



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**



**ЕФЕКАТ ПРИМЕНЕ КОМБИНОВАНИХ  
ФИЗИКАЛНИХ ПРОЦЕДУРА И АЛФАЛИПОИЧНЕ  
КИСЕЛИНЕ У ЛЕЧЕЊУ ПАЦИЈЕНАТА СА  
ДИСТАЛНОМ СЕНЗОМОТОРНОМ  
ПОЛИНЕУРОПАТИЈОМ**

**- ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА -**

Ментор:

Проф Др Александар Ђукић

Редовни професор Факултета медицинских  
наука

Универзитета у Крагујевцу за ужу научну  
област Патолошка физиологија

Кандидат:

Др Весна Грбовић

специјалиста физикалне медицине и  
рехабилитације

КРАГУЈЕВАЦ, 2013.

## ЗАХВАЛНИЦА

Овом приликом се захваљујем свом ментору Проф др Александру Ђукићу на свесрдној помоћи током израде докторске дисертације.

Огромну захвалност дугујем и својој породици на безрезервној подршци и разумевању.

### ***I. Аутор***

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Име и презиме:        | Весна Грбовић   |
| Датум и место рођења: | 22.04.1972. Крагујевац, Република Србија  |
| Садашње запослење:    | Специјалиста физикалне медицине и рехабилитације, субспецијалиста реуматолог<br>Центар за физикалну медицину и рехабилитацију<br>Клинички Центар Крагујевац |

### ***II. Докторска дисертација***

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Наслов:                              | Ефекат примене комбинованих физикалних процедура и алфалипоичне киселине у лечењу пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом |
| Број страница:                       | 114  |
| Број слика:                          | 17/21  |
| Број библиографских података:        | 191  |
| Установа и место где је рад израђен: | Центра за физикалну медицину и рехабилитацију, Клинички Центар Крагујевац  |
| Научна област (УДК):                 | Медицина (ендокринологија)   |
| Ментор:                              | Проф др Александар Ђукић   |

### ***III. Оцена и одбрана***

|   |                   |
|---|-------------------|
| Датум пријаве теме:                                   | 20.09.2012.       |
| Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: | 746/9 25.12.2012. |

Комисија за оцену подобности теме и кандидата:

1. Проф др Александар Ђукић, председник
2. Проф др Гордана Тончев, члан
3. Проф др Катарина Лалић, члан

Комисија за оцену докторске дисертације:

1. Проф др Катарина Лалић, председник,
2. Проф др Снежана Живанчевић Симоновић, члан
3. Проф др Драган Миловановић, члан

Комисија за одбрану докторске дисертације:

1. Проф др Катарина Лалић, председник,
2. Проф др Снежана Живанчевић Симоновић, члан
3. Проф др Драган миловановић, члан

## САДРЖАЈ

|   |            |
|---|------------|
| <b>1. УВОД</b> .....  | <b>1</b>   |
| 1.1. Дефиниција .....   | 1          |
| 1.2. Подела дијабетесних неуропатија .....  | 3          |
| 1.3. Епидемиологија .....   | 4          |
| 1.4. Дистална симетрична сензомоторна полинеуропатија .....   | 4          |
| 1.5. Фактори ризика за настанак дисталне симетричне сензомоторне<br>полинеуропатије .....   | 5          |
| 1.6. Етипатогенеза .....  | 5          |
| 1.7. Клиничка слика .....   | 9          |
| 1.8. Постављање дијагнозе .....   | 10         |
| 1.9. Терапија .....   | 11         |
| <b>2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....  | <b>24</b>  |
| <b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ</b> .....  | <b>25</b>  |
| 3.1. Популација пацијената укључена у истраживање .....   | 25         |
| 3.2. Општи протокол истраживања .....   | 27         |
| 3.3. Варијабле које се мере .....   | 30         |
| 3.4. Статистичка анализа .....  | 33         |
| <b>4. РЕЗУЛТАТИ</b> .....   | <b>34</b>  |
| 4.1. Демографске карактеристике испитаника .....  | 34         |
| 4.2. Антрополошке карактеристике испитаника .....   | 36         |
| 4.3. Биохемијске карактеристике испитаника .....  | 38         |
| 4.4. Анализа параметара који квантификују бол и анализа клиничких<br>особина дијабетесне неуропатије у испитиваној популацији ..... | 39         |
| 4.4.1. Мичигенски тест за испитивање неуропатија .....  | 40         |
| 4.4.2. Kumar- Marschall скала и Mc-Gill скала бола .....  | 42         |
| 4.4.3. VAS скала бола (визуелно аналогна скала) .....   | 45         |
| 4.4.4. Тест монофиламената .....  | 47         |
| 4.5. Процена квалитета живота код испитаника .....  | 51         |
| 4.5.1. Европски тест за квалитет живота (EQ-5D и EQ-VAS) .....  | 51         |
| 4.5.2. Упитник о депресивности и квалитету живота (WHO-5) .....   | 56         |
| 4.6. Евалуација електромионеурографског налаза код испитаника .....   | 58         |
| 4.6.1. N.peroneus .....   | 58         |
| 4.6.2. N.suralis .....  | 63         |
| 4.6.3. N.tibialis .....   | 67         |
| 4.7. Процена мишићне снаге код испитаника .....   | 71         |
| <b>5. ДИСКУСИЈА</b> .....   | <b>76</b>  |
| <b>6. ЗАКЉУЧЦИ</b> .....  | <b>97</b>  |
| <b>7. ЛИТЕРАТУРА</b> .....  | <b>100</b> |

# 1. УВОД

## 1.1. Дефиниција

Под дијабетесном неуропатијом подразумева се поремећај функције и структуре периферних нерава у дијабетесу (1).

Дијабетесна неуропатија обухвата симптоме и знаке неуропатије код пацијената са дијабетесом, где су други узроци искључени (алкохолизам, аутоимуне, инфламаторне, метаболичке, ендокрине и друге болести) (2). Такође укључује и манифестације од стране аутономног нервног система (који су самостално класификовани клинички критеријуми) (3).

Дијабетесна неуропатија спада у групу микроваскуларних компликација који захватају и оштећују капиларе и прекапиларне артериоле, изазивајући бубрење базалне мембране крвних судова нерава. Најчешћа је компликација дијабетеса (4).

Историјски гледано постоје испитивања вршена још крајем 19 века о карактеристикама бола код дијабетесне неуропатије, Пави (Pavy) је приметио да је бол код ових пацијената жарећи и упоран, са честим погоршањима ноћу (5). Неки пацијенти могу да имају благе симптоме у прстима, док други могу имати сталне болове дуж обе ноге, са тенденцијом ширења и на горње екстремитете.

Током трајања болести долази до поремећаја сна, последично настаје редукција у активностима свакодневног живота, пацијенти постају депресивни и имају лош квалитет живота (6).

Оболели од дијабетес мелитуса тип 2 имају лошији квалитет живота и изражену депресивну симптоматологију у односу на оне без дијабетеса (7-10).

Петогодишња студија која је испитивала квалитет живота код пацијената са дијабетесом мелитусом тип 2 путем Европског теста за квалитет живота (European Quality of Life- EuroQol; EQ-5D) показала је да код испитаника са дијабетесом знатно

---

лошији квалитет живота у односу на испитанике без дијабетеса, што указује да дијабетес мелитус знатно утиче на снижење квалитета живота, при чему су резултати били значајно лошији код испитаника са дијабетесом и неуропатијом (11).

Критеријуме за постављање дијагнозе дијабетесне полинеуропатије су поставили у Сан Антонију 1988 године на Конференцији о дијабетесној неуропатији (12), Болтон (Boulton) са сарадницима (13) и Америчка асоцијација за електродијагностику у медицини (American Association of Electrodiagnostic Medicine- ААЕМ) и Америчка Академија за физикалну медицину и рехабилитацију (American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation- ААРМ&R) (14).

Дефиниција минималних критеријума за постављање дијагнозе дисталне сензомоторне дијабетесне полинеуропатије је:

1. Могућа дистална симетрична сензомоторна полинеуропатија -  
Присуство следећих симптома или знака дисталне симетричне сензомоторне полинеуропатије: симптоми- смањен осећај, позитивни неуропатски симптоми (на пр. утрнулост при спавању, пецкање или боцкање, пробадајући болови или осећај жарења) претежно на прстима, стопалима или дуж ногу; или знаци- симетрично смањење осећаја дистално (прсти и стопала) или снижење / одсуство мишићних тетивних рефлекса;
2. Вероватна дистална симетрична сензомоторна полинеуропатија-  
Присуство комбинације симптома и знака неуропатије укључујући било која два или више од следећих симптома: неуропатски симптоми, снижење осећаја дистално, или јасно снижени или угашени мишићни тетивни рефлекс (Ахилов рефлекс);
3. Потврђена дистална симетрична сензомоторна полинеуропатија-  
Присутне су промене у нервној проводљивости (електромиографија - ЕМНГ) и симптоми или симптоми/ знаци или знаци неуропатије који потврђују дисталну симетричну сензомоторну полинеуропатију. Ако је електромиографски налаз уредан, може бити корисно испитивање малих нервних влакана (биопсија нерва);
4. Субклиничка дистална сензомоторна полинеуропатија-  
Нема знаке или симптоме неуропатије, али присуство дисталне сензомоторне полинеуропатије потврђујемо путем електромиографског прегледа или

---

путем испитивања малих нервних влакана (биопсија нерва, биопсија коже и други тестови) (15,16).

## **1.2. Подела дијабетесних неуропатија**

Не постоји јединствени ентитет који би се назвао „дијабетесна неуропатија“, већ је реч о појму који обухвата хетерогену групу клиничких, а вероватно и патолошких манифестација на периферним нервима. Поједини аутори (17) их деле на две главне групе: прву која обухвата фокалне и мултифокалне неуропатије и за коју се верује да су у њеној основи васкуларни фактори, и другу која обухвата приближно симетричне синдроме (на пример сензорне и аутономне полинеуропатије) и за које се сматра да су им метаболички поремећаји подлога. Најчешћа класификација дијабетесних полинеуропатија је према Бошу (Bosch) и Мицумоту (Mitsumoto) (18): дисталне симетричне полинеуропатије (сензорне, аутономне и моторне), проксималне симетричне полинеуропатије, проксималне асиметричне полинеуропатије (дијабетичка амиотрофија, торакална радикулопатија, мононеуропатија екстремитета, дифузна полирадикулонеуропатија), мултипле мононеуропатије, кранијалне неуропатије, компресивне неуропатије. Најприхватљивија је подела неуропатија према топографској дистрибуцији лезија: 1. Дистална симетрична дијабетесна полинеуропатија; 2. Проксимална моторна неуропатија; 3. фокална и мултифокална неуропатија (16,19).

Дијабетесне неуропатије се класификују још и на симетричне, асиметричне и комбиноване. У симетричне дијабетичне неуропатије спадају: дистална сензомоторна, предоминатно сензитивна полинеуропатија (са три подтипа: углавном захваћена дебела влакна; мешовита захваћеност; углавном захваћена танка влакна.); аутономна неуропатија; хронична проксимална моторна неуропатија. У асиметричне дијабетичне неуропатије спадају: акутна проксимална моторна неуропатија (дијабетична амиотрофија); кранијална мононеуропатија; трункална неуропатија; компресивна неуропатија (20).

## **1.3. Епидемиологија**

---

Према Рочестер студији (Rochester Diabetic Neuropathy Study), публикованој 1993. године од свих пацијената оболелих од дијабетеса 60,4% је имало неуропатију, од чега је 47,3% било са дисталном сензомоторном полинеуропатијом. Синдром карпал тунела је био заступљен у 31,7%, а само 4,8% пацијената са дијабетесом је имало аутономну неуропатију (19).

У Европској студији која је укључивала 3250 испитаника из 16 земаља показано је да 20% испитаника има дијабетесну неуропатију (без значајних географских разлика) (20). Потврђена је позитивна корелација појаве неуропатија са годинама живота, дужином трајања дијабетеса, гликорегулацијом, висином, ретинопатијом, пушењем цигарета, повишеним холестеролом у крви и присуством кардиоваскуларних обољења (21,24-26).

Пирарт (Pirart) и сарадници су пратили пацијенте оболеле од дијабетеса са трајањем болести дуже од 25 година. Показали су да пацијенти са добром гликорегулацијом њих 10% имају неуропатију, а чак 70% пацијената са лошом гликорегулацијом (27).

Према студији из 2005. приближно 45% пацијената који болују од дијабетес мелитуса ће развити неуропатију током 25-то годишњег периода (28). Улога гликорегулације потврђена је и у десетогодишњој студији Партанен-а (Partanen) и сарадника са испитаницима који болују од дијабетес мелитуса тип 2 (29).

