Heier, Jesse M.Damsker, Qing Yu, Blythe C.Dillingham, Tony Huynh, Jack H.Van der Meulen, Arpana Sali, Brittany K.Miller, Aditi Phadke, Luana Scheffer, James Quinn, Kathleen Tatem, Sarah Jordan, Sherry Dadgar, Olga C. Rodriguez, Chris Albanese, Michael Calhoun, Heather Gordish-Dressman, Jyoti K. Jaiswal, Edward M. Connor, John M. McCall, Eric P. Hoffman, Erica K. M. Reeves, Kanneboyina Nagaraju. VBP15, a novel anti-inflammatory and membrane-stabilizer, improves muscular dystrophy without side effects. *EMBO Molecular Medicine*, 2013; DOI:10.1002/emmm.201302612.
36. J. von Maltzahn, J. M. renaud, G.Parise, M. A. Rudnicki. Wnt7a treatment ameliorates muscular dystrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012; DOI 10.1073/pnas,1215765109.

37. Xu R, DeVries S, Camboni M, Martin Pt. Overexpression of Glag2 reduces dystrophic pathology in the skeletal muscles of alpha sarcoglycan-deficient mice. *Am J Pathol*, 2009; 174:2645-2657.
38. J. Yamanchi, A. Kumar, L. Duarte, T. Mehuron, M.Girgenrath. Triggering Regeneration and Tackling Apoptosis. A Combinatorial Approach to Treating MDC1A. *Human Molecular Genetics*,2013; DOI:10.1093/hmg/ddt280.
39. Quiat D, Olson EN. MicroRNAs in cardiovascular disease: From pathogenesis to prevention and treatment. *J Clin Invest*. 2013; 123:11-18.
40. Nana-Sinkan SP, Croce CM. Clinical applications for microRNAs in cancer. *Clin Pharmacol Ther*.2013; 93:98-104.
41. Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EL, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Patel K, van der Meer AJ, Patick AK, Chen A, Zhou Y, Persson R, King BD, Kauppien S, Levin AA, Hodges MR. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N.Engl J Med*.2013; 368:1685-1694.
42. Golwala HB, Thadani U, Liang L, Stavrakis S, Butler C, Yancy CW, Bhat DL, Hernandez AF, Fonarow GC. Use of Hydralazine-Isosorbide Dinitrate Combination in African American and Other Race/Ethnic Group Patients With Heart Failure and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*.2013;2:e000214.
43. Velhaert D, Richards K, Rafael-Fortney JA, Raman SV. Cardiac involvement in patients with muscular dystrophies. Magnetic resonance imaging phenotype and genotypic consideration. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4:67-76.
44. Allen HD, Thrush PT, Hoffman TM, Flanigan KM, Mendell JR. Cardiac management in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am*.2012;23:855-868.
45. Fang H, Lai NC, Gao MH, Miyanochara A, Roth DM, Tang T, Hammond HK. Comparison of adeno-associated virus serotypes and delivery methods for cardiac gene transfer. *Hum Gene Ther Methods*. 2012;23:234-241.
46. Louise R. Rodino-Klapac. MicroRNA Based Treatment of Cardiomyopathy: Not all Dystrophies are Created Equal. Center for Gene Therapy, The Research Institute at Nationwide Children Hospital, Room. *J Am Heart* 2013; 2:e000384.
47. Bushby KMD. Genetic and clinical correlations of Xp 21 muscular dystrophy. *J Inher Dis* 1992;15(4):551-64.
48. Duchenne GBA. Recherches sur la paralysie musculaire pseudohypertrophique ou paralysie myosclerosique. *Archives generales Medecine* 1968;11:5-25, 179-209, 305-21, 421-43, 552-88.
49. Simonds AK, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenn muscular dystrophy. *Thorax* 1998;53:94-52.

