

# Odnos između dijabetičke retinopatije, mikroalbuminurije i asimptomatske disfunkcije lijeve srčane klijetke u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1

---

**Bučan, Kajo**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2008**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:547005>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-15**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





## Središnja medicinska knjižnica

**Bučan, Kajo (2008) *Odnos između dijabetičke retinopatije, mikroalbuminurije i asimptomatske disfunkcije lijeve srčane klijetke u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 [The relationship between diabetic retinopathy, microalbuminuria and asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus].* Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/558>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Kajo Bućan**

**Odnos između dijabetičke  
retinopatije, mikroalbuminurije i  
asimptomatske disfunkcije lijeve  
srčane klijetke u bolesnika sa  
šećernom bolešću tipa 1**

**DISERTACIJA**



Zagreb, 2008.  
SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Kajo Bućan**

**Odnos između dijabetičke  
retinopatije, mikroalbuminurije i  
asimptomatske disfunkcije lijeve  
srčane klijetke u bolesnika sa  
šećernom bolešću tipa 1**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2008.**

Rad je izrađen na Klinici za očne bolesti i Klinici za unutarnje bolesti  
Kliničkog bolničkog centra Split - lokaliteti Firule i Križine.

VODITELJ RADA: Prof. dr. sc. Lovro Bojić, dr. med.

Najusrdnije se zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Lovri Bojiću,  
koji mi je svojim znanjem, iskustvom i potporom omogućio izradu ove  
disertacije.

Osobitu zahvalnost dugujem i kolegama doc. dr. sc. Damiru Fabijaniću,  
internisti-kardiologu i doc. dr. sc. Veselinu Škrabiću, pedijatru-endokrinologu,  
na udjelu u izradi disertacije, stručnim naputcima i prijedlozima pri izradi rada.

Posebna i velika hvala gđi. Vesni Čapkun, dipl. ing., na savjetima i  
pomoći pri statističkoj obradi podataka.

Hvala svima koji su na bilo koji način pomogli pri izradi ove  
disertacije.

Hvala Diana tebi i djeci na potpori, strpljenju i razumijevanju tijekom  
realizacije ove disertacije.

Hvala Stvoritelju i mojim roditeljima na životu, ljubavi i talentu.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD I SVRHA RADA</b>	<b>1</b>
1.1. Definicija šećerne bolesti	2
1.1.2. Povijest	2
1.1.3. Epidemiologija	3
1.1.4. Klasifikacija	4
1.2. Šećerna bolest tipa 1	5
1.2.1. Etiologija i patogeneza	6
1.2.2. Čimbenici rizika	7
1.2.3. Klinička slika	11
1.2.4. Dijagnoza	13
1.2.5. Liječenje	14
1.2.6. Komplikacije	14
1.3. <i>Dijabetička retinopatija</i>	15
1.3.1. Epidemiologija i čimbenici rizika	15
1.3.2. Patogeneza	19

1.3.3. Klinička slika	21
1.3.4. Dijagnoza	25
1.3.5. Liječenje	27
1.4. Mikroalbuminurija i dijabetička nefropatija	28
1.4.1. Epidemiologija i čimbenici rizika	29
1.4.2. Klinička slika	31
1.4.3. Dijagnoza	33
1.4.4. Prevencija i liječenje	35
1.5. Asimptomatska disfunkcija lijeve srčane klijetke i dijabetička kardiomiopatija	37
1.5.1. Povijest	38
1.5.2. Epidemiologija	38
1.5.3. Patogeneza i patohistologija	39
1.5.4. Čimbenici rizika	41
1.5.5. Klinička slika	42
1.5.6. Dijagnoza	44



1.5.7. Liječenje	46
<b>2. HIPOTEZA</b>	<b>48</b>
<b>3. CILJ ISPITIVANJA</b>	<b>50</b>
<b>4. ISPITANICI I METODE</b>	<b>52</b>
<b>5. REZULTATI</b>	<b>63</b>
<b>6. RASPRAVA</b>	<b>91</b>
<b>7. ZAKLJUČAK</b>	<b>111</b>
<b>8. SAŽETAK</b>	<b>115</b>
<b>9. SUMMARY</b>	<b>118</b>
<b>10. LITERATURA</b>	<b>121</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS</b>	<b>158</b>

## POPIS KRATICA:

ADLK – asimptomatska disfunkcija lijeve klijetke

A val - maksimalna brzina kasne (atrijske) faze punjenja lijeve klijetke

DTE - vrijeme deceleracije E vala

E val - maksimalna brzina rane faze punjenja lijeve klijetke

EF - ejekcijska frakcija

IVRT - vrijeme od zatvaranja aortne do otvaranja mitralne valvule ili faza izovolumne relaksacije

IVSd - debljina interventrikularnog septuma u dijastoli

LA - promjer lijeve pretklijetke u visini aortalne valvule

LVIDd - promjer lijeve klijetke na kraju dijastole

LVIDs - promjer lijeve klijetke na kraju sistole

LVPWd - debljina stražnje stijenke lijeve klijetke u dijastoli

ŠB – šećerna bolest

ŠBT1 – šećerna bolest tipa 1

# 1. UVOD I SVRHA RADA

## 1.1. DEFINICIJA ŠEĆERNE BOLESTI

Šećerna bolest (ŠB) ili dijabetes melitus obuhvaća grupu metaboličkih bolesti karakteriziranih hiperglikemijom, koja je posljedica poremećaja stvaranja, lučenja i/ili djelovanja inzulina. Kronična hiperglikemija je povezana s dugoročnim komplikacijama, a to su organska oštećenja i disfunkcije različitih organa, posebno očiju, bubrega, živaca, srca i krvnih žila (1).

ŠB je najčešća metabolička i jedna od najčešćih endokrinih bolesti, tako da je mnogi zovu bolešću civilizacije (2).

### 1.1.2. POVIJEST

ŠB spominje Aretej iz Kapadokije (81-138 g.n.e.), ali je opisana mnogo ranije u starom Egiptu, u Ebersovom papirusu oko 1500. g. prije nove ere. U Indiji, Sushruta i Charaka (1000 g.p.n.e.), prepoznaju i opisuju dva tipa ŠB, dok je osnovne simptome bolesti (poliurija, polidipsija, polifagija i gubitak težine) opisao Celsus (30 g.p.n.e.-50 g.n.e.) (6).

Bantig i Best u Torontu otkrili su (1921. g.) hormon koji se stvara u beta stanicama Langerhansovih otočića – *inzulin*, te je 11. siječnja 1922.

godine prvi bolesnik od ŠB primio inzulin, pri čemu dolazi do dramatičnog obrata u liječenju i produljenja životnog vijeka dijabetičkih bolesnika, ali i do izraženijih manifestacija kasnih dijabetičkih komplikacija s angiopatijom kao zajedničkim nazivnikom.

Koncem 1963. g. uspijeva i sinteza molekule inzulina (7).

### 1.1.3. EPIDEMIOLOGIJA

Više od 135 milijuna ljudi u svijetu boluje od ŠB. Većina oboljelih (80-85%) ima ŠB tipa 2, dok šećernu bolest tipa 1 (ŠBT1) ima 10-15% oboljelih (8). Prema procjenama Međunarodne dijabetičke udruge (IDF; International Diabetes Federation) učestalost ŠB 2003. g. u svijetu je iznosila 5,1%, a u Europi 7,8%. Postoje velike razlike između i unutar pojedinih zemalja i svjetskih populacija. ŠB gotovo da nije prisutna u Togu, u Africi, dok joj je izrazito visoka učestalost, od oko 50%, u Pima Indijanaca (9).

Najniža je incidencija pojave ŠBT1 u Zunyi, regiji u Kini, samo 0,1 na 100000 osoba godišnje i u Meksiku, gdje iznosi 0,6 na 100000 osoba godišnje u populaciji dobne skupine 0 - 14 godina, a najviša je u Finskoj, od čak 36 na 100000 u osoba iste dobne skupine. Najniža incidencija u Europi je u Makedoniji i iznosi 3,2, dok u Hrvatskoj iznosi 8 oboljelih na 100 000 osoba godišnje (10,11).

Prevalencija je ŠBT1 približno ista u oba spola, no incidencija pokazuje razliku između spolova s obzirom na godinu pojave bolesti. Incidencija raste s

godinama i pokazuje vrh između 11. i 14. godine života, s tim da se događa nešto ranije u žena nego u muškaraca (12).

Iz godine u godinu povećava se incidencija ŠBT1; razlozi su za takvo povećanje nejasni. Na osnovi različitih modela izračunato je da će 2010. godine incidencija ŠBT1 biti 40% veća u odnosu na 1997. godinu (13).

Relativna smrtnost bolesnika sa ŠBT1 smanjuje se što je veća životna dob u kojoj je ŠB dijagnosticirana, a povećava se duljim trajanjem bolesti s najvećim brojem smrtnosti između 15. i 25. godine trajanja bolesti (14).

#### 1.1.4. KLASIFIKACIJA

Shemu klasifikacije preporučila je National Diabetes Data Group (NDDG) 1979. g. i usvojila ju je Svjetska zdravstvena organizacija (WHO-World Health Organisation). Danas se u većini zemalja prihvaća etiološka klasifikacija American Diabetes Association iz 1997.g., koja obuhvaća slijedeće skupine bolesti:

- šećerna bolest tipa 1;
  - ✓ autoimuni oblik
  - ✓ idiopatski oblik
- šećerna bolest tipa 2;
- drugi specifični tipovi bolesti:

- genetski defekti funkcije  $\beta$ -stanica
- genetski defekti djelovanja inzulina
- bolesti egzokrine gušterače
- endokrinopatije
- šećerna bolest inducirana lijekovima ili kemijskim spojevima
- šećerna bolest u sklopu infektivnih bolesti
- nepoznati oblici imunosno posredovane šećerne bolesti
- drugi genetski sindromi ponekad udruženi sa šećernom bolesti
- gestacijski oblik šećerne bolesti (3).

## **1.2. ŠEĆERNA BOLEST TIP 1**

ŠBT1 (prethodno opisivana kao inzulinska ili juvenilna ŠB) složena je, poligenska, kronična, autoimunska bolest karakterizirana selektivnim uništavanjem  $\beta$ -stanica otočića gušterače (4).

Početak bolesti obično se događa u djetinjstvu ili adolescenciji, no može se dogoditi u bilo kojem životnom razdoblju (čak u 8. ili 9. desetljeću života); godišnja je incidencija u SAD na 100000 osoba mlađih od 19 godina 18,2 nasuprot incidenciji od 9,2 u onih iznad 19. godine života (15).

Smatra se da 5 do 30% odraslih pacijenata s početnom dijagnozom ŠB tipa 2 ima prikrivenu, autoimunosnu ŠBT1 (engl. *latent autoimmune diabetes of adults*, LADA) (16).

Za ŠBT1 je karakteristično:

1. nedostatak inzulina i ovisnost o izvana unijetom inzulinu; 2. nastanak u mlađoj životnoj dobi (obično prije 30. godine života); 3. sklonost ketozi i mogućnost prolazne remisije bolesti; 4. genetska primljivost i povezanost s rizičnim genima, posebno HLA regije; 5. nazočnost izvjesnih protutijela.

#### 1.2.1. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

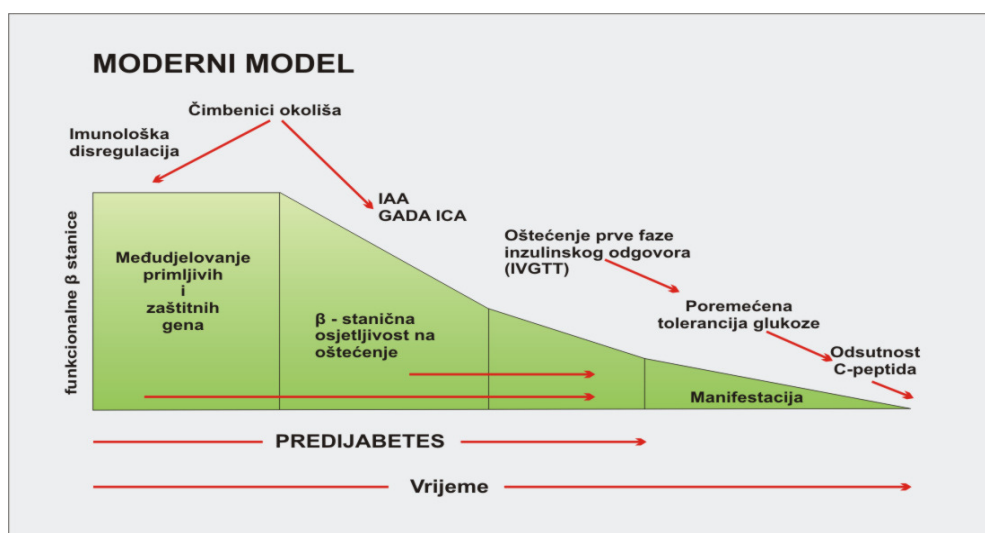
Široki spektar podataka o početku bolesti sugerira da je podrijetlo bolesti multifaktorijalno. Po tradicionalnom modelu smatra se da je primljivost za nastanak ŠB nasljedna, a hoće li bolest stvarno nastupiti ovisi i o ulozi čimbenika okoline (4).

Moderni model nastanka ŠBT1 uključuje genetsku predispoziciju za bolest i čimbenike okoline (koji su vjerojatno “okidači” u genetski primljivih osoba) (Slika 1).

S aktiviranjem imunskih mehanizama specifično usmjerenih protiv  $\beta$ -stanica otočića gušterače dolazi do progresivnog uništenja  $\beta$ -stanica i posljedičnog razvoja ŠBT1.

Pojavi ŠBT1 prethodi dugotrajni, prikriveni proces samorazaranja  $\beta$ -stanica, tzv. predijabetes.

Važnu ulogu u razvoju ŠBT1 imaju T-stanice i povećana proizvodnja citokina koji uzrokuju apoptozu, a vjerojatni mehanizam uništavanja  $\beta$ -stanica jest citotoksičnost pokrenuta limfocitima CD8+. Nakon uništenja 70 do 90%  $\beta$ -stanica dolazi do simptoma ŠBT1(17). Tijekom perioda bolesti buduće bolesnike je moguće prepoznati po nazočnosti genetskih značajki, imunskih značajki i metaboličkih značajki.



Slika 1. Moderni model nastanka ŠBT1. ( IAA - protutijela na endogeni inzulin; GADA - protutijela na membranski protein  $\beta$ -stanica; ICA - protutijela



na antigen citoplazme stanica Langerhansovih otočića; IVGTT – intravenski test tolerancije glukoze).

### 1.2.2. ČIMBENICI RIZIKA

#### A/ GENETSKI ČIMBENICI

Populacijske, obiteljske i blizanačke studije navode na zaključak po kojemu je većina oboljelih (vjerojatno svi) genetski primljiva za nastanak bolesti. Glavno mjesto primljivosti nalazi se u blizini centromere šestog kromosoma, u regiji koja kodira glavni sustav antigena tkivne podudarnosti (engl. *human leukocyte antigen complex*, HLA).

Najznačajniji su geni HLA skupine II koji pridonose oko 44% primljivosti za ŠBT1. Kako HLA antigeni skupine II sudjeluju u predočavanju antigena limfocitima T, što može biti važno u autoimunskim bolestima, logična je i njihova uloga u nastanku ŠBT1. Regija HLA razreda II ima tri podskupine (DQ, DP i DR), a njihovi proteinski produkti prisutni su na površini stanica koje predočavaju antigen. Utvrđeno je da alel DQA1 koji na 52-aminokiselinskom mjestu kodira arginin (tzv. Arg52-plus aleli) i DQB1 alel, koji na 57-aminokiselinskom mjestu ne kodira asparagin (tzv. Asp57-minus aleli), znatno povećavaju rizik pojave ŠBT1 te se smatraju primljivim genima. Nadalje, uočeno je da do 90% oboljelih od ŠBT1 imaju HLA-DR3 ili –DR4 ili DQB\*0201 ili \*0302 (tzv. ŠBT1 potencijalno primljivi lokus broj 1) (18). Osim primljivih, postoje i zaštitni aleli HLA. Tako dvadeset posto ljudi bijele rase u Europi i Americi ima zaštitni haplotip HLA-DR2 (DQB1\*0602),

dok je manje od 1% djece sa ŠBT1 pozitivno na taj genski biljeg. Stoga izgleda da je nastanak ŠBT1 uvjetovan poremećajem ravnoteže učinaka zaštitnih i primljivih gena.

Učestalost ŠBT1 je 15 puta veća u bliskih srodnika oboljelih, nego u općoj populaciji. Naime, učestalost ŠBT1 u bliskih srodnika bolesnika sa ŠB u dobi do 30 godina iznosi 6%, dok je učestalost u općoj populaciji oko 0,4% (17,18,19).

## B/ ČIMBENICI OKOLINE

Danas je prevladavajući stav da čimbenici okoline utječu na vjerojatnost pojave ŠBT1 u osoba genetski primljivih za razvoj bolesti. Smatralo se da je dob nastanka bolesti određena različitim genima, ali najnovije studije ističu ulogu čimbenika okoliša koji se mogu vezati uz dob (20). Spominju se prehrana za vrijeme ranog djetinjstva, razni kemijski spojevi (nitriti, nitrati, aloksan, streptozocin) i virusi (mumps, enterovirus, citomegalovirusi, reovirusi, Coxackie B<sub>4</sub> i rubella virus), koji mogu biti : 1. stres faktor koji doprinosi kliničkom prepoznavanju ŠBT1, a da nema nikakvu specifičnu ulogu ni u destrukciji β-stanica ni u indukciji imunosnog odgovora; 2. direktni uzrok destrukcije β stanica pankreasa; 3. uzrok indukcije imunih reakcija prema β stanicama pankreasa kroz ekspresiju HLA molekula s posljedičnom antigenom prezentacijom (21).

## C/ IMUNOSNI ČIMBENICI

Tijekom tzv. razdoblja predijabetesa mononuklearne stanice ulaze u otočiće  $\beta$ -stanica te potiču njihovo razaranje. Osim staničnih elemenata i humoralni dio imunskog sustava ima ulogu u nastanku ŠBT1, pa patohistološki nalazimo specifičnu upalu otočića gušterače – inzulinitis, sa značajnom infiltracijom mononuklearima (dominiraju CD8+ supresorski /citotoksični T limfociti, zajedno s T-pomoćničkim limfocitima-CD4 i određenim B limfocitima i makrofagima), imunim kompleksima i nakupinama komplementa (4,17,18). Dokazana su različita protutijela kao što su:

- protutijela protiv citoplazme  $\beta$ -stanica otočića gušterače ( ICAs - engl. islet cell antibodies) nazočna su u 70% bolesnika sa ŠBT1 nasuprot nazočnosti od 0,1-1% u općoj populaciji i mogu se dokazati 15 godina prije dijagnoze ŠBT1.
- inzulinska protutijela (IAAs - engl. inzulín autoantibodies) i autoprotutijela protiv dekarboksilaze glutamičke kiseline (anti - GAD65 protutijela). IAAs u kombinaciji s ICA u velikoj mjeri pretkazuju pojavu ŠBT1.
- tirozin-fosfataza protutijela (IA-2 i IA-2 $\beta$ ), protutijela protiv karboksipeptidaze, protutijela protiv prenosioca glukoze (GLUT-2), protutijela protiv proteina stjenke  $\beta$ -stanica - p69, protutijela protiv perforina, i druga.

Spomenuta protutijela se često pojavljuju u krvi novooboljelih te u osoba u fazi predijabetesa. Nejasno je jesu li protutijela nastala kao posljedica uništavanja  $\beta$ -stanica i izlaganja do tada nepoznatim antigenima ili su imala početnu ulogu u razaranju stanica (22,23,24).

### 1.2.3. KLINIČKA SLIKA

Destrukcija  $\beta$ -stanica gušterače počinje obično mjesecima i godinama prije pojave kliničkih znakova bolesti, tzv. razdoblje predijabetesa. Proces destrukcije otočića gušterače polagan je i klinička pojava ŠB se ne događa dok između 70-90%  $\beta$ -stanica ne biva uništeno, tako da je u ŠBT1 produkcija inzulina izrazito smanjena ili potpuno nedostaje i nerijetko počinje naglom pojavom kliničkih simptoma poliurije, polidipsije i polifagije. Glad, gubitak težine popraćen osjećajem iscrpljenosti i infekcijama česte su manifestacije u početku bolesti. Zbog jake hipoinzulinemije i hiperglukagonemije u bolesnika sa ŠBT1 u pravilu se razvija ketonemija i početak bolesti može biti klinički prepoznat kao razvijena ketoacidoza.

Kod nekih bolesnika poslije početnog liječenja slijedi razdoblje kompletne ili parcijalne remisije bolesti. Ta je remisija uzrokovana djelomičnim povratkom sekrecije endogenog inzulina, koja može trajati

nekoliko mjeseci ili godina, da bi se na kraju bolest vratila s posljedičnom trajnom potrebom za egzogenim inzulinom u terapiji.

U kroničnoj fazi bolesti dolazi do razvoja kasnih komplikacija, kojima je zajednički razvoj promjena na malim i velikim krvnim žilama, živcima i bazalnim membranama različitih tkiva (2,25).

ŠB izaziva generaliziranu mikroangiopatiju, a po AHA (American Heart Organisation) glavni je rizični čimbenik razvoja kardiovaskularne bolesti (26). Endotelna disfunkcija je temeljni čimbenik u etiologiji razvoja mikroangiopatije.

Endotel kontrolira tonus glatkog mišića stjenke krvnih žila stvarajući posrednike vazokonstrukcije (endotelin-ET i čimbenik aktivacije trombocita ili PAF - platelet-activating factor) i vazodilatacije (endotelni relaksirajući faktori - EDRF- endothelium-derived factors, dušikov oksid - NO, prostaciklin i hiperpolarizirajući endotelni faktor – EDHF - endothelium-derived hyperpolarizing factor). Dosad opisani mehanizmi endotelne disfunkcije uključuju oštećenje transdukcijskog signala vazodilatacije, oštećeno oslobađanje EDRF, pojačano razaranje EDRF, pojačano oslobađanje vazokonstriktivnih čimbenika iz endotela i smanjenu osjetljivost glatkog mišića krvnih žila prema EDRF (27).

Posljedice su tih poremećaja: a) povećano propuštanje makromolekula kroz stjenku krvne žile, b) patološka vazokonstrukcija ili vazodilatacija i c) povećanje protrombotske i/ili prokoagulantne aktivnosti.

Endotelno vaskularna disfunkcija najčešće zahvaća male krvne žile:

1. mrežnice oka, 2. glomerula bubrega (u početku karakteriziranu mikroalbuminurijom, za koju se smatra da je rani pretkazivač kardiovaskularne smrti) (28,29,30), 3. perifernih živaca i 4. sve komponente kardiovaskularnog sustava: male krvne žile, veće arterije i samo srce.

Mikroangiopatske promjene na srcu su iste kao i na drugim organima, pa takvi bolesnici u početku često prolaze kroz fazu asimptomatske disfunkcije lijeve srčane klijetke (ADLSK) (31,32).

Općenito je stajalište da je nazočnost endotelne disfunkcije u ŠBT1 posljedica metaboličkih promjena u samim stanicama i da znači visoki rizik nastanka mikroangiopatije i makroangiopatije, ali da ona sama nije dovoljna za nastanak i razvoj angiopatije. Vjerojatno drugi čimbenici (nasljedna osnova, čimbenici okoline) imaju ulogu u određivanju onih bolesnika koji će razviti agresivnu angiopatiju (33).

#### 1.2.4. DIJAGNOZA

Dijagnostički kriterij za ŠB su izmijenjeni u odnosu na one koje su preporučili NDDG i WHO. Uz anamnestičke i kliničke podatke, za to su bitna tri osnovna kriterija:

1. simptomi ŠB uz slučajnu koncentraciju glukoze u najmanje 2 uzorka preko 12,2 mMol/l. Slučajni uzorak je definiran kao

uzorak u bilo koje doba dana bez obzira na vrijeme zadnjeg obroka; ili

2. glikemija na tašte (tj. poslije 8 satnog gladovanja) preko 7,0 mMol/l u venskoj plazmi; ili
3. glikemija preko 11,1 mmol/l u venskoj plazmi u 120 minuti nakon oralnog opterećenja sa 75 g glukoze u 250 ml vode (3).

#### 1.2.5. LIJEČENJE

U liječenju ŠB potrebno je: 1. bolesnika educirati da bi bio osposobljen za samokontrolu i samozaštitu, te ga upoznati s osnovnim dijetalnim propisima; 2. odstraniti kliničke simptome ŠB i uspostaviti normalnu biokemijsku i metaboličku ravnotežu u organizmu; 3. liječenjem treba ukloniti infekciju bilo koje lokalizacije; 4. liječenjem treba spriječiti ili odgoditi nastup komplikacija ŠB; 5. uspostaviti radnu sposobnost i uključiti bolesnike u normalan društveni život; kad se radi o oboljeloj djeci, treba im omogućiti normalan tjelesni i emocionalni razvoj.