#### **1.4. Дистална симетрична сензомоторна полинеуропатија**

Дистална симетрична полинеуропатија је најчешћи тип дијабетесне неуропатије (30), који се јавља у 30% пацијенат са дијабетесом у болници и 25% испитаника у општој популацији испитаника који болују од дијабетеса (31). Због тога многи лекари сматрају дисталну полинеуропатију као синоним за дијабетесну неуропатију (32).



---

## 1.5. Фактори ризика за настанак дисталне симетричне сензомоторне полинеуропатије

Најважнији фактори ризика за настанак дисталне сензомоторне дијабетесне полинеуропатије су године живота (33-35,40) трајање дијабетеса и лоша гликорегулација (36,40). Осим тога значајну улогу имају још и хипертензија (35-36,40), хипертриглицеридемија (снижен HDL-холестерол) (38), висина (чешће је код високих особа) (33,35,40), пол (чешћи је код жена са дијабетес мелитусом тип два) (33,36), пушење (37), висцерална гојазност, хипоинсулинемије (40). Као најчешћа форма дијабетесних неуропатија захвата око 40% пацијената који болују од дијабетес мелитуса преко 25 година или дуже (41).

Дистална сензомоторна полинеуропатија, заједно са периферном васкуларном болешћу, представља главни фактор који доводи до настанка улцерација на стопалима (42-43).

## 1.6. Етиопатогенеза

Патоанатомске промене у току дијабетесне неуропатије се могу поделити на два основна поремећаја један је сегментна демиелинизација, а други је губитак аксона. Електронска микроскопија показује да је дијабетесна неуропатија примарна болест Шванових ћелија периферних нервних влакана. Шванове ћелије као што је познато образују мијелински омотач који обавија нерве. Дегенерација и изумирање Шванових ћелија доводи до сегментне демиелинизације, а при томе аксони остају интактни. У другом облику налазе се нервна влакна са аксонском дегенерацијом и интактним мијелинским омотачем, што је последица неуроаксонске дегенерације (17,44). Основни интраструктурални поремећај код дијабетесне неуропатије је нагомилавање липопротеинских комплекса у цитоплазми Шванових ћелија. Анализа

---

показује да се ради о фосфолипидима, триглицеридима, масним киселинама и другим липидима. Концентрација гликогена у нервима је повећана, нарочито код испитиваних оболелих од дијабетес мелитуса тип 1. На основу ових налаза може се закључити да је дијабетесна полинеуропатија резултат поремећаја у метаболизму угљених хидрата и масти. Независно од ових налаза налази се задебљање базалних мембрана Шванових ћелија и базалних мембрана крвних судова које исхрањује нерв (17, 45).

Најстарија патогенетска хипотеза о механизму настанка дијабетесне неуропатије је васкуларна хипотеза са исхемијом и хипоксијом нерва као патофизиолошким супстратом поремећаја (31). Према тој хипотези узрок исхемије је атеросклероза великих крвних судова, али је убрзо напуштена и пажња је усмерена на дијабетесну микроангиопатију, која захвата *vasa nervorum*. Мерење парцијалног притиска кисеоника унутар нерва указује на постојање хипоксије, која ремећењем оксидативне фосфорилације компромитује аксонски транспорт и активност  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТРаза. Уз измењене крвне судове, у дијабетесу је повећана и вискозност крви, јављају се поремећаји вазорегулације, отежано ослобађање кисеоника и др, што све поспешује развој исхемије и хипоксије у ткиву периферних нерава. Исхемија и хипоксија периферног нерва узрокује брзу разградњу АТР-а до хипоксантина, конверзију ксантин-дехидрогеназе у ксантин-оксидазу, што у присуству NADPH покреће биохемијску каскаду у којој се ослобађају слободни радикали, пре свих супероксидни радикал.

Овај радикал у даљим реакцијама може да услови ослобађање хидроксилног радикала који оштећује ендотелне ћелије крвних судова, а тиме и крвно-нервну баријеру. Слободни радикали реагују са различитим мембранским структурама, а посебно са липидима, када се стварају липопероксиди. Они са своје стране инхибирају простациклин синтазу у ендотелним ћелијама и равнотежу простациклинских и тромбоксанских утицаја, која је од значаја за одржавање адекватне микроциркулације, окрећу у правцу преваге тромбоксана, тј. вазоконстрикције и повећане агрегације тромбоцита. То затвара „зачарани“ круг тиме што се даље погоршава исхемија, која је започела патофизиолошке процесе. Иако постоје индиректни докази у прилог васкуларној хипотези дијабетесне неуропатије, њен прави значај и патогенетски механизми тек чекају потврду (17).

---

Другу групу хипотеза чине оне у чијој су основи метаболички поремећеји. Једна од њих је „сорбитолска хипотеза“. Сорбитолски метаболички пут подразумева конверзију глукозе у сорбитол под дејством алдоредуктазе, након чега се сорбитол конвертује у фруктозу. Афинитет алдоредуктазе за глукозу је знатно нижи од афинитета хексокиназе, па се под нормалним условима у нерву налазе само безначајне количине сорбитола. Међутим, у дијабетесу се и у периферним нервима налазе велике количине глукозе, чији улаз у нерв не зависи од инсулина. У тим условима хексокиназа је засићена, па се део глукозе конвертује под дејством алдоредуктазе. Такву биохемијску промену прати нагомилавање сорбитола и фруктозе у нерву. Међутим изгледа да њихово нагомилавање не достиже ниво потребан да се покрене осмотско оштећење нерва (17,46).

Сорбитол се нагомилава интрацелуларно, нарочито у стању велике активности овог метаболичког пута. Сорбитолу се приписује директно токсично дејство на неуроне, а својим осмотским дејством, изазива едем Шванових ћелија и демјелинизацију. На основу ових налаза је покушана терапија дијабетесне неуропатије инхибиторима алдоредуктазе. Клинички није дошло до побољшања, мада су брзине провођења побољшане и код људи и код експерименталних животиња (17,47).

Код пацијената оболелих од дијабетеса смањен је садржај мио-инозитола у периферним нервима за 20-40%. Ово смањење је повезано са смањењем  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТРаза. Уз друге факторе који могу да инхибирају  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТРаза, редукцију мио-инозитола у нерву то вероватно чини путем промене метаболизма фосфоинозотида. Претпостављено је да високе концентрације ванћелијске гликозе могу компетитивно да инхибирају механизме уноса мио-инозитола у периферне нерве. Међутим, изгледа да активација сорбитолског пута, са нагомилавањем сорбитола и фруктозе у нерву, такође редукује нивое мио-инозитола, с обзиром на то да инхибитори алдоредуктазе могу да спрече ту редукцију (17,48).

Инозитолски фосфолипиди имају посебан физиолошки значај за већину ћелија, с обзиром на то да на физиолошке стимулусе реагују повећањем сопственог метаболичког обрта. Зато би поремећај метаболизма инозитолских фосфолипида могао да буде значајан за развој дијабетичких компликација. Током хипергликемије

---

повећана је неензимска гликозилација протеина, која ремети структуру и функцију виталних ћелијских протеина у дијабетесним полинеуропатијама (17,49-50).

Структуралне промене наступају након метаболичких, условљене су метаболичким променама и ирверзибилне су природе. Детаљна морфолошка испитивања показују да се у току дијабетесне неуропатије могу уочити: на интранеуралним капиларима, задебљање базалне мембране, хипертрофију и хиперплазију ендотела крвних судова, што може имати за последицу опструкцију крвних судова. На епинеуралним и перинеуралним крвним судовима, промене се односе на сужење артерија и проширење и извијуганост вена. Јављају се бројни артерио-венски шантови. Ове промене узрокују исхемију нерва, због које настаје неоваскуларизација (17).

Сви поремећаји, метаболички и структурални, доводе до промене хистолошке структуре нерва. Долази до губитка мијелизованих и демиелинизованих влакана у нервима. Осим тога, региструју се и сегментни процеси демиелинизације и ремиелинизације. Хипоксија и исхемија могу да поремете механизам аксонског транспорта. Овај поремећај се развија паралелно са сегментном демиелинизацијом. У неким истраживањима је утврђен уредан брзи аксонски транспорт, али је поремећен ретроградни транспорт, којим се у тело неурона преносе трофички фактори. Спорим аксонским транспортом се преносе структурни протеини и неурофиламенти који одређују калибар аксона (17,45).

У патогенези дијабетесне неуропатије, могућа је и улога генетских и имунолошких чинилаца. Аутоимунски механизам исто може да игра важну улогу настанку болне дијабетесне полинеуропатије (51).

Најновије студије о патогенези дијабетесне неуропатије говоре о улози оксидативног стреса. Дијабетесна неуропатија се развија у условима хипергликемије и пратећег метаболичког дисбаланса (углавном као последица оксидативног стреса). Хипергликемија изазива хиперпродукцију слободних радикала, који су узрок настанка даљих компликација. Студије задњих година су идентификовале главне путеве који су повезани са дијабетесном неуропатијом, као што су полиолски пут, формирање крајних продуката гликозилације и других каскадних одговора на стрес (51).

---

## 1.7. Клиничка слика

Клиничка слика зависи од захваћеног нерва. Дистална симетрична полинеуропатија је најчешћа форма дијабетесне полинеуропатије. Она захвата углавном доње екстремитете и има симетричну дистрибуцију. У окиру ове групе имамо неколико облика:

- преодминатно сензорна дистална симетрична дијабетесна полинеуропатија која се карактерише претежно сензорним сензацијама, као што су дизестезије, парестезије и мишићни бол. Диестезије представљају осећај суперфицијалног бола, који настаје после контакта са одећом или постељином или после загревања оболеле коже. Претпоставља се да настају због појачаног окидања из оштећеног и ненормално ексцитираног нервног влакна. Парестезије представљају осећај дубоког бола, који настаје спонтано по типу „чарапа и рукавица“. Пацијенти их описују као трњење, жарење, паљење, пецкање, немир ногу, болни грчеви у ногама. Често их осећају и као „забадање игала у кожу“, осећај час хладног, час врућег екстремитета. Ове непријатне сензације настају услед спонтане активности оштећених нерава, ектопичних импулса из демиелинизованих аксона, а постоји и хипотеза о модификованој контроли улаза. Мишићни бол се јавља као дуготрајан туп бол, или као пробод у потколеницама, или ноћни грч. Мишићни бол се јавља ноћу, у миру и често се назива „псеудоклаудикацијом“. Овај тип бола важно је разликовати од клаудикационог бола. Узрок је демиелинизација моторних нерава (20).
- преодминатно моторни облик дисталне симетричне полинеуропатије карактерише се неуролошким испадима, у тежим случајевима хипотрофијом дисталних мишићних група. На стопалима се могу наћи трофичке улцерације и неуропатске артропатије (20).
- преодминатно аутономни облик дисталне симетричне дијабетесне полинеуропатије се јавља код 40% оболелих од дијабетеса, мада симптоме

---

испољава мањи број болесника. Главне манифестације су лакримална и пупиларна дисфункција, поремећај знојења и терморегулације, поремећај васкуларних рефлекса, атонија гастроинтерстиналног тракта и мокраћне бешике, ноћне дијареје, сексуална импотенција, ортостатска хипотензија, тахикардија (20).

- мешана (сензо-мото-аутономна) неуропатија се најчешће среће код дуготрајног дијабетеса (20).

Акутни почетак дијабетесне сензорне полинеуропатије може настати после лечења периода лоше гликорегулације (ентитет „инсулински неуритис“). Примећено је да се то може десити и после емотивног стреса, инфекције или операције. Било је доста неизвесности да ли постоји неки однос између неуропатије и степена контроле дијабетеса. Иако се неуропатија може развити и у болесника чији је дијабетес добро лечен, као и у оних који су дуго недовољно лечени, ипак је чешћа појава ових компликација и тежи облици у болесника који нису довољно лечени. Тешка сензитивна неуропатија развија се постепено или врло брзо. Перфорантне улцерације су честе, нарочито у сензорне полинеуропатије са спорим развојем. Налазе се обично на деловима стопала изложеним високом притиску. Губитак сензибилитета за бол је најважнији чинилац за њихов развој, али и исхемија и склоност ка инфекцијама (52).

## **1.8. Постављање дијагнозе**

Код полинеуропатије сензомоторног типа прегледом се открива поремећај површног али и дубоког сензибилитета, а Ахилов рефлекс је снижен или угашен. У даљем току болести поремећај сензибилитета је све дубљи и настаје анестезија стопала и потколеница, гаси се и пателарни рефлекс. Са оваквим оштећењем

---

сензибилитета, који захвата и дубоки сензибилитет, јавља се атаксија („pseudotabes diabetica“). Тада постоји мала могућност за реверзбилност оштећења (53).