50. Grain L, Cortina-Borja M, Forfar C, et al. Cardiac abnormalities and skeletal weakness in carriers of Duchenn and Becker muscular dystrophies and controls. *Neuromuscul Disord* 2001;11:186-91.
51. Hattori N, Kaido M, Nishikagi T, et al. Undetectable dystrophin can still result in a relatively benign phenotype of dystrophinopathy. *Neuromuscul Disord* 1999;9:220-36.
52. Steinert H.: Myopathologische Beitrage.I. uber das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der myotoniker. *Dtsch.Z.Nervenheilkd.*1909;37:58104.
53. Griffith T.W.: On myotonia. *Q.J. med.* 1911;5:229248.
54. Evans W.: The heart in myotonia atrophica. *Br. Heart J.* 1994;4:4147.
55. Cooper TA. A reversal of misfortune for myotonic dystrophy? *N Engl J Med.* 2006;355:1825-1827.
56. Ranum LP, Cooper TA. RNA-mediated neuromuscular disorders. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:259-277.
57. Bione S, Maestrini E, Rivella S, Mancini M, Regis S, Romeo G, et al. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1994;8:323-7.
58. Manilal S, Sewry CA, Pereboeva, Man N, Gobbi P, Hawkes S, et al. Distribution of emerin and lamins in the heart and implication for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 1999;8:353-9.
59. Bengtsson L, Wilson KL. Multiple and surprising new functions for emerin, a nuclear membrane protein. *Curr Opin Cell Biol.* 2004;16:73-79.
60. Mounkes L, Kozlov S, Burke B, Stewart CL. The laminopathies: nuclear structure meets disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2003;13:223-230.
61. Gruenbaum Y, Margalit A, Goldman RD, Shumaker Dk, Wilson KL. The nuclear lamina comes of age. *Nat Rev mol Cell Biol.* 2005;6:21-31.
62. Muchir A, Bonne G, van der Kooi AJ, van Meegen M, Baas F, Bolhuis PA, de Visser M, Schwartz K. Identification of mutations in the gene encoding lamin A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B) *Hum Mol Genet.* 2000;9:1453-1459.
63. Raman SV, Sparks EA, Baker PM, McCarthy B, Wooley CF. Mid-myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance in patients with lamin A/C cardiomyopathy: possible substrate for diastolic dysfunction. *J Cardiovasc Magn reson.*2007;9:907-913.
64. Laval SH, Bushby KM. Limb-Girdle muscular dystrophies-from genetic to molecular pathology. *Neuropathol appl Neurobiol* 2004;30:91-105.

65. Lunt PW. 44th ENMC International Workshop: Facioscapulohumeral muscular Dystrophy: Molecular Dystrophy: Molecular studies 19-21 July 1996, Naarden, The Netherlands, *Neurmuscul Disord* 1998;8:126-30.
66. Tennyson CN, Klamut HJ, Worton RG. The human dystrophin gene requires 16 hours to be transcribed and is contranscriptionally spliced. *Nat Genet* 1995;9:184-90.
67. Goldberg LR, Hausmanova-Petrusewicz I, Fidzianska A, Duggan DJ, Steinberg LS, Hoffman EP. A dystrophin misense mutation showing persistence of dystrophin-association proteins yet a severe phenotype. *Ann Neurol* 1998;44(6):971-6.
68. Keckarević M, Savić D, Čuljković B, Zamurović N, i sar.: Duchenn i Becker mišićna distrofija: analiza korelacije fenotip-genotip kod 28 bolesnika. *Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu Medicinskog fakulteta univerziteta, Beograd* 2002;130-5-6p.154-158.
69. Cooper DN, Krawczak M, Antonarikis SE. The nature and mechanisms of human gene mutation. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valee D (eds). *The metabolic and Molecular Bases of Inherited disease* ed. McGraw-Hill, New York 1995, 258-91.
70. Kunihiro Y, Ikeda SI, Nakamura, Kagoshima M, et al. Molecular analysis of the Duchenne muscular dystrophy gene in patients with Becker muscular dystrophy presenting with dilated cardiomyopathy. *Muscle Nerve*, 1993;16:1161-1166. Department of Medicine, Neurology, Shinshu University school of Medicine, Asahi, Masumoto, Japan.
71. Hagenbuch SC, Gotliebson WM, Wansapura J, Mazur W, Fleck R, Benson DW, Hor KN. Detection of progressive cardiac dysfunction by serial evaluation of circumferential strain in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol*.2010;105:1451-1455.
72. American Academy of Pediatrics. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2005;116:1569-73.
73. Mori K, Hayabuchi Y, Inoue M, Suzuki M, Nakagawa R, et al. Myocardial strain imaging for early detection of cardiac involvement in patients with Duchenne progressive muscular dystrophy. *Echocardiography* 2007;24:598-608.
74. Ogata H, Nakatani S, Ishikawa Y, Negishi A, Kobayashi M, Minami R. Myocardial strain changes in Duchenne muscular dystrophy without overt cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007;115:190-195.
75. Martens L, Ganame J, Claus P, Goemans N, Thijs D, Eyskens B, et al. Early regional myocardial dysfunction in young patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1049-1054.
76. Ashford MW, Jr, Liu W, Lin SJ, Abraszewski P, Caruthers SD, Connolly AM, Yu X, Wickline SA. Occult cardiac contractile dysfunction in dystrophin-deficient children revealed by cardiac magnetic resonance strain imaging. *Circulation*. 2005;112:2462-2467.