U liječenju ŠBT1 kombinirano se primjenjuje nekoliko terapijskih postupaka: 1. liječenje dijetalnom prehranom; 2. liječenje tjelovježbom; 3. osposobljavanje svih bolesnika podukom za provođenje samokontrole; 4. liječenje inzulinom (24).

Osim klasičnog načina liječenja, inzulinsko liječenje može se primijeniti kao: 1. intenzivirana konvencionalna terapija inzulinom, 2. liječenje

primjenom otvorenih sustava (inzulinske pumpe) i 3. liječenje primjenom zatvorenih sustava (umjetna gušterača). U obzir dolaze i kirurške metode liječenja kao što su transplantacija gušterače i transplantacija Langerhansovih otočića (34).

#### 1.2.6. KOMPLIKACIJE

Kronične komplikacije ŠBT1 dijele se u dvije podskupine :

- a ) makroangiopatske i
- b ) mikroangiopatske promjene.

Makroangiopatija zahvaća krvne žile srca, mozga i okrajina.

Mikroangiopatija zahvaća male krvne žile svih organa, ali najprije i najčešće male krvne žile mrežnice, živaca, glomerula bubrega i srca (35).

### **1.3. DIJABETIČKA RETINOPATIJA**

Dijabetička retinopatija je visoko specifična vaskularna komplikacija ŠB. Prije otkrića inzulina većina je bolesnika sa ŠB umirala prije nego bi se mogla razviti ozbiljna retinopatija kao uzrok sljepoće.

#### 1.3.1. EPIDEMIOLOGIJA I ČIMBENICI RIZIKA

Prevalencija dijabetičke retinopatije usko je povezana s trajanjem ŠB. Nakon 20 godina od početka ŠBT1 gotovo svi bolesnici imaju dijabetičku



retinopatiju. Dijabetički bolesnici imaju značajno povišeni rizik razvoja glaukoma, katarakte i optičke neuropatije, no najčešći uzrok sljepoće je dijabetička retinopatija. Rezultati WESDR studije (engl. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) pokazuju da 3,6% bolesnika sa ŠBT1 su slijepi, a dijabetička retinopatija uzrok je 86% slučajeva sljepoće (36,37).

Dijabetička retinopatija uzrok je 12% novih slučajeva (više od 10000 slijepih osoba) sljepoće godišnje i vodeći je uzrok sljepoće u radno aktivne populacije u SAD-u, između 20 i 64 godine života (38). U bolesnika sa ŠBT1 dijabetička retinopatija s oštećenjem vidne oštine nikada se ne događa prije puberteta i rijetko u prvih 3 do 5 godina trajanja bolesti. Progresija dijabetičke retinopatije nakon 14 godina od početka bolesti događa se u 86% slučajeva, regresija u 14% slučajeva, progresija prema proliferacijskoj retinopatiji u 37% slučajeva, a učestalost makularnog edema u 26% slučajeva (39,40).

Nekoliko epidemioloških studija o dijabetičkoj retinopatiji (WESDR, DCCT-Diabetes Control and Complications Trial, DRS-Diabetic Retinopathy Study, UKPDS-United Kingdom Prospective Diabetes Study) bavilo se čimbenicima rizika, pojavom i progresijom dijabetičke retinopatije i utvrđeno je da je trajanje ŠB najvažniji čimbenik rizika nazočnosti i težine dijabetičke retinopatije. Drugi čimbenici rizika uključuju:

vrstu ŠB, dob bolesnika u trenutku nastanka bolesti, lošu regulaciju ŠB, visoki arterijski tlak i hiperholesterolemiju, genetsku dispoziciju, bolest bubrega, spol bolesnika, graviditet, pušenje i rizične čimbenike samoga oka.

Duljim trajanjem ŠB, veće su šanse da se razvije dijabetička retinopatija i posljedično tome oštećenje vidne oštrine. U bolesnika sa ŠBT1, nakon 5 godina od početka bolesti približno 25% bolesnika ima dijabetičku retinopatiju, nakon 10 godina 60% bolesnika ima dijabetičku retinopatiju, a nakon 15 godina 80% oboljelih ima dijabetičku retinopatiju.

U WESDR incidencija oštećenja vida u ŠBT1 (tijekom 10 godina praćenja) bila je 9,4%, sljepoće 1,8%, progresije retinopatije 75%, makularnog edema 20,1% i progresije prema proliferacijskoj formi retinopatije 30%. Proliferacijska je dijabetička retinopatija češća u bolesnika sa ŠBT1, a neproliferacijska dijabetička retinopatija u bolesnika sa ŠB tipa 2 (41).

Dvije velike studije Kleina i Jacksona upućuju na zanemarivi rizik nastanka dijabetičke retinopatije prije puberteta, a prema tim istim studijama među adolescentima i mlađim odraslim osobama dijabetička retinopatija javlja se isključivo u slučajevima loše metaboličke kontrole ( 42,43 ).

Nakayoshi smatra da je razina glikemije na tašte i HbA<sub>1C</sub> u pozitivnoj korelaciji s težinom i progresijom dijabetičke retinopatije, dok Dorchy i njegovi suradnici nisu pronašli pozitivnu korelaciju između dijabetičke retinopatije i razine HbA<sub>1C</sub>, već usku povezanost između trajanja ŠBT1 i razine HbA<sub>1C</sub> (44,45).

Razvoj dijabetičke retinopatije je u pozitivnoj korelaciji s kliničkim znakovima dijabetičke nefropatije. U WESDR autori su pronašli istodobnu prevalenciju retinopatije u 23% i nefropatije u 22% slučajeva. Među oboljelima s dijabetičkom nefropatijom više od 90% bolesnika imalo je dijabetičku retinopatiju (46). Progresija dijabetičke retinopatije je usko povezana s lošom metaboličkom kontrolom bolesti i povišenim dijastoličkim tlakom (47). Studije povezanosti između povišenog sistoličkog tlaka i bilo kojeg oblika dijabetičke retinopatije dale su suprotne rezultate, ali je pronađena uska veza između povišenog sistoličkog i dijastoličkog tlaka s nalazom proliferacijske dijabetičke retinopatije (48).

Utvrđena je visoka povezanost proliferacijske dijabetičke retinopatije s povišenom razinom kolesterola, i to poglavito frakcije LDL, dok je razina HDL bila slična u bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i bez nje (49).

Od kada se zna da su genetski čimbenici važni u razvoju ŠB, pokušava se pronaći sličnu uzročno posljedičnu vezu za objašnjenje nastanka dijabetičke retinopatije. Dokazana je samo niska učestalost antigena HLA-B7 u bolesnika s dijabetičkom retinopatijom kod kojih je bolest nastupila prije 30. godine života (50).

Dijabetička retinopatija se gotovo podjednako javlja u oba spola sa značajnom razlikom češće pojave proliferacijske dijabetičke retinopatije u muškaraca nakon 10 godina trajanja bolesti. Zapažena je češća pojava dijabetičke retinopatije u muškaraca prije 45. godine života i u žena poslije 45.

godine života (48). Trudnoća pogoršava progresiju i neproliferacijske i proliferacijske dijabetičke retinopatije, a promjene često nestaju poslije poroda (51,52).

U WESDR utjecaj pušenja na nastanak i progresiju dijabetičke retinopatije ispitan je kod 2000 bolesnika i utvrđeno je da nema stroge povezanosti između pušenja i dijabetičke retinopatije. Međutim, utvrđeno je da je smrtnost onih koji puše 2,4 puta veća nego kod onih koji ne puše (53).

U svezi s lokalnim čimbenicima koji djeluju na razvoj ili progresiju dijabetičke retinopatije, dokazano je da viši intraokularni tlak u djece s dijabetičkom retinopatijom djeluje zaštitno na razvoj dijabetičke retinopatije, kao i to da postoji negativna korelacija između visoke miopije i razvoja proliferacijske dijabetičke retinopatije (54,55). Ablacija stražnjeg vitreusa i vitreoretinalna trakcija utječu na progresiju proliferacijske dijabetičke retinopatije (56).

### 1.3.2. PATOGENEZA

Eksperimentalni dokazi sugeriraju da je hiperglikemija “okidač” kaskadnih biokemijskih procesa koji vode do vaskularne disfunkcije i ranih strukturnih promjena žilne stjenke (57).

Endotelno-vaskularna disfunkcija je temeljni čimbenik u etiologiji razvoja različitih kliničkih komplikacija uključujući i dijabetičku retinopatiju i dijabetičku nefropatiju (58). Endotelna hipoksija je uzrok hiperpermeabiliteta

krvnih žila, čije posljedice su stvaranje retinalnog edema, hemoragije i formiranje tvrdih eksudata. Posljedica navedenih patoloških supstrata jest retinalna hipoksija i stvaranje mikroaneurizmi i šantova, te neovaskularizacija glave vidnog živca, mrežnice i šarenice (59). Stvaranju hipoksije najviše pridonose:

1. povećanje afiniteta kisika za hemoglobin A<sub>1c</sub> ( HbA<sub>1c</sub>) (60,61),
2. opterećenje sorbitolom (62,63);
3. promjene u zidu krvnih žila (60);
4. poremećaji mehanizma homeostaze - kod ŠBT1, nalazimo stanje hiperkoagulabilnosti ili stečene trombofilije, koje prethodi vidljivim vaskularnim komplikacijama (64,65,66). Stečenoj trombofiliji posebno pridonose: povećane koncentracije u plazmi endotelina 1 (ET-1), tkivnog inhibitora aktivacije plazminogena (tPAi), von Willebrand faktora, fibrinogena, alfa<sub>2</sub>-makroglobulina i aktiviranog faktora VII (FVII:c). Povećanje razine čimbenika VIII koagulacije dovodi se u svezu s oštećenjem endotelih stanica, jer je utvrđeno da se polimeri von Willebrand čimbenika sintetiziraju u endotelih stanicama (67,68,69,70,71);
5. Vazogeni čimbenici i krajnji produkti glukozilacije proteina - ishemična mrežnica producira nekoliko vazogenih čimbenika, od kojih je najistraženiji i najpoznatiji vaskularno endotelni čimbenik rasta (vascular

endothelial growth factor-VEGF), koji se nakuplja u staklovini i najodgovorniji je za rast novih krvnih žila. Krajnji produkti glukozilacije proteina (AGEs - advanced glycosylation end products) stvaraju se kao reakcija na hiperglikemiju kada dolazi do vezivanja glukoze na bjelančevine, gubitka pericita i stvaranja aneurizama (38,72);

6. Oksidativna oštećenja - u ŠB praćenom hiperglikemijom dolazi do stvaranja slobodnih kisikovih radikala, koji dovode do autooksidacije glukoze, glikozilacije bjelančevina. To sve skupa pridonosi daljnjim vaskularnim oštećenjima (38);

7. Aktiviranje enzima protein-kinaze C (PKC) – posebno u hiperglikemiji rezultira brojnim staničnim promjenama; osobita se važnost u izazivanju patoloških promjena pripisuje PKC isoformi nazvanom PKC-β2 (73);

### 1.3.3. KLINIČKA SLIKA

Klasifikacija dijabetičke retinopatije razlikuje neproliferacijsku (85% svih slučajeva) od proliferacijske dijabetičke retinopatije (15% svih slučajeva). Neki autori razlikuju i preproliferacijsku dijabetičku retinopatiju, kao umjereno-teški oblik dijabetičke retinopatije (74,75).

#### *NEPROLIFERACIJSKA DIJABETIČKA RETINOPATIJA*

Stadij blage do umjerene forme dijabetičke retinopatije karakteriziraju sljedeće abnormalnosti

1. Mikroaneurizme - su uz difuznu dilataciju vena, jedan od prvih znakova dijabetičke retinopatije, a njihova lokacija nam ukazuje na zone kapilarne okluzije. Njihova nazočnost ukazuje na lokalno slabljenje zida kapilara, koje se manifestira kao vrećasto proširenje retinalnih kapilara. Na tom mjestu je došlo do gubitka pericita kao potpore endotelnih stanica i aktivnog celularnog odgovora endotelnih stanica na retinalnu hipoksiju (74). Mikroaneurizme su veličine 12-100  $\mu\text{m}$  u promjeru, ali samo one veće od 30  $\mu\text{m}$  u promjeru su klinički vidljive (75). Mikroaneurizme nisu specifične samo za dijabetičku retinopatiju; one se mogu naći kod hipertenzivne i arteriosklerotske retinopatije, okluzije vene centralis mrežnice, perniciozne anemije, anemije srpastih stanica, periflebitisa, kroničnog uveitisa, Leberove i Coatsove bolesti (76).

### 2. Intraretinalne hemoragije u manje od 4 kvadranta

Točkaste hemoragije su smještene unutar vanjskog pleksiformnog sloja i unutarnjeg nuklearnog sloja. Razlikuju se od mikroaneurizama svojom veličinom (veće su i nemaju oštrih granica), te nalazom tijekom fluoresceinske angiografije (75).

### 3. Tvrđi eksudati

Eksudati potječu od serumskih lipoproteina, koji izlaze iz abnormalno propusnih krvnih žila, i to u prvom redu kroz abnormalno propusne zidove

mikroaneurizama. Smješteni su u vanjskom pleksiformnom sloju, žućkasto-bijele su boje i jasnih granica (77).

#### 4. Edem makule - fokalni i difuzni

To je najčešći uzrok smanjenja vidne oštine u bolesnika s neproliferacijskom dijabetičkom retinopatijom. Uzrok edema makule je u poremećaju na razini unutrašnje retinalno-krvne barijere, kada dolazi do propuštanja serumskih lipoproteina i drugih sastojaka plazme iz mikroaneurizmi i retinalnih kapilara i njihovog nakupljanja u izvanstaničnom prostoru (74). U bolesnika s neproliferacijskom dijabetičkom retinopatijom 2-6% ima edem makule. Što ŠB dulje traje, veći je postotak bolesnika s makularnim edemom, pa 20-63% bolesnika s proliferacijskom dijabetičkom retinopatijom ima edem makule (75,77,78,79).

#### 5. Abnormalnosti fovealne avaskularne zone

Normalno fovealna avaskularna zona ima prosječnu veličinu od 350 do 750  $\mu\text{m}$  u promjeru i jasno se vidi tijekom fluoresceinske angiografije. Uokolo zone kapilarne mreže je u jednom sloju i mogu se registrirati sljedeće abnormalnosti fovealne avaskularne zone: iregularne i nepravilne granice, premošćenja krvnim žilama (tzv. arterijo-venski šantovi) između zona kapilarne okluzije i proširenje fovealne kapilarne zone, urastanje kapilarnih pupoljaka u fovealnu avaskularnu zonu i proširenje interkapilarnih prostora unutar perifovealne kapilarne mreže. U konačnoj fazi perifovealna kapilarne



mreža pokazuje finu destrukciju kapilarne mreže, kapilarnu okluziju i obliteraciju (80).

#### *PREPROLIFERACIJSKA DIJABETIČKA RETINOPATIJA*

Gornji naslov uključuje promjene koje u novijoj klasifikaciji spadaju u skupinu kasnih promjena umjereno-teške neproliferacijske dijabetičke retinopatije (74).

A. Meki (cotton-wool) eksudati - su infarkti sloja nervnih vlakana mrežnice. Nastaju ili zbog okluzije ili/i zbog prolaznog smanjenja protoka krvi kroz arteriole, s posljedičnom stazom u aksoplazmatskom transportu kroz neurone i edemom tkiva mrežnice koje opskrbljuje dotična arteriola.

B. Intraretinalne točkaste ("dot and blot") hemoragije u sva četiri kvadranta rezultat su hemoragičkih retinalnih infarkta, koji su vjerojatno uzrokovani arteriolarnom okluzijom s kasnijom reperfuzijom arteriole.

C. Vene poput krunice (ili nanizanih kobasica).

Uzrok ovakvog izgleda vena su lokalizirane zone venske dilatacije sa stanjenim zidom vena. Druge venske abnormalnosti uključuju venske petlje koje ponekad formiraju simbol omega (75,77).

D. Intraretinalne mikrovaskularne abnormalnosti - IRMA

Termin IRMA odnosi se na dilatirane, tortuotične kanale koji se stvaraju između oštećenih arteriola i venula. Nalaze se unutar zona arteriolarne

i kapilarne nonperfuzije i izgledaju poput nježnih krvnih žila ispunjenih krvlju (81).

## *PROLIFERACIJSKA DIJABETIČKA RETINOPATIJA*

### 1. Neovaskularizacija

Karakterističan znak proliferacijske dijabetičke retinopatije je neovaskularizacija - stvaranje novih krvnih žila mrežnice i glave vidnog živca te njihova proliferacija duž mrežnične površine i/ili u vitreus i/ili na šarenicu s fibroznom komponentom ili bez nje.

### 2. Hemoragije

Neovaskularizacije nemaju pericita i bazalne membrane, lako pucaju i izvor su ponavljajućih hemoragija.

### 3. Trakcijska ablacija mrežnice

Razvojem neovaskularizacija te fibrozne proliferacije dolazi često do formiranja fibroznog prstena, koji spaja glavu vidnog živca s gornjom i donjom temporalnom vaskularnom arkadom i nastanka trakcijske ablacije mrežnice.

### 4. Rubeoza šarenice

Neovaskularizacija površine šarenice nastaje kao rezultat izrazite mrežnične ishemije s posljedičnim razvojem neovaskularnog glaukoma (82).

#### 1.3.4. DIJAGNOZA

U postavljanju dijagnoze i stupnja dijabetičke retinopatije koristimo se s nekoliko metoda pretraga:

- direktna i indirektna oftalmoskopija pri dilatiranoj zjenici pokazuje u 85% slučajeva identičan nalaz s fundus fotografijom (83);
- biomikroskopija očnog dna uz pomoć kontaktnih leća;
- stereofotografija očnog dna u sedam standardnih polja po modificiranoj Airlie House klasifikaciji dijabetičke retinopatije omogućava kod neproliferacijske dijabetičke retinopatije stupnjevanje promjena i dokumentiranje napredovanja bolesti (84);
- ultrazvuk oka.

Od *funkcionalnih* metoda pretraga dolaze u obzir:

1. ispitivanje vidnog polja; 2. ispitivanje kolornog vida (pokazalo se da povećanjem koncentracije glukoze u krvi dolazi do smanjenja kolornog vida) (85); 3. adaptometrija; 4. elektroretinografija (ponekad se uočava smanjena funkcionalna aktivnost ganglijskog sloja stanica i preganglijskih elemenata, bez afekcije sloja fotoreceptora) (86,87); 5. vidni evocirani potencijali; 6. fluoresceinska angiografija. Fluoresceinska angiografija može biti od velike

pomoći u otkrivanju promjena kod dijabetičke preretinoopatije te u tretmanu klinički značajnog makularnog edema (88,89). 7. HRT (Heidelberg Retina Tomograph) - laserski uređaj za trodimenzionalno prikazivanje konfiguracije površine retine; 8. OCT (optical coherence tomography) - skeniranje presjeka očne pozadine pomoću laserske zrake infracrvenog spektra (princip „histološke pretrage uživo“) (90); 9. kvantitativna vitrealna fluorofotometrija, koja je najosjetljivija metoda za dijagnozu dijabetičke retinopatije; 10. fluorofotometrija sobne vodice; 11. fluorometrično određivanje segmentalnog retinalnog tijeka krvi (91,92).

#### 1.3.5. LIJEČENJE

Osim terapijskih postupaka koji se koriste u liječenju ŠB, u tretmanu dijabetičke retinopatije koriste se i ove metode:

Fotokoagulacija je revolucionarni napredak u tretmanu DR (93, 94). Cilj je uništiti i izolirati hipoksičnu mrežnicu i spriječiti stvaranje raznih neovaskularnih čimbenika i preusmjeriti mrežničnu cirkulaciju u područje makule. Neoproliferacijska dijabetička retinopatija s klinički značajnim makularnim edemom liječi se fokalnom tehnikom ili tehnikom postavljanja laserskih pečata u obliku mrežice (95,96,97). Proliferacijska dijabetička retinopatija liječi se tehnikom panretinalne fotokoagulacije u formi full-scatter tehnike s 1500 - 2000 pečata u najmanje dvije seanse (98,99).

Vitrektomija je kirurška metoda koja se upotrebljava u liječenju vitrealnih krvarenja, trakcijske ablacije mrežnice i proliferacijske, progresivne dijabetičke retinopatije (38,95,100).

Krioterapija se primjenjuje kad vitrealno krvarenje ili katarakta onemogućuju adekvatan tretman proliferacijskih mrežničnih promjena, a s ciljem redukcije stvaranja neovaskularnih čimbenika (101).

Farmakološka sredstva - u novije vrijeme u kliničku praksu uvedeni su se slijedeći lijekovi u liječenju dijabetičke retinopatije: 1. Pegaptanib (Macugen) je oligonucleotid koji veže na sebe VEGF; 2. Ranibizumab (Lucentis) je monoklonalno protutijelo koje na sebe veže i inhibira učinak VEGF; 3. Bevacizumab (Avastin) je inhibitor VEGF-a; 4. Kortikosteroid-triamcinolon acetonid i steroidni implantati koji inhibiraju ekspresiju VEGF gena; 5. PKC inhibitori ( ruboxistaurin-inhibitor PKC- $\beta$ , PKC 412); 6. inhibitori aldoza reduktaze (sorbiniol, ponalrestat, tolrestat), inhibitori AGEs (aminoguanidine), antioksidacijski lijekovi (tocopherol), somatostatin i inhibitori renin-angiotenzin sustava (lisinopril, candesartan) još su u eksperimentalnoj fazi ispitivanja na animalnim modelima (38,72,102).

#### **1.4. MIKROALBUMINURIJA I DIJABETIČKA NEFROPATIJA**

Dijabetička nefropatija je najčešći uzrok konačnog zatajivanja bubrega. Klinički je definirana kao istovremena nazočnost perzistentne proteinurije ( $\geq 0.5$  g/24 h), dijabetičke retinopatije i povišenog arterijskog tlaka u bolesnika sa ŠB, ali bez znakova infekcije mokraćnog sustava, druge bolesti bubrega ili srčane bolesti (103).

Kimmelsteil i Wilson su 1936. godine opisali nodularne glomerularne interkapilarne lezije za koje se utvrdilo da su patognomonične za ŠB, a tijekom vremena se razvijaju u bubrezima dijabetičkih bolesnika i u izravnoj su vezi s kliničkim sindromom masivne proteinurije i renalnog zatajivanja povezanog s arterijskom hipertenzijom (104).

##### **1.4.1. EPIDEMIOLOGIJA I ČIMBENICI RIZIKA**

Nakon otkrića inzulina 1921.godine, bolesnici su sa ŠBT1 počeli živjeti dovoljno dugo da razviju klinički manifestnu dijabetičku nefropatiju.

Bubrežne promjene najznačajniji su uzrok pobola i smrtnosti u oboljelih od ŠB. Bubrežne komplikacije pojavljuju se u 25-40% oboljelih sa ŠBT1 i u približno od 5 do 10% oboljelih sa ŠB tipa 2. Dijabetička nefropatija postaje

vodećim uzrokom kroničnog bubrežnog zatajivanja i odgovorna je za čak 40% novih slučajeva konačnog zatajivanja bubrega (105,106,107).

Dvije velike studije koje su se bavile prevalencijom i incidencijom dijabetičke nefropatije u bolesnika sa ŠBT1 su studije Andersena i suradnika te Krolewskog i suradnika.

Prevalencija dijabetičke nefropatije povećava se s trajanjem ŠB i doseže vrh od 21% poslije 20-25 godina trajanja ŠB; nakon toga opada na oko 10% u bolesnika koji imaju ŠB 40 godina i više. Samo 4% bolesnika razvija dijabetičku nefropatiju unutar 10 godina od početka bolesti. Životna dob značajno utječe na incidenciju dijabetičke nefropatije, koja se dosta sporije razvija u osoba u kojih je ŠBT1 registriran prije 10. godine života nego u onih u kojih je registriran poslije puberteta (103,108). Najveća incidencija (44%) je registrirana u onih bolesnika u kojih je ŠBT1 dijagnosticiran između 11. i 20. godine života (109).

Incidencija dijabetičke nefropatije rapidno opada poslije 15 godina trajanja ŠB upućujući da su drugi nemetabolički čimbenici (vjerojatno genetski) uključeni u razvoj nefropatije. Razvoj konačnog bubrežnog zatajivanja i smrtnost usko su povezani s razvojem proteinurije. Terminalno bubrežno zatajivanje razvija se unutar 10 godina u 50% bolesnika sa ŠBT1 i dijabetičkom nefropatijom (105).

Posljednjih desetljeća udio kardiovaskularnih smrti u bolesnika s perzistirajućom proteinurijom i trajanjem ŠB više od 20 godina penje se preko

40% (105). Pokazalo se da je rizik razvoja koronarne bolesti 15 puta veći u bolesnika s proteinurijom nego u onih bez proteinurije (106,110).