Ради постављања правовремене дијагнозе дисталне сензомоторне полинеуропатије неопходно је искључити остале потенцијалне етиолошке факторе (ендогене и егзогене интоксикације, хиповитаминоза витамина Б12, хиперкортицизам, хипер и хипотиреоза, друга неуролошка обољења, неоплазме), узети детаљну анамнезу и спровести неуролошко испитивање (неуролошки преглед као и електромионеурографско испитивање) (14).

Препорука је код свих пацијената урадити скрининг за дисталну симетричну полинеуропатију у време постављања дијагнозе дијабетеса тип тип 2, и за 5 година након постављања дијагнозе типа 1 дијабетеса, а затим барем једном годишње. Годишњи скрининг код пацијаната са дијабетесом би подразумевао испитивање осећаја бола, вибраторног сензибилитета, испитивање осећаја притиска плантарне стране предњег дела стопала (тест монофиламената) и испитивање Ахиловог рефлекса. Процењено је да комбиновање тестова има сензитивност 87% за детектовање дијабетесне полинеуропатије. Неосетљивост на 10g монофиламенте и смањена вибраторна перцепција предвиђају настанак улкуса стопала (54).

## **1.9. Терапија**

Терапија дијабетесне неуропатије и даље представља велики проблем јер постоји различити клинички ентитети и придружени коморбидитети код болесника са дијабетесном неуропатијом. Други проблем представља различит терапијски одговор (40-60% болесника има редукцију тегоба) (55).

Терапија дисталне симетричне полинеуропатије у првом реду подразумева адекватну гликорегулацију (56). Контрола гликемије је важна јер спречава даље напредовање неуропатије, а интензивно снижење гликемије смањује ризик од

---

развоја дијабетесне неуропатије (22,57-59). Терапија дијабетесне неуропатија обухвата сем добре гликорегулације, симптоматску терапију (која је усмерена на редукција неуропатског бола) и терапију усмерену на патогенезу настанка болести (60).

Дефиниција периферног неуропатског бола код дијабетеса, адаптирана је из дефиниције коју је предложила међународна асоцијација за проучавање бола (International Association for the Study of Pain) (60) да је „бол настала као директна последица абнормалности у периферном соматосензорном систему код особа са дијабетесом“ (61).

Предложен је степен рангирања за сигурну дијагнозу неуропатског бола. Заснован је на четири једноставна критеријума:

1. да ли бол има посебну неуроанатомску дистрибуцију;
2. да ли у анамнези пацијент указује на присуство или одсуство лезије или болести периферног и централног соматосензорног система;
3. да ли било који од ових налаза подржава макар један потврдни тест;
4. да ли постоји абнормална нервна спроводљивост (61).

Степен сигурности се дефинише према броју испуњених критеријума: 1-4 (дефинитивно неуропатски бол); 1 и 2, плус 3 или 4 (вероватно неуропатски бол), или само 1 и 2 (могући неуропатски бол). Не постоји консензус о њиховој дијагностичкој вредности, јер је неуропатска бол мешавина бола и других сензитивних симптома, повезаних са оштећењем нерава (61).

Симптоматска терапија обухвата антидепресиве, антиконвулзиве, опиоиде и локалне анестетике, као и примену физикалне терапије. Док терапија усмерена на патогенетски процес болести обухвата инхибиторе редуктазе алдолазе, алфалипоичну киселину, бенфотиамин, инхибиторе протеин киназе Ц, генску терапију, гамалинолеинску киселину, имунотерапију и др. (62).



---

Алфалипоична киселина је антиоксиданс који се ендогено ствара у организму, и показао се у студијама као лек избора за лечење дијабетесне неуропатије. Нарочито је важно напоменути неопходност правовремене примене терапије, пре настанка тежих и иреверзибилних промена на нервима. Алфалипоична киселина има јасан метаболички ефекат, побољшава микроциркулацију и има антиинфламаторни ефекат. Сва наведена дејства делују синергистички и комплексно у ланцу патофизиолошких збивања у настанку обољења. Позитивна дејства су потврђена у многобројним студијама, тако да је алфалипоична киселина општеприхваћена у терапији дијабетесне неуропатије (63,64).

Многобројне студије су потврдиле значајан ефекат алфалипоичне киселине у лечењу дијабетесне неуропатије. Клиничка студија Аладин I (eng. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy, ALADIN I) мултицентрична, рандомизирана, двострукослепа (плацебо контролисана) је показала да примена алфалипоичне киселине (600mg, у интравенској инфузији, у трајању од 3 недеље) статистички значајно редукује симптоме полинеуропатије у односу на плацебо (65).

У клиничкој студији Аладин III (eng. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy, ALADIN III), мултицентричној, рандомизираној, двоструко слепој (плацебо контролисаној) у трајању од 7 месеци било је укључено 509 испитаника са дијабетесном полинеуропатијом. Испитаници су били подељени у три групе (прва група од 167 испитаника је примала 600 mg интравенски алфалипоичну киселину, након тога 6 месеци 600 mg узимали орално алфалипоичну киселину; друга група од 174 испитаника је примала 3 недеље 600 mg интравенски алфалипоичну киселину, а након 6 месеци 3 пута дневно су примали плацебо; трећа група од 168 испитаника је примала 3 недеље интравенски плацебо, након тога 3 пута дневно су добијали плацебо терапију). На крају испитивања дошло је до побољшања симптома дијабетесне неуропатије у првој групи испитаника (са примењеном алфалипоичном киселином интравенски, а након тога оралном применом) (66).

Клиничке студије СИДНЕЈ (eng. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With-Lipoic Acid, The SYDNEY Trial) и СИДНЕЈ II (eng. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With-Lipoic Acid, The SYDNEY Trial II) су испитивале ефекат алфалипоичне киселине на симптоме дијабетесне неуропатије. Прва студија је обухватала 120 испитаника (60 испитаника

---

су три недеље примали алфалипоичну киселину, 600 mg интравенску 14 дана, и 60 испитаника је примало плацебо терапија). На крају испитивања дошло је до статистички значајног побољшања неуролошких симптома у првој групи испитаника са примењеном алфалипоичном киселином (67).

У клиничкој студији из 2006. такође је испитиван ефекат алфалипоичне киселине на неуролошке симптоме дијабетесне неуропатије. У питању је била мултицентрична, рандомизирана двоструко слепа студија која је укључивала 181 испитаника. Прва група (45 испитаника) је примала 600 mg алфалипоичне киселине, друга група (47 испитаника) је примала 1200 mg, трећа група (46 испитаника) је примала 1800 mg и четврта група (43 испитаника) је примала плацебо. На крају студије је дошло до статистички значајног побољшања неуролошких симптома код група испитаника са примењеном алфалипоичном киселином у односу на групу испитаника која је примала плацебо терапију. Закључак је да је доза алфалипоичне киселине од 600 mg представља оптималну терапијску дозу за лечење дијабетесне неуропатије (68).

Медикаментозна терапија би требало да буде усмерена ка спречавању прогресивног губитка функције нерава и побољшању симптома са минималним нежељеним ефектима. Међутим некада је императив редукција бола, тако да је у студији која је укључивала 16690 испитаника са дијабетесном и постхерпетичном неуропатијом 16,6% испитаника узимало у терапији трицикличне антидепресиве, 11,0% антидепресиве друге генерације, 12,2% антиепилептике и 43,1% испитаника је користило нестероидне антиинфламаторне лекове (69).

Алгоритам у лечењу дијабетесне неуропатије (Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy) налаже да у лекове прве линије спадају антиконвулзиви: прегабалин или габапентин ( $\alpha 2$ - $\delta$  agonist), duloxetine (селективни инхибитор преузимања серотонина и норепинефрина) и трициклични антидепресиви. Уколико је неадекватна редукција бола или постоје контраиндикације лекови друге линије су трициклични антидепресиви или селективни инхибитори преузимања серотонина и норепинефрин, након тога трициклични антидепресиви и прегабалин или габапентин ( $\alpha 2$ - $\delta$  agonist), и на крају селективни инхибитори преузимања серотонина и епинефрина или прегабалин или габапентин ( $\alpha 2$ - $\delta$  agonist). Уколико и даље постоји

---

недовољна контрола бола у трећој линији терапије су опиоиди и комбинована терапија (70).

Антидепресиви инхибирају преузимање норепинефрина и/или серотонина. Ови лекови могу деловати на мењање централне перцепције бола или могу бити антагонисти НМДА рецептора у кичменој мождини који посредују у хипералгезији и алодинији (71). Антидепресиви представљају лекове прве линије у терапији хроничног неуропатског бола (72).

Селективни инхибитори преузимања серотонина инхибишу пресинаптичко преузимање серотонина, али не и норепинефрина и недостатак постсинаптичког рецептора блокира ефекте. Ови лекови се највише индиковани код пацијената који не толеришу трицикличне антидепресивне.

Са посебним опрезом их треба користити код пацијенат који истовремено користе аспирин и нестероидне антиинфламаторне лекове јер су студије указале на повећани ризик од крварења из горњих партија гастроинтестиналног тракта (73).

Селективни инхибитори поновног преузимања серотонина и норепинефрина као што су duloxetine и venlafaxine су показали ефикасност у олакшању неуропатског бола повећањем доступности 5-NT и норепинефрина и силазном путу инхибиције болних импулса.

Ефикасност и безбедност је показана у три 12-то недељне рандомизирани-слепе контролисане студије које су укључивале 1102 испитаника. Duloxetine 60 mg или 120 mg дневно ефикасно смањују интензитет бола (47% и 48% за разлику од 29% у плацебо групи) (74-80).

Duloxetine брзо постиже ефекат редукције бола, ефекат постиже у 24 сата и траје током примене лека. Нарочито је ефикасан у редукцији ноћног бола. Лек се у принципу добро подноси, и само 205 прекида терапију због нежељених ефеката. Најчешћи нежељени ефекти су мучнина, поспаност, вртоглавица, смањен апетит, није повезано узимање лека са повећањем телесне тежине, али може довести до благог пораста глукозе. За лечење дијабетесне неуропатије се користи у дози од 60 mg дневно (78).

---

Антиконвулзиви се традиционално користе у лечењу болне дијабетесне неуропатије. Старији антиконвулзиви као што је Карбамазепин и даље се успешно користи у лечењу неуропатског бола, али су укључени и нови антиконвулзиви габапентин и прегабалин, који су показали бољу ефикасност и безбедност при употреби (80).

Габапентин је структурално везан за аминобутерну киселину, неуротрансмитер, учествује у модулацији болних сигнала. Везује за  $\alpha 2$ - $\delta$  субјединице напоном активираних калцијумовских канала на пресинаптичких неурона и смањује отпуштање неуротрансмитера. У три рандомизирание, двострукослепе студије, габапентин је показао не само редукују неуропатског бола, већ побољшање сна (81-83).

Од антиепилептика се у лечењу дијабетесне неуропатије најчешће користи Карбамазепин, али је употреба ограничена због многобројних нежељених ефеката (вртоглавица, мучнина, осип на кожи, а ретки случајеви леукопеније) (84,85).

Главни механизми дејства антиепилептика су блокада натријумских канала (felbamate, lamotrigine, oxcarbazepine, topiramate, zonisamide), потенцирање GABA активности (tiagabine, topiramate), блокада калцијумских канала (felbamate, lamotrigine, topiramate, zonisamide), антагонист глутамата на NMDA (N-metil-D-aspartat) рецепторима (felbamate) или  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole пропионске киселине (felbamate, topiramate) и механизми дејства који још нису у потпуности утврђени (gabapentin, pregabalin, levetiracetam) (86). Ради бољег разумевања механизма дејства различитих лекова, долази се до концепта рационалне политерапије, где се лекови са комплементарним механизмом дејства могу комбиновати, и довести до синергистичког дејства (87).

У лечењу дијабетесне неуропатије значајну улогу имају и опиоиди и антагонисти НМДА рецептора. Трамадол је слаб опиоидни аналгетик са централним дејством који се користи за лечење умерено до јаког бола. У контролисаној студији у трајању од 6 недеља је показао бољи ефекат од плацебо терапије, али каснији наставак студије сугерише да редукација бола може трајати најмање 6 месеци (88). Нежељени ефекти су међутим, релативно чести, као и код осталих опиоидних аналгетика. Други циљ за редукацију бола, на нивоу кичмене мождине, је

---

ексцитаторни глутаминергички N-metil-D-aspartat – NMDA рецептор. Блокадом ових рецептора је вероватно један од механизма којим dextromethorphan доводи до аналгезије (89). NMDA рецептори имају значајну улогу у централној сензибилизацији неуропатског бола. Њихова употреба, међутим није било широко распрострањена, углавном због многобројних нежељених ефеката (90).