77. Strutz F. And Neilson EG.: New insights into mechanisms of fibrosis in immune renal injuri.springer Semin. Immunopathol.2003;24,459-476.
78. Koehler DR, Downey GP, Swezey NB, Tanswell AK, Hu J,: Lung inflammation as a therapeutic target in cystic fibrosis. Am J. Respir. Cell Mol.Biol. 2004;31,377-381.
79. Straino S, Germani A, Di Cardok A, Porcelli D, De Mori R, Mangoni A, Napolitano M, Martelli F, Biglioli P, Capogrossi MC.: Enhanced arteriogenesis and wound repair in dystrophin deficient mdx mice. Circulation 2004;110,3341-3348.
80. Xu KY, Kuppusamy SP, Wang JQ, Li H, Cui H, Dawson TM, Huang PL, Burnett AL, Becker LC.: Nitric oxide protects cardiac sarcolemmal membrane enzyme function and ion active transport against ischemia-induced inactivation. J. Biol. Chem. 2003;278,41798-41803.
81. Spencer MJ, Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K, Tidball JG.: Helper (CD4+) and cytotoxic (CD8+) T cell promote the pathology of dystrophin-deficient muscle. Clin. Immunol. 2000;98,235-243.
82. Massion PB, Dessy C, Desjardins F, Pelat M, Havaux X, Belge C, Moulin P, Guiot Y, Feron O, Janssens S, ballingand JL.: Cardiomyocytes-restricted over expression of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) attenuates beta-adrenergic stimulation and reinforces vagal inhibition of cardiac contraction. Circulation 2004;110,2666-2672.
83. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands disord 2003;13.166-72.
84. Kaspar RW, Allen HD, Ray WC, Alvarez CE, Kissel JT, Pestronk A, et al. Analysis of dystrophin deletion mutations predicts age of cardiomyopathy onset in Becker muscular dystrophy. Circ Cardiovasc genet 2009;2:541-51.
85. Politano I, Nigro V, Nigro G, petretta VR, Passamano L, Papparella S, et al. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. JAMA 1996;275:1355-8.
86. Nolan MA, Jones OD, Pedersen RL, Johnston HM. Cardiac assessment in childhood carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. Neuromuscul Disord 2003;13:129-32.
87. Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, Majoor-Krakauer DF, Leschot NJ, et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in the Netherlands: a cohort study. Lancet 1999;353:2116-9.
88. Grain L, Cortina-Borja M, Forfar C, Hilton-Jones D, Hopkin J, Burch M. Cardiac abnormalities and skeletal muscle weakness in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies and controls. Neuromuscul disord 2001;11:186-91.
89. Wahby K, Meune C, Becane HM, Leforet P, Bassez G, Lazarus A, et al. Left dysfunction and cardiac arrhythmias are frequent in type 2 myotonic dystrophy: A case control study. Neuromuscul disord 2009;19:468-72.