Razlozi nastanka oštećenja bubrega, unatoč brojnim ispitivanjima nisu sa sigurnošću utvrđeni. Nekoliko čimbenika utječe na nastanak i razvoj dijabetičke nefropatije, a među najznačajnijim su:

1. trajanje bolesti;
2. životna dob u kojoj je bolest dijagnosticirana i pubertet;
3. hiperglikemija;
4. stupanj mikroalbuminurije;
5. genetski čimbenici;
6. arterijska hipertenzija;
7. obiteljska sklonost povišenu arterijskom tlaku. U dvjema velikim studijama se pokazalo da roditelji bolesnika sa ŠBT1 i proteinurijom imaju značajno više vrijednosti arterijskog tlaka u usporedbi s roditeljima bolesnika sa ŠBT1, ali bez proteinurije;
8. hiperlipidemija (posebno povišenje LDL frakcije) i dislipidemija;
9. pušenje - postoji visoko pozitivna korelacija između pušenja i razvoja mikroalbuminurije. Nekoliko velikih prospektivnih studija potvrdilo je da je relativni rizik smrtnosti dva puta veći u pušača sa ŠBT1 nego u nepušača sa ŠBT1;
10. debljina i unos velike količine proteina;
11. produkcija rezidualnog inzulina; zapaženo je da i minimalna produkcija rezidualnog inzulina u bolesnika s dugotrajnim ŠBT1 povezana s boljom glikemičkom kontrolom i manjom učestalosti početne i razvijene dijabetičke nefropatije (104,106, 110, 111, 112,113 ).



#### 1.4.2. KLINIČKA SLIKA

Danas se često koristi podjela dijabetičke nefropatije Njemačkog dijabetičkog društva :

##### *DIJABETIČKA NEFROPATIJA S ODRŽANOM BUBREŽNOM FUNKCIJOM*

- Mikroalbuminurija
- Makroalbuminurija

##### *DIJABETIČKA NEFROPATIJA SA SMANJENOM BUBREŽNOM FUNKCIJOM*

1.Blaga ; 2.srednja; 3. teška; 4.završna.

*AD 1) Dijabetička nefropatija s održanom bubrežnom funkcijom* ili rana faza bolesti karakterizirana je povećanjem glomerularne filtracije (kod 25% bolesnika sa ŠBT1), gdje bi porast klirensa kreatinina mogao biti prvi znak tzv."stadija tihih promjena". Oko 40% bolesnika sa ŠBT1 ima uvećane bubrege i izgleda da su oni preduvjet za hiperfiltraciju, ali se isto tako nalazi i uredna glomerularna filtracija u bolesnika s uvećanim bubrezima (104,105,114).

Iako bolesnici u tihoj fazi, po definiciji, nemaju klinički mjerljivu proteinuriju, osjetljivijim se laboratorijskim testovima može utvrditi povećano izlučivanje albumina u mokraći.

Povećanje izlučivanja albumina na razinu između 30 - 300 mg/24h (ili 20-200 µg/min u najmanje dva uzastopna mjerenja) naziva se mikroalbuminurijom i često se može dokazati u mladih bolesnika sa ŠBT1 i lošom metaboličkom kontrolom bolesti i arterijskom hipertenzijom.

Neke od prospektivnih studija su utvrdile da bolesnici sa ŠBT1 i mikroalbuminurijom imaju 20 puta veći rizik razvoja kliničke nefropatije. U bolesnika sa ŠBT1 i mikroalbuminurijom i trajanjem bolesti više od 10 godina u 30-45% slučajeva dolazi do makroalbuminurije (albumini >300 mg/24h urinu) (106,115,116).

Osim toga, mikroalbuminurija (ili incipijentna nefropatija) smatra se pretkazivačem pobolijevanja i rane kardiovaskularne smrti u bolesnika sa ŠBT1.

Prevalencija mikroalbuminurije u bolesnika sa ŠBT1 u raznim studijama i različitim populacijama varira između 5% i 22%, a do 30% bolesnika s mikroalbuminurijom pokazuje spontanu regresiju nakon 5 godina. Mikroalbuminurija se rijetko nalazi odmah nakon pojave bolesti, pa se preporučuje testirati mikroalbuminuriju u bolesnika s trajanjem bolesti više od 5 godina (115,117,118, 119).

*AD 2) Dijabetička nefropatija sa smanjenom bubrežnom funkcijom ili faza razvijene bolesti* (stadij proteinurije) karakterizirana je pojavom perzistentne proteinurije (ukupno izlučivanje proteina je  $\geq 0,5$  g u 24h),

arterijskom hipertenzijom, smanjenjem glomerularne filtracije, smanjenjem klirensa kreatinina i abnormalnostima lipida plazme.

Razvoj perzistentne proteinurije je praćen progresivnim opadanjem glomerularne filtracije što sve skupa vodi terminalnom zatajivanju bubrega. Povećanje LDL i VLDL frakcija kolesterola i triglicerida, kao i smanjenje HDL<sub>2</sub> frakcije kolesterola, česti je nalaz koji prati progresiju bolesti. U studiji koja je obuhvatila bolesnike sa ŠBT1 i nefropatijom utvrđeno je da je, uz povišeni arterijski tlak, hiperkolesterolemija jedan od glavnih pretkazivača rapidnog gubitka bubrežne funkcije (120).

Smanjenje klirensa kreatinina ispod 10 ml/min označava nastup završne faze bubrežnog zatajivanja uz nazočnost znakova uremičkog sindroma.

#### 1.4.3. DIJAGNOZA

Rano otkrivanje dijabetičke nefropatije je od izuzetne važnosti, jer pravovremeno započeto liječenje u ranom stadiju može odgoditi ili čak spriječiti progresiju k nepovratnom oštećenju bubrega.

Da bi potvrdili sumnju na dijabetičku nefropatiju i utvrdili stupanj oštećenja bubrega, potrebno je: A) odrediti mikroalbumuriju ili proteinuriju; B) utvrditi postojanje retinopatije; C) mjeriti arterijski tlak; D) procijeniti glomerulsku filtraciju; E) isključiti postojanje neke druge bolesti bubrega te eventualno napraviti i biopsiju bubrega kod bolesnika za koje nismo sigurni da se radi o dijabetičkoj nefropatiji.

Osim anamneze i fizikalnog pregleda te bakteriološke analize mokraće (radi isključenja eventualne infekcije) potrebno je u svih bolesnika sa ŠBT1 u vrijeme dijagnoze, godinu dana nakon dijagnoze i nakon pojave puberteta izmjeriti mikroalbuminuriju u uzorku jutarnjeg urina, u 24-h urinu ili u uzorku prekonoćnog urina test trakama i/ili metodama radioimunoeseja, nefelometrijskog imunoeseja, fluoroimunoeseja ili enzimskog imunoeseja.

Mikroalbuminurija se definira kao izlučivanje 30–300 mg albumina tijekom 24 sata u barem dva od tri uzastopna neketogena, sterilna uzorka urina. Ako je rezultat negativan, određivanje mikroalbuminurije se ponavlja jednom godišnje, najčešće pomoću reagens traka. Kratkotrajna hiperglikemija, fizički napor, infekcija urinarnog trakta, izražena hipertenzija i akutno febrilno stanje mogu biti uzrokom prolazne mikroalbuminurije (105,106,117).

Jedan od prvih koraka u ispitivanju dijabetičkih bolesnika s proteinurijom jest i pregled bubrega ultrazvukom, gdje će se steći uvid u broj, veličinu i smještaj bubrega te isključiti neke od drugih bolesti bubrega.

Odsutnost retinopatije koja je gotovo uvijek nazočna u bolesnika s ŠBT1 i proteinurijom (razne skupine autora objavljuju nazočnost u 85%-99% slučajeva) i/ili nazočnost hematurije uz kratko trajanje ŠB (ili brzi razvoj nefropatije) dodatni su argumenti za biopsiju bubrega, za koju nema indikacija u redovitoj dijagnostičkoj proceduri (121). Biopsiju bubrega je potrebno napraviti: 1. ako se znaci bubrežne bolesti javljaju atipično rano tijekom ŠB ili se u urinu nađu dismorfni eritrociti, eritrocitni i stanični cilindri, 2. kod

ubrzanog zatajivanja bubrega nerazjašnjene etiologije, 3. kod porasta kreatinina bez promjena u urinu i 4. visoke proteinurije koja se nije smanjila nakon snižavanja arterijskog tlaka.

#### 1.4.4. PREVENCIJA I LIJEČENJE

Temelj prevencije i liječenja dijabetičke nefropatije jest liječenje svih rizičnih čimbenika: hipertenzije, hiperglikemije, pušenja i dislipidemije, smanjenja unosa soli (manje od 4 g/dan) i bjelančevina (manje od 0,6 g/kg tjelesne težine/dan) u prehrani uz promjenu stila života i pojačanje fizičke aktivnosti.

U bolesnika na intenzivnoj dijabetičkoj terapiji (DCCT studija- Diabetes Control and Complications Trial), s razinom HbA1c ispod 7%, dokazano je smanjenje incidencije mikroalbuminurije za 39%, a proteinurije za čak 45%. Smatra se da stupanj oštećenja bubrega u trenutku početka takve terapije uvjetuje i odgovor. U bolesnika koji nisu imali razvijeni stadij bolesti zapaženo je poboljšanje glomerularne filtracije i smanjenje izlučivanja albumina, dok u bolesnika s perzistentnom proteinurijom poboljšanje metaboličke kontrole nije utjecalo na poboljšanje bolesti bubrega (122,123).

Ciljno smanjivanje arterijskog tlaka usporava smanjivanje glomerulske filtracije. Po preporukama stručnih društava ciljni arterijski tlak za bolesnike s ŠBT1 i proteinurijom jest 125/75 mm Hg (114,124,125).

Svrha liječenja nije samo smanjivanje arterijskog tlaka nego i proteinurije. Inhibitori konvertaze angiotenzina I i blokatori angiotenzinskih receptora danas su lijekovi prvog izbora za liječenje dijabetičke nefropatije; osim što smanjuju sistemski arterijski tlak, smanjuju i tlak u kapilarama glomerula dilatacijom eferentne arteriole te uz to blokiraju i učinak renin angiotenzinskog sustava. Mnoge studije ukazuju da antihipertenzivni tretman sa ACE inhibitorima može smanjiti razinu albuminurije i usporiti napredovanje bubrežne bolesti u normotenzivnih bolesnika s normoalbuminurijom ili mikroalbuminurijom (104,105). Ti lijekovi, pored snižavanja arterijskog tlaka, dovode do jačeg smanjivanja proteinurije, a usporavaju i smanjivanje glomerulske filtracije. Može se davati i kombinacija ACE inhibitora s blokatorima AT receptora.

Da bi se postigle željene vrijednosti arterijskog tlaka treba primijeniti i druge antihipertenzive: blokatore kalcijских kanala, kardioselektivne  $\beta$ -blokatori te diuretike.

U slučaju progresije dijabetičke nefropatije prema terminalnom stadiju potrebno je pripremiti bolesnika sa ŠB za nadomjesnu terapiju, te je u tom pogledu važno utvrditi vrstu aktivne terapije, ispitati mogućnost transplantacije sa živog davaoca, učiniti tipizaciju tkiva i pravovremeno konstruirati arterijovensku fistulu. Liječenje bolesti u stadiju preterminalnog i terminalnog bubrežnog zatajivanja obuhvaća sljedeće mogućnosti liječenja: *kontinuirana ambulantna peritonealna dijaliza; ekstrakorporalna hemodijaliza;*

*transplantacija bubrega ili još bolje istovremena transplantacija bubrega i gušterače s funkcionirajućim β-stanicama (103,104,125).*

## **1.5. ASIMPTOMATSKA DISFUNKCIJA LIJEVE SRČANE KLIJETKE**

### **DIJABETIČKA KARDIOMIOPATIJA**

Kardiovaskularne su komplikacije vodeći uzrok pobola i smrtnosti u bolesnika oboljelih od ŠB. ŠB bolest zahvaća sve dijelove kardiovaskularnog sustava: arteriole, venule, kapilare, veće arterije, inervacijski sustav i sam miokard, što je uzrok cerebrovaskularnog infarkta, periferne arterijske bolesti, koronarne bolesti srca, dijabetičke kardijalne neuropatije i dijabetičke kardiomiopatije (126,127).

Dijabetička kardiomiopatija je kliničko stanje miokardijalne disfunkcije u dijabetičkih bolesnika bez nazočne ishemičke, valvularne ili hipertenzivne srčane bolesti. Dijastolička disfunkcija lijeve srčane klijetke je najraniji znak bolesti i prethodi sistoličkoj disfunkciji (128,129) .

#### **1.5.1. POVIJEST**

Pojam dijabetičke kardiomiopatije, kao posebnog stanja, prvi su opisali Rubler i suradnici 1972. g. na temelju obdukcijских nalaza u četvero bolesnika

s kongestijskim zatajenjem srca, normalnim nalazom koronarnih arterija i bez druge bolesti koja bi mogla doprinijeti nastanku kardiomiopatije (129).

Do istog zaključka o posebnom i neovisnom entitetu dolaze i drugi istraživači nakon provedenih ispitivanja na životinjskim modelima i ljudima te zaključuju da je dijabetička kardiomiopatija stanje karakterizirano, prije svega, dijastoličkom disfunkcijom lijeve klijetke, koja je rijetko klinički uočljiva.

Na temelju empirijskih spoznaja, dijabetička kardiomiopatija podijeljena je u dvije faze: 1. kratkotrajna faza fiziološke adaptacije na metaboličke poremećaje i 2. faza degeneracijskih promjena miokarda s ograničenom mogućnošću oporavka (130,131).

#### 1.5.2. EPIDEMIOLOGIJA

Muškarci sa ŠB imaju gotovo tri puta, a žene sa ŠB pet puta veći rizik nastanka koronarne bolesti i kongestijskog popuštanja srca u usporedbi s ostalom populacijom (132,133). Kod ŠBT1 muškarci imaju četiri puta, a žene osam puta povećani rizik nastanka koronarne bolesti u odnosu na nedijabetičku populaciju. Bolesnici u kojih je ŠBT1 počela u ranom djetinjstvu imaju deset puta veći rizik nastanka kardiovaskularne bolesti u odnosu na zdravu populaciju (134). Dvije trećine do tri četvrtine svih bolesnika sa ŠB umire od kardiovaskularnih bolesti. Relativna smrtnost od kardiovaskularnih bolesti je četrdeset puta veća u bolesnika sa ŠBT1 i nefropatijom nego u zdravoj populaciji. Mikroalbuminurija (kao rani znak dijabetičke nefropatije) je



povezana sa značajnim oštećenjem dijastoličke funkcije lijeve klijetke u bolesnika sa ŠBT1 (135).

### 1.5.3. PATOGENEZA I PATOHISTOLOGIJA

Razvoj dijabetičke kardiomiopatije je multifaktorijalan i tek je djelomično ispitan. Moguće abnormalnosti koje doprinose poremećaju kontraktiliteta su poremećena funkcija kalijevih kanala, promjene funkcije natrijeve pumpe, poremećaj izmjene natrij-kalcij, promjene endoplazmatskog retikuluma  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP, stanični poremećaj transportera glukoze 1 i 4 (GLUTs 1,4), smanjenje koncentracije IGF-1, povećanje angiotenzina II i posljedična povišena ekspresija receptora 2 za transformirajući čimbenik rasta  $\beta$ 1 u miocitima i endotelnim stanicama. U miokardu dijabetičkih životinjskih modela uslijed hiperglikemije dolazi do nakupljanja krajnjih produkata glikolizacije (AGEs) i slobodnih kisikovih radikala, povećane oksidacije glukoze, smanjene oksidacije laktata te nakupljanja superoksida u mitohondrijima i hexoamina u kardiomiocitima.

Endotelna je disfunkcija ključni čimbenik u patogenezi kardiovaskularnih komplikacija, a potvrđena je u bolesnika sa ŠBT1, dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom. U većini slučajeva endotelne disfunkcije u životinjskih modela može se dokazati oštećenje vazodilatacije ovisne o dušikovom oksidu i abnormalnosti metabolizma protein kinaze C (27,136).

U hiperlipidemiji, metaboličkom poremećaju karakterističnom za ŠB, osim povećanih triglicerida povećana je koncentracija i neesterificiranih masnih kiselina (NEFAs-nonesterified fatty acids), koje izazivaju poremećaj oksidacije glukoze, mijenjaju celularni inzulinski signal, dovode do inzulinske rezistencije i kompenzatorne hiperinzulinemije. Za pravilan metabolizam NEFAs u mitohondrijima važna je nazočnost karnitina, čija je koncentracija u miokardu i serumu značajno snižena u bolesnika sa ŠB. NEFAs direktno utječu na kontraktilitet miokarda jer svojom lipotoksičnošću uzrokuju smrt miocita i, posljedično, mikrovaskularnu konstrikciju. Manji broj ispitivanja upućuje i na poremećaj metabolizma aminokiselina, koji za posljedicu ima smanjenje energetske rezerve i kvalitativne promjene kontraktilnih proteina miokarda (133).

U miokardu štakora s umjetno izazvanom ŠB mogu se naći citokemijske, citološke i histološke promjene, koje vode produljenoj kontrakciji i relaksaciji kardiomiocita (128). Citološke promjene uključuju abnormalnosti intramuralnih koronarnih arteriola, proliferaciju endotelnih stanica, zadebljanje bazalne membrane kapilara i stvaranja mikroaneurizmi i depozite kolagena (posebno kolagena tipa III) i lipida. Navedene promjene utječu na funkciju aktinomiozina i adenzin trifosfataze, te pokreću autoimunosne i upalne reakcije. Histološki se u dijabetičkoj kardiomiopatiji nalazi hipertrofija miocita i lipoliza te intenzivna miokardijalna, perivaskularna i subendotelijalna fibroza.

Destrukcija miocita (procesima apoptoze i nekroze) redovito se nalazi u srcu bolesnika sa ŠB. Nekrotični proces, za razliku od apoptotičnog, rezultira ekstracelularnim depozitima kolagena i stvaranjem ožiljka. Pretpostavlja se da je progresija oštećenja sistoličke funkcije povezana sa stupnjem oštećenja miocita, kao i sa simpatičkom denervacijom u sklopu dijabetičke kardijalne neuropatije (128, 137).

#### 1.5.4. ČIMBENICI RIZIKA

Nekoliko je čimbenika rizika za razvoj dijabetičke kardiomiopatije, među kojima većina ispitivanja osobito ističu stupanj mikroalbuminurije. Mikroalbuminurija je, prema današnjim spoznajama, najvažniji pretkazivač i neovisni čimbenik rizika težine dijastoličke disfunkcije miokarda (138, 139).

U ostale čimbenike rizika, promjenjivog intenziteta u različitim studijama, ulaze: ženski spol, hiperlipidemija, hiperglikemija, inzulinska rezistencija, razina HbA<sub>1c</sub>, genetska predispozicija prema hipertenziji, osobito sistoličkoj, prekomjerna tjelesna težina, niska razina HDL kolesterola, istodobna srčana dijabetička neuropatija, pušenje i poremećaj koagulacijskog sustava (129,132,134,136).

### 1.5.5. KLINIČKA SLIKA

Kliničke manifestacije bolesti srca u bolesnika sa ŠB mogu biti iznenadna smrt, akutni koronarni sindrom, stabilna koronarna bolest srca i kronično zatajivanje srca. Bolest je ipak najčešće asimptomatska.

Zatajenje srca podrazumijeva klinički sindrom koji nastaje zbog nesposobnosti srca da prilagodi minutni volumen metaboličkim potrebama organizma u različitim životnim prilikama. Ovaj sindrom može proizaći iz bilo kojeg srčanog poremećaja koji slabi sposobnost punjenja ili pražnjenja srca.

Klinički, dijastola predstavlja vrijeme između zatvaranja aortalne valvule i zatvaranja mitralne valvule. Taj interval fiziološki je podijeljen u četiri faze: izovolumna relaksacija, faza ranog dijastoličkog punjenja, dijastaza i kontrakcija pretkljetke. Dijastolička disfunkcija je nemogućnost punjenja ili opuštanja lijeve klijetke definirana kao povišenje tlaka na kraju dijastole normalno velike klijetke. To znači da lijeva klijetka uz normalan dijastolički tlak nije sposobna prihvatiti optimalni volumen krvi potreban za održanje normalnog udarnog volumena. Zbog toga se normalni udarni volumen održava zahvaljujući povećanim tlakovima punjenja lijeve klijetke (140). Dijastolička disfunkcija može se manifestirati kao: 1. primarna dijastolička disfunkcija (uz održanu sistoličku funkciju lijeve klijetke) i 2. pridružena dijastolička disfunkcija (uz smanjenu sistoličku funkciju lijeve klijetke).

Sistolička disfunkcija srca podrazumijeva otežano pražnjenje lijeve klijetke koje se očituje smanjenjem istisne frakcije. Sistolička disfunkcija

uvijek rezultira povećanjem dijastoličkog tlaka i kliničkim sindromom srčanog zatajenja. Izolirana dijastolička disfunkcija lijeve klijetke najčešće se nalazi u bolesnika s hipertrofijom lijeve klijetke, hipertenzijom i koronarnom bolešću srca (141). Dijabetička se kardiomiopatija, može na temelju metaboličkih, histoloških i kliničkih poremećaja, podijeliti u tri stadija:

1. Rani stadij – karakteriziran je metaboličkim poremećajima s početnim unutarstaničnim promjenama kardiomiocita no bez promjena strukture miokarda. Tu ranu fazu karakterizira početna endotelna disfunkcija, koja se u humanim studijama ne može otkriti neinvazivnim dijagnostičkim metodama.
2. Srednji stadij - dolazi do daljnjeg pogoršanja metabolizma masnih kiselina i ekstracelularnog transporta kalcija, što dovodi do nekroze miocita, hipertrofije preostalih miocita i početne fibroze miokarda. Tako dolazi do kratkotrajnog hiperkontraktiliteta i abnormalne mehaničke funkcije srca tijekom dijastole, kada je taj proces produljen, usporen i inkompletan. Abnormalnosti dijastoličke funkcije mogu se događati uz normalnu ili oštećenu sistoličku funkciju srca sa simptomima ili bez simptoma srčanog zatajivanja i mogu se uočiti ehokardiografski.
3. Kasni stadij - daljnji metabolički dizbalans i progresija miokardijalne fibroze rezultiraju strukturnim i funkcionalnim

mikroangiopatskim promjenama. U toj su fazi česti arterijski mikrosfazmi žilnog sustava, hipertenzija te razvoj rane ishemičke bolesti srca (140,141).

#### 1.5.6. DIJAGNOZA

Do sada su ponuđeni brojni parametri sistoličke i dijastoličke funkcije srca. Najtočnijom i najobjektivnijom pokazala se metoda kateterizacije i direktnog mjerenja vrijednosti tlakova u lijevoj klijetki, koja zbog invazivnosti nije pogodna za kliničke studije u zdravih osoba. Neke su studije bazirale svoje rezultate na mjerenju određenih faza fonokardiograma, radionuklidnoj ventrikulografiji, mjerenju punjenja lijeve klijetke upotrebom standardne i digitalizirane ehokardiografije i na određivanju koncentracije natriuretičkih peptida u plazmi (30).

Najvrjednija početna dijagnostička pretraga je dvodimenzionalni ehokardiogram kombiniran s doplerskim mjerenjima transmitalnog protoka tijekom dijastole. Navedena pretraga prihvaćena je kao osnovna metoda neinvazivne procjene sistoličke i dijastoličke funkcije lijeve klijetke.

U doplerskom spektrogramu mitralnog utoka u ritmu sinusa registriraju se dva intervala (faza izovolumne relaksacije i dijastaza) i dva vala: 1. E val koji predstavlja maksimalnu brzinu rane faze punjenja lijeve klijetke i 2. A val koji predstavlja maksimalnu brzinu kasne (atrijska kontrakcija) faze punjenja lijeve klijetke.

Kod dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke nalazimo promjene u spektrogramu mitralnog utoka, ovisno i o dobi. Transmitralni utok dijelimo na pet osnovnih oblika, od kojih je prvi normalan, ali s velikim rasponom vrijednosti omjera E/A (0,75-1,5) i vremena deceleracije E-vala (DTE - od 140 do 240 milisekundi). Edukativno ga dijelimo na normalan oblik (u mlađih osoba i sportaša E/A > 1,0; DTE 130±15 ms) i oblik očekivan za životnu dob > 40 godina (E/A > 1,0; DTE 140-220 ms). Ostala četiri oblika mitralnog utoka su patološki načini dijastoličkog punjenja, kada razvojem dijastoličke disfunkcije dolazi do progresivnog porasta vrijednosti tlaka punjenja lijeve klijetke i porasta enddijastoličkog tlaka lijeve klijetke. Ta četiri oblika predstavljaju i četiri stadija dijastoličke disfunkcije:

1. dijastolička disfunkcija 1. stupnja ili faza odgođene relaksacije (E/A<1) - dijastolička disfunkcija sa smanjenjem ranog dijastoličkog punjenja i blago povišenim tlakovima punjenja ili bez toga.

2. dijastolička disfunkcija 2. stupnja ili faza «pseudonormalizacije» (E/A=1-1,5) - povećanje punjenja iz pretklijetki kao posljedica povećanja atrijskog tlaka i skraćenje faze izovolumetrijske relaksacije često se nalaze u dijabetičkih pacijenata bez klinički manifestne bolesti srca. Porast dijastoličkih tlakova lijeve klijetke rano zatvara mitralnu valvulu i skraćuje DTE.