Трамадол делује директно преко опиоидних рецептора и индиректно преко моноаминергичког рецепторског система. Пошто развој толеранције и зависности током дуготрајног лечења трамадалом није уобичајена појава, могућности злоупотребе су мале, тако да је трамадол значајна алтернатива јаким опијатима у лечењу неуропатског бола (89).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) код болесника са дијабетесном неуропатијом могу да редукују болове (91).

Осим примене лекова у терапији дисталне сензомоторне полинеуропатије значајно место заузима и примена физикалних агенаса. Најчешће примењивани физикални агенси су транскутана електрична нервна стимулација (ТЕНС терапија), импулсно магнетно поље, стабилна галванизација, кинезитерапија и др. Физикални агенси се примењују индивидуално и постоје опште контриндикације за примену (малигни тумори, системска обољења крви, обољења кардиоваскуларног и респираторног система и обољења јетре и бубрега у стадијуму декомпензације, малигна хипертензија, изражена атеросклероза крвних судова мозга, крварење и склоност ка крварењу, кахексија, заразне болести, фебрилна стања, активна туберкулоза, психозе са психомоторним немиром, трудноћа) (92).

Транскутана електрична нервна стимулација (ТЕНС) је метода лечења симптома бола дражењем сензитивних живчаних завршетака у кожи. Заснива се на модулацији бола на нивоу задњих рогова кичмене мождине, а проистекла је на теорији контроле улаза бола. Теорија контроле улаза бола (eng.the gate control theory of pain) поставили су Мелзак и Вол (Melzack, Wall, 1965) и њена суштина се састоји у модулацији импулса за бол на нивоу кичмене мождине, при чему се под модулацијом подразумева и ексцитација и инхибиција бола. Мелзак (Melzack) и Вол (Wall) су на основу својих истраживања претпоставили да се улаз импулса за бол налази у задњим роговима кичмене мождине, где су синапсе сензорног неурона

---

првог реда са неуроном другог реда, и да трансмисија кроз синапсе зависи од односа у конкуренцији између танких мијелинских А-делта влакана и немијелинских С влакана, са једне стране и дебелих мијелинских А-бета влакана, са друге стране. На примарне трансмитерске Т-ћелије делују обе врсте влакана и то директно и индиректно. Индиректна веза се остварује преко инхибиторних интернеурона у гелатинозној супстанцији, који кочи трансмисију бола.

Када се надраже дебела А-бета влакна, колатералним путем се се ексцитирају инхибиторни интернеурони и сигнали за бол се не преносе у примарне трансмитерске Т-ћелије: улаз се затвара. Супротно када се надраже танка А-делта и С-влакна, која инактивирају инхибиторне интернеуроне- сигнали за бол се преносе у примарне трансмитерске ћелије, а одатле у таламус и моздану кору, те настаје осећај бола: улаз се отвара (92). Новија истраживања указују на значај опијатног и неопијатног система у постизању аналгетског ефекта. Долази до отпуштања енкефалина, ендорфина и динорфина под дејством ТЕНС терапије. Ове супстанце имају ефекат сличан морфину и на томе се заснива блокирање болних сензација код пацијената са дијабетесном неуропатијом (95). Ендогени опиоиди се ослобађају када болни сигнали стигну до мозданог стабла и таламуса. Ендорфин се највише ослобађа у периакведукталној сивој маси, енкефалин у *nuclei raphe* а динорфин у спиналним интернеуронима. Активацијом опиоидних рецептора ослобађа се гама-аминобутерна киселина, која инхибира пренос болних сигнала (92).

ТЕНС терапија је терапија која је у више студија показала ефикасност у редукцији бола код дисталне сензомоторне полинеуропатије. Препоруке су да је треба узети у обзир код лечења дијабетесне неуропатије (93).

ТЕНС терапија спада у наменичне струје ниске фреквенције. За терапију се примењују бифазни симетрични или асиметрични балансирани импулси правоуглог облика, са трајањем од 2 до 400  $\mu$ s и фреквенцијом од 1 до 200 Hz. Електроде су од проводне угљенизоване гуме. Између електроде и коже се ставља кондуктивни хидрогел. Електроде се апликују на место где се осећа бол. Осим тога код неурогеног бола се електроде апликују дуж захваћеног живца. Постоји неколико врста ТЕНС терапије зависно од фреквенције импулса, њиховог трајања и интензитета (конвенционални ТЕНС, нискофреквентни ТЕНС, ТЕНС у салвама, кратки интензивни ТЕНС, модулациони ТЕНС) (92).

---

Конвенционални ТЕНС је високе фреквенције, са кратким трајањем импулса и ниском амплитудом. Фреквенција износи 75 до 150 Hz, а трајање импулса 40 до 60  $\mu$ s. Амплитуда, то јест интензитет импулса треба да се подеси тако да омогући само сензорни надражај у виду боцкања и трњења. Трајање терапије износи од 30 до 60 минута, једном до два пута дневно.

Претпоставља се да импулси ниског интензитета и кратког трајања селективно стимулишу А-бета механорецепторе, који имају низак праг надражаја, и пресинптичком инхибицијом супримирају у задњим роговима активност ноцицептивних А-делта и С-влакана (92).

Стабилна галванизација представља примену једносмерне константне струје која не мења смер ни јачину јер се наелектрисане честице стално крећу у истом смеру и истом брзином. У пределу електрода галванске струје мења се надражљивост и проводљивост ткива. У пределу анаде настаје хиперполаризација мембране ексцитабилних ћелија, мембрански потенцијал се повећава, па се надражљивост и проводљивост ткива смањују. У пределу катаоде настаје хипополаризација мембране, мембрански потенцијал се смањује, те се надражљивост и проводљивост повећавају (92).

Галванска струја изазива хиперимију у кожи и дубљим ткивима кроз која пролази и смањује бол. Хиперимија побољшава трофику ткива, смањује оток и запаљенски процес, потпомаже да се одстрани фактори који индукују бол. Израженија је у пределу катоде и дуже траје. Смањење бола се објашњава такође механизмом контроле бола (eng.gate control) – деловањем галванске струје на сензорне завршетке у кожи и супресијом бола у задњим роговима кичмене мождине и ослобађањем ендогених опиоида (92).

Галванска струја се примењује помоћу гумених електрода импрегнисаних угљеником. Између електрода и коже се ставља вискозни сунђер или хидрофилна газа дебљине 1 центиметар, која се натопи водом. Примењује се биполарно, електроде се најчешће код стављају лонгитудинално тако да струја тече кроз циљна ткива. Терапија траје од 10 до 30 минута. У једној серији се примењује 10 до 15 третмана (92).

---

Физиолошко деловање пулзирајућег електромагнетног поља (ПЕМП) на организам се може поделити на примарне и секундарне ефекте. Ћелијска мембрана је у нормалним условима наелектрисана споља позитивно, а унутра негативно. Потенцијал ћелијске мембране износи у миру 80 mV. Одржавање мембранског потенцијала је омогућено активном улогом ћелијских структура и трошењем до 50% енергетског потенцијала ћелије.

Магнетно импулсно поље својим осцилацијама омогућавагибање ћелијске мембране, условљавајући хиперполаризацију на северном полу а хипополаризацију на јужном полу ћелије. Ћелијска мембрана, у току пулзација магнетног поља постаје периодично пропустљива, на тај начин без утроска енергетских потенцијала ћелије, долази до измене хранљивих материја, а импулсно магнетно поље директно утиче на позитивну промену парцијалног притиска кисеоника у ћелији и до 200%. Последица ових промена је секундарно деловање које се огледа у вазодилатацији, смањењу вискозитета крви (антиромботички ефекат), побољшање реолошких особина крви, побољшање имунолошких снага организма, директна стимулација ендокриних функција, антиедематозни, аналгетски, седацијаски и др. (94).

Апаратурни извори електромагнетног поља се деле на изворе нискофреквентног магнетног поља (фреквенције од 50 до 200 Hz) и високофреквентног магнетног поља (94). Високофреквентно електромагнетно поље користи као основну фреквенцију 27,125 MHz. Ова фреквенција покрива резонантну фреквенцију протеина, а што је омогућено преко селективних електрода (антена). Антене могу бити у облику соленоида или облога. Ниска излазна снага нових апарата (излазни флуks 0,5W) практично даје атермичку компоненту упркос високој фреквенцији. Други битан елеменат је да је основна фреквенција подељена у пакете (модулисани таласи ПЕМП-а). Сваки пакет (burst/sec) импулса траје 60  $\mu$ s. Пауза између њих је 1000-10000  $\mu$ s. Ова фреквенција ПЕМП-а је постигнута путем високофреквентне струје која прелази преко емисионе антене и има за циљ да усмери магнетно поље у сегмент на који се делује. Продорност ПЕМП-а зависи од фреквенције. Пенетрација у ткива износи око 30 cm. Време трајања терапије износи 30 минута. Према фреквенцији ПЕМП-а у терапијске сврхе се користе и ниско и високофреквентно електромагнетно поље. Високофреквентно електромагнетно



---

пулзирајуће поље има фреквенцију од 320-640 Hz. Јачина ПЕМП-а високофреквентног износи од 0,5-1Т (94).

У експериментима на животињама магнетно поље брже поспешује регенерацију периферних живаца после секције и неурорафије у односу на контролну групу и спречава развој трофичких улкуса.

Такође повећава ексцитабилност моторних живаца, а (могућим) селективним дејством на аферентна дебела мијелинска А влакна смањује бол у смислу теорије контроле улаза бола (eng.the gate control theory) (92).

Кинезитерапија представља терапију у склопу медицинске рехабилитације која користи покрет у сврху лечења оболелих или повређених. У ретким случајевима довољна је само њена примена, док углавном представља саставни део опште терапије, било специфичне или неспецифичне. У кинезитерапији за разлику од медикаментозног лечења и примене других физикалних процедура пацијент може активно да учествује. Активно учешће пацијента добија све више на значају јер је доказано да активан покрет подстиче и форсира очуване и латентне способности организма, убрзава оздрављење, утиче на развијање самопоуздања у лечењу. Дозираним покретима се опорављају не само оштећене функције локомоторног система већ кардиоваскуларног система, респираторног система и др. (95).

Физичком активношћу се снижава инсулинемија и повећава биолошка ефикасност инсулина, тако што долази до повећавања броја и сензитивности рецептора за инсулин (нарочито у мишићном ткиву), долази до повећане потрошње енергије и редукције гојазности, уз снижење хепатичне продукције гликозе, серумских вредности холестерола и триглицеида и повећање HDL холестерола. Смањује се адхезивност и агрегација тромбоцита и нормализује фибролизне процесе, повећава колатералну циркулацију и транспорт кисеоника, а снижава артеријску хипертензију и успорава срчани ритам (20).

Физичка активност се повољно одржава на метаболичке процесе у организму дијабетесног болесника и спроводи се као перманентна терапијска мера (повећава биолошку ефикасност инсулина, осетљивост инсулинских рецептора, колатералну циркулацију и транспорт кисеоника, снижава вредности триглицерида, холестерола и крвног притиска) (20). Да би могли да пратимо функционални опоравак неопходно

---

је испитивање и евалуација функције мишића. Мишићна снага се тестира путем стандардног мишићног теста (оцене од 0-5). Мануелни мишићни тест (ММТ) је само део процеса испитивања и уз резултате ММТ се морају користити допунске информације (тестови мерења обима покрета, мобилности зглобова, баланса, сензорне и рефлексне интеграције).

Интерпретација мишићног теста означава преглед добијених оцена, утврђивање слабих мишића, дистрибуција и значај слабости. Мишић оцењен оценом 4- или испод ове оцене сматра се слабим мишићем, док оцена 4+ је функционалан мишић. 5 представља нормалну снагу мишића (комплетан обим покрета против гравитације са максималним отпором, 4 –врло добра снага (комплетан обим покрета против гравитације са умереним отпором, 3+ комплетан обим покрета против гравитације, 3 (50%) комплетан обим покрета против гравитације, 3- некомплетан обим покрета против гравитације, 2+ иницијација покрета против гравитације, 2 комплетан обим покрета без деловања гравитације, 2- иницијација покрета без деловања гравитације, 1 лака контракција без покрета, 0 нема контракције (контракција се не палпира) (96). Процена снаге мишића мануелном методом подразумева ангажовање испитиваног мишића концентричном контракцијом коју манифестује преко слободних дисталних припоја. При испитивању је неопходно да активност синергисте буде могуће мања током извођења покрета (97).

Мишићна снага се може осим бројчано изразити и у процентима, тако да нормална снага мишића је снага оцењена са 5 (100%), 5- (91,7%), 4+ (83,4%); добра снага мишића је оцењена са 4 (75%), 4- (66,7%), 3+ (58,4); средња снага мишића 3 (50), 3- (41,7), 2+ (33,4); слаба снага мишића 2 (25%), 2- (20%), 1+ (15%); снага мишића у трагу 1 (10%) и 0 (0%) (97).