90. Udd B, Meola G, Krahe R, Thornton C, Raunum LP, Bassez G, et al. 140th ENMC International Workshop: Myotonic Dystrophy DM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management. *Neuromuscul Disord* 2006;16:403-13.
91. Hiromasa et al.: Followup clinical electrophysiological studies in a patient with myotonic dystrophy. *Jpn J Med*. 1991;30(4):3602.
92. Bassez G, Lazarus A, Desguerre I, Varin J, Laforet P, Becane HM, et al. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type I. *Neurology* 2004;63:1939-41.
93. Philips MF, Harper PS. Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovasc Res* 1997;33:13-22.
94. Boriani G, Gallina M, Merlini L, Bonne G, Toniolo D, Amati S. et al. Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery Dreifuss muscular dystrophy. A long term longitudinal study. *Stroke* 2003;34:901-8.
95. Meune C, Van Berlo JH, Anselma F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006;354:209-10.
96. Trevisan CP, Pastorello E, Armani M, Angelini C, Nante G, Tomelleri G, et al.: Facioscapulohumeral muscular dystrophy and occurrence of heart arrhythmia. *European Neurology* 2006;56:1-5.
97. Bowles NE, Bowles KR, Towbin JA. The role „final common pathway“ hypothesis and inherited cardiovascular disease. The role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz*. 2000;25:168-175.
98. Vatta M, Stetson SJ, Perez-Verdia A, Entman ML, Noon GP, Torre-Amione G, Bowles NE, Towbin JA. Molecular remodeling of dystrophin in patients with end-stage cardiomyopathies and reversal in patients on assistance-device therapy. *Lancet*. 2002;359:936-941.
99. Costas JM, Nye DJ, Henley JB, Plochocki JH. Voluntary exercise induces structural remodeling in the hearts of dystrophin-deficient mice. *Muscle Nerve* 2010;42:881-885.
100. Jung C, Martins AS, Niggli E, Shirokova N. Dystrophic cardiomyopathy: amplification of cellular damage by Ca⁺ signalling and reactive oxygen species-generating pathways. *Cardiovasc Res*. 2008;77:766-773.
101. Sander M, Chavoshan B, Harris SA, Iannaccone ST, Stull JT, Thomas GD, Victor RG. Functional muscle ischemia in neuronal nitric synthase-deficient skeletal muscle of children with Duchenne muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:13818-13823.

102. Wheeler MT, Allikain MJ, Heydemann A, Hadhazy M, Zarnegar S, McNally EM. Smooth muscle cell-extrinsic vascular spasm arises from cardiomyocyte degeneration in sarcoglycan-deficient cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2004;113:668-675.
103. Hainsey TA, Senapati S, Kuhn DE, Rafael JA. Cardiomyopathic features associated with muscular dystrophy are independent of dystrophin absence in cardiovascular. *Neuromuscul Disord*. 2003;13:294-302.
104. Badorff C, Knowlton KU. Dystrophin disruption in enterovirus-induced myocarditis and dilated cardiomyopathy: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol*. 2004;193:121-126.
105. Smith GC, Kinali M, Prasad SK, Bonne G, Muntoni F, Pennell DJ, Nihoyannopoulos P. Primary myocardial dysfunction in autosomal dominant EDMD. A tissue doppler and cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiol Magn Reson*. 2006;8:723-730.
106. Gardin JM, Adams DB, Douglas PS, Feigenbaum H, Forst DH, Fraser AG, et al. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J Am Soc Echocardiography* 2002;15(3):275-90.
107. Eagle M, Baudouin SV, Chadler C, Giddings DR, Bullock K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Nuromuscul Disord* 2002;12:926-9.
108. Danialou G, Comtois AS, Dudley R, et al. Dystrophin deficient cardiomyocytes are abnormally vulnerable to mechanical stress-induced contractile failure and injury. *Faseb J* 2001;15:1665-7.
109. Lanza GA, Dello Rosso A, Giglio V, De Luca L, Messano I, Santini C, et al. Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: relationship to myocardial and respiratory function. *Am Heart J* 2001;141:808-812.
110. Ishikawa Y, Bach JR. Cardiovascular considerations in the management of Neuro-muscular disease. *Seminars in Neurology* 1995;15:93-108.
111. Nolan MA, Jones OD, Pedersen RL, Johnston HM. Cardiac assessment in childhood carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2003;13:129-32.
112. Melacini P, Fanin M, Danieli GA, Villanova C, Martinello F, Miorin m, et al.: Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Beckers muscular dystrophy. *Circulation* 1996;94:3168-75.
113. Church SC. et al.: The heart in myotonia atrophica. *Arch. Intern. Med*. 1967,119:176181.