3. dijastolička disfunkcija 3. stupnja ili teška reverzibilna faza restriktivnog punjenja i

4. dijastolička disfunkcija 4. stupnja ili teška ireverzibilna dijastolička disfunkcija – kao i faza 3., pokazuje uz leziju relaksacije i uznapredovalo smanjenje rastegljivosti lijeve klijetke, povećanje tlaka punjenja lijeve klijetke, povećanje  $E/A > 1,5$ , skraćenje DTE  $< 140$  ms, skraćen ili normalan IVRT i pojavu kliničkih simptoma bolesti s lošijom prognozom (142,143).

Ehokardiografski dijagnosticirana hipertrofija lijeve klijetke i/ili elektrokardiografski i ehokardiografski znaci disfunkcije lijeve klijetke tijekom testa opterećenja mogu nekada biti prvi znak dijabetičke kardiomiopatije. Radna grupa Europskog kardiološkog društva preporuča da se dijagnoza primarno dijastoličkog zatajivanja srca temelji na tri obvezna stanja: 1. na nazočnosti znakova ili simptoma kongestivnog srčanog zatajenja; 2. na nazočnosti uredne ili tek blage abnormalnosti sistoličke funkcije lijeve klijetke i 3. na ehokardiografski utvrđenoj abnormalnoj relaksaciji ili dijastoličkoj krutosti (143,144). Neki autori zalažu se za promjenu tih dijagnostičkih kriterija i predlažu podjelu na definitivno, vjerojatno i moguće dijastoličko zatajivanje srca. Definitivno dijastoličko zatajivanje srca uključuje (I) nazočnost kongestivnog srčanog zatajenja, (II) objektivnu utvrđenu normalnu sistoličku funkciju, s ejijskom frakcijom većom od 50%, i (III) kateterizacijom srca utvrđenu dijastoličku disfunkciju (145,146).



### 1.5.7. LIJEČENJE

Različiti terapijski postupci (uz urednu regulaciju glikemije) mogu prevenirati ili odgoditi razvoj klinički manifestne dijabetičke kardiomiopatije. Dokazano je da bolesnicima sa ŠBT1, koji imaju početno oštećenu bazalnu miokardijalnu funkciju davanje C-peptida poboljšava i funkciju i perfuziju miokarda. Isti učinak pokazao se u eksperimentalnim studijama liječenjem s IGF-1 (147). Blokatori Ca-kanala (verapamil, diltiazem) značajno poboljšavaju relaksaciju miokarda smanjujući intracelularnu retenciju kalcija (148). Beta-blokatori redovito se primjenjuju i u tretmanu kardiomiopatije bolesnika sa ŠBT1. ACE inhibitori utječu na poboljšanje mikrocirkulacije i povećavaju perfuziju te utječu na poboljšanje unosa inzulina u stanicu. Blokatori receptora angiotenzina II i inhibitori aldosterona u animalnim studijama djeluju na smanjenje miokardijalne fibroze (136,149,150). Antioksidansi (vitamin E, acetil-L-carnitin) imaju povoljan učinak na miokard u animalnim dijabetičkim studijama (151). Uz navedeno, preporučuje se liječenje tjelovježbom i antiagregacijskim lijekovima (65,152,153,154).

Konačno, u bolesnika sa ŠBT1 možemo točno utvrditi početak bolesti i ne nalazimo rizičnih čimbenika starije dobi i popratnih bolesti. Na osnovu dostupne literature nije potpuno jasno kada i koji su čimbenici odgovorni za nastanak dijastoličke disfunkcije u bolesnika sa ŠBT1.

Svrha i znanstveni doprinos našeg ispitivanja ogleda se u: utvrđivanju povezanosti asimptomatske disfunkcije lijeve srčane klijetke s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom kod bolesnika sa ŠBT1 te utvrđivanju vremena kada dolazi do mikroangiopatskih komplikacija u odnosu na trajanje šećerne bolesti tip 1.

## 2. HIPOTEZA

Hiperglikemija u bolesnika sa ŠB uzrokuje poremećaj funkcije endotela.

Endotelna disfunkcija je ključni čimbenik u patogenezi vaskularnih komplikacija u bolesnika sa ŠBT1, dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom.

S obzirom na difuznu mikroangiopatiju u bolesnika sa ŠB, može se pretpostaviti da bolesnici s dijabetičkom retinopatijom (koja se javlja češće i ranije od dijabetičke mikroalbuminurije), kao odrazom sustavne mikroangiopatije, imaju i mikroangiopatiju miokarda, čija je najranija posljedica asimptomatska disfunkcija lijeve srčane klijetke.

### 3. CILJ ISPITIVANJA

Cilj ispitivanja je:

1. U bolesnika sa ŠBT1 i klinički (ne)evidentnom dijabetičkom retinopatijom s pridruženom mikroalbuminurijom ili bez nje utvrditi asimptomatsku disfunkciju lijeve srčane klijetke;
2. utvrditi povezanost trajanja ŠBT1 s pojavom dijabetičke retinopatije, mikroalbuminurije i asimptomatske disfunkcije lijeve srčane klijetke.

## 4. ISPITANICI I METODE

Ispitano je 154 bolesnika sa ŠBT1. Bolesnici su izabrani iz Ambulante za dijabetes Odjela za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti i Ambulante za retinu Klinike za očne bolesti KBC Split po slučajnom uzorku. Iz ispitivanja je isključeno 34 bolesnika i to zbog:

- hipertenzije (14 bolesnika),
- nazočnosti dijabetičke autonomne neuropatije (7 bolesnika),
- loše metaboličke kontrole bolesti (6 bolesnika),
- pozitivnog testa koronarne rezerve (4 bolesnika),
- zamućenja leće (2 bolesnika),
- infekcije urinarnog sustava (1 bolesnik).

Svi bolesnici uključeni u ispitivanje (N=120) bili su o svemu detaljno usmeno i pismeno upoznati, a bolesnici koji su dragovoljno prihvatili sudjelovanje u ispitivanju potpisali su obavijesni pristanak (engl. informed consent).

Kriteriji uključenosti u ispitivanje bili su:

1. nastanak bolesti između 12. i 30. godine života;

2. trajanje bolesti dulje od 5 godina;
3. razina regulacije glikemije u trenutku ispitivanja izražena vrijednošću  $HbA_{1c} < 9\%$ ;
4. nepostojanje dijabetičke autonomne neuropatije;
5. nepostojanje potpunog zamućenja optičkih medija oka i drugih vaskularnih bolesti oka, kao i drugih srčanih, bubrežnih i hematoloških anomalija i bolesti.

Nakon uzimanja anamneze, s posebnim osvrtom na početak, trajanje i reguliranost bolesti, svi su bolesnici biti oftalmološki pregledani. Pregled je obuhvaćao: određivanje vidne oštine na optotipima s međunarodnom ljestvicom vidne oštine, biomikroskopski pregled prednjeg i stražnjeg očnog segmenta (Zeiss 130, Germany), mjerenje intraokularnog tlaka aplanacijskom metodom te direktnu i indirektnu oftalmoskopiju očnog dna uz pomoć leće za indirektnu oftalmoskopiju (Volk 2.2, USA) i biomikroskopski uz upotrebu Goldmannove trozrcalne leće (Volk, USA) uz maksimalnu dilataciju zjenica s 1%-im tropikamidom (Mydriacyl 1%). Svim bolesnicima napravljena je stereofotografija fundusa po modificiranoj Airlie House klasifikaciji za stupnjevanje bolesti i fluoresceinska angiografija. Snimanje fundusa (stereofotografija i fluoresceinska angiografija) izvršeno je na fundus kameri (Zeiss FF 450 plus IR -Germany, 2003).

Klinička klasifikacija dijabetičke retinopatije na neproliferacijsku i proliferacijsku te kriteriji za razvrstavanje napravljeni u skladu su s preporukama iz ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group) (84,154,155,156).

Određivanje HbA<sub>1c</sub> vršilo se pomoću HbA<sub>1c</sub>-eseja (koristeći Dimension clinical chemistry system); bolesnici su s vrijednostima HbA<sub>1c</sub> ≥9% bili isključeni iz ispitivanja (157).

Osim pregleda sedimenta urina, turbodimetrijski je (koristeći MULTIGENT imunoesej) za svakog bolesnika na ARCHITECT cSYSTEMS-Abbot Diagnostics, USA) u dva navrata, u razdoblju od 15 dana određena vrijednost mikroalbuminurije u 24h urinu. Kao pozitivni nalaz mikroalbuminurije prikazana je srednja vrijednost dvaju mjerenja u razdoblju od 15 dana pri nalazu mikroalbuminurije ≥ 30 mg/24h u oba mjerenja. Pozitivni nalaz mikroalbuminurije (30-300 mg/24h urin) uvjetovali smo urednim nalazom sedimenta urina, izostankom fizičkih napora 72 sata prije ispitivanja i izostankom izuzetno loše regulacije glikemije (29,116).

Bolesnici sa ŠBT1 (N=120) svrstani su, s obzirom na nalaz fundoskopije i mikroalbuminurije, u tri skupine:

1. bolesnici bez dijabetičke retinopatije i bez mikroalbuminurije (N<sup>o</sup>=40);
2. bolesnici s dijabetičkom retinopatijom bez mikroalbuminurije (N<sup>o</sup>=40);
3. bolesnici s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom (N<sup>o</sup>=40).

Procjenu koronarne rezerve, u cilju isključenja ili potvrde težine koronarne bolesti srca, proveo je kardiolog testiranjem bolesnika na ergometru s pokretnim sagom ( Marquette electronics inc. - CASE 12, USA,1998).

Ergometrijsko testiranje provedeno je prema protokolu po Bruceu koncipiranu u sedam stupnjeva po tri minute. Svake tri minute povećava se brzina i nagib pokretnog saga, tj. stupanj opterećenja bolesnika. Testiranje se provodilo do pojave kliničkih i/ili elektrokardiogramskih pokazatelja koronarne bolesti srca ili do postizanja teoretski maksimalne frekvencije srca koja je zadana za pojedine dobne i spolne kategorije. Naime, maksimalna frekvencija srca je u direktnoj linearnoj proporciji s maksimalnom potrošnjom kisika i najvažniji je parametar u procjeni koronarne rezerve srca.

Test koronarne rezerve smatrao se pozitivnim ako je tijekom testiranja ili tijekom 6-minutnog oporavka nakon testiranja zabilježena horizontalna ili silazna denivelacija ST segmenta veća od 1 mm, trajanja najmanje 0,08 sekundi, u najmanje tri uzastopne kontrakcije srca.

Iz ispitivanja su isključeni svi bolesnici s već dokazanom koronarnom bolesti, arterijskom hipertenzijom i/ili bolesnici s poremećajima stvaranja i provođenja podražaja i ritma rada srca, te pušači i bolesnici na terapiji s antagonistima beta adrenergičkih receptora, digoksinom i antagonistima Ca-receptora (158).

Ehokardiografsko pretraživanje provedeno od istog kardiologa izvršeno je dvodimenzijском (2-D) i pulsnom dopler-ehokardiografskom tehnikom na



ultrazvučnom aparatu VIVID 3-s/w version 1,2 E (General Electric, SAD,2000.), s pretvaračem (sondom) od 1,7 MHz.

Standardiziranim 2-D ehokardiografskim pregledom izmjereni su:

1. promjer lijeve klijetke na kraju dijastole (LVIDd);
2. promjer lijeve klijetke na kraju sistole (LVIDs);
3. dijastolička debljina interventrikularnog septuma (IVSd);
4. dijastolička debljina stražnje stjenke lijeve klijetke (LVPWd);
5. promjer lijeve pretklijetke (LA) u visini aortalne valvule.

Sve navedene vrijednosti iskazane su u centimetrima (cm). Na temelju tako dobivenih vrijednosti LVIDd i LVIDs izračunata je sistolička funkcija lijeve klijetke, iskazana kao e젝cijska frakcija (EF). EF lijeve klijetke (odnos između udarnog volumena i volumena na kraju dijastole) iskazana je u postocima (%), a izračunata prema formuli:  $EF = \frac{LVIDd^3 - LVIDs^3}{LVIDd^3} \times 100$ . Sistolička funkcija lijeve klijetke smatrana je normalnom ako su vrijednosti EF veće od 50%.

Dijastolička funkcija lijeve klijetke procjenjivana je na temelju podataka o transmitralnom utoku određenih kombinacijom pulsne dopler

ehokardiografije i 2-D ehokardiografskog prikaza uljevnog trakta lijeve klijetke.

Parametri transmitralnog utoka mjereni su tijekom standardiziranog ehokardiografskog pregleda koji uključuje doplerski otvor (engl. sample volume) smješten u sredini između vrhova listića otvorene mitralne valvule prikazane 2-D ehokardiografskim pretraživanjem, iz što je moguće okomitijeg apikalnog prikaza (prikaza s vrška) srca u 4 šupljine. Radi reproducibilnosti, parametri transmitralnog protoka mjereni su na kraju ekspirija.

Pulsnim Dopler-ehokardiografskim mjerenjem određeni su slijedeći parametri transmitralnog utoka:

1. maksimalna brzina rane faze punjenja lijeve klijetke (E val) izražena u metrima u sekundi (m/s);
2. maksimalna brzina kasne (atrijske) faze punjenja lijeve klijetke (A val) izražena u metrima u sekundi (m/s);
3. omjer E val/A val;
4. vrijeme deceleracije E vala (DTE) izraženo u milisekundama (ms);
5. vrijeme od zatvaranja aortne do otvaranja mitralne valvule izraženo u milisekundama (ms) - faza izovolumne relaksacije (IVRT).

Izmjerene ehokardiografske parametre u odnosu na dob uspoređivali smo s kriterijima preporučenim od ESG (European Study Group) za DHF (Diastolic Heart Failure)(tablica A) (143).

**Tablica A.** Doppler ehokardiografske vrijednosti pojedinih komponenti mitralnog utoka u odnosu na dob i stupanj dijastoličke disfunkcije (DD).

<b>mitralni utok</b>		normalan	oštećena relaksacija	pseudo-normalan	restriktivan reverzibilan	restriktivan fiksni
DD parametar	dob (godine)	bez oštećenja	DD 1. stupnja	DD 2. stupnja	DD 3. stupnja	DD 4. stupnja
IVRT ms	<30	60-90	>92	60-90	< 60	< 60
IVRT ms	30-50	60-100	>100	60-100	< 60	< 60
IVRT ms	>50	60-105	>105	60-105	< 60	< 60
DTE ms	<50	140-220	>220	140-220	<140	<140
DTE ms	>50	140-220	>280	140-220	<140	<140 tj. <120
E/A	<30	1,0-1,5	<1,0	1,0-1,5	>1,5	>1,5tj. >2,0
E/A	30-50	0,75-1,5	<1,0	0,75-1,5	>1,5	>1,5tj. >2,0
E/A	>50	0,75-1,5	<0,5	0,75-1,5	>1,5	>1,5tj. >2,0

Iz ispitivanja izuzeti su bolesnici s perikardijalnom bolesti ili bolesti zalistaka, kao i oni s hipertrofijom lijeve klijetke i arterijskom hipertenzijom.

Svim bolesnicima izmjeren je arterijski tlak nakon 5 minuta mirovanja u ležećem položaju i to u tri navrata tijekom 15 dana sa živinim tlakomjerom. Hipertenzijom smo smatrali vrijednosti arterijskog tlaka veće od 130/80 mm Hg (159).

Disfunkcije kardiovaskularnog, gastrointestinalnog i genitourinarnog sustava dobro su poznate manifestacije dijabetičke autonomne neuropatije. Kod svih bolesnika oftalmolog je izvršio procjenu stanja autonomnog nervnog sustava, pomoću mjerenja vremena pupilarnog ciklusa (pupil cycle time-PCT), za dokaz ili isključenje postojanja dijabetičke autonomne neuropatije.

Pupilarna disfunkcija, kao manifestacija dijabetičke autonomne neuropatije, javlja se prije i češće od poremećaja kardiovaskularnih refleksa; bolesnici s dokazanom pupilarnom disfunkcijom bili su isključeni iz ispitivanja (160).

Vrijeme pupilarnog ciklusa mjereno je na procijepnoj svjetiljci (Haag-Streit 900, Germany) u lagano zamračenoj prostoriji. Vodoravni isječak svjetlosti umjerena intenziteta, širine 0,5 mm projicirao se na donji dio šarenice i potom lagano usmjerio preko ruba zjenice dok se ne izazovu ritmičke kontrakcije. Mjereno je vrijeme potrebno za 100 ciklusa skupljanja i širenja zjenice (u dvije serije od po 30 ciklusa i jednoj seriji od 40 ciklusa s pauzama od 5 minuta), uz točnost od 0,1 sec. Rezultati jednog ciklusa izražavani su u milisekundama. Vrijeme pupilarnog ciklusa nikada nije isto za oba oka, a srednje vrijeme dobilo se proračunom iz vrijednosti za oba oka (161).

Referentnom vrijednošću smatrali smo vrijeme do 954 milisekunde (msec) i razliku između oba oka od 70 msec (162).

Bolesnici koji su imali oštećenje šarenice (ozljeda, operacijska iridektomija i/ili iridotomija, vidljive prednje ili stražnje zaraslice) i bolesnici koji su bili na terapiji s lokalnim mioticima i midrijaticima izuzeti su od ispitivanja. Normalan sinus ritam srca i neuzimanje lijekova koji utječu na stvaranje i provođenje podražaja rada srca (digoksin, antagonisti Ca receptora, antagonisti beta adrenergičkih receptora) bili su preduvjet ispitivanja dijabetičke autonomne neuropatije (163).

#### STATISTIČKE METODE

Obrada podataka je izvršena uz pomoć statističkog paketa SPSS 10.0. Napravljena je distribucija kategorijskih i metričkih varijabli te ispitano je li distribucija metričkih varijabli normalna ili Gaussova (Kolmogorov-Smirnov test normalnosti raspodjela).

Ako je raspodjela metričke varijable normalna, za testiranje razlike između triju ispitivanih skupina korištene su parametrijske metode (ANOVA i Duncan test, ANCOVA ). Ako raspodjela metričke varijable nije normalna, korištene su neparametrijske metode za testiranje razlike između triju ispitivanih skupina (Kruskal-Wallisova analiza varijance i Mann-Whitney test)

Za utvrđivanje povezanosti kategorijskih varijabli s tri skupine ispitanika upotrijebljen je  $\chi^2$  test.

Logistička regresijska analiza korištena je za svaku varijablu (srčane funkcije) posebno da se dobije povezanost ispitivane varijable s promjenama na fundusu oka (dijabetička retinopatija) i promjenama na fundusu oka (dijabetička retinopatija) zajedno sa promjenama u mokraći (mikroalbuminurija). Rezultate smo interpretirali na razini značajnosti  $p < 0,05$ .

## 5. REZULTATI

U ispitivanju je sudjelovalo 120 bolesnika sa ŠBT1, i to 64 (53,3%) muškarca i 56 (46,7%) žena.

Od 120 bolesnika uključenih u ispitivanje, 40 bolesnika imalo je ŠBT1 bez mikroangiopatskih komplikacija (skupina 1); 40 bolesnika uz ŠBT1 imalo je dijabetičku retinopatiju (DR) (skupina 2), a 40 bolesnika uz ŠBT1 i DR imalo je i mikroalbuminuriju (skupina 3) (Tablica 1).

Ukupno je bilo 80 (66,7%) bolesnika (skupina 2 i skupina 3) s dijabetičkom retinopatijom (DR), od kojih 68 (85%) bolesnika s neproliferacijskom DR i 12 (15%) bolesnika s proliferacijskom DR.

Od 40 bolesnika s mikroalbuminurijom, 31 (77,5%) bolesnik imao je neproliferacijsku dijabetičku retinopatiju, a 9 (22,5%) bolesnika imalo je proliferacijsku dijabetičku retinopatiju.

Tablica 1. Prikaz broja bolesnika s dijabetičkom retinopatijom ukupno i prema skupinama

	<b>Ukupno (N=120)</b>	<b>Skupina 1 (N=40)</b>	<b>Skupina 2 (N=40)</b>	<b>Skupina 3 (N=40)</b>
<b>Bez dijabetičke retinopatije (n)</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Dijabetička retinopatija (n)</b>	<b>80</b>	<b>0</b>	<b>40</b>	<b>40</b>
<i>-neproliferacijska</i>	<i>68</i>	<i>0</i>	<i>37</i>	<i>31</i>
<i>-proliferacijska</i>	<i>12</i>	<i>0</i>	<i>3</i>	<i>9</i>

Svaki bolesnik uključen u ispitivanje imao je HbA<sub>1c</sub> ≤ 9%, sistolički tlak ≤ 130 mm Hg, dijastolički tlak ≤ 80 mm Hg, vrijeme pupilarnog ciklusa < 954 ms i trajanje ŠBT1 ≥ 5 godina (Tablica 2). Skupine bolesnika statistički se značajno ne razlikuju prema HbA<sub>1c</sub>, sistoličkom tlaku, dijastoličkom tlaku i vremenu pupilarnog ciklusa.



Tablica 2. Prikaz opisnih vrijednosti ( $\bar{X} \pm SD$ ) mikroalbuminurije, HbA<sub>1c</sub>, sistoličkog tlaka, dijastoličkog tlaka i vremena pupilarnog ciklusa ukupno i prema skupinama

	Ukupno (N=120)	Skupina 1 (N=40)	Skupina 2 (N=40)	Skupina 3 (N=40)	F; p*
Mikroalbuminurija (mg)	74,4±16 (2,2-999)	16,4±7,80 (2,2-29,9)	16,7±6,90 (4,5-29,5)	190,7±238,40 (30,7-999)	
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,5±0,93 (5,4-8,9)	7,4±0,89 (5,5-8,9)	7,57±1,02 (5,6-8,9)	7,7±0,88 (5,4-8,9)	0,041; 0,959
Sistolički tlak (mm Hg)	118,9±7,90 (100-130)	115,0±7,90 (100-130)	120,2±7,10 (105-130)	120,9±7,90 (100-130)	1,130; 0,327
Dijastolički tlak (mm Hg)	73,6±5,50 (58-80)	72,3±6,15 (58-80)	74,1±4,50 (63-80)	74,3±5,50 (60-80)	0,908; 0,406
Vrijeme pupilarnog ciklusa (ms)	912,5±18,8 (850-949)	906,5±24,4 (850-943)	914,1±15 (870-949)	917±14,50 (873-945)	0,569; 0,569

\* ANCOVA (kovarijable: dob, trajanje bolesti)

Srednja vrijednost (medijan) dobi bolesnika (N=120) bila je 33 godine. U ispitivanom uzorku 106 (88%) bolesnika bilo je životne dobi  $\leq$  50 godina, 6 (5%) bolesnika od 51 do 55 godina, a njih 8 (7%) od 56 do 59 godina starosti.

Najniži medijan dobi bolesnika bio je u skupini 1. Dob bolesnika skupine 2 ( $Z=5,4;p<0,001$ ) i skupine 3 ( $Z=5,2;p<0,001$ ) statistički je značajno veća nego dob bolesnika skupine 1. Medijan dobi bolesnika skupine 2 i skupine 3 veći je za više od 2 puta nego medijan dobi skupine 1 (Tablica 3).

Srednja vrijednost (medijan) trajanja ŠBT1 bila je 11 godina (donji kvartil: 7 godina, gornji kvartil: 18,5 godina). Trajanje bolesti kod svih bolesnika bilo je  $\geq 5$  godina.

Utvrđeno je statistički značajno duže trajanje ŠBT1 u skupini 2 ( $Z=5,7;p<0,001$ ) i skupini 3 ( $Z=5,8;p<0,001$ ) u odnosu na skupinu 1. Medijan trajanja ŠBT1 u skupinama 2 i 3 bio je više od 2 puta veći od medijana trajanja ŠBT1 u skupini 1.

Tablica 3. Prikaz srednje vrijednosti (medijana) dobi i trajanja ŠBT1

	Ukupno (N=120)	Skupina 1 (N=40)	Skupina 2 (N=40)	Skupina 3 (N=40)	p†
Dob (god.)	33 (17-59)	20,5 (17-45)	41,5 (18-59)	43,5 (17-58)	<0,001
Trajanje ŠBT1 (god.)	11 (5-34)	6,5 (5-22)	16 (5-31)	17,1 (5-34)	<0,001

† Kruskal-Wallis analiza (post hoc: Mann-Whitney test)

U tablici 4 prikazani su rezultati ehokardiografskih mjerenja u centimetrima (cm), i to: promjer lijeve klijetke na kraju dijastole (LVIDd), promjer lijeve klijetke na kraju sistole (LVIDs), dijastolička debljina interventrikularnog septuma (IVSd), dijastolička debljina stražnje stjenke lijeve klijetke (LVPWd) i promjer lijevog atrija (LA) u visini aortalne valvule. Prikazani su također i rezultati pulsnog doppler-ehokardiografskog mjerenja: maksimalna brzina rane faze punjenja lijeve klijetke (E val)

izražena u metrima u sekundi (m/s), maksimalna brzina kasne (atrijske) faze punjenja lijeve klijetke (A val) (m/s), omjer E val/A val, vrijeme deceleracije E vala (DTE) izraženo u milisekundama (ms) i vrijeme od zatvaranja aortne do otvaranja mitralne valvule izraženo u milisekundama (m/s) - faza izovolumne relaksacije (IVRT).