Пре увођења пацијената са дијабетесом у терапију физичком активношћу треба сагледати спремност и навике сваког пацијента. Анализира се спонтана дневна активност, спортска и рекреативна активност и могућност континуиране примене планиране физичке активности. Током кинезитерапије код пацијената са дијабетесном неуропатијом редовно спроводимо функционалну евалуацију. Осим тога неопходно је редовно записивати ниво спроведене физичке активности, спроводити адекватну самоконтролу гликемије, регистровати појаве акутних или одложених хипогликемија и регистровати појаву кетозе и пораста гликемије. У току

---

примене физичке активности код пацијената са дијабетесом неопходно је прилагођавање интензитету физичког напора, прилагођавање дозе инсулина и примена додатног угљенохидратног оброка (54).

Док је место медикаментозне терапије широко истраживано и доста добро дефинисано у лечењу дијабетесне неуропатије то није случај са физикалним процедурама. Полазећи од познате чињенице о ефектима комбинованих физикалних процедура на бол, намеће се потреба за прецизнијим увидом у ефекте овог вида терапије на различите аспекте дијабетесне неуропатије, као и за поређење ефекта ова два вида терапије (физикалних процедура и фармаколошког третмана) на дијабетесну неуропатију.

## 2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Основни циљ истраживања је испитивање ефекта примене комбинованих физикалних процедура у лечењу пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом. У складу са тим основним циљем дефинисани су конкретни задаци:

1. Испитати демографске, антрополошке и биохемијске параметре пацијената оболелих од дисталне сензомоторне дијабетесне полинеуропатије.
2. Утврдити ефекат комбиноване физикалне терапије на параметре који квантификују бол и квалитет живота пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом и упоредити га са ефектом лечења алфалипоичном киселином (Мичигенски тест за испитивање неуропатија, Kumar-Marchall скале бола, ВАС скала и Тест монофиламената, EQ-5D, WHO-5).
3. Утврдити ефекат комбиноване физикалне терапије на електромионеурографске параметре периферних сензитивних и моторних нерава пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом и упоредити га са ефектом лечења алфалипоичном киселином (електродијагностички параметри: брзина провођења, латенција и амплитуда акционог потенцијала).
4. Утврдити ефекат комбиноване физикалне терапије на мишићну снагу мускулатуре доњих екстремитета пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом и упоредити га са ефектом лечења алфалипоичном киселином (мануелни мишићни тест).

### **3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

Испитивање је спроведено у Клиничком Центру Крагујевац, у Центру за физикалну медицину и рехабилитацију и у Центру за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Интерне клинике, Клиничког центра Крагујевац током 2012. и 2013. године.

#### **3.1. Популација пацијената укључена у истраживање**

Реч је о рандомизованом експерименталном клиничком проспективном истраживању, које је спроведено у две паралелне групе испитаника који болују од дијабетес мелитуса тип 2 и код којих је постављена дијагноза дисталне симетричне дијабетесне сензомоторне полинеуропатије (ДСМП) у намери да се испита и упореди ефекат физикалних процедура и третмана алфалипоичном киселином.

У студију су биле укључене две групе од по 30 пацијената оболелих од дијабетес мелитуса тип 2, код којих је на основу клиничких симптома и знакова, као и параметара електромионеурографског (ЕМНГ) налаза постављена дијагноза ДСМП.

Прва група (група А) испитаника је третирана физикалном терапијом, а код друге групе испитаника (група Б) је била примењена алфалипоична киселина.

У студију су били укључени пацијенти са дијабетес мелитусом тип 2 који задовољавају све укључујуће и који немају ни један искључујући фактор. У студију су били укључени оболели од дијабетес мелитуса тип 2 који:

- 
1. имају дисталну сензомоторну полинеуропатију дуже од два месеца, дијагностиковану на основу присуства симптома и знакова (болони, парестезије, хиперестезија до анестезије, мишићна слабост) и/или електромионеурографског налаза,
  2. имају задовољавајућу гликорегулацију ( $\text{HbA1c} < 8\%$ ),
  3. су лечени антидијабетесном терапијом која није мењана уназад најмање 6 месеци,
  4. имају потписан добровољни пристанак за учешће у студији.

Искључујући фактори за одабир пацијената за ову студију су били:

1. болести и стања који могу да доведу до оштећења периферних нерава: дефицит витамина B12, алкохолизам, хронична бубрежна исуфицијенција, дисфункција штитасте жлезде, имунодефицијенте болести, системске болести везивног ткива, тешка оштећења јетре, цереброваскуларна исхемија, срчана декомпензација, акутни коронарни синдром у претходних 6 месеци, нерегулисан повишен артеријски крвни притисак ( $>160/80\text{mmHg}$ ), примена хемиотерапије у последњих 10 година, стање након тешких политраума.
2. изразито лоша гликорегулација ( $\text{HbA1c} > 8\%$ ),
3. постојање било које од контраиндикација за примену планираних физикалних агенаса (трудноћа, фебрилност, малигнитет, акутне инфективне болести, декомпензација виталних органа, присуство метала у ткиву, обољења или оштећења интегритета коже на месту апликовања електрода).

---

## 3.2. Општи протокол истраживања

Протокол студије је подразумевао да је студија спроведена током три дијагностичко-терапијска циклуса, сваки од њих је трајао 16 дана, а временски период између два циклуса је био  $6\pm 1$  недеља (укупно трајање студије је шест месеци).

Током сваког дијагностичко-терапијског циклуса испитаници су били хоспитализовани у Центру за физикалну медицину и рехабилитацију или у Центру за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Интерне клинике, Клиничког центра Крагујевац. Током сваке хоспитализације био је спроведен сет дијагностичких и терапијских процедура. Први дијагностичко-терапијски циклус је обухватио следеће процедуре:

**1. дан хоспитализације:** пацијент је био информисан о студији, потписао је пристанак о добровољном пристанку, а након тога је спроведен сет дијагностичких процедура: електромионеурографија, лабораторијска евалуација, Kumar-Marchall скала бола, Кратка форма Mc-Gill упитника о болу (SF-MPQ), ВАС скала бола, Упитник о депресивности и квалитету живота (The five-item WHO Well-Being Index, WHO-5), Европски тест за испитивање квалитета живота (EQ-5D), Мичигенски тест за испитивање неуропатија (Michigan neuropathy screening instrument, MSNI), евалуација функционалног статуса – мануелни мишићни тест (ММТ) за мускулатуру доњих екстремитет у целини.

**2.-15. дан хоспитализације:** сваки од пацијената је рандомизацијом (методом случајног узорковања) додељен једној од две експеименталне гупе: Група А и Б.

У Групи А, у овом периоду, пацијенти су лечени идентичном комбинацијом физикалних агенаса током 14 дана: пулсирајућим електромагнетним пољем (ПЕМП), транскутаном електричном неуралном стимулацијом (ТЕНС), стабилном галванизацијом (СГ) и кинезитерапијом (КТХ).

---

Приликом примене физикалне терапије прво су се спровеле електротерапијске процедуре и магнетотерапија (није битан редослед спровођења терапија), а на крају је спроведена кинезитерапија.

- Стабилна галванизација (СГ) је примењена једном дневно у трајању од 20 минута, помоћу стандарних четвртастих гумених електрода импрегнисаних угљеником постављених лонгитудинално дуж обе ноге; примењен је интензитет од 0,1-0,5 mA/cm<sup>2</sup>, а према субјективном осећају пацијента (апарат марке Galvan plus).
- Пулзирајуће електромагнетно поље (ПЕМП) је примењено једном дневно у трајању од 30 минута, дуж обе потколенице и стопала преко антене, са фреквенцијом 10 Hz и интензитетом 40 mT (апарат „Космаг“).
- Транскутана електрична неурална стимулација (ТЕНС) је примењена једном дневно у трајању 30 минута дуж обе ноге лонгитудинално, са фреквенцијом 85 Hz и са краткотрајним импулсима (4 ms) (апарат TENS-2).
- Кинезитерапија (КТХ) је примењена једном дневно у трајању 30 минута, према индивидуално прилагођеном протоколу; спроводиле су се активне и активно-потпомогнуте вежбе до границе бола за јачање мускулатуре доњих екстремитета и повећање обима покрета у свим зглобовима доњих екстремитета.

У Групи Б је примењена алфалипоична киселина у складу са препоруком произвођача лека и стандардном клиничком праксом. У периоду од 2. до 15. дана хоспитализације пацијенти су лечени интравенском апликацијом препарата алфалипоичне киселине (600 mg у 500 ml 0,9% NaCl).

Апликација се одвијала у условима заштите од светла, током 90 минута, у виду интравенске инфузије, свакодневно, током 14 дана у временском периоду од 08:00 до 10:00.

По завршеној хоспитализацији, а током целог периода студије, ови испитаници су настављали да редовно узимају перорално препарат алфалипоичне киселине у дози од 600 mg (једна таблета дневно, ујутру пре доручка).



---

**16. дан хоспитализације** поновљан је сет дијагностичких процедура: лабораторијска евалуација, Kumar-Marchall скала бола, Кратка форма Mc-Gill упитника о болу (SF-MPQ), ВАС скала бола, Упитник о депресивности и квалитету живота (The five-item WHO Well-Being Index, WHO-5), Европски упитник о квалитету живота (European Quality of Life- EuroQol, EQ-5D), Мичигенски тест за испитивање неуропатија (Michigan neuropathy screening instrument, MSNI), евалуација функционалног статуса – мануелни мишићни тест (ММТ) за мускулатуру доњих екстремитет у целини.

Овакви дијагностичко-терапијски циклуси су били изведени у три наврата, са паузама између два циклуса од  $6\pm 1$  недеља.

У другом терапијском циклусу је био спроведен сет дијагностичко-терапијских поступака као и у првом, осим што се у 1. дану хоспитализације не би потписивао добровољни пристанак и не би се пацијент упућивао на електромионеурографију.

У трећем терапијском циклусу је био спроведен сет дијагностичко-терапијских поступака као и у првом, осим што се у 1. дану хоспитализације не би потписивао добровољни пристанак, а пацијенти су били упућени на електромионеурографски преглед 16. дана трећег терапијског циклуса.

Одабир терапијских метода је заснован према стандардима рутинске клиничке праксе (учешће у студији не опредељује избор описаних терапијских модалитета, с обзиром да су они део свакодневног клиничког рада).

---

### 3.3. Варијабле које се мере

Приликом пријема болесника на хоспитално лечење и по завршетку последњег (трећег) дијагностичко-терапијског циклуса вршила се анализа следећих параметара:

- анализа биохемијских параметара периферне крви: липопротеински профил, AST, ALT, уреја, кретанин, гликемија, HbA1c;
- Електромионеурографија сензитивних и моторних нерава доњих екстремитета;
- Kumar-Marchall скала бола -овом скалом болесници оцењују квалитет ноћног сна, дневних активности и јачину бола оценама од 0 до 5, где оцена 0 означава стање без симптома, а оцена 5 интензиван бол са парестезијама, нарушен сан и неопходност јаког аналгетика (98);
- Кратка форма Mc-Gill упитника о болу састоји се из три дела. У првом делу пацијент оценама од 0 до 3 оцењује различите модалитете бола (пулзирајући, пробадајући, оштар, као грч, врео, туп итд.) током претходне недеље. У другом делу пацијент на линији обележава место које најбоље описује бол током протекле недеље, где почетак линије означава стање када „нема бола“, а супротни крај линије означава стање „најгорег могућег бола“ (скор у милиметрима од 0 до 100). Трећи део упитника представља јачину бола у тренутку испитивања од „нема бола“ (означеног оценом 0), преко слабог, нелагодног, мучног, ужасног до несносног (означеног оценом 5). Вредности упитника износе од 0 до 150 (99).
- ВАС скала бола (визуелно-аналогна скала) - болесници оцењују интензитет бола на линији дугој 100 мм, чији су почетак и крај обележени („0“-, „10“). Правац ВАС скале одговара правцу писања. На тој линији болесник обележава растојање које одражава његов бол и које се мери у милиметрима (100). ВАС скала бола рађена је на почетки и по завршетку сваке серије терапија (укупно 6 пута);
- Упитник о депресивности и квалитету живота (The five-item WHO Well-Being Index, WHO-5) се препоручује као дијагностичко средство за

---

квалитет живота. Резултат се креће у опсегу од 0 до 25, где 0 представља најгори, а 25 најбољи могући квалитет живота. Укупни резултат испод 13 указује на лоше расположење и он је индикација за тестирање у смислу депресије помоћу DSV-IV и ICD-10. У циљу праћења могућих промена расположења примењује се процентуални скор, при чему разлика од 10% указује на сигнификалтне промене (101).