114. Vitaso MT. et al.: Ambulatory electrocardiographic recording in mild or moderate myotonic dystrophy and myotonia congenita (Thomsens disease). *J.Neurol Sci.* 1983;62:181-190.
115. Babuty D, Fauchier L, Tena-Carbi D, Poret P, Leche J, Raynaud M, Fauchier JP, Cosnay P. Is it possible to identify infrahisian cardiac conduction abnormalities in myotonic dystrophy by non-invasive methods? *Heart.* 1999;82:634-637.
116. van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, et al.: Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol* 2005;83:79-83.
117. Sakata K, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Terai H, Fujino N, et al.: High incidence of sudden cardiac death with conduction disturbances and atrial cardiomyopathy caused by a nonsense mutation in the STA gene. *Circulation* 2005;111:3352-8.
118. Melacini P, Fanin M, Duggan DJ, Freda MP, Berardinelli A, Danieli GA, et al. Heart involvement in muscular dystrophies due to sarcoglycan gene mutations. *Muscle Nerve* 1999;22:473-9.
119. Fanin M, Melacini P, Boitoc C, Pegoraro E, Angelini C. LGMD2E patients risk developing dilated cardiomyopathy: *neuromuscul Disord* 2003;13:303-9.
120. Wahbi K, Meune C, Hamouda H, Stojkovic T, Laforet P, Becane HM, et al. Cardiac assessment of limb-girdle muscular dystrophy 21 patients : an echography. Holter ECG and magnetic resonance imaging study. *Neuromuscul Disord* 2008;18:650-5.
121. Stevenson WG, Perloff JK, Weiss JN, Anderson TL.: Facioscapulothoracic muscular dystrophy: evidence for selective, genetic electrophysiologic cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:292-9.
122. Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, de Kermadec M, Weiss YA.:Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy:prevalence,significance and prognosis. *Neuromuscul disord.*1993;3,201-206.
123. Corrado G, Lissoni A, Beretta s, Terenghi L, Tadeo G, Foglia-Manzilli G, et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2002;89:838-841.
124. Kirchmann C, Kececioglu D, Korinthenberg R, Dittrich S. Echocardiographic and electrocardiographic findings of cardiomyopathy in Duchenn and Becker muscular dystrophies. *Pediatr Cardiol* 2005;26:66-72.
125. Bohler RC, Mohyuddin T, Finkelhor RS, Jacobs IB. Contribution of Doppler tissue imaging and myocardial performance index to assessment of left ventricular function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiog* 2005;18:666-673.

126. Giatriakos N, Kinali M, Stephens d, Dawson D, Muntoni F, Nihoyannopulos P. Cardiac tissue velocities and strain rate in the early detection of myocardial dysfunction of asymptomatic boys with Duchenne muscular dystrophy: relationship to clinical outcome *heart* 2006;92:840-842.
127. Markham LW, Michelfelder EC, Border WL, Khoury PR, Spicer RL, Wong BL, et al. Abnormalities of diastolic function precede dilated cardiomyopathy associated with Duchenne muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:865-871.
128. Feng J, Yan JY, Buzin CH, Sommer SS, Towbin JA. Comprehensive mutation scanning of the dystrophin gene in patients with nonsyndromic X-linked dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1120-1124.
129. Melacini P, et al.: The natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy: an eight year follow up in 17 patients. *Clin Cardiol.* 1988,11:231-238.
130. Bhakta D, Lowe MR, Groh WJ. Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I. *Am Heart J* 2004;147:224-7.
131. Poppe M, Bourke J, Eagle M, Frosk P, Wrogeman K, Greensberg C et al.: Cardiac and respiratory failure in limb-girdle muscular dystrophy 2l. *Ann Neurol* 2004;56:738-41.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Енсер Регић

број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Процена срчане функције код пацијената са мишићном дистрофијом
неинвазивним дијагностичким методама

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

Енсер Регић

У Косовској Митровици, _____

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Енсер Регић

Број индекса _____

Студијски програм _____

Наслов рада Процена срчане функције код пацијената са мишићном
дистрофијом неинвазивним дијагностичким методама

Ментор доц др Драгиша Рашић

Потписани/а _____

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.

Потпис докторанда

Енсер Регић

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Процена срчане функције код пацијената са мишићном дистрофијом неинвазивним дијагностичким методама

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

Енсер Релић

У Косовској Митровици, _____

1. Ауторство - Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора

или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прераде. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.