Utvdili smo da se skupine bolesnika nisu statistički značajno razlikovale prema LVIDd, LVIDs, LVPWDd, LA, IVSd, EF i DTE.

Kod svih bolesnika EF je bila veća od 50%.

E val je bio unutar granica referentnih vrijednosti u svih bolesnika. Medijan E vala je statistički značajno manji u skupini 2 ( $Z=2,4$ ;  $p=0,016$ ) i skupini 3 ( $Z=2,1$ ;  $p=0,037$ ) prema skupini 1.

Medijan A vala je statistički značajno veći u skupini 2 ( $Z=3,1$ ;  $p=0,002$ ) i skupini 3 ( $Z=2,6$ ;  $p=0,009$ ) nego u skupini 1. Ukupni medijan i medijan svake skupine posebno odgovaraju referentnim vrijednostima.

Medijan omjera E/A je statistički značajno manji u skupini 2 ( $Z=4,3$ ;  $p<0,001$ ) i skupini 3 ( $Z=3,3$ ;  $p=0,001$ ) prema skupini 1.

Medijan IVRT statistički je značajno duži u skupini 2 ( $Z=2,7$ ;  $p=0,008$ ) prema skupini 1 (Tablica 4).

Tablica 4. Opisne vrijednosti ( $\bar{X} \pm SD$ ) ili medijani (min-maks) ehokardiografskih varijabli kod svih skupina

	<b>Ukupno (N=120)</b>	<b>Skupina 1 (N=40)</b>	<b>Skupina 2 (N=40)</b>	<b>Skupina 3 (N=40)</b>	<b>p</b>
<b>LVIDd</b> (cm)	4,7±0,49	4,7±0,50	4,7±0,43	4,7±0,56	0,580*
<b>LVIDs</b> (cm)	2,8 (1,7-3,9)	2,7 (1,9-3,9)	2,8 (1,9-3,6)	2,9 (1,7-3,94)	0,245†
<b>IVSd</b> (cm)	0,916±0,13	0,873±0,13	0,944±0,11	0,93±0,14	0,883*
<b>LVPWd</b> (cm)	0,96±0,12	0,934±0,12	0,99±0,12	0,96±0,13	0,379*
<b>LA</b> (cm)	3,18±0,43	3,05±0,42	3,22±0,41	3,26±0,44	0,635*
<b>EF (%)</b>	71,7±6,60	73,8±5,80	70,3±5,90	70,2±7,60	0,264*
<b>E</b> (m/s)	0,9 (0,52-1,53)	1,0 (0,55-1,53)	0,9 (0,52-1,3)	0,9 (0,56-1,3)	0,031†
<b>A</b> (m/s)	0,6 (0,61-3,48)	0,6 (0,43-1,07)	0,7 (0,44-1,12)	0,7 (0,44-1,41)	0,004†
<b>E/A</b>	1,3 (0,61-3,5)	1,5 (1,06-3,48)	1,2 (0,61-2,7)	1,2 (0,62-2,87)	<0,001†
<b>DTE</b> (ms)	192,7±32,80	179,4±31,30	200±30,40	198,5±33,40	0,874*
<b>IVRT</b> (ms)	84 (47-168)	81 (54-127)	85,6 (54-168)	84,5 (47-151)	0,025†

\* ANCOVA ( kovarijable: dob, trajanje bolesti; post hoc: Fisher LSD test);

† Kruskal-Wallis analiza (post hoc: Mann-Whitney test)

U tablici 5. prikazan je Pearson koeficijent korelacije istraživanih ehokardiografskih varijabli funkcije srca i mikroalbuminurije s dobi bolesnika i duljinom trajanja ŠBT1. Vidljivo je da EF korelira samo s dobi, a mikroalbuminurija samo s duljinom trajanja bolesti. LVIDd, LVIDs i LVPWd ne koreliraju ni s dobi ni s duljinom trajanja bolesti, a sve ostale ispitivane ehokardiografske varijable koreliraju s dobi i duljinom trajanja bolesti (Tablica 5).

Tablica 5. Povezanost dobi bolesnika i trajanja ŠBT1 s promjenama ehokardiografskih varijabli i mikroalbuminurijom

	Dob (god.)	Trajanje ŠBT1 (god.)
LVIDd (cm)	-0,08	-0,104
LVIDs (cm)	0,072	-0,015
IVSd (cm)	0,323**	0,248**
LVPWd (cm)	0,099	0,008
LA (cm)	0,298**	0,230**
EF (%)	-0,28**	-0,136
E (m/s)	-0,399**	-0,302**
A (m/s)	0,337**	0,348**
E/A	-0,517**	-0,413**
DTE (ms)	0,453**	0,365**
IVRT (ms)	0,45**	0,360**
Mikroalbuminurija (mg)	0,13	0,433**

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

Iz tablice 4 vidljivo je da se vrijednosti nekih ispitivanih ehokardiografskih varijabli (E, A, E/A i IVRT) u skupini 2 i skupini 3 statistički značajno razlikuju od istih u skupini 1, a iz tablice 5 da su koeficijenti korelacije s dobi i trajanjem ŠBT1 uglavnom <0,5, pa smo postavili za cilj da i na osnovi medijana istraživanih ehokardiografskih varijabli utvrdimo njihovu povezanost s dijabetičkom retinopatijom, mikroalbuminurijom (skupina) i trajanjem ŠBT1.

Vrijednosti svake ispitivane ehokardiografske varijable podijelili smo u dvije kategorije:  $\leq$  medijana i  $>$  medijana.

Napravili smo  $\chi^2$  test da se utvrdi njihova distribucija prema trajanju ŠBT1 ( $\leq 11$  godina i  $>11$  godina) i skupinama, a zatim i univarijatnu logističku regresiju.  $\chi^2$  test i univarijatna logistička regresija prema skupini kao prediktoru daje odgovor na povezanost ehokardiografskih varijabli s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom.

Multivarijatna «forward stepwise (WALD)» analiza napravljena je s ciljem da se utvrdi povezanost ispitivanih ehokardiografskih varijabli s prediktorima: trajanjem ŠBT1 ( $\leq 11$  godina i  $>11$  godina) i životnom dobi ( $\leq 33$  godine i  $> 33$  godine ).

EF lijeve klijetke (izražena u %) nije statistički značajno povezana sa skupinom (odnosno dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom) ( $\chi^2=4,49$ ;  $p=0,106$ ), ali se skupina 1 statistički značajno razlikuje od skupine 2 i skupine 3 zajedno ( $\chi^2=4,3$ ;  $p=0,038$ ) ( Tablica 6).

Ni univarijatnom logističkom regresijom ( $p=0,065$ ), kao ni multivarijatnom logističkom regresijom (prediktori: trajanje ŠBT1 i dob bolesnika), nismo dokazali statistički značajnu povezanost  $EF \leq 71\%$  s trajanjem ŠBT1 ( $p=0,366$ ) (Tablica 7).



Tablica 6. Raspodjela bolesnika i omjer izgleda (univarijatna logistička regresija) prema skupinama i trajanju ŠBT1 s obzirom na vrijednosti medijana EF≤71

PREDIKTOR	EF (%)		P <sup>†</sup>	Omjer izgleda (95% CI)	p <sup>‡</sup>	
	≤71	>71				
<b>SKUPINA</b>	1*	16	24	0,106	1,4 (0,92-2,22)	0,119
	2	25	15			
	3	23	17			
<b>TRAJANJE ŠBT1 (GOD.)</b>	≤11*	28	34	0,064	2,0 (0,96-4,1)	0,065
	>11	36	22			

\*vrijednosti uzete kao bazne vrijednosti; <sup>†</sup>χ<sup>2</sup> test; <sup>‡</sup>logistička regresija

Tablica 7. Omjer izgleda (multivarijatna logistička regresija) za pojavnost EF≤71% prema trajanju ŠBT1 i dobi

PREDIKTORI	OMJER IZGLEDA	95% CI	p	
TRAJANJE ŠBT1 (godine)	≤11*	1,6	0,57-4,5	0,366
	>11			
DOB (godine)	≤33*	1,3	0,48-3,8	0,576
	>33			

\*vrijednosti uzete kao bazne vrijednosti

Maksimalna brzina rane faze punjenja lijeve klijetke (E val) izražena u metrima u sekundi (m/s) nije statistički značajno povezana sa skupinom ( $\chi^2=2,89$ ;  $p=0,238$ ) (Tablica 8). U 36 (59%) bolesnika s  $E \leq 0,93$  m/s trajanje bolesti je  $>11$  godina ( $\chi^2=5,67$ ;  $p=0,0017$ ).

Univarijatnom logističkom regresijom dobili smo da je omjer izgleda za  $E \leq 0,93$  m/s oko 2,4 puta veći u skupini bolesnika s trajanjem bolesti  $>11$  godina ( $p=0,018$ ).

Multivarijatnom logističkom regresijom ( prediktori: trajanje ŠBT1 i dob) dobili smo statistički značajnu povezanost E vala s dobi. Omjer izgleda za  $E \leq 0,93$  m/s je 3,7 (95% CI: 1,2-10,9) puta veći u skupini bolesnika s dobi  $>33$  godine prema dobnoj skupini bolesnika  $\leq 33$  godine (Tablica 9).

Tablica 8. Raspodjela bolesnika i omjer izgleda (univarijatna logistička regresija) prema skupinama i trajanju ŠBT1 s obzirom na vrijednosti medijana  $E \leq 0,93$  m/s

		<b>E (m/s)</b>		$p^\dagger$	Omjer izgleda (95% CI)	$p^\ddagger$
		$\leq 0,93$	$> 0,93$			
<b>SKUPINA</b>	1*	16	24	0,238	1,4 (0,9-2,2)	0,119
	2	22	18			
	3	23	17			
<b>TRAJANJE ŠBT1 (GOD.)</b>	$\leq 11^*$	25	37	0,017	2,4 (1,16-5)	0,018
	$> 11$	36	22			

\*vrijednosti uzete kao bazne vrijednosti;  $^\dagger \chi^2$  test;  $^\ddagger$ logistička regresija

Tablica 9. Omjer izgleda (multivarijatna logistička regresija) za pojavnost  $E \leq 0,93$  m/s prema trajanju ŠBT1 i dobi

PREDIKTORI		OMJER IZGLEDA	95% CI	p
TRAJANJE ŠBT1 (godine)	$\leq 11^*$	1	0,34-2,9	0,993
	$> 11$			
DOB (godine)	$\leq 33^*$	3,5	1,2-10,3	0,023
	$> 33$			

\*vrijednosti uzete kao bazne vrijednosti

Maksimalna brzina kasne (atrijske) faze punjenja lijeve klijetke (A val) izražena u m/s statistički je značajno povezana sa skupinom, odnosno s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom ( $\chi^2=12,2$ ;  $p=0,002$ ) u smislu razlike skupine 1 prema skupini 2 i 3 zajedno ( $\chi^2=12,1$ ;  $p<0,001$ ) (Tablica 10). Skupina 2 i skupina 3 međusobno se statistički značajno ne razlikuju ( $\chi^2=0$ ;  $p=0,978$ ). U skupini bolesnika s  $A >0,66$  m/s, 49 (82%) bolesnika pripada skupinama 2 i 3 zajedno, a 38 (68%) bolesnika je s trajanjem bolesti  $>11$  godina ( $\chi^2=13,3$ ;  $p<0,001$ ).

Univarijatnom logističkom regresijom dobili smo da je omjer izgleda za  $A >0,66$  m/s za 4 (95% CI:1,8-9,5) puta veći u skupinama 2 i 3 zajedno prema skupini 1, te oko 4 puta veći u bolesnika s trajanjem ŠBT1  $>11$  godina ( $p<0,001$ ).

Multivarijatnom logističkom regresijom (prediktori: trajanje ŠBT1 i dob) nismo potvrdili statistički značajnu povezanost A vala s trajanjem ŠB ( $p=0,176$ ) i s dobi ( $p=0,068$ ) (Tablica 11).

Tablica 10. Raspodjela bolesnika i omjer izgleda (univarijatna logistička regresija) prema skupinama i trajanju ŠBT1 s obzirom na vrijednosti medijana A>0,66 m/s

		A (m/s)		p <sup>†</sup>	Omjer izgleda (95% CI)	p <sup>‡</sup>
		≤0,66	>0,66			
<b>SKUPINA</b>	1*	29	11	0,002	1,96(1,24-3,1)	0,004
	2	15	25			
	3	16	24			
<b>TRAJANJE ŠBT1 (GOD.)</b>	≤11*	39	22	0,002	4 (1,9-8,6)	<0,001
	>11	21	38			

\*vrijednosti uzete kao bazne vrijednosti; <sup>†</sup>χ<sup>2</sup> test; <sup>‡</sup>logistička regresija

Tablica 11. Omjer izgleda (multivarijatna logistička regresija) za pojavnost A>0,66 m/s prema trajanju ŠBT1 i dobi

PREDIKTORI		OMJER IZGLEDA	95% CI	p
TRAJANJE ŠBT1 (godine)	≤11*	2	0,72-5,8	0,176
	>11			
DOB (godine)	≤33*	2,7	0,93-7,6	0,068
	>33			

\*vrijednosti uzete kao bazne vrijednosti

Omjer vrijednosti E val/ A val (E/A) statistički je značajno povezan sa skupinom ( $\chi^2=20,1$ ;  $p<0,001$ ) u smislu razlike skupine 1 prema skupini 2 i 3 zajedno ( $\chi^2=20,0$ ;  $p<0,001$ ) (Tablica 12). Skupina 2 i skupina 3 nisu se statistički značajno razlikovale ( $\chi^2=0,5$ ;  $p=0,478$ ). U skupini bolesnika s E/A  $\leq 1,31$ , 53 (85,5%) bolesnika pripada skupini 2 i 3 zajedno, a 42 (68%) bolesnika je s trajanjem ŠBT1 >11 godina ( $\chi^2=19,3$ ;  $p<0,001$ ).

Univarijatnom logističkom regresijom dobili smo da je omjer izgleda za E/A  $\leq 1,31$  za 6,8 (95% CI:2,8-16) puta veći u skupini 2 i 3 zajedno prema skupini 1 ( $p<0,001$ ) i oko 5 puta veći u skupini trajanja ŠBT1 >11 godina ( $p<0,001$ ).

Multivarijatnom logističkom regresijom (prediktori: trajanje ŠBT1 i dob) potvrdili smo statistički značajnu povezanost E/A omjera s trajanjem ŠBT1 (Tablica 22). Omjer izgleda za nastanak E/A  $\leq 1,31$  oko 3 (95% CI:1-8,5) puta je veći u skupini bolesnika s trajanjem ŠBT1 >11 godina ( $p=0,041$ ) (Tablica 13).

Tablica 12. Raspodjela bolesnika i omjer izgleda (univarijatna logistička regresija) prema skupinama i trajanju ŠBT1 s obzirom na vrijednosti medijana E/A  $\leq 1,31$

		E/A		p <sup>†</sup>	Omjer izgleda (95% CI)	p <sup>‡</sup>
		$\leq 1,31$	$> 1,31$			
<b>SKUPINA</b>	1*	9	31	<0,001	2,3 (1,4-3,7)	0,001
	2	28	12			
	3	25	15			
<b>TRAJANJE ŠBT1 (GOD.)</b>	$\leq 11^*$	20	41	<0,001	5,5 (2,5-12)	<0,001
	$> 11$	42	17			

\*vrijednosti uzete kao bazne vrijednosti; <sup>†</sup> $\chi^2$  test; <sup>‡</sup>logistička regresija

Tablica 13. Omjer izgleda (multivarijatna logistička regresija) za pojavnost E/A  $\leq 1,31$  prema trajanju ŠBT1 i dobi

PREDIKTORI		OMJER IZGLEDA	95% CI	p
TRAJANJE ŠBT1 (godine)	$\leq 11^*$	2,9	1-8,5	0,041
	$> 11$			
DOB (godine)	$\leq 33^*$	2,5	0,86-7,1	0,092
	$> 33$			

\*vrijednosti uzete kao bazne vrijednosti; <sup>†</sup> $\chi^2$  test; <sup>‡</sup>logistička regresija

DTE je statistički značajno povezan sa skupinom ( $\chi^2=13,4$ ;  $p=0,001$ ) u smislu razlike skupine 1 prema skupini 2 i skupini 3 zajedno ( $\chi^2=12,1$ ;  $p<0,001$ ) (Tablica 14). U skupini bolesnika s DTE >192 ms je 49 (82%) bolesnika skupine 2 i 3 zajedno, te 43 (72%) bolesnika s trajanjem bolesti >11god. ( $\chi^2=26,1$ ;  $p<0,001$ ).

Univarijatom logističkom regresijom dobili smo da je omjer izgleda za DTE>192 ms za 4,2 (95% CI:1,8-9,5) puta veći u skupini 2 i 3 zajedno prema skupini 1 ( $p=0,001$ ) i 7 puta veći u skupini bolesnika s trajanjem ŠBT1 >11 godina ( $p<0,001$ ).

Multivarijatom logističkom regresijom (prediktori trajanje ŠBT1 i dob) potvrdili smo statistički značajnu povezanost DTE s duljinom trajanja ŠBT1. Omjer izgleda za DTE>192 ms je 4,4 (95% CI:1-11,5) puta veći kod duljeg trajanja bolesti ( $p=0,006$ ) (Tablica 15).



Tablica 14. Raspodjela bolesnika i omjer izgleda (univarijatna logistička regresija) prema skupinama i trajanju ŠBT1 s obzirom na vrijednosti medijana DTE>192 ms

		<b><u>DTE (ms)</u></b>		p <sup>†</sup>	Omjer izgleda (95% CI)	p <sup>‡</sup>
		≤192	>192			
<b>SKUPINA</b>	1*	29	11	0,001	1,76 (1,11-2,8)	0,015
	2	13	27			
	3	18	22			
<b>TRAJANJE ŠBT1 (GOD.)</b>	≤11*	45	17	<0,001	7,5 (3,3-17)	<0,001
	>11	15	43			

\*vrijednosti uzete kao bazne vrijednosti; <sup>†</sup>χ<sup>2</sup> test; <sup>‡</sup>logistička regresija

Tablica 15. Omjer izgleda (multivarijatna logistička regresija) za pojavnost DTE>192 ms prema trajanju ŠBT1 i dobi

PREDIKTORI		OMJER IZGLEDA	95% CI	p
TRAJANJE ŠBT1 (godine)	≤11*	4,4	1,5-13	0,006
	>11			
DOB (godine)	≤33*	2,2	0,76-6,5	0,144
	>33			

\*vrijednosti uzete kao bazne vrijednosti

IVRT nije statistički značajno povezan sa skupinom ( $\chi^2=0,8$ ;  $p=0,670$ ) i s trajanjem ŠBT1 ( $\chi^2=3,3$ ;  $p=0,068$ ) (Tablica 16).

Univarijatnom logističkom regresijom nismo dobili statistički značajnu povezanost IVRT s trajanjem ŠBT1 ( $p=0,069$ ).

Multivarijatnom logističkom regresijom (prediktori: trajanje ŠBT1 i dob) dobili smo statistički značajnu povezanost IVRT s dobi (Tablica 17). Omjer izgleda za  $IVRT > 84$  ms je 4,2 (95% CI: 1,3-12,8) puta veći u skupini bolesnika sa životnom dobi  $> 33$  godine ( $p=0,013$ ).

Tablica 16. Raspodjela bolesnika i omjer izgleda (univarijatna logistička regresija) prema skupinama i trajanju ŠBT1 s obzirom na vrijednosti medijana IVRT>84 ms

		IVRT(ms)		p <sup>†</sup>	Omjer izgleda (95% CI)	p <sup>‡</sup>
		≤84	>84			
<b>SKUPINA</b>	1*	22	18	0,67	1,1 (0,71-1,7)	0,655
	2	18	22			
	3	20	20			
<b>TRAJANJE ŠBT1 (GOD.)</b>	≤11*	35	26	0,068	1,96 (0,94-4,1)	0,069
	>11	25	34			

\*vrijednosti uzete kao bazne vrijednosti; <sup>†</sup>χ<sup>2</sup> test; <sup>‡</sup>logistička regresija

Tablica 17. Omjer izgleda (multivarijatna logistička regresija) za pojavnost IVRT>84 ms prema trajanju ŠBT1 i dobi

PREDIKTORI		OMJER IZGLEDA	95% CI	p
TRAJANJE ŠBT1 (godine)	≤11*	1,4	0,46-4,3	0,546
	>11			
DOB (godine)	≤33*	4,2	1,3-12,8	0,013
	>33			

\*vrijednosti uzete kao bazne vrijednosti

Bolesnici skupine sa ŠBT1 i dijabetičkom retinopatijom (skupina 2) i skupine sa ŠBT1 i dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom (skupina 3) statistički se značajno ne razlikuju ni po jednoj od istraživanih ehokardiografskih varijabli, dobi i trajanju bolesti.

Budući da su bolesnici ovih skupina stariji od onih u skupini bolesnika s ŠBT1 bez komplikacija (skupini 1), napravili smo parove bolesnika skupina 2 i 3 s bolesnicima skupine 1 po dobi i trajanju ŠBT1 (Tablica 18).

Dobili smo dvije skupine po 26 bolesnika usklađenih po dobi i trajanju ŠBT1. Srednja vrijednost (medijan) dobi u skupini 1 iznosi 22 god. (min - maks: 17-45 god.), a u drugoj skupini bolesnika iznosi 21 god. (min - maks: 13-49 god.) ( $p=0,978$ ).

Medijan duljine trajanja bolesti u prvoj skupini iznosi 7 god. (min - maks: 5-22 god.), a u drugoj skupini 9 god. (min - maks: 5-23 god) ( $p=0,065$ ).

Po 8 bolesnika iz svake skupine pripadaju dobnoj skupini od 13 do 19 godina i dobnoj skupini od 20 do 24 godine.

U dobnoj su skupini od 25 do 29 godina po 2 bolesnika, a po 5 bolesnika iz svake skupine je dobnoj skupini od 35 do 39 godina.

Svega po 2 bolesnika iz obje skupine su u dobnoj skupini od 40 do 44 godine, dok je samo po 1 bolesnik u dobi od 45 do 49 godina

Rezultati ehokardiografskih varijabli u bolesnika skupine 1 i skupina 2 i 3 zajedno usklađenih po dobi i trajanju ŠBT1 pokazuju statistički značajnu razliku između skupina za A val ( $p=0,012$ ) i za E/A omjer ( $p=0,026$ ) (Tablica 18).

Tablica 18. Opisne vrijednosti ehokardiografskih varijabli ( $\bar{X} \pm SD$ ) ili medijana (min-maks) bolesnika skupine 1 i skupina 2 i 3 usklađenih po trajanju ŠBT1 i dobi

	<b>Skupina 1 (N=26)</b>	<b>Skupina 2 i 3 (N=26)</b>	<b>p</b>
<b>LVIDd</b> (cm)	4,7±0,55	4,7±0,49	0,829*
<b>LVIDs</b> (cm)	2,7 (2,3-3,9)	2,8 (1,9-3,7)	0,647†
<b>IVSd</b> (cm)	0,88±0,13	0,89±0,10	0,633*
<b>LVPWd</b> (cm)	0,94±0,13	0,95±0,10	0,715*
<b>LA</b> (cm)	3,18±0,43	3,13±0,40	0,374*
<b>EF (%)</b>	73±6,0	71±6,4	0,370*
<b>E</b> (m/s)	0,99 (0,55-1,53)	0,96 (0,56-1,30)	0,985†
<b>A</b> (m/s)	0,59 (0,43-0,98)	0,67 (0,45-1,30)	0,012†
<b>E/A</b>	1,5 (1,13-3,5)	1,3 (0,82-2,90)	0,026†
<b>DTE</b> (ms)	185±25	193±31	0,451*
<b>IVRT</b> (ms)	84 (54-127)	81 (51-168)	0,693†

- T-test; Mann-Whitney test

Od 120 bolesnika, 12 bolesnika (10%) imalo je asimptomatsku disfunkciju lijeve klijetke (ADLK), odnosno dijastoličku disfunkciju po tipu lezije relaksacije (Tablica 19).

Svi bolesnici s ADLK imali su dijabetičku retinopatiju, i to 8 (66,7%) bolesnika neproliferacijsku dijabetičku retinopatiju, a 4 (33,3%) bolesnika proliferacijsku dijabetičku retinopatiju.

U skupini 2 (bolesnici sa ŠBT1 i dijabetičkom retinopatijom) bilo je 4 (33,3%) bolesnika s ADLK, dok je u skupini 3 (bolesnici s ŠBT1, dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom) bilo 8 (66,7%) bolesnika s ADLK.