- Европски упитник за квалитет живота (European Quality of Life- EuroQol - EQ-5D) је општи стандардизовани показатељ квалитета живота који процењује пет области: покретљивост, самозбрињавање, свакодневне активности, бол/нелагодност, и расположење. Ових пет области дају збирну скалу у опсегу од 1 (најбољи квалитет живота) до 3 (најгори квалитет живота). EQ-5D укључује и скалу налик топломеру, тзв. скалу процене, где испитаник процењује квалитет сопственог укупног здравственог стања оценама од 0 (најлошији) до 100 (најбољи) (102).
- Мичигенски тест за испитивање неуропатија (Michigan neuropathy screening instrument - MSNI) –обухвата преглед пацијента: инспекцију стопала (да ли има промена на стопалима, улцерација, инфекције, калуса, деформитета итд), испитивање мишићних тетивних рефлекса, испитивање вибраторног сензибилитета и тест монофиламената. Оцене су од 0 (најбољи резултат) до 10 (најлошији резултат) (103).
- Евалуација функционалног статуса – мануелни мишићни тест (ММТ) за мускулатуру доњих екстремитет у целини (врши се на основу фактора мануелног оптерећивања и гравитације, добијена снага се тестираног мишића означава се бројем од 0-5, при чему 0 означава да при покушају покрета мишић не показује никакву видљиву или палпаторно осетљиву контракцију; 1-подрхтавање мишића или контракција у трагу; 2-мишић може да изврши пун обим покрета, али из положаја уз искључену силу гравитације; 3-мишић може да изврши пун обим покрета против силе гравитације, без оптерећења; 4-мишић изводи пун обим покрета против гравитације и умерено мануелно оптерећење; 5-овај степен одговара снази нормалног мишића и може извршити пун обим покрета против гравитације и максималног мануелног оптерећења. Када резултат тестирања мишића не одговара у потпуности

неком од описаних основних степена, оцена може да се утврди тако што се најближем степену дода знак плус (+) или минус (-). Сваком од тих знакова приближно одговара 5-10% од величине силе нормалног мишића) (104,105).

**Табела 1.** План хоспитализација током истраживања

| Хоспитализација                            | Прва 1-2 нед<br>(± 2 недеље) |          |        | Друга 8-10 нед<br>(± 2 недеље) |          |        | Трећа 16-18 нед<br>(± 2 недеље) |          |        |
|--|------------------------------|----------|--------|--------------------------------|----------|--------|---------------------------------|----------|--------|
|  | 1 дан                        | 2-15 дан | 16 дан | 1 дан                          | 2-15 дан | 16 дан | 1 дан                           | 2-15 дан | 16 дан |
| Експерименталне групе                      |                              |          |        |                                |          |        |                                 |          |        |
| Група А физикална терапија                 |                              | X        |        |                                | X        |        |                                 | X        |        |
| Група Б алфалипоична киселина              |                              | X        |        |                                | X        |        |                                 | X        |        |
| Информисани пристанак                      | X                            |          |        |                                |          |        |                                 |          |        |
| Укључујући/искључујући критеријуми         | X                            |          |        |                                |          |        |                                 |          |        |
| Лична анамнеза                             | X                            |          |        |                                |          |        |                                 |          |        |
| Породична анамнеза                         | X                            |          |        |                                |          |        |                                 |          |        |
| ТМ   | X                            |          |        |                                |          |        |                                 |          | X      |
| ТВ   | X                            |          |        |                                |          |        |                                 |          | X      |
| Обим струка                                | X                            |          |        |                                |          |        |                                 |          | X      |
| Биохемисјке анализе                        | X                            |          |        |                                |          |        |                                 |          | X      |
| Електромионеурографски преглед             | X                            |          |        |                                |          |        |                                 |          | X      |
| Мичигенски тест за испитивање неуропатија  | X                            |          |        |                                |          |        |                                 |          | X      |
| Кумар-Маршалл скала бола                   | X                            |          |        |                                |          |        |                                 |          | X      |
| Mc-Gill упитник о болу                     | X                            |          |        |                                |          |        |                                 |          | X      |
| ВАС скала бола                             | X                            |          | X      | X                              |          | X      | X                               |          | X      |
| Упитник о депресивности и квалитету живота | X                            |          |        |                                |          |        |                                 |          | X      |
| Европски упитник за квалитет живота        | X                            |          |        |                                |          |        |                                 |          | X      |
| Мануелни мишићни тест                      | X                            |          |        |                                |          |        |                                 |          | X      |

---

### 3.4. Статистичка анализа

Пре започињања статистичке анализе лабораторијски извештаји са резултатима анализа пацијената су анонимизирани и додељен им је истраживачки број (ради заштите приватности пацијената, код је познат само истраживачу). Формирана је електронска база података у програму *SPSS* верзија 20.0.

Одређена је средња вредност, стандардна девијација (*SD*), медијана, минимална и максимална вредност, као и нормалност расподеле свих испитиваних континуалних варијабли (нормалност расподеле вредности унутар група је анализирана Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk тестовима). Континуалне варијабле са нормалном расподелом су презентоване као средња вредност  $\pm SD$  у тексту и табелама, а оне са расподелом која није била нормална као медијана и распон минимална-максимална вредност.

Категоријске променљиве су представљене у апсолутним вредностима и као пропорција испитаника са одређеним исходом. За поређење средњих вредности континуалних варијабли коришћена је једнофакторска *ANOVA* понављаних мерења и Т-тест за везане узорке код нормалне расподеле, односно алтернативно *Friedman*-ов тест (непараметарска алтернатива једнофакторској *ANOVA* поновљених мерења), *Mann-Whitney*-ов *U* тест (непараметарски тест, алтернатива Т-тесту) и *Wilcoxon*-ов тест еквивалентних парова за исходе који не следе нормалну расподелу, као и  $\chi^2$  тест за упоређивање фреквенција (учесталости) категоријских (дихотомних) варијабли.

Испитивање два терапијска модалитета у две групе испитаника анализирано је путем комбиноване анализе варијансе (mixed between-within subjects ANOVA).

Статистички значајним сматрали смо све резултати где је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5% ( $p < 0.05$ ). Добијене резултате истраживања смо приказали табеларно и графички. Сви статистички прорачуни су урађени помоћу комерцијалног, стандардног програмског пакета *SPSS* верзија 20.0.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Демографске карактеристике испитаника

У студију је укључено 60 испитаника, подељених у две групе по 30 испитаника. Група А испитаника је имала по три серије физикалне терапије током шест месеци (свака у трајању од по 14 дана), док је група Б примала алфалипоичну киселину током шест месеци (3 циклуса парентерално, остатак периода перорално).

**Табела 2.** Просечне вредности и учесталост општих карактеристика у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином

| ПОСМАТРАНИ ПАРАМЕТРИ          |            | Група А испитаника<br>ФИЗИКАЛНА<br>ТЕРАПИЈА | Група Б испитаника<br>АЛФАЛИПОИЧНА<br>КИСЕЛИНА |
|-------------------------------|------------|---|--|
| Пол (%)                       | Мушкарци   | 11 (36,67 %)                                | 13 (43,33 %)                                   |
|                               | Жене       | 19 (63,33 %)                                | 17 (56,67 %)                                   |
| Пушење (%)                    | Пушачи     | 8 (26,67 %)                                 | 5 (16,67 %)                                    |
|                               | Непушачи   | 22 (73,33 %)                                | 25 (83,33 %)                                   |
| Хередитет (%)<br>за дијабетес | Позитиван  | 13 (43,33 %)                                | 13 (43,33 %)                                   |
|                               | Негативан  | 17 (56,67 %)                                | 17 (56,67 %)                                   |
| Занимање (%)                  | Радник     | 6 (20 %)                                    | 6 (20 %)                                       |
|                               | Пензионер  | 23 (76,76 %)                                | 22 (73,33 %)                                   |
|                               | Незапослен | 1 (3,33 %)                                  | 2 (6,67 %)                                     |

У целокупној популацији испитаника дистрибуција према полу је била следећа: жене су чиниле 36 (60,00%), док су мушкарци чинили 24 (40,00%). Пушача је било 13 (21,67%), а непушача 47 (78,33%). У обе групе испитаника су доминирали непушачи, док је у обе групе било нешто више жена. Такође су групе биле приближно једнаке и по учесталости гојазних (ВМІ преко 25kg/m<sup>2</sup>) 34 (56,67%), док је нормално ухрањених било 26 (43,33%). Позитиван породични хередитет за дијабетес мелитус је имало 26 (43,33%), подједнак број испитаника у обе групе, а

негативан хередитет за дијабетес мелитус је имало 34 (56,67%). Према занимању било је у обе групе 12 (20,00%) радника, 45 (75,00%) пензионера и 3 (5,00%) незапослених. И ту је била приближна расподела у обе групе испитаника.

Дистрибуција испитаника према полу у групи А са примењеном физикалном терапијом је била следећа: жене су чиниле 63,33% испитаника, док је 36,67% било испитаника мушког пола. Пушачи су били заступљени у 26,67%, док је било 73,33% непушача. Гојазних пацијената (ВМІ преко 25 kg/m<sup>2</sup>) је било 53,33%, док је нормално ухрањених било 46,67%. Позитиван хередитет за дијабетес је био у 43,33%, док је негативан био у 56,67%. Према занимању радника је било 20%, пензионера 76,67%, а незапослених 3,33%.

Дистрибуција испитаника према полу у групи Б са примењеном алфалипоичном киселином је била следећа: жене су чиниле 56,67% испитаника, док је 43,33% било испитаника мушког пола. Пушачи су били заступљени у 16,67%, док је било 83,33% непушача. Гојазних пацијената (ВМІ преко 25 kg/m<sup>2</sup>) је било 60%, док је нормално ухрањених било 40%. Позитиван хередитет за дијабетес је био у 43,33%, док је негативан био у 56,67%. Према занимању радника је било 20%, пензионера 73,33%, а незапослених 6,67%.

**Табела 3.** Просечне вредности и учесталост општих карактеристика у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином

| ПОСМАТРАНИ ПАРАМЕТРИ      | Група А испитаника<br>ФИЗИКАЛНА<br>ТЕРАПИЈА |           | Група Б испитаника<br>АЛФАЛИПОИЧНА<br>КИСЕЛИНА |           |
|---------------------------|---|-----------|--|-----------|
|                           | X ± SD                                      | min - max | X ± SD   | min - max |
| Године старости           | 63,17 ± 7,68                                | 50 - 76   | 62,77 ± 8,35                                   | 43 - 77   |
| Трајање дијабетеса (год.) | 12,22 ± 7,58                                | 0,25 - 26 | 11,70 ± 5,75                                   | 3 - 26    |
| Трајање ДПН (год.)        | 4,26 ± 4,80                                 | 0,25 - 20 | 5,77 ± 3,53                                    | 1 - 26    |

Просечна старост испитаника у целокупној популацији испитаника износи 64±8,14год., трајање дијабетеса 11,96±6,67 година. Тегобе везане за дијабетесну полинеуропатију има у просеку имају 5,02±4,25 година.

Просечна старост испитаника у групи А са примењеном физикалном терапијом износи  $63,17 \pm 7,68$ , а просечно трајање дијабетеса  $12,22 \pm 7,58$  година. Тегобе везане за дијабетесну полинеуропатију трају у просеку  $4,26 \pm 4,80$  година. Од 30 испитаника 21 прима инсулин и то: 3 испитаника једну дозу, 11 испитаника две дозе, 3 испитаника три дозе, 2 испитаника четири дозе, а 2 испитаника су на аналозима инсулина. Девентаест испитаника је на оралним антидијабетицима (12 у комбинацији са инсулином, 7 само медикаментозна терапија).

Просечна старост испитаника у групи Б са примењеном алфалипоичном киселином износи  $62,77 \pm 8,35$ , а просечно трајање дијабетеса  $11,70 \pm 5,75$  година. Тегобе везане за дијабетесну полинеуропатију трају у просеку  $5,77 \pm 3,53$  година. Од 30 испитаника 19 прима инсулин и то: 2 испитаника једну дозу, 4 испитаника две дозе, 2 испитаника три дозе, 11 испитаника четири дозе. Деветнаест испитаника је на оралним антидијабетицима (8 у комбинацији са инсулином, 11 само медикаментозна терапија).

## 4.2. Антрополошке карактеристике испитаника

**Табела 4.** Просечне вредности ВМІ и обима струка у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином

| ПОСМАТРАНИ ПАРАМЕТРИ     |       | Група А испитаника<br>ФИЗИКАЛНА<br>ТЕРАПИЈА |                | Група Б испитаника<br>АЛФАЛИПОИЧНА<br>КИСЕЛИНА |               |
|--------------------------|-------|---|----------------|--|---------------|
|                          |       | X $\pm$ SD                                  | min - max      | X $\pm$ SD                                     | min - max     |
| ВМІ (kg/m <sup>2</sup> ) | Пре   | 27,2 $\pm$ 4,56                             | 20,90 - 37,30  | 27,2 $\pm$ 3,93                                | 23,0 - 36,0   |
|                          | После | 27,1 $\pm$ 4,70                             | 20,10 - 37,10  | 27,0 $\pm$ 3,82                                | 21,0 - 34,0   |
| Обим струка (cm)         | Пре   | 99,1 $\pm$ 14,70                            | 76,00 - 129,00 | 97,0 $\pm$ 16,35                               | 64,0 - 125,00 |
|                          | После | 98,6 $\pm$ 14,70                            | 76,00 - 129,00 | 96,3 $\pm$ 16,01                               | 65,0 - 123,00 |

У целокупној популацији испитаника просечан индекс телесне масе (ВМІ) на почетку испитивања је био  $27,3 \pm 4,22$  kg/m<sup>2</sup>, на крају испитивања је био  $27,1 \pm 4,25$  kg/m<sup>2</sup>. Анализом обима струка добили смо на почетку  $98,1 \pm 15,41$  cm, на крају испитивања  $97,4 \pm 15,28$  cm.



---

Анализом ВМІ и обима струка на почетку и на крају испитивања у групи испитаника А са примењеном физикалном терапијом (после шест месеци), ВМІ је у просеку био  $27,2 \pm 4,56 \text{ kg/m}^2$ , док је на крају био  $27,1 \pm 4,70 \text{ kg/m}^2$ . Обим струка је на почетку био  $99,1 \pm 14,61 \text{ cm}$ , на крају  $98,6 \pm 14,70 \text{ cm}$ .

Анализом ВМІ и обима струка на почетку и на крају испитивања у групи испитаника Б са примењеном алфалипоичном киселином (после шест месеци), ВМІ је у просеку био  $27,2 \pm 3,93 \text{ kg/m}^2$ , на крају  $27,0 \pm 3,82 \text{ kg/m}^2$ . Обим струка је на почетку био  $97,0 \pm 16,35 \text{ cm}$ , на крају  $96,3 \pm 16,01 \text{ cm}$ .

Испитивање је на крају показало да није дошло до статистички значајне промене ВМІ и обима струка код обе групе испитаника.

### 4.3. Биохемијске карактеристике периферне крви испитаника

**Табела 5.** Просечне вредности биохемијских параметара у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином

| ПОСМАТРАНИ ПАРАМЕТРИ     |       | Група А испитаника<br>ФИЗИКАЛНА<br>ТЕРАПИЈА |             |           | Група Б испитаника<br>АЛФАЛИПОИЧНА<br>КИСЕЛИНА |           |           |
|--------------------------|-------|---|-------------|-----------|--|-----------|-----------|
|                          |       | X ± SD                                      | min - max   | p         | X ± SD   | min - max | p         |
| Гликемија<br>(mmol/l)    | Пре   | 7,12 ± 1,50                                 | 4,4 - 11,1  | p = 0,002 | 7,12 ± 1,50                                    | 5,3 - 9,9 | p = 0,001 |
|                          | После | 6,17 ± 1,00                                 | 4,0 - 8,3   |           | 6,92 ± 1,00                                    | 3,7 - 7,7 |           |
| Холестерол<br>(mmol/l)   | Пре   | 5,68 ± 1,24                                 | 4,10 - 10,0 | p > 0,05  | 5,65 ± 1,11                                    | 4,3 - 8,9 | p = 0,02  |
|                          | После | 5,29 ± 1,25                                 | 3,0 - 9,8   |           | 5,33 ± 0,88                                    | 3,7 - 7,8 |           |
| Триглицериди<br>(mmol/l) | Пре   | 1,94 ± 0,84                                 | 0,7 - 4,5   | p > 0,05  | 2,07 ± 0,88                                    | 0,7 - 3,9 | p > 0,05  |
|                          | После | 1,79 ± 0,66                                 | 0,5 - 3,7   |           | 1,98 ± 0,79                                    | 0,5 - 3,6 |           |
| HDL<br>(mmol/l)          | Пре   | 1,16 ± 0,41                                 | 0,6 - 2,6   | p > 0,05  | 1,09 ± 0,41                                    | 0,6 - 2,6 | p > 0,05  |
|                          | После | 1,17 ± 0,38                                 | 0,7 - 2,7   |           | 1,11 ± 0,39                                    | 0,8 - 2,7 |           |
| LDL<br>(mmol/l)          | Пре   | 3,37 ± 1,16                                 | 1,9 - 8,3   | p > 0,05  | 3,16 ± 0,76                                    | 1,2 - 5,4 | p > 0,05  |
|                          | После | 3,24 ± 1,19                                 | 1,7 - 8,3   |           | 2,99 ± 0,63                                    | 1,7 - 4,9 |           |
| AST<br>(IU/L)            | Пре   | 17,34 ± 5,60                                | 5,3 - 35    | p > 0,05  | 17,00 ± 3,83                                   | 7,0 - 22  | p > 0,05  |
|                          | После | 17,07 ± 5,85                                | 6,1 - 40    |           | 17,10 ± 3,33                                   | 10 - 26   |           |
| ALT<br>(IU/L)            | Пре   | 18,50 ± 6,32                                | 8,0 - 39    | p > 0,05  | 17,23 ± 5,54                                   | 10 - 33   | p > 0,05  |
|                          | После | 17,83 ± 6,27                                | 8,0 - 40    |           | 16,80 ± 3,98                                   | 10 - 22   |           |
| Уреја<br>(mmol/l)        | Пре   | 6,51 ± 2,94                                 | 3,0 - 18    | p > 0,05  | 6,01 ± 2,08                                    | 3 - 10,8  | p > 0,05  |
|                          | После | 6,37 ± 2,67                                 | 3,5 - 16    |           | 6,32 ± 1,66                                    | 3,9 - 9,8 |           |
| Креатинин<br>(μmol/l)    | Пре   | 81,1 ± 22,19                                | 48 - 165    | p > 0,05  | 76,33 ± 17,67                                  | 49 - 116  | p > 0,05  |
|                          | После | 79,0 ± 19,67                                | 54 - 123    |           | 75,83 ± 17,29                                  | 39 - 119  |           |
| HbA1c<br>(%)             | Пре   | 7,80 ± 1,87                                 | 4,8 - 11    | p > 0,05  | 7,30 ± 1,21                                    | 5,4 - 9,1 | p = 0,008 |
|                          | После | 7,15 ± 1,37                                 | 5,0 - 9,6   |           | 6,90 ± 0,91                                    | 5,4 - 8,7 |           |

У целокупној популацији испитаника просечна вредност гликемије на почетку испитивања је била 7,02±1,26 mmol/l, на крају испитивања 6,25±0,83 mmol/l; вредност холестерола на почетку била је 5,67±1,17 mmol/l, на крају испитивања 5,31±1,07 mmol/l; вредност триглицерида на почетку била је 2,01±0,86 mmol/l, на крају испитивања 1,89±0,73 mmol/l. Просечна вредност HDL на почетку је износила 1,12±0,41 mmol/l, а на крају испитивања 1,14±0,38 mmol/l, док је просечна вредност LDL на почетку испитивања била 3,27±0,98 mmol/l, на крају испитивања 3,11±0,95

---

mmol/l. Просечna вредност AST на почетку је износила  $17,17 \pm 4,76$  IU/L, а на крају испитивања  $17,08 \pm 4,72$  IU/L, док је просечна вредност ALT на почетку испитивања била  $17,87 \pm 5,88$  IU/L, на крају испитивања  $17,32 \pm 5,23$  IU/L. Просечна вредност урее на почетку је износила  $6,26 \pm 2,54$  mmol/l, а на крају испитивања  $6,34 \pm 2,20$  mmol/l, док је просечна вредност креатинина на почетку испитивања била  $78,71 \pm 20,03$   $\mu$ mol/l, на крају испитивања  $77,43 \pm 18,43$   $\mu$ mol/l.

Анализом биохемијских параметара на почетку и на крају испитивања (после шест месеци) у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом, уочено је статистички значајно смањење вредности гликемије са  $7,12 \pm 1,50$  mmol/l на  $6,17 \pm 1,00$  mmol/l;  $p=0,002$ , док остали посматрани биохемијски параметри у овој групи испитаника нису статистички значајно промењени.

Анализом биохемијских параметара на почетку и на крају испитивања (после шест месеци) у групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином, уочено је статистички значајно смањење вредности гликемије са  $7,12 \pm 1,50$  mmol/l на  $6,92 \pm 1,00$  mmol/l;  $p=0,001$ , холестерола са  $5,65 \pm 1,11$  mmol/l на  $5,33 \pm 0,88$  mmol/l;  $p=0,02$  и HbA1c са  $7,30 \pm 1,21$  % на  $6,90 \pm 0,91$  %;  $p=0,008$ , док остали посматрани биохемијски параметри у овој групи испитаника нису статистички значајно промењени после шест месеци.

#### **4.4. Анализа параметара који квантификују бол и анализа клиничких особина дијабетесне неуропатије у испитиваној популацији**

Испитивања утицаја различитих терапијских модалитета на клиничке особине дијабетесне неуропатије реализовано је путем Мичигенског теста за испитивање неуропатија (eng. Michigan neuropathy screening instrument; MSNI) који обухвата преглед пацијента: инспекцију стопала, испитивање мишићних тетивних рефлекса, испитивање вибраторног сензибилитета и тест монофиламената.

Анализа утицаја разлитих терапијских модалитета на бол је спроведена анализом Kumar-Marshall-ove скале бола (оцењују квалитет ноћног сна, дневних активности и јачину бола оценама од 0 до 5, где оцена 0 означава стање без симптома, а оцена 5 интензиван бол са парестезијама, нарушен сан и неопходност јаког аналгетика), Mc-Gill скала бола (кратка форма упитника о болу која се састоји из три дела. У првом делу пацијент оценама од 0 до 3 оцењује различите модалитете бола (пулзирајући, пробадајући, оштар, као грч, врео, туп итд.) током претходне недеље. У другом делу пацијент на линији обележава место које најбоље описује бол током протекле недеље, где почетак линије означава стање када „нема бола“, а супротни крај линије означава стање „најгорег могућег бола“ (скор у милиметрима од 0 до 100). Трећи део упитника представља јачину бола у тренутку испитивања од „нема бола“ (означеног оценом 0), преко слабог, нелагодног, мучног, ужасног до несносног (означеног оценом 5). Вредности упитника износе од 0 до 150 и ВАС скале (оцењују интензитет бола на линији дугој 100 мм, чији су почетак и крај обележени (0-10). ВАС скала за бол рађена је на почетки и по завршетку сваке серије терапија (укупно 6 пута).