Medijan mikroalbuminurije je 4 puta veći u skupini bolesnika s ADLK nego u skupini bolesnika bez ADLK.

Trajanje ŠBT1 je više od 2 puta dulje u skupini bolesnika s ADLK prema trajanju ŠBT1 u skupini bolesnika bez ADLK.

Dob je u skupini bolesnika s ADLK gotovo 2 puta veća nego u skupini bolesnika bez ADLK.

Tablica 19. Prikaz broja bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i medijana (min-maks) mikroalbuminurije, trajanja ŠBT1 i dobi

	<b><u>BOLESNICI SA ŠBT1</u></b>		<b><u>Z: p</u></b>
	<b><u>BEZ ADLK</u></b> <b><u>(N=108)</u></b>	<b><u>ADLK</u></b> <b><u>(N=12)</u></b>	
<b>DIJABETIČKA RETINOPATIJA</b>			
bez dijabetičke retinopatije	40	0	
neproliferacijska	60	8	
proliferacijska	8	4	
<b>STATUS LIJEVE KLIJETKE</b>			
skupina 1	40	0	
skupina 2	36	4	
skupina 3	32	8	
<b>MIKROALBUMINURIJA</b>	19,9 (2,2-867)	79,8 (4,7-999)	1,66; 0,097
<b>TRAJANJE ŠBT1</b>	10 (5-31)	23 (9-34)	4,1;<0,001
<b>DOB</b>	27,5 (13-59)	48,5 (36-57)	3,8; 0,001

\*Mann-Whitney test

Srednja vrijednost (medijani) ehokardiografskih varijabli u skupini bolesnika bez ADLK (N=108) i u skupini bolesnika s ADLK (N=12) prikazani su u tablici 20. Statistička značajnost između skupina bolesnika bez ADLK i s ADLK bila je nazočna kod svih ehokardiografskih varijabli ( E, A, E/A, IVRT, DTE), na temelju kojih se procjenjivala dijastolička funkcija lijeve klijetke za razliku od ehokardiografskih varijabli (LVIDd, LVIDs, EF) pomoću kojih se procjenjivala sistolička funkcija lijeve klijetke.



Tablica 20. Prikaz medijana ehokardiografskih varijabli u skupini bolesnika sa ŠBT1 bez asimptomatske disfunkcije lijeve klijetke i s njom

	<b><u>STATUS LIJEVE KLIJETKE</u></b>		Z; p
	<b><u>BEZ ADLK</u></b> (N=108)	<b><u>ADLK</u></b> (N=12)	
<b>LVIDd</b>	4,7 (3,3-5,8)	4,7 (3,0-5,4)	0,52; 0,603
<b>LVIDs</b>	2,8 (1,7-3,9)	2,8 (1,7-3,9)	0,035; 0,972
<b>IVSd</b>	0,90 (0,58-1,2)	0,99 (0,81-1,4)	2,4; 0,017
<b>LVPWd</b>	0,95 (0,72-1,28)	0,98 (0,76-1,28)	0,666; 0,505
<b>LA</b>	3,13 (2,1-4,1)	3,26 (2,1-4,4)	1,1; 0,254
<b>EF</b>	71 (58-85)	79 (56-83)	0,232; 0,861
<b>E</b>	0,94 (0,55-1,53)	0,7 (0,52-1,12)	3,5; 0,001
<b>A</b>	0,65 (0,43-1,08)	0,98 (0,63-1,4)	4,5; <0,001
<b>E/A</b>	1,4 (0,92-3,5)	0,78 (0,61-0,9)	5,7; <0,001
<b>DTE</b>	190 (101-250)	220 (160-290)	2,9; <0,001
<b>IVRT</b>	81 (47-168)	124,5 (67-146)	4,3; <0,001

- Mann-Whitney test

## 6. RASPRAVA

Kardiovaskularne komplikacije su vodeći uzrok smrtnosti i pobola u dijabetičkih bolesnika. U drugim studijama, pretežno u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, utvrđena je značajna povezanost retinopatije i mikroalbuminurije s razvojem srčanih komplikacija i smrtnošću od kardiovaskularnih bolesti. Dosadašnja ispitivanja povezanosti između retinopatije i/ili mikroalbuminurije te sistoličko-dijastoličke disfunkcije u bolesnika s ŠBT1 nude nam široki spektar različitih rezultata.

Ispitivanja kod bolesnika sa ŠBT1 pružaju bolju mogućnost određivanja odnosa između mikroangiopatskih komplikacija nego kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, jer se ŠBT1 događa u mlađoj životnoj dobi s manje popratnih varijabli povezanih s metaboličkim sindromom i atero-sklerotskim čimbenicima starije životne dobi. Rezultate našeg kliničkog ispitivanja pridodajemo svim sličnim istraživanjima (eksperimentalnim, patohistološkim, epidemiološkim i kliničkim) koja su tijekom proteklih 35 godina pokušala odgovoriti na pitanje je li dijabetička miokardiopatija činjenica ili mit (126).

Rezultati našeg ispitivanja pokazuju da su u sve tri skupine bolesnika (N=120) sa ŠBT1 (skupina 1 bez mikroangiopatskih komplikacija, skupina 2 s dijabetičkom retinopatijom, skupina 3 s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom) srednje vrijednosti ehokardiografskih varijabli unutar referentnih vrijednosti. Analizom dobivenih rezultata našli smo značajnu razliku ehokardiografskih varijabli između skupine bolesnika s dijabetičkom

retinopatijom i skupine bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom zajedno (skupina 2 i 3) prema skupini bolesnika bez komplikacija (skupina 1). Nije bilo statistički značajne razlike između skupine bolesnika sa ŠBT1 i dijabetičkom retinopatijom i skupine bolesnika s ŠBT1 i dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom.

Sistolička funkcija lijeve klijetke bila je unutar referentnih vrijednosti kod svih bolesnika. Samo 12 (10%) bolesnika imalo je ADLK, od kojih je njih 4 bilo u skupini bolesnika s dijabetičkom retinopatijom (skupina 2), a 8 u skupini s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom (skupina 3).

Od 80 bolesnika s dijabetičkom retinopatijom, u 68 (85%) bolesnika je dijagnosticirana neproliferacijska dijabetička retinopatija, a u 12 (15%) bolesnika proliferacijska dijabetička retinopatija, što odgovara podacima drugih istraživača (36,75).

Činjenice da se dijabetička retinopatija pojavljuje češće i ranije od mikroalbuminurije i dijabetičke nefropatije i da je nazočna kod svih bolesnika s ŠBT1 i dijabetičkom nefropatijom te da se pogoršanje dijabetičke retinopatije puno brže događa u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom pojašnjavaju povišeni udio proliferacijske dijabetičke retinopatije u bolesnika s mikroalbuminurijom u našem ispitivanju. Od 40 bolesnika s mikroalbuminurijom, 31 (77,5%) bolesnik imao je neproliferacijsku dijabetičku retinopatiju, a 9 (22,5%) bolesnika bilo je s proliferacijskom dijabetičkom retinopatijom. Razne epidemiološke studije pokazale su značajnu

povezanost dijabetičke retinopatije i mikroalbuminurije odnosno dijabetičke nefropatije (118,164,165).

Svi bolesnici (N=120) uključeni u ispitivanje imali su vrijednost HbA1c  $\leq 9\%$ , što je predstavljalo kriterij ulaska u ispitivanje da se izbjegne utjecaj izrazito loše regulirane glikemije na pojavu i razvoj dijabetičke retinopatije, mikroalbuminurije i dijastoličke disfunkcije, što potvrđuju rezultati ispitivanja u kojima se pokazalo da dobra reguliranost glikemije smanjuje rizik ranog nastanka mikrovaskularnih komplikacija (47,166). No, utjecaj reguliranosti glikemije samo na dijastoličku funkciju lijeve klijetke pokazao je različite rezultate u studijama s bolesnicima sa ŠBT1. U ispitivanjima na 36 djece sa ŠBT1 viši stupanj dijastoličke disfunkcije bio je značajno povezan s dugotrajno lošom metaboličkom kontrolom ŠBT1 (167), dok u drugim studijama nije dokazana povezanost između visokog HbA1c i dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke (168,169).

Bolesnici sa ŠBT1 u našem ispitivanju imali su niži profil kardiovaskularnog rizika. Hipertenzija je približno dva puta češća u bolesnika s ŠB u odnosu na bolesnike bez ŠB (136). Svi bolesnici (N=120) uključeni u ispitivanje imali su vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka unutar granica referentnih vrijednosti ( $\leq 130/80$  mm Hg), te između skupina bolesnika sa ŠBT1 (skupina 1 bez komplikacija, skupina 2 s dijabetičkom retinopatijom, skupina 3 s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom) nije bilo značajne razlike u srednjim vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog tlaka. Neki od istraživača hipertenziju smatraju glavnim čimbenikom razvoja disfunkcije

lijeve klijetke u bolesnika sa ŠBT1, što su potvrdili patohistološkim nalazom intersticijalne fibroze i miocitolitičke nekroze u dijabetičkih bolesnika s kardiomiopatijom i hipertenzijom (170,171). Brands i drugi istraživači nastanak hipertenzije smatraju sekundarnom pojavom povezanom s nereguliranom hiperglikemijom u bolesnika sa ŠBT1 i povećanom količinom angiotenzina II i angiotenzinskih receptora (172). Druga grupa autora ne nalazi značajnu razliku između sistoličkog i dijastoličkog tlaka i nastanka disfunkcije lijeve klijetke između skupina bolesnika sa i bez ŠB (173).

Borow i suradnici nisu pronašli u normotenzivnih bolesnika sa ŠBT1 ni sistoličku ni dijastoličku disfunkciju lijeve klijetke, dok drugi istraživači ukazuju na pojavu hipertenzije samo u onih bolesnika sa ŠBT1 koji imaju genetsku predispoziciju prema hipertenziji, te je smatraju prije posljedicom nego uzrokom dijabetičke nefropatije (136,174,175).

Vrijeme pupilarnog ciklusa kod svih je bolesnika u našem ispitivanju bilo unutar referentnih vrijednosti (954 ms); na taj smo način isključili mogući utjecaj srčane autonomne neuropatije na pojavu i razvoj dijastoličke disfunkcije u bolesnika s ŠBT1 (161,163). Iako je u skupini bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom vrijeme pupilarnog ciklusa bilo najdulje (ali unutar granica referentnih vrijednosti), nije bilo značajne razlike u srednjoj vrijednosti vremena pupilarnog ciklusa između skupina bolesnika sa ŠBT1 (skupina 1 bez komplikacija, skupina 2 s dijabetičkom retinopatijom, skupina 3 s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom).

Nazočnost mikroalbuminurije neki istraživači smatraju posljedicom srčane autonomne neuropatije (173,176). Srčana autonomna neuropatija u bolesnika sa ŠBT1 u mnogim ispitivanjima istaknuta je kao čimbenik koji pridonosi nastanku dijastoličke disfunkcije i smanjenju vrijednosti omjera E/A u skupini bolesnika sa ŠBT1 i srčanom autonomnom neuropatijom u odnosu na skupinu bolesnika sa ŠBT1 i bez srčane autonomne neuropatije (176,177,178, 179).

Svi su bolesnici bili stariji od 17 godina i kod svih su za referentne vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka te ehokardiografskih parametara primijenjene vrijednosti parametara odraslih osoba. Trajanje bolesti u svih bolesnika bilo je 5 godina i više, a kod svih je pojava ŠBT1 bila od 12. do 30. godine života.

U skupini bolesnika sa ŠBT1 bez komplikacija u našem ispitivanju prosječno trajanje bolesti bilo je 6,5 godina. Drugi autori navode da se dijabetička retinopatija rijetko pojavljuje u bolesnika sa ŠBT1 u prvih 3-5 godina trajanja bolesti i prije puberteta (40,42,48,180). U našem ispitivanju bolesnici sa ŠBT1 i dijabetičkom retinopatijom imali su srednju vrijednost trajanja bolesti 16 godina, a bolesnici sa ŠBT1 i dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom imali su srednju vrijednost trajanja ŠBT1 17,1 godinu. Fong i suradnici nalaze dijabetičku retinopatiju nakon 15 godina trajanja ŠBT1 u više od 80% bolesnika, a nakon 20 godina trajanja ŠBT1 dijabetička retinopatija je nazočna u 100% oboljelih (37,48,180). Rezultati nekoliko istraživanja pokazuju da su trajanje ŠBT1 i pojava nefropatije značajno

povezani u postpubertalnom razdoblju, te da nema povezanosti između trajanja ŠBT1 prije puberteta i pojave mikroalbuminurije i nefropatije (117,181,182,183). Takvu povezanost nisu potvrdili rezultati IDNS (International Diabetic Nephropathy Study) studije, gdje je kod 243 mlada bolesnika sa ŠBT1 utvrđeno da je za razvoj dijabetičke nefropatije važno ukupno vrijeme trajanja ŠBT1 (a ne samo postpubertalno vrijeme) (184).

Mjerenjem promjera lijeve klijetke u sistoli i dijastoli i debljine septuma našli smo da su rezultati u svih bolesnika u referentnim vrijednostima i da nema značajne razlike između skupina bolesnika sa ŠBT1 (skupina 1 bez komplikacija, skupina 2 s dijabetičkom retinopatijom, skupina 3 s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom).

Kod svih je bolesnika utvrđena normalna sistolička funkcija lijeve klijetke.

Smatra se da dijastolička disfunkcija lijeve klijetke prethodi sistoličkoj disfunkciji, iako njihova patogeneza još uvijek nije u cijelosti poznata, a i u ispitivanjima se često dobiju suprotni rezultati (126,128). Dio istraživača je utvrdio značajnu povezanost sistoličke disfunkcije lijeve klijetke u oboljelih od ŠBT1 u odnosu na zdravu populaciju (185,186,187). Neki istraživači nalaze normalnu sistoličku funkciju lijeve klijetke, koja pod opterećenjem pokazuje patološke vrijednosti (188). Drugi autori nalaze ehokardiografske parametre sistoličke funkcije u bolesnika sa ŠBT1 unutar referentnih vrijednosti i u fazi opterećenja (189).

Većina istraživača ukazuje na normalnu sistoličku funkciju lijeve klijetke u oboljelih sa ŠBT1 bez mikroangiopatskih komplikacija, niskog kardiovaskularnog rizika (normotenzivni bolesnici bez srčane autonomne neuropatije, bez dislipidemije i poremećaja koagulabilnosti i bez proteinurije) i s urednom regulacijom glikemije (142,179,190,191,192). Spektar različitih ispitivanja sistoličke funkcije srca u oboljelih od ŠBT1 upotpunjuju rezultati prolaznog ili reverzibilnog oštećenja s lošom metaboličkom kontrolom bolesti i rezultati ispitivanja s većim pobolom djevojčica nego dječaka (193,194).

Većina istraživanih ehokardiografskih varijabli (IVSd, LA, E, A, E/A, DTE, IVRT) u našem ispitivanju povezana je s trajanjem ŠBT1 i dobi bolesnika. Neke od varijabli rastu (koreliraju upravo proporcionalno) s trajanjem bolesti i dobi, dok druge koreliraju obrnuto proporcionalno, tj. smanjuju se. Koeficijenti korelacije su relativno niski ( $\leq 0,5$ ), a mogući razlog je relativno mlađa populacija s manjim kardiovaskularnim rizikom, u kojoj nije moguć značajniji utjecaj dobi na ispitivane ehokardiografske varijable. Rezultati ukazuju na značajnu povezanost između EF lijeve klijetke i dobi bolesnika (obrnuto proporcionalna korelacija) i između mikroalbuminurije i trajanja bolesti (upravo proporcionalna korelacija).

Rezultati istraživanih ehokardiografskih varijabli (EF, E, A, E/A, DTE i IVRT) bili su unutar referentnih vrijednosti u svim skupinama bolesnika sa ŠBT1 (skupina 1 bez komplikacija, skupina 2 s dijabetičkom retinopatijom, skupina 3 s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom). Ipak, rezultati u skupinama 2 i 3 zajedno značajno su se razlikovali u odnosu na iste u skupini 1



što upućuje na njihovu moguću povezanost. Stoga smo u analizi rezultata bolesnike podijelili u skupine s vrijednostima iznad i ispod medijana istraživanih varijabli, kako bi i na temelju medijana ispitali međusobnu povezanost ehokardiografskih varijabli, dijabetičke retinopatije, te dijabetičke retinopatije i mikroalbuminurije.

Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da nema značajne povezanosti između dijabetičke retinopatije i  $EF < 71\%$ , kao ni između dijabetičke retinopatije i mikroalbuminurije s jedne i  $EF < 71\%$  s druge strane. Isto tako, utvrđeno je da nema povezanosti između  $EF < 71\%$  i trajanja bolesti. Ispitujući odnos između  $EF$  i trajanja ŠBT1, Raev izvješćuje o rijetkoj pojavi sistoličke disfunkcije, i to 18 godina od početka ŠBT1 (191).

Rajan i suradnici nalaze normalnu  $EF$  (srednja vrijednost 73%) u skupini bolesnika sa ŠBT1 i mikroangiopatskim komplikacijama (179), a Konduracka i njegovi suradnici ne nalaze oštećenje sistoličke funkcije u skupini od 185 bolesnika sa ŠBT1 s prosječnim trajanjem ŠBT1 od 22,8 godina (192,195). Za razliku od njih, Raev u svom ispitivanju nalazi oštećenje sistoličke funkcije u 39% bolesnika sa ŠBT1 i mikroangiopatskim komplikacijama (retinopatijom, nefropatijom i autonomnom neuropatijom) (196). Neki autori smatraju da je presudan utjecaj hipertenzije i srčane autonomne neuropatije (nazočna u više od 40% dijabetičkih bolesnika) na razvoj sistoličke disfunkcije (129,136,178,197), te na taj način možemo i promatrati učestalost sistoličke disfunkcije u prethodno navedenom ispitivanju.

Prosječne vrijednosti ehokardiografskih varijabli dijastoličke funkcije lijeve klijetke (E, A, E/A, DTE, IVRT) u svim su skupinama bolesnika sa ŠBT1 (skupina 1 bez komplikacija, skupina 2 s dijabetičkom retinopatijom, skupina 3 s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom) unutar referentnih vrijednosti. Dijastoličku disfunkciju imao je mali broj bolesnika (N=12). Brojna ispitivanja starijeg datuma ukazuju na ranu ili subkliničku dijabetičku kardiomiopatiju u većem broju oboljelih, dok novija ispitivanja ne nalaze znakova dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke u normotenzivnih bolesnika sa ŠBT1 i urednom metaboličkom kontrolom bolesti unatoč duljem trajanju bolesti (179,190,192,195).

U našem ispitivanju maksimalna brzina rane faze punjenja lijeve klijetke (E val) nije značajno povezana sa skupinama bolesnika sa ŠBT1 (skupina 1 bez komplikacija, skupina 2 s dijabetičkom retinopatijom, skupina 3 s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom). E val  $\leq 0,93$  m/s značajno je povezan s dobi (ali ne i s trajanjem bolesti) i češći je u dobnoj skupini  $>33$  godine.

Maksimalna brzina kasne (atrijske) faze punjenja lijeve klijetke ili A val značajno je povezana sa skupinama bolesnika s mikroangiopatskim komplikacijama (skupina 2 i 3). A val  $>0,66$  m/s značajno je povezan sa skupinom bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom u smislu razlike prema skupini bolesnika sa ŠBT1 bez komplikacija. Rezultati su pokazali da nema povezanosti između A vala  $>0,66$  m/s i trajanja bolesti.

Omjer E/A  $\leq 1,31$  je značajno povezan sa skupinom bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i skupinom bolesnika s dijabetičkom retinopatijom

i mikroalbuminurijom zajedno (skupina 2 i 3) u odnosu prema skupini bolesnika bez mikroangiopatskih komplikacija (skupina 1). Nismo ustanovili značajnu razliku vrijednosti omjera  $E/A \leq 1,31$  između skupine bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i skupine bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom. Rezultati ispitivanja pokazuju značajnu povezanost  $E/A$  omjera  $\leq 1,31$  s trajanjem  $\check{S}BT1 > 11$  godina.

U literaturi nalazimo suprotne rezultate ispitivanja o povezanosti dijabetičke retinopatije i vrijednosti ehokardiografskih pokazatelja dijastoličke disfunkcije (većinom  $E/A$  omjera) lijeve klijetke.

Rezultati ispitivanja se mijenjaju ovisno o načinu istraživanja varijabli funkcije lijeve klijetke (M-mod ili Doppler ehokardiografija, radionuklidna ventrikulografija, kateterizacija srca), kao i o kriterijima pod kojim su bolesnici uključivani u ispitivanje (postojanje hipertenzije, autonomne neuropatije, trajanja bolesti, glukoregulacije) (168,198,199). Na rezultate je utjecao i način dijagnosticiranja dijabetičke retinopatije, jer u svim ispitivanjima gdje se koristila fluoresceinska angiografija učestalost dijabetičke retinopatije bila je veća (200,201).

Rezultati dobiveni ispitivanjem u skupini 49 bolesnika sa  $\check{S}BT1$  i u skupini 40 bolesnika bez  $\check{S}BT1$  pokazali su značajnu razliku vrijednosti ehokardiografskih varijabli (E, A,  $E/A$ ) između skupina, ali su svi rezultati bili unutar referentnih vrijednosti (140).

U bolesnika sa  $\check{S}BT1$  (bez kliničkih i drugih znakova srčane bolesti) i neproliferacijskom dijabetičkom retinopatijom nađen je niži  $E/A$  omjer nego u

bolesnika sa ŠBT1 bez dijabetičke retinopatije ili u kontrolnoj skupini bolesnika bez ŠBT1 (202,203).

U studiji Airaksinen i suradnika vrijednosti E/A omjera bolesnika s dijabetičkom retinopatijom ne razlikuje se od vrijednosti E/A omjera dijabetičkih bolesnika bez dijabetičke retinopatije, a Uusitupa i suradnici u svom istraživanju ne nalaze značajne razlike u učestalosti dijabetičke retinopatije u skupini bolesnika s patološkim vrijednostima E/A i skupini bolesnika s vrijednostima E/A omjera unutar referentnih vrijednosti (177,204).

Povezanost dijabetičke nefropatije (incipijentne ili razvijene) s oštećenjem dijastoličke funkcije lijeve klijetke pokazuje različite rezultate u dosadašnjim ispitivanjima.

Postupno smanjivanje E/A omjera s trajanjem bolesti i nazočnošću mikroalbuminurije i proteinurije nađeno je u bolesnika sa ŠBT1, dok je značajno veći broj bolesnika s dijastoličkom disfunkcijom lijeve klijetke ( $E/A < 1$ ) bio je u skupini bolesnika s proteinurijom. U istoj skupini bile su značajno veće vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka, koji je mogao utjecati na razvoj dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke (203,205).

Uspoređujući pojavu dijastoličke disfunkcije u skupini bolesnika sa ŠBT1 i mikroalbuminurijom sa skupinom bolesnika sa ŠBT1 bez mikroalbuminurije ili s kontrolnom skupinom iste prosječne dobi i bez ŠBT1, istraživači nalaze značajnu povezanost retinopatije, mikroalbuminurije i dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke (139,196,206,207).

Za razliku od gore navedenih ispitivanja, Sato i suradnici ne nalaze izražajnije smanjenje dijastoličke funkcije lijeve klijetke u skupini bolesnika sa ŠBT1 i nefropatijom (albuminurija > 300 mg/24 h) u usporedbi sa skupinom normoalbuminuričnih bolesnika sa ŠBT1 (208).

Sva navedena ispitivanja i različitost rezultata trebalo bi sagledati u svjetlu rezultata novijih studija koji pokazuju da 30% mikroalbuminurija spontano regredira, a 20% progredira prema nefropatiji u razdoblju od 5 do 9 godina. Visoko rizični čimbenici za razvoj mikroalbuminurije i, poslije nefropatije jesu loše kontrolirana glikemija, visoki sistolički i dijastolički tlak i posebno genetska predispozicija (106,116,209). Uz postojanje tih rizičnih čimbenika, mnogi autori navode da je albuminurija značajan rizični čimbenik razvoja klinički manifestne kardiovaskularne bolesti (105,117,119).

Na osnovi rezultata dosadašnjih ispitivanja nepoznato je nakon koliko vremena od početka ŠBT1 nastaje i koliko traje ADLK.

Vazeou i suradnici nalaze u skupini bolesnika sa ŠBT1 te dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom i E/A omjerom < 1,12 značajnu povezanost s trajanjem ŠBT1 iznad 9 godina, dok Raev utvrđuje dijastoličku disfunkciju lijeve klijetke u bolesnika 8 godina nakon početka ŠBT1 (191,210).

Rajan i suradnici nalaze u 5 od 38 bolesnika sa ŠBT1 omjer E/A < 1 s trajanjem bolesti iznad 8 godina i srčanom autonomnom neuropatijom, a Koyuncu i suradnici utvrđuju značajnu razliku pojave dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke u skupini bolesnika s trajanjem ŠBT1 8,2 godina prema skupini bolesnika s trajanjem ŠBT1 3,5 godina (179,211).

U drugim ispitivanjima ne nalazi se dijastolička disfunkcija lijeve klijetke u bolesnika sa ŠBT1 i bez drugih mikroangiopatskih komplikacija unatoč trajanju bolesti iznad 10 godina (190). Isto tako, u skupini bolesnika sa ŠBT1 na intenzivnoj inzulinskoj terapiji bez dijabetičke retinopatije i mikroalbuminurije i trajanja bolesti preko 22 godine nije nađena dijastolička disfunkcija lijeve klijetke (192,195).

Rezultati vremena deceleracije E vala (DTE) u našem ispitivanju pokazuju značajno dulje vrijednosti u skupinama bolesnika s mikroangiopatskim komplikacijama. DTE >192 ms značajno se češće pojavljuje u bolesnika s dijabetičkom retinopatijom (skupina 2) i u skupini bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom (skupina 3) u smislu razlike tih dviju skupina prema skupini bolesnika sa ŠBT1 bez mikroangiopatskih komplikacija (skupina 1). Između skupina bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i skupine bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom nije bilo značajne razlike u duljini DTE.

Rezultati ukazuju na statistički značajnu povezanost DTE >192 ms u skupini bolesnika s trajanjem ŠBT1 >11 godina.

U našem ispitivanju rezultati vremena zatvaranja aortne do otvaranja mitralne valvule (faza izovolumne relaksacije-IVRT) nisu značajno povezani s nazočnošću mikroangiopatskih komplikacija i trajanjem ŠBT1, ali je IVRT > 84 ms značajno povezan s dobi (češći je u dobnoj skupini iznad 33 godine).

O značajnoj povezanosti između nazočnosti dijabetičke retinopatije i mikroalbuminurije te produženoj fazi izovolumne relaksacije (IVRT)

izvješćuje Raev nakon ispitivanja u skupini od 117 bolesnika sa ŠBT1, uspoređujući ih s 54 zdrava ispitanika bez kardiovaskularnih rizika (196). U suprotnosti s prethodnim rezultatima, drugi istraživači opisuju da u skupini bolesnika (N=17) sa ŠBT1 i s retinopatijom i albuminurijom te trajanjem bolesti preko 28 godina nije nađena značajna razlika ni sistoličke ni dijastoličke funkcije ( E, A, E/A, IVRT) u usporedbi s 34 normotenzivna i normoalbuminurična bolesnika sa ŠBT1 (208).

Dijastoličku disfunkciju lijeve klijetke s nižim E/A omjerom i produljenjem DTE i IVRT opisali su Schannwell i suradnici u skupini 87 bolesnika sa ŠBT1 u odnosu na 87 zdravih ispitanika kontrolne skupine. Navode da su svi ehokardiografski parametri veličine lijeve pretklijetke i klijetke, kao i sistolička funkcija u svih ispitanika bili unutar referentnih vrijednosti (142).

Skupina istraživača koji su analizirali rezultate ehokardiografskih varijabli između bolesnika sa ŠBT1 bez komplikacija i skupine zdravih ispitanika nalazi vrijednosti ehokardiografskih varijabli unutar referentnih vrijednosti kod svih ispitanika, ali sa značajnom razlikom između skupina za E-val, A-val, E/A omjer i IVRT (140).

Romanens i suradnici uspoređujući rezultate istraživanja Doppler ehokardiografijom u skupini 20 bolesnika sa ŠBT1 (prosječno trajanje bolesti 17 godina) i u skupini 20 zdravih ispitanika ne nalaze značajne razlike ni u E/A omjeru kao ni u vrijednostima DTE i IVRT (190).

Slično navedenom, Salazar i suradnici, uspoređujući skupinu bolesnika sa ŠBT1 (N=61, trajanje bolesti 6 godina) sa skupinom 23 zdrava ispitanika bez kardiovaskularnih rizika, izvješćuju da nema značajne razlike između skupina u E/A omjeru, kao ni u vrijednostima DTE i IVRT (212).

Produženo trajanje IVRT i niži E/A omjer (zbog povećanja udjela kasne faze punjenja lijeve klijetke, tj. vrijednosti A vala) izmjereni su češće kod djevojčica nego kod dječaka u ispitivanju skupine od 80 bolesnika sa ŠBT1 u usporedbi s 52 zdrava ispitanika. U istom ispitivanju nije potvrđena povezanost između vrijednosti ehokardiografskih parametara i trajanja ŠBT1 (194).

S ciljem da dobivene rezultate u našem ispitivanju dodatno korigiramo, napravili smo parove bolesnika usklađene po dobi i trajanju ŠB, i to skupine bolesnika sa ŠBT1 bez komplikacija (skupina 1) sa skupinom 2 i 3 zajedno (skupina bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i skupina s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom), jer se bolesnici skupine 2 i skupine 3 značajno ne razlikuju ni po jednoj od ispitivanih ehokardiografskih varijabli, dobi i trajanju bolesti.

Tako dobiveni rezultati ehokardiografskih varijabli, usklađenih po dobi i trajanju ŠBT1, pokazuju statistički značajnu razliku između skupine bolesnika bez komplikacija (skupina 1) i skupina bolesnika s komplikacijama (skupine 2 i 3) za A val i za E/A omjer, što odgovara i prije usklađivanja dobivenim rezultatima, za razliku od vrijednosti DTE, gdje nismo dobili značajnu razliku između skupina. Napominjemo da su sve vrijednosti bile unutar referentnih raspona te da po dobivenim rezultatima naše ispitivanje možemo usporediti s



nekoliko prethodnih, u kojima nisu opažene razlike u dijastoličkoj funkciji lijeve klijetke između skupina bolesnika sa ŠBT1 bez i s komplikacijama uspoređujući ih međusobno ili s zdravom populacijom usklađenom po dobi (140,177,190,192,194,195,208,212).

Svi bolesnici s ADLK (N=12) imali su dijabetičku retinopatiju, dok je 8 bolesnika imalo mikroalbuminuriju. Značajnu povezanost između dijabetičke retinopatije, mikroalbuminurije i dijastoličke disfunkcije opisuju i drugi istraživači u svojim studijama (196,202,203,205,206,207).

Povezanost između trajanja ŠBT1 s dijastoličkom disfunkcijom, spominje se i u drugim studijama, ali i negira (191,210). Neki su autori uočili da nema značajne povezanosti između trajanja ŠBT1 i dijastoličke disfunkcije u bolesnika na intenzivnoj terapiji inzulinom i uredno reguliranom glikemijom kao čimbenikom koji sprječava razvoj komplikacija (192,195). Buduća ispitivanja morati će odgovoriti na pitanje utjecaja hiperglikemije na metabolizam miokarda, kao i na pitanje utjecaja potencijalnih čimbenika za razvoj dijastoličke disfunkcije, kao što je oksidativni stres, produkcija krajnjih produkata glukozilacije proteina (AGE-s), aktivacija protein-kinaze C i slično (213).

Naše se ispitivanje, s jasno definiranim kriterijima za uključivanje i isključivanje bolesnika u studiju, razlikuje od svih ispitivanja do sada i pokazuje, unutar referentnih rezultata, male razlike u dijastoličkoj funkciji lijeve klijetke između bolesnika bez dijabetičkih komplikacija i bolesnika s komplikacijama. Glavni razlozi za različite rezultate u drugim ispitivanjima

mogu biti, osim kriterija za uključivanje i isključivanje iz ispitivanja (poglavito hipertenzije, neuropatije i loše regulirane glikemije), različite metode dijagnosticiranja komplikacija.

U našem ispitivanju promjene fundusa u smislu dijabetičke retinopatije registrirane su oftalmoskopski, fundus fotografijom i metodom fluoresceinske angiografije, dok je dijabetička neuropatija dijagnosticirana mjerenjem vremena pupilarnog ciklusa, što se smatra najboljim načinom za ranu dijagnostiku neuropatije (posebno je osjetljivo za eferentni dio parasimpatičkog živčanog sustava, gdje se javlja prva disfunkcija živčanog sustava) (161). Važno je naglasiti da se u mnogim ispitivanjima u trajanje ŠBT1 računalo ukupno vrijeme trajanja (prepubertalno i postpubertalno vrijeme) i da su uspoređivani rezultati ehokardiografskih varijabli djece i mlađih odraslih - što je razlika u odnosu na naše ispitivanje.

Također, u našem ispitivanju su vrijednosti mikroalbuminurije određivane kvantitativnom metodom imunoeseja po čemu se razlikuje od nekih ispitivanja gdje su vrijednosti mikroalbuminurije određivane kvalitativnim i semikvantitativnim metodama.

Doppler-ehokardiografija je korisna metoda za praćenje dijastoličke funkcije lijeve klijetke u bolesnika sa ŠBT1, međutim u budućim ispitivanjima treba dodatno poraditi na isključenju tehničkih nesavršenosti i sve više koristiti tkivni Doppler, koji je značajno osjetljiviji u otkrivanju promjena kontrakcije i relaksacije miokarda. Preciznosti dijagnostike u budućim istraživanjima može pomoći i radionuklidna ventrikulografija, korištenje ultrazvučne tkivne

tipizacije i ultrazvučne tkivne kateterizacije (kvantitativna analiza povratnog vala) (214,215).

Točnije interpretiranje rezultata našeg ispitivanja opterećeno je činjenicom što smo uspoređivali morfološke promjene vizualizirajući fundus oka (oftalmoskopski i fundus kamerom) s mikroalbuminurijom (incipijentnom nefropatijom) i dijastoličkom disfunkcijom, koje smo definirali pomoću funkcionalnih kriterija. Sigurno bi bolju korelaciju mikroangiopatskih promjena u dijabetičkom retino-renalnom sindromu dalo ispitivanje kad bi se promjene na fundusu procjenjivale mjerenjem protoka kroz krvne žile mrežnice (laser doppler velocimetrija) i mjerenjem veličine krvnih žila, a promjene na bubrezima utvrđivale nakon biopsije bubrega i morfometrijskih mjerenja putem elektronskog mikroskopa (165). «Zlatni standard» za procjenu dijastoličke funkcije lijeve klijetke invazivno je hemodinamsko ispitivanje, koje je potpuno neopravdano raditi zbog visokog rizika u ispitivanju bolesnika bez simptoma i znakova bolesti srca.

U našem ispitivanju opažene su značajne razlike između skupine bolesnika sa ŠBT1 bez komplikacija i skupina bolesnika s komplikacijama (skupina 2 i 3) za vrijednosti E/A omjera, A vala i DTE.

Daljnijim prospektivnim praćenjem naših bolesnika moglo bi se razlučiti je li ove promjene predstavljaju početni stadij dijabetičke kardiomiopatije karakteriziran metaboličkim poremećajima (nedostatkom prenositelja glukoze 4-GLUT 4, povećanjem razine slobodnih masnih kiselina, nedostatkom karnitina i promjenama homeostaze kalcija) ili substrukuralnim promjenama u

miocitima i bez ehokardiografskih promjena, koje su karakteristične za srednji stadij dijabetičke kardiomiopatije (216).

Spoznaja o postojanju početne disfunkcije lijeve klijetke pomogla bi u odluci o početku i vrsti terapije, što bi moglo spriječiti ili odgoditi početak nastajanja dijabetičke kardiomiopatije.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata ispitivanja kod 120 bolesnika sa ŠBT1, analiziranih i komentiranih u raspravi, došli smo do sljedećih zaključaka:

1. Kod sve tri skupine bolesnika sa ŠBT1 (skupina 1 bez mikroangiopatskih komplikacija, skupina 2 s dijabetičkom retinopatijom, skupina 3 s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom) srednje vrijednosti ehokardiografskih varijabli su unutar referentnih vrijednosti.
2. Između skupine bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i skupine bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom zajedno (skupina 2 i 3) utvrdili smo statistički značajnu razliku u vrijednostima ehokardiografskih varijabli prema skupini bolesnika bez komplikacija (skupina 1).
3. Nismo našli statistički značajne razlike vrijednosti ehokardiografskih varijabli između skupine bolesnika sa ŠBT1 i dijabetičkom retinopatijom i skupine bolesnika sa ŠBT1 i dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom.
4. Utvrđena je statistički značajna povezanost između trajanja ŠBT1 i nazočnosti dijabetičke retinopatije i mikroalbuminurije.
5. Sistolička funkcija, iskazana kao EF lijeve klijetke, bila je unutar referentnih vrijednosti kod svih bolesnika.
6. Rezultati ispitivanja pokazuju da nema statistički značajne povezanosti između dijabetičke retinopatije i EF <71% kao ni između dijabetičke retinopatije i mikroalbuminurije i EF <71%.

7. Utvrdili smo da nema povezanosti između EF <71% i trajanja bolesti.
8. Asimptomatsku dijastoličku disfunkciju lijeve klijetke imalo je samo 12 (10%) bolesnika.
9. Prosječne vrijednosti parametara dijastoličke funkcije lijeve klijetke (E, A, E/A, DTE, IVRT) u svim skupinama bolesnika sa ŠBT1 (skupina 1 bez komplikacija, skupina 2 s dijabetičkom retinopatijom, skupina 3 s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom) bile su unutar referentnih vrijednosti.
10. Medijani ehokardiografskih parametara dijastoličke funkcije srca pokazali su slijedeće karakteristike:
  - Brzina E vala  $\leq 0,93$  m/s nije statistički značajno povezana sa skupinama bolesnika sa ŠBT1 (skupina 1 bez komplikacija, skupina 2 s dijabetičkom retinopatijom, skupina 3 s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom), ali je značajno povezana s dobi (ali ne i s trajanjem bolesti) i češća je u dobnoj skupini >33 godine;
  - Brzina A vala  $> 0,66$  m/s značajno je statistički povezana sa skupinom bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom u smislu razlike prema skupini bolesnika sa ŠBT1 bez komplikacija, dok nema povezanosti između brzine A vala  $>0,66$  m/s i trajanja bolesti;
  - Omjer E/A  $\leq 1,31$  je statistički značajno povezan sa skupinom 2 i 3 zajedno (skupina s dijabetičkom retinopatijom i skupina s

dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom) u odnosu prema skupini 1 (bez mikroangiopatskih komplikacija). Rezultati istraživanja pokazuju statistički značajnu povezanost E/A omjera  $\leq 1,31$  s trajanjem ŠBT1 > 11 godina;

- DTE > 192 ms statistički se značajno češće pojavljuje u bolesnika s dijabetičkom retinopatijom (skupina 2) i u skupini bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom (skupina 3) u odnosu prema skupini bolesnika sa ŠBT1 bez mikroangiopatskih komplikacija (skupina 1). Našli smo također statistički značajnu povezanost DTE > 192 ms i trajanja ŠBT1 > 11 godina;
- IVRT > 84 ms nije statistički značajno povezan s nazočnošću mikroangiopatskih komplikacija i s trajanjem ŠBT1, ali je IVRT > 84 ms značajno povezan s bolesnicima dobne skupine > 33 godine.

Rezultati ehokardiografskih varijabli, usklađenih po dobi i trajanju ŠBT1, pokazuju statistički značajnu razliku između skupine bolesnika bez komplikacija (skupina 1) i skupina bolesnika s komplikacijama (skupine 2 i 3) za A val i za E/A omjer, suprotno od rezultata DTE > 192 ms, gdje nije bilo statistički značajne razlike između skupina.

## 8. SAŽETAK

Endotelno-vaskularna disfunkcija je temeljni čimbenik u etiologiji razvoja kasnih kliničkih komplikacija u bolesnika sa ŠBT1 uključujući dijabetičku retinopatiju, dijabetičku nefropatiju (u samom početku karakteriziranu mikroalbuminurijom) i disfunkciju lijeve srčane klijetke.

Ciljevi rada bili su odrediti u bolesnika sa ŠBT1 i klinički (ne)evidentnom dijabetičkom retinopatijom bez ili s mikroalbuminurijom asimptomatsku disfunkciju lijeve srčane klijetke te utvrditi povezanost trajanja ŠBT1 s pojavom dijabetičke retinopatije, mikroalbuminurije i asimptomatske disfunkcije lijeve srčane klijetke.

Ispitano je 120 odabranih bolesnika sa ŠBT1 (normotenzivni, bez dijabetičke neuropatije), koji su svrstani s obzirom na nalaz fundoskopije (oftalmoskopski, fundus fotografija i fluoresceinska angiografija) i mikroalbuminurije (turbidimetrijskom metodom), u tri skupine:

a) bolesnici bez dijabetičke retinopatije i bez mikroalbuminurije (N=40); b) bolesnici s dijabetičkom retinopatijom bez mikroalbuminurije (N=40); c) bolesnici s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom (N=40).

Kod svih bolesnika izvršeno je ergometrijsko testiranje i ehokardiografsko ispitivanje dvodimenzijском (2-D) i pulsnom Doppler-ehokardiografskom tehnikom.



Kod sve tri skupine bolesnika sa ŠBT1 (niskog profila kardiovaskularnog rizika, uredne reguliranosti i bez dijabetičke neuropatije)

srednje vrijednosti ehokardiografskih varijabli bile su unutar referentnih vrijednosti i nismo našli statistički značajnu razliku u vrijednostima ehokardiografskih varijabli između skupine bolesnika sa ŠBT1 i dijabetičkom retinopatijom i skupine bolesnika sa ŠBT1 i dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom.

Između skupine bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i skupine bolesnika s dijabetičkom retinopatijom i mikroalbuminurijom zajedno utvrdili smo statistički značajnu razliku u vrijednostima ehokardiografskih varijabli prema skupini bolesnika bez komplikacija, ali unutar referentnih vrijednosti. Konačno, utvrđena je statistički značajna povezanost između trajanja ŠBT1 i nazočnosti dijabetičke retinopatije i mikroalbuminurije. Nismo utvrdili statistički značajnu povezanost između trajanja ŠBT1 i ispitivanih ehokardiografskih varijabli.

## **9. SUMMARY**

### **The relationship between diabetic retinopathy, microalbuminuria and asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus**

Vascular endothelial dysfunction is basic etiological factor for the development of late clinical complications in patients with diabetes mellitus type 1, such as diabetic retinopathy, diabetic nephropathy (which is characterized at the very beginning by microalbuminuria) and left ventricle cardiac dysfunction.

The aims of this study were to determine the prevalence of asymptomatic left ventricle dysfunction in patients with diabetes mellitus type 1, subclinical diabetic retinopathy, and with or without microalbuminuria. Second aim was to correlate duration of the diabetes with the dynamics of diabetic retinopathy, microalbuminuria, and asymptomatic left ventricle dysfunction development in patients with diabetes mellitus type 1.

One-hundred and twenty chosen patients with diabetes type 1 were examined (normotensive, without diabetic neuropathy), which were divided in three groups accordingly to their fundus findings (ophthalmoscopy, fundus

photography, fluorescein angiography) and microalbuminuria (turbidimetric method):

a) patients without diabetic retinopathy and without microalbuminuria (N=40); b) patients with diabetic retinopathy without microalbuminuria (N=40); c) patients with diabetic retinopathy and microalbuminuria (N=40).

All patients did ergometric testing and two-dimensional (2-D) echocardiography with pulsed Doppler.

All three groups of patients with diabetes mellitus type 1 (with low cardiovascular risk, regulated blood sugar, and without diabetic neuropathy) had echocardiographic values in the normal range, and we did not find any statistically significant difference between values in the group of patients with diabetes mellitus type 1 and diabetic retinopathy and values in the group of patients with diabetes mellitus type 1, diabetic retinopathy, and microalbuminuria. Statistically significant difference in echocardiographic values was found between the group with diabetic retinopathy and the group with diabetic retinopathy and microalbuminuria when compared with the group without complications, but with values within the normal range. We have not found statistically significant correlation between the duration of diabetes mellitus type 1 and echocardiographic values.

## 10. LITERATURA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27:S5-S10.
2. Chessler SD, Lernmark A. Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. In: Davidson JK. *Clinical Diabetes Mellitus-Third Edition*. New York: Thieme,2000,37-57.
3. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:S5-S20.
4. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 1994; 331:1428-36.
5. Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson D.D., Schatz DA, Riley WJ, Malone J, et al. Age and family relationship accentuate the risk of IDDM in relatives of patients with insulin dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3739-43.
6. Bliss M. *The Discovery of insulin*. Toronto:McClelland and Stewart,1982.

7. Medicinska enciklopedija-svezak 2-str. 95-110, Zagreb:1977.
8. Creager MA, Lüscher TF. Diabetes and vascular disease. *Circulation* 2003, 1527-34.
9. The global burden of diabetes. U: *Diabetes atlas*. 2<sup>nd</sup> ed. Brussels: International Diabetes Federation;2003;15-111.
10. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, et al. Record-high incidence of type I diabetes mellitus in Finish children. The Finnish Childhood Type I Diabetes Registry Group.*Diabetologia* 1999; 42:157-63.
11. Passa P. Diabetes trends in Europe. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:S3-S8.
12. Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet*, 1992; 339:905-9.
13. Onkamo P, Vonnen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes – the analysis of data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42:1395-403.
14. Green A, Borch-Johnsen, Andersen PK. Relative mortality of type I diabetes in Denmark :1933-1981. *Diabetologia* 1985; 28:339-44.

15. DPT-1 Study Group: Diabetes in America, 2nd ed. Bethesda: National Institutes of Health, 1995.
16. Pozzilli P, Mario Di U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult) – definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*, 2001; 24: 1460-7.
17. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358:221-9.
18. Field LL. Genetic linkage and association studies of type 1 diabetes: challenges and rewards. *Diabetologia* 2002; 45:21-35.
19. Buzzeti R, Quattrocchi CC, Nistico L. Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metab Rev* 1998;14: 111-28.
20. Fava D, Gardner S, Pyke D, Leslie RD. Evidence that the age at diagnosis of IDDM is genetically determined. *Diabetes Care* 1998; 21:925-9.
21. Knip M, Akerblom HK. Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107: 93-100.

22. Wilkin TJ. Autoantibodies as mechanisms, markers and mediators of B-cell disease. *Diabetes Metab Rev* 1991;7 :105-120.
23. Bingley PJ. Interactions of age, islet cell antibodies, insulin autoantibodies and first-phase insulin response in predicting risk of progression to IDDM in ICA(+) relatives: The ICARUS data set. *Diabetes* 1996;45:1720-8.
24. Leslie RDG, Atkinson MA, Notkins AL. Autoantigens IA-2 and GAD in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1999;42: 3-14.
25. Metelko Ž, Lipovac V, Žmire J, Škrabalo Z, Prašek M, Granić M. Šećerna bolest. U: Vrhovac B i sur. *Interna medicina*. Zagreb: Naprijed, 1991,1308-31.
26. Joint Editorial Statement. Diabetes Mellitus: A major risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 100:1132-3.
27. De Vriese An S, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000; 130:963-74.
28. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rew* 2001; 22(1):36-52.

29. Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Deckert T, Jensen G, Jensen JS. Microalbuminuria: an important diagnostic tool. *J Diabet Complications* 1994; 8(3):137-45.
30. Stehouwer CD, Fischer HR, van Kuijk AW, Polak BC, Donker AJ. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995;5:561-4.
31. McMurray JV, McDonagh TA, Davie AP, Cleland JGF, Francis CM, Morrison C. Should we screen for asymptomatic left ventricular dysfunction to prevent heart failure? *Eur Heart J* 1998;19:842-6.
32. Ferrari R, Bachetti T, Agnoletti T, Comini L, Curello S. Endothelial function and dysfunction in heart failure. *Eur Heart J* 1998; Suppl G 41-7.
33. Cosentino F, Luscher TF. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32:S54-S61.
34. Sutherland DE, Gruessner A, Gruessner R. Pancreas transplantation for treatment of Type 1 diabetes mellitus. In: Davidson JK. *Clinical Diabetes Mellitus-Third Edition*. New York: Thieme, 2000, 437-42.



35. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124:90-6.
36. Roy MS, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:546-51.
37. American Diabetes Association. Diabetic retinopathy. *Clinical Diabetes* 2001;19:29-32.
38. Fong DS, Aiello LP, Ferris LF. Tehnical review: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27:2540-53.
39. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105(10):1801-15.
40. Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ, Becker DJ, Ohki Y, Ellis D et al. Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1989; 12(10):686-93.
41. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et all. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIV. Ten

year incidence and progression of diabetic retinopathy.

Arch Ophthalmol 1994;112:1217-28.

42. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. Retinopathy in young onset diabetic patients. Diabetes Care 1995; 8:311-5.
43. Jackson RL, Ide CH, Guthrie RH, James MD. Retinopathy in adolescents and young adults with onset of insulin dependent diabetes in childhood. Ophthalmology 1982; 89:7-12.
44. Nakayoshi N, Nuoni K, Ohnishi Y. Diabetic retinopathy and haemoglobin A<sub>1c</sub>. Jpn J Ophthalmol 1983; 27:255-63.
45. Dorchy H, Despontin M, Haumont D, Poussant D, De Verdoc M, Loe LH. Hémoglobine glycosylée et estimation clinique du degré du contrôle de diabète. Ann Pediatr (Paris) 1982; 29:319-24.
46. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: V. Proteinuria and retinopathy in a population of diabetic persons diagnosed prior to 30 years of age. U: Friedman EA, L'Esperance FA. Diabetic renal-retinal syndrome 3. New York : Grune and Straton, 1986:245-65.

47. Agardh E, Agardh CD, Torffvit O. A 5-year follow-up study on the incidence of retinopathy in type 1 diabetes mellitus in relation to medical risk indicators. *J Intern Med* 1994; 235:353-8.
48. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II, prevalence and risk of diabetic retinopathy when age and diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-9.
49. Dornan TL, Carter RD, Bron JH, Turner RC, Mann JI. Low density lipoprotein, cholesterol and association with the severity of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1982; 22:167.
50. Gray RS, Starkey IR, Rainbow S, Kurtz AB, Abdel-Khalik A, Urbaniak S, Elton RA, Duncan LJP, Clark BF. HLA and other risk factors in the development of retinopathy in type I diabetes. *Br J Ophthalmol* 1982; 66:277-85.
51. Maloney JBM, Drury MI. The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1982; 93:745-52.

52. Klein BEK, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on and progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13:34-40.
53. Moss SE, Klein R, Klein BEK. The association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1991; 14:119-26.
54. Blanksma LJ, Rouwe C, Drayer NM. Retinopathy and intraocular pressure in diabetic children. *Ophthalmologica* 1983; 187:137-48.
55. Baker RR, Rand LI, Krolewski AS. Myopia and proliferative retinopathy in insulin dependent diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25:128-32.
56. Jalkh H, Takahashi M, Topilow HW, Trempe CL, McMeel W. Prognostic value of vitreous findings in diabetic retinopathy . *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 432-40.
57. Lorenzi M, Cagliero E. Pathobiology of endothelial and other vascular cells in diabetes mellitus: call for data. *Diabetes* 1991; 40:653-9.
58. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rew* 2001; 22(1):36-52.

59. Garcia CA, Ruiz RS. Diabetes and the Eye. Clinical Symposia - CIBA, Sv.36, Br. 4, 1984.
60. Sinclair SH, Grunwald JE, Riva CE. Retinal Vascular Autoregulation in Diabetes Mellitus. Ophthalmology 1982; 89:748-50.
61. Grunwald JE, Riva CE, Sinclair SH. Laser doppler velocimetry study of retinal circulation in diabetes mellitus. Arch Ophthalmol 1986; 104:991-6.
62. Viores SA, Campochiaro PA, Williams EH. Aldose reductase expression in human diabetic retina and retinal pigment epithelium. Diabetes 1988; 37:1658-69.
63. Orledge A, D' Amore PA. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. J Cell Biol 1987; 105:55.
64. Giusti C, Schiaffini R, Brufani C, Pantaleo A, Vingolo EA, Gargiulo P. Coagulation pathways and diabetic retinopathy: abnormal modulations in a selected group of insulin dependent diabetic patients. Br J Ophthalmol 2000; 84:591-595.
65. Carr ME. Diabetes mellitus a hypercoagulable state. Journal of Diabetes and its Complications 2001; 15(1):44-54.

66. El Khawand C, Jamart J, Donckier J, Chatelain B, Lavenne E, Moriau M, Buyschaert. Hemostasis variables in type 1 diabetic patients without demonstrable vascular complications. *Diabetes Care* 1993; 16(8):1137-45.
67. Laurenti O, Vingolo EM, Desideri GB, et al. Increased levels of plasma endothelin-1 in non-insulin dependent diabetic patients with retinopathy but without other diabetes-related organ damage. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105:40-2.
68. Walmsley D, Hampton KK, Grant PF. Contrasting fibrinolytic responses in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetic Med* 1991; 8:954-9.
69. Brenner BM, Troy JL, Ballermann BJ. Endothelium-dependent vascular responses: mediator and mechanism. *J Clin Invest* 1989;84:1373-8.
70. Mansfield MW, Grant PJ. Fibrinolysis and diabetic retinopathy in NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18:1577-81.
71. Trovati M, Anfossi G, Cavelot F. Studies on mechanisms involved in hypoglycaemia induced platelet activation. *Diabetes* 1986; 35:818-23.

72. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2003; 26:2653-64.
73. Ways DK, Sheetz MJ. The role of protein kinase C in the development of the complications of diabetes. *Vitam Horm* 2000; 60:149-93.
74. Bresnick GH. Background diabetic retinopathy. In: Ryan S, ed. *Retina*. vol 2. St Louis : CV Mosby Co; 1990: 327-66.
75. Olk RJ, Lee CM. *Diabetic retinopathy - practical management*. Philadelphia: J.B.Lippincott Company, 1993,33-9.
76. Duke Elder S, ed. *Diseases of retina. System of ophthalmology*, Sv.10. London: Henry Kimpton, 1967:163.
77. David MD, Rand LI. Diabetic Retinopathy. In: Alberti MM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. New York : Wiley, 1992, 1329-65.
78. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. VI. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91:1464-74.

- 79.** Klein R, Klein BEK, Moss SE. The The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XV. The long term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102:7-16.
- 80.** Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korth K. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1286-93.
- 81.** Muraoka K, Shimizu K. Intraretinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984; 93:1440-6.
- 82.** Kroll P, Rodrigues EB, Hoerle S. Pathogenesis and classification of proliferative diabetic vitreoretinopathy. *Ophthalmologica* 2007; 221:78-94.
- 83.** Kinyoun J. Detection of diabetic macular edema: ophthalmology versus photography. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No.5. *Ophthalmology* 1989; 96: 746-51.
- 84.** Diabetic Retinopathy Study Research Group. A modification on the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Report No 7. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21( part 2 ):210-26.



85. Banford D, North RV, Dolben J, Butler G, Owens DR. Visual acuity in IDDM patients. *Ophthalmic Physiol Opt* 1994; 14:339-46.
86. Di-Leo MA, Caputo S, Falsini B, Porciatti V, Greco AV, Ghirlanda G. Presence and further development of retinal dysfunction after 3-year follow up in IDDM patients without angiographically documented vasculopathy. *Diabetologia* 1994; 37:911-6.
87. Greco AV, Di-Leo MA, Caputo S, Falsini B, Porciatti V, Marietti G, Ghirlanda G. Early selective neuroretinal disorder in prepubertal type 1 (insulin-dependent) diabetic children without microvascular abnormalities. *Acta Diabetol* 1994; 31: 98-102.
88. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. ETDRS Report No 11: Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. *Ophthalmology* 1991; 98:807-822.
89. Ivanišević M. Značenje fluoresceinske angiografije za ranu detekciju i terapiju dijabetične retinopatije. Zagreb: Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu, 1988. ( Magistarski rad )

90. Ponozzo G, Gasson E, Parolini B, Mercanti A. Role of OCT in the diagnosis and follow up of diabetic macular edema. *Sem Ophthalmol* 2003; 18:74-81.
91. Cunha-Vaz JG, Fonseca JR, Abreu JRF, Lima JJP. Studies on retinal blood flow II. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:809-11.
92. White MH, Waltman SR, Krupin T, Santiago J. Reversal of abnormalities in ocular fluorophotometry in insulin dependent diabetics after 5 to 9 months of improved diabetic control. *Diabetes* 1982; 31:80-5.
93. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complication Trial. *J Pediatr* 1994; 125:177-88.
94. Neubauer AS, Ulbig MW. Laser Treatment in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 2007;221:95-102.
95. Šikić J. Mrežnica. U: Šikić J i sur. *Oftalmologija*. Zagreb: Narodne novine, 2003, 125-37.
96. Ivanišević M. Značenje argon laserske fotokoagulacije u liječenju dijabetičke makulopatije. (Doktorska disertacija). Zagreb : Medicinski fakultet, 1991.

97. Olk RJ. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1986; 93:938-50.
98. Reddy VM, Zamora R, Olk RJ. A comparison of the size of the burn produced by Rodenstock and Goldmann contact lenses. *Am J Ophthalmol* 1991; 112 :212-4.
99. Early Treatment Retinopathy Study Research Group. ETDRS Report No 9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 766-85.
100. Helbig H. Surgery for diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 2007; 221:103-11.
101. Benedett R, Olk RJ, Arribas NP. Transconjunctival anterior retinal cryotherapy for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1987; 94: 612-9.
102. Kern TS, Engerman RL: Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin. *Diabetes* 50:1636–1642, 2001
103. Pinto JR, Viberti G. The patient with diabetes mellitus. In: Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford: Oxford University Press, 1992, 505-45.

104. Daniels BS, Goetz FC. Diabetes and the kidney. In: Davidson JK. Clinical Diabetes Mellitus. New York-Stuttgart: Thieme, 2000,529-37.
105. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetes Care 2002;25:85-9.
106. Gross JL, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. Diabetes Care 2005; 28:164-76.
107. Carrel MJ, Gossain VV, Rovner DR. Early diabetic nephropathy. Emerging treatment options. Arch Intern Med 1994; 154(6):625-30.
108. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick KJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. American Journal of Medicine 1985; 78:785-94.
109. Kofoed-Enevoldsen A, Borch-Johnsen K, Kreiner S, Nerup J, Deckert T. Declining incidence of persistent proteinuria in type 1 diabetic patients in Denmark. Diabetes 1987; 36:205-9.
110. Rossing P, Hougard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. BMJ 1996; 313:779-84.

111. Mühlhauser I. Cigarette smoking and diabetes: an update. *Diabet Med* 1994; 11:336-43.
112. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:911-6.
113. Sjöberg S, Gunnarsson R, Gjötterberg M. Residual insulin production, glycemic control and prevalence of microvascular lesions and polyneuropathy in long-term type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 19: 208-12.
114. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 39 , S1–S246.
115. Arun CS, Stoddart J, Mackin P, MacLeod JM, New JP, Marshall SM. Significance of microalbuminuria in long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2144-9.
116. Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. The predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up study. *Diabetes-Care* 1994; 17:120-5.

117. Redon J, Rodicio LJ. Microalbuminuria in type 1 diabetes mellitus. *J hyperten* 2003; 4:16.
118. Meinhardt U, Ammann RA, Flück C, Diem P, Mullis PE. Microalbuminuria in diabetes mellitus-efficacy of a new screening method in comparison with timed overnight urine collection. *Journal of Diab and Its Complications* 2003; 17:254-7.
119. Allen KV, Walker JD. Microalbuminuria and mortality in long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2389-91.
120. Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR. Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:2071-7.
121. Mauer M, Fioretto P, Woredekal Y, Friedman EA. Diabetic Nephropathy. In: Schrier RW. *Diseases of the kidney and urinary tract*. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001, 2083-116.
122. Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D, Bending JJ, Keen H. Long-term correction of hyperglycaemia and progression of renal failure in insulin-dependent diabetes. *Br J Med* 1983; 286:598-603.

- 123.** The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect on intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. *Kidney Int* 1995;47:1703-20.
- 124.** Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
- 125.** American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25:S33-S49.
- 126.** Francis GS. Diabetic cardiomyopathy: fact or fiction? *Heart* 2001; 85:247-8.
- 127.** Joint Editorial Statement. Diabetes Mellitus: A major risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 100:1132-3.
- 128.** Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic Cardiomyopathy: The search for a unifying hypothesis. *Circ Res* 2006; 98:596-605.
- 129.** Bell DSH, Editorials. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003; 26:2949-51.

130. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003; 26:2791-5.
131. Shedeah A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clin Cardio* 1995; 18:301-5.
132. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26:230-7.
133. Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Negut C, Tiengo A, Scognamiglio R. Diabetic cardiomyopathy: A metabolic perspective. *Am J Cardiol* 2004; 93 (S1):13-16.
134. The EURODIAB Prospective Complications Study. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe. *Diabetes Care* 2004; 27:530-7.
135. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 1987; 94:1651-4.
136. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension* 2001; 37:1053-9.
137. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171-6..



- 138.** Liu JE, Robins DC, Palmieri V, Bella JN, Roman MJ, Fabsitz R, et al. Association of albuminuria with systolic and diastolic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2022-8.
- 139.** Guglielmi MD, Pierdomenico SD, Salvatore L, Romano F, Tascione E, Pupillo M, et al. Impaired left ventricular diastolic function and vascular postischemic vasodilation associated with microalbuminuria in IDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 3:353-60.
- 140.** Bekova M, Opavsky J, Berka Z, Škranka V, Salinger J. Left ventricular diastolic filling in young persons with type 1 diabetes mellitus. *Biomed Papers* 2003; 147:57-61.
- 141.** Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. *Circulation* 2002; 105:1387-93.
- 142.** Schannwell CM, Schneppenheim SP, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 2002; 98:33-9.
- 143.** Jurilj R, Božić I. *Ehokardiografija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2007.

144. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19:990-1003.
145. Vasani RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101:2118-21.
146. Gandi SK, Powers JC, Nemeir A, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344:17-60.
147. Hansen A, Johanson BL, Wahren J, von Bibra H. C-peptide exerts beneficial effects on myocardial blood flow and function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:3077-82.
148. Afzal N, Ganguly PK, Dhalla KS, Pierce GN, Singal PK, Dhalla N. Beneficial effects of verapamil in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 1988;37:936-42.
149. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.

- 150.** Sowers JR, Reed J. Clinical advisory treatment of hypertension in diabetes. *J Clin Hypertens* 2000; 2:132-3.
- 151.** Ustinova EE, Barrett CJ, Sun SY, Schultz HD. Oxidative stress impairs cardiac chemoreflexes in diabetic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279:H2176-H2187.
- 152.** DeAngelis KL, Oliveira AR, Dall'Ago P, Peixoto LR, Gadonski G, Lacchini S, Fernandes TG, Irigoyen MC. Effects of exercise training on autonomic and myocardial dysfunction in streptozocin-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33:635-41.
- 153.** Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20:1767-71.
- 154.** Moss SE, Klein R, Kessler SD, Richie KA. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985; 92:62-7.
- 155.** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. ETDRS report no.12. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991;98:823-33.

- 156.** Klein R, Klein BEK, Neider NW, et al. Diabetic retinopathy as detected using ophthalmoscopy, a nonmydriatic camera and standard fundus camera. *Ophthalmology* 1985;92:485.
- 157.** Zimmerman BR. Glycaemia control in diabetes mellitus. Towards the normal profile? *Drugs* 1994; 47(4): 611-21.
- 158.** Hill J, Timmis A. Exercise tolerance testing. *BMJ* 2002;324:1084-7.
- 159.** Bloomgarden ZT. Diabetes and hypertension. *Diabetes-Care* 2001; 24:1679-84.
- 160.** Smith SE, Smith SA, Brown PM, Fox C, Sonsken PH. Pupillary signs in diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1978;2:924-7.
- 161.** Martyn CN, Ewing DJ. Pupil cycle time: a simple way of measuring an autonomic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:771-4.
- 162.** Miller SD, Thompson HS. Pupil cycle time in optic neuritis. *Am J Ophthalmol* 1978;85 :635-42.
- 163.** Bojić L, Čagalj S, Račić G, Karaman-Kraljević K. Cardiovascular reflex testing and pupil cycle time in open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* 1993; 206:158-61.

- 164.** Parving, HH. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes. *Br Med J* 1988; 296:156–60.
- 165.** Klein R, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Donnelly SM, Sinaiko AR, et al. The relationship of diabetic retinopathy to preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54:527-33.
- 166.** The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
- 167.** Hausdorf G, Rieger U, Koepp P. Cardiomyopathy in childhood diabetes mellitus: incidence, time of onset, and relation to metabolic control. *Int J Cardiol* 1988; 19:225-36.
- 168.** Lo SS, Leslie RD, Sutton MS. Effects of type 1 diabetes mellitus on cardiac function: a study of monozygotic twins. *Br Heart J* 1995; 73:450-5.
- 169.** Punzengruber C, Scherthaner G, Silberbauer K, Seebacher C. LV function in well-controlled insulin-

- dependent (type 1) diabetics - an echophonocardiographic study. *Cardiology* 1986; 73:132-8.
- 170.** Van Hoeven KV, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 1990; 82:848-55.
- 171.** Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A, Nadal-Ginard B, Anversa P. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000; 87:1123-32.
- 172.** Brands MW, Fitzgerald SM. Blood pressure control early in diabetes: a balance between angiotensin II and nitric oxide. *Clin Exp Pharmacol* 2000; 78:791-8.
- 173.** Christiansen EH, Molgaard H, Christiansen CK, Sorensen KE, Mogensen CE. Increased left ventricular systolic function in insulin dependent diabetic patients with normal albumin excretion. *Eur heart J* 1998; 19:1735-9.
- 174.** Borow KM, Jaspan JB, Williams KA, et al. Myocardial mechanics in young adult patients with diabetes mellitus: effects of altered load, inotropic state and dynamic exercise. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1508-17.

- 175.** Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney INT* 2000; 57:1803-17.
- 176.** Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26:1955-60.
- 177.** Airaksinen K, Kostinen J, Akaheimo M, Huikuri H. Augmentation of atrial contribution to LV filling in IDDM subjects as assessed by Doppler Echocardiography. *Diabetes Care* 1989; 12:159-61.
- 178.** Monteagudo PT, Moises VA, Kohlman O Jr, Ribeiro AB, Lima Vc, Zanella MT. Influence of autonomic neuropathy upon LV dysfunction in insulin-dependent diabetic patients. *Clin Cardiol* 2000; 23:371-5.
- 179.** Rajan SK, Gokhale SM. Cardiovascular function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: a study using noninvasive methods. *Ann NY Acad Sci* 2002; 958:425-30.
- 180.** Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, Klein R.

Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:S84-S87.

- 181.** Cook JJ, Daneman D. Microalbuminuria in adolescents with insulin dependent diabetes. *Am J Child* 1990; 44:234-7.
- 182.** Donaghue KC, Fung ATW, Hing S, Fairchild J, King J, Chan A, Howard NJ, Silink M. The effect of prepubertal diabetes duration on microvascular complications in early and late adolescence. *Diabetes Care* 1997; 20:77-80.
- 183.** Gorman D, Sochett E, Daneman D. The natural history of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 1999; 134:333-7.
- 184.** Drummond KN, Kramer MS, Suissa S, Levy-Marchal C, Dell'Aniello S, Sinaiko A, Mauer M. Effects of duration and age at onset of type 1 diabetes on preclinical manifestations of nephropathy. *Diabetes* 2003; 52:1818-24.
- 185.** Di Cori A, Di Bello V, Miccoli R, Talini E, Palagi C, Delle Donne MG, Penno G, et al. Left ventricular function in normotensive young adults with well-controlled type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 99:84-90.



- 186.** Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:611-7.
- 187.** Scognamiglio R, Casara D, Avogaro A. Myocardial dysfunction and adrenergic innervation in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 2000; 13:346-9.
- 188.** Karlefors T. Haemodynamic studies in male diabetics. *Acta Med Scand Suppl* 1996; 449:45-80.
- 189.** Nugent Am, Steele IC, al Modaris F, Vallely S, Moore A, Campbell NP, Bell PM, Buchanan KD, Trimble ER, Nicholls DP. Exercise responses in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20:1814-21.
- 190.** Romanens M, Fankhauser S, Saner B, Michaud L, Saner H. No evidence for systolic or diastolic left ventricular dysfunction at rest in selected patients with long-term Type 1 diabetes mellitus. *The Euro J of Heart Failure* 1999;1:169-75.
- 191.** Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1994;17(7):633-9.

- 192.** Konduracka E, Gackowski A, Rostoff P, Galicka-Latala D, Frasik W, Piwowarska W. Diabetes-specific cardiomyopathy in type 1 diabetes-mellitus: no evidence for its occurrence in the era of intensive insulin therapy. *Eur Heart J* 2007; 28: 2465 - 2471.
- 193.** Harrower AD, Small DR, Railton R. Variability of left ventricular function at diagnosis and after treatment in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res* 1986; 3:149-52.
- 194.** Suys BE, Katier N, Rooman RPA, Matthys D, Op De Beeck L, Du Caju MVL, De Wolf D. Female children and adolescents with type 1 diabetes have more pronounced early echocardiographic signs of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2004; 27:1947-53.
- 195.** Konduracka E, Gackowski A, Rostoff P, Galicka-Latala D, Frasik W, Piwowarska W. Diabetic cardiomyopathy: a controversial entity: reply. *Eur Heart J* 2008; 29: 565.
- 196.** Raev DC. Left ventricular function and specific diabetic complications in other target organs in young insulin-dependent diabetics: An echocardiographic study. *Heart Vessels* 1994; 9:121-8.

- 197.** Lim HS, MacFadyen RJ, Lip GYH. Diabetes mellitus, the Renin-Angiotensin-Aldosterone system, and the heart. *Arch Intern Med* 2004; 164:1737-48.
- 198.** Astorri E, Fiorina P, Contini GA., et al. Isolated and preclinical impairment of LV filling in insulin dependent and non-insulin dependent diabetic patients. *Clin Cardiol* 1997; 20:536-40.
- 199.** Astorri E, Fiorina P, Gavaruzzi G, Astori A, Magnati G. LV function in insulin-dependent and in non-insulin dependent patients: radionuclide assessment. *Cardiology* 1997; 88:152-5.
- 200.** Khalaf SS, AL-Bdour MD, AL-Till MI. Clinical biomicroscopy versus fluorescein angiography: effectiveness and sensitivity in detecting diabetic retinopathy. *European Journal of Ophthalmology* 2007; 17: 84-88.
- 201.** Salardi S, Rubbi F, Puglioli R, Brancaleoni A, Bacchi-Reggiani L, Ragni L, Cacciari E. Diabetic retinopathy in childhood: long-term follow-up by fluorescein angiography beginning in the first months of disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:507-15.
- 202.** Ragonese P, Ferazza A, Paolini A, Reale F. LV diastolic filling in type 1 diabetes mellitus: a pulsed

- Doppler echocardiographic study. *Eur J Med* 1992;1,69-74.
- 203.** Perez JE, McGill JB, Santiago JV, et al. Abnormal myocardial acoustic properties in diabetic patients and their correlation with the severity of disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1154-62.
- 204.** Uusitupa M, Mustonen J, Laakso M, et al. Impairment of diastolic function in middle aged type 1 and type 2 diabetic patients free of cardiovascular disease. *Diabetologia* 1988;31:783-91.
- 205.** Sampson M, Chambers J, Sprigings C, Drury P. Abnormal distolic function in patients with type 1 diabetes end early nephropathy. *Br Heat J* 1990; 64:266-71.
- 206.** Watschinger B, Brunner C, Wagner A, et al. LV diastolic impairment in type 1 diabetics with microalbuminuria. *Nephron* 1993; 63:145-51.
- 207.** Fernandez-Funez A, Cabrera R, Hernandez A, Requejo R, Rueda A, Fernandez-Zamora F, Beato JL. Left ventricular diastolic dysfunction in young people with type 1 diabetes mellitus. Associated factors. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:603-10.

- 208.** Sato A, Tarnow L, Parving HH. Increased LV mass in normotensive type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21:1534-9.
- 209.** Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:2285-93.
- 210.** Vazeou A, Papadopoulou A, Miha M, Drakatos A, Georgacopoulos D. Cardiovascular impairment in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Eur J of Pediatr* 2007.
- 211.** Adal E, Koyuncu G, Aydin A, Celebi A, Kavunoglu G, Cam H. Asymptomatic cardiomyopathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: association of echocardiographic indicators with duration of diabetes mellitus and metabolic parameters. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:713-26.
- 212.** Salazar J, Rivas A, Rodriguez M, Felipe J, Garcia MD, Bone J. Left ventricular function determined by Doppler echocardiography in adolescents with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Acta Cardiol* 1994; 49:435-9.

- 213.** Young ME, McNulty P, Taegtmeier H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II: potential mechanisms. *Circulation* 2002; 105:1861-70.
- 214.** Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy. Evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1548-51.
- 215.** Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures - a comparative simultaneous Doppler-Catheterization Study. *Circulation* 2000; 102:1788-94.
- 216.** Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004; 25:533-67.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođen je 30.srpnja 1961.godine u Splitu.

Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu-studij u Splitu 10. lipnja 1985. godine.

Specijalistički ispit iz oftalmologije položio je 28. ožujka 1994. godine u Zagrebu.

Poslijediplomski studij iz oftalmologije upisao je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu školske godine 1992/93. Magistarski rad pod naslovom «Odnos između dijabetičke retinopatije i pojave dijabetičke nefropatije u dijabetičkih bolesnika ovisnih o inzulinu» obranio je 19.listopada 1998. godine u Zagrebu.

U suradničko zvanje naslovni mlađi asistent izabran je 09.studenog 1998.g. a u suradničko zvanje naslovnog asistenta na Medicinskom fakultetu u Splitu pri Katedri za bolesti glave i vrata za područje Biomedicine i zdravstva, polje Kliničke medicinske znanosti, grana Oftalmologija izabran je 03.veljače 2005. godine

Autor je i koautor više znanstvenih i stručnih radova, usavršavao se u zemlji i inozemstvu (Clinica Barraquer-Barcelona, Augenklinik Bürgerhospital Frankfurt a.M. (Njemačka), Schrüns-Austria, Moorfields Eye Hospital London-UK).

Bio je suradnik na projektu pod nazivom «Istraživanje o obavijesnom pristanku u Dalmaciji». Suradnik je na projektu «Biološki aktivni spojevi,metaboliti i QSAR».