#### 4.4.1. Мичигенски тест за испитивање неуропатија (eng. Michigan neuropathy screening instrument; MSNI)

**Табела 6.** Просечне вредности Мичигенског теста за испитивање неуропатија у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групи Б испитаника примењеном алфалипоичном киселином

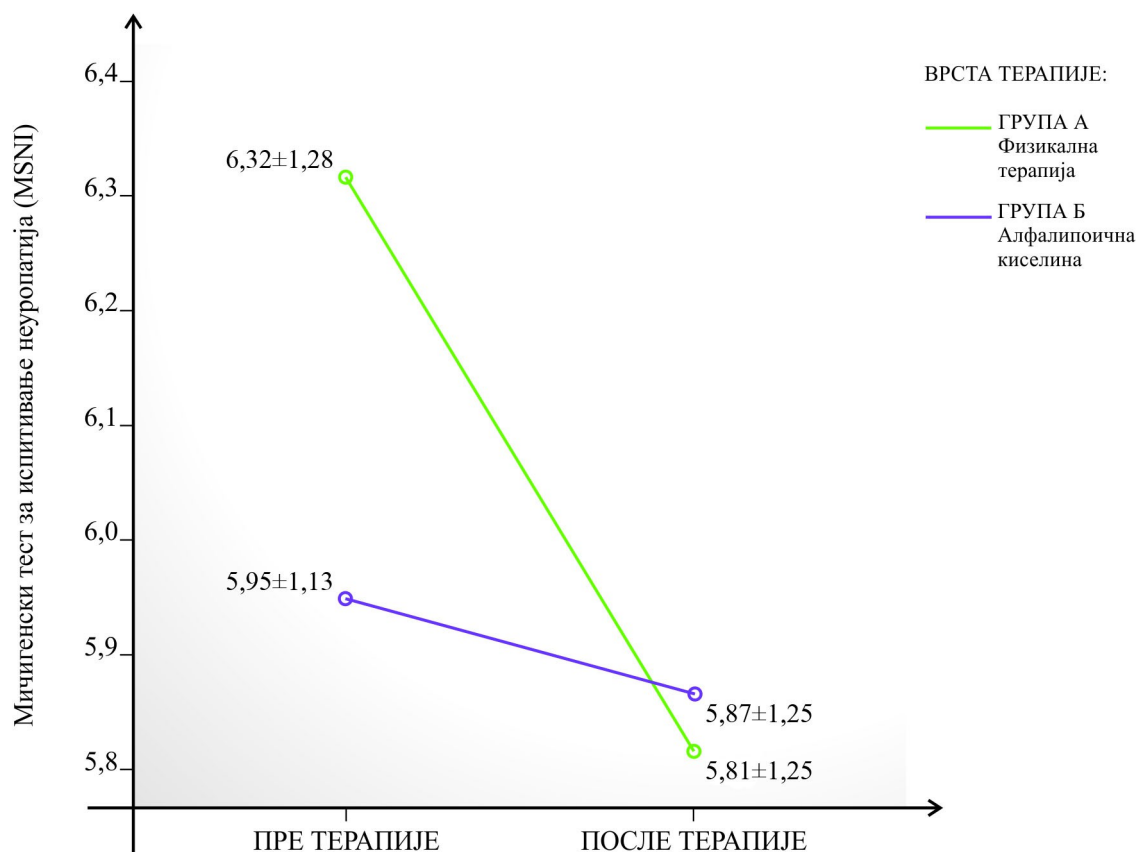
| ПОСМАТРАНИ ПАРАМЕТРИ   |       | Група А испитаника<br>ФИЗИКАЛНА<br>ТЕРАПИЈА |           | Група Б испитаника<br>АЛФАЛИПОИЧНА<br>КИСЕЛИНА |           |
|--|-------|---|-----------|--|-----------|
|  |       | X ± SD                                      | min - max | X ± SD   | min - max |
| Мичигенски<br>тест за<br>испитивање<br>неуропатија<br>(MSNI) | Пре   | 6,32 ± 1,28                                 | 8,0 - 3,0 | 5,95 ± 1,13                                    | 8,0 - 3,0 |
|  | После | 5,81 ± 1,25                                 | 8,0 - 3,0 | 5,87 ± 1,25                                    | 8,0 - 3,0 |

У целокупној популацији испитаника вредност Мичигенског теста за испитивање неуропатија (MSNI) је износила 6,13±1,21, на крају испитивања је износила 5,84±1,25.

Вредност Мичигенског теста за испитивање неуропатија (MSNI) у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом на почетку је био  $6,32 \pm 1,28$ , на крају испитивања  $5,81 \pm 1,25$ .

Вредност Мичигенског теста за испитивање неуропатија (MSNI) у групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином на почетку је био  $5,95 \pm 1,13$ , на крају испитивања  $5,87 \pm 1,25$ .

**График 1.** Промене Мичигенског теста за испитивање неуропатија (MSNI) пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $X \pm SD$ )



Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена Мичигенског теста за испитивање неуропатија (MSNI) код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и код групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином на почетку и крају испитивања. Постоји статистички значај утицај оба терапијска модалитета примењене терапије Wilks lambda = 0,852;  $p < 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,148. Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета, Wilks lambda = 0,747;  $p < 0,001$ ; парцијално ета квадрат = 0,25 (мали утицај), при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Није регистрована статистички значајна међусобна разлика два терапијска модалитета  $F = 276$ ,  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат  $p = 0,005$ .

#### 4.4.2. Kumar-Marschall скала и Mc-Gill скала бола

**Табела 7.** Просечне вредности Kumar-Marschall скале и Mc-Gill скале бола у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином

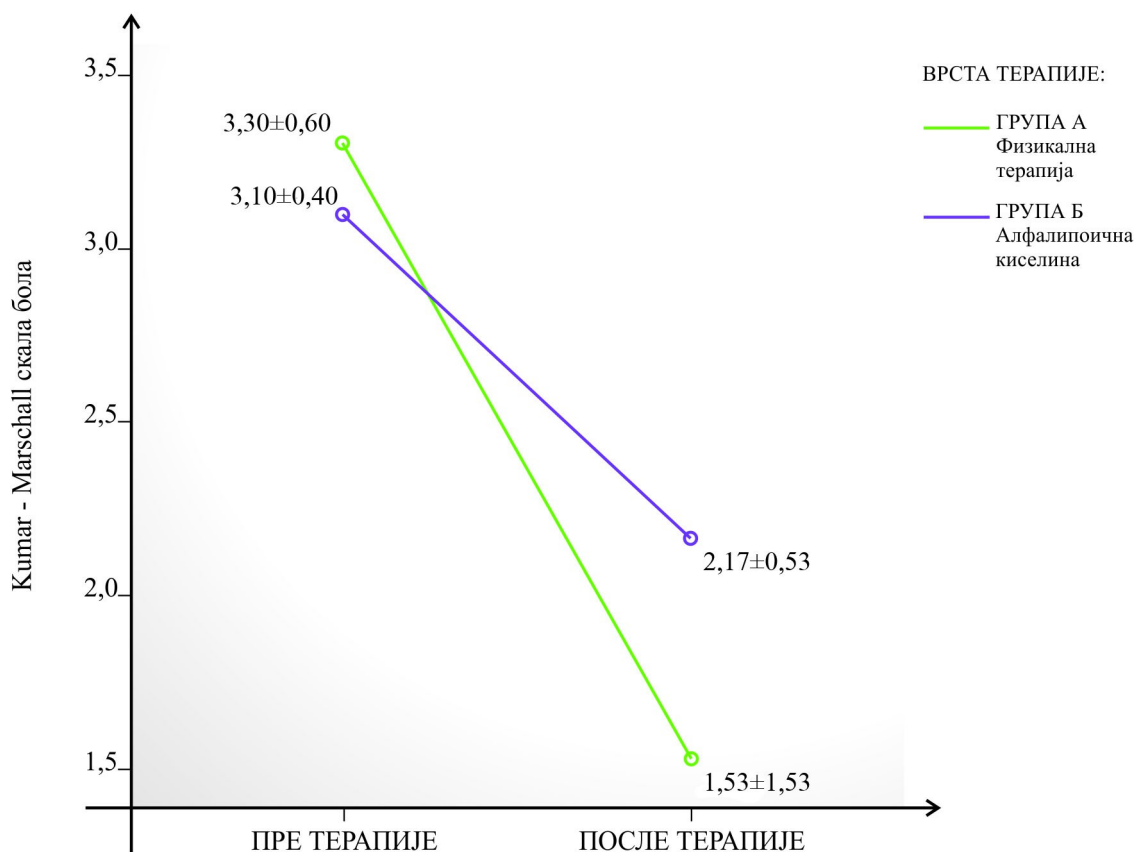
| ПОСМАТРАНИ ПАРАМЕТРИ          |       | Група А испитаника<br>ФИЗИКАЛНА<br>ТЕРАПИЈА |              | Група Б испитаника<br>АЛФАЛИПОИЧНА<br>КИСЕЛИНА |              |
|-------------------------------|-------|---|--------------|--|--------------|
|                               |       | X ± SD                                      | min - max    | X ± SD   | min - max    |
| Kumar -<br>Marschall<br>скала | Пре   | 3,30 ± 0,60                                 | 3,0 - 5,0    | 3,10 ± 0,40                                    | 3,0 - 4,0    |
|                               | После | 1,53 ± 1,53                                 | 0,0 - 3,0    | 2,17 ± 0,53                                    | 1,0 - 3,0    |
| Mc - Gill<br>скала            | Пре   | 87,43 ± 24,05                               | 36,0 - 139,0 | 84,37 ± 18,42                                  | 43,0 - 113,0 |
|                               | После | 47,93 ± 17,76                               | 6,0 - 79,0   | 51,43 ± 13,33                                  | 30,0 - 88,0  |

Вредност Kumar-Marschall скале за бол за укупну популацију испитаника на почетку је износила  $3,2 \pm 0,51$ , на крају испитивања  $1,85 \pm 0,66$ . Вредност Mc-Gill упитника о болу за укупну популацију испитаника на почетку је износила  $85,90 \pm 21,30$ , на крају испитивања је износила  $49,68 \pm 15,67$ .

Вредност Kumar-Marshall скале за бол у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом је била пре примене физикалне терапије  $3,30 \pm 0,60$  и по завршетку треће серије физикалне терапије  $1,53 \pm 0,63$ . Вредност Mc-Gill упитника о болу у групи А пре примене физикалне терапије је била  $87,43 \pm 24,05$  и по завршетку треће серије физикалне терапије  $47,93 \pm 17,76$ .

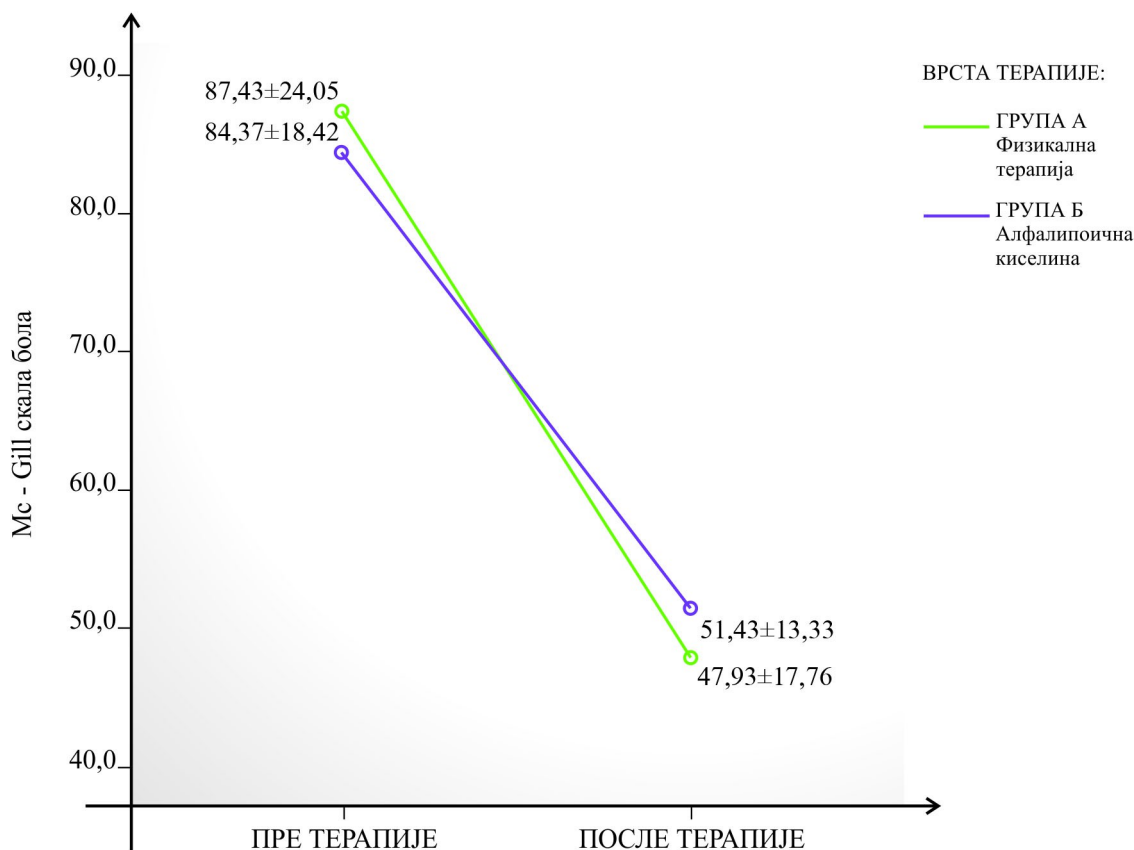
Вредност Kumar-Marschall скале за бол у групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином је била пре примене алфалипоичне киселине  $3,10 \pm 0,40$  и по завршетку терапије  $2,17 \pm 0,53$ . Вредност Mc-Gill упитника о болу у групи Б испитаника је била пре примене алфалипоичне киселине  $84,37 \pm 18,42$  и по завршетку терапије алфалипоичном киселином  $51,43 \pm 13,33$ .

**График 2.** Промене Kumar-Marschall скале бола пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $\bar{X} \pm SD$ )



Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена Kumar-Marschall скале бола (код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином) на почетку и на крају испитивања. Није било интеракције између врсте примењених терапијских модалитета и времена (Wilks lambda 0,74;  $p < 0,001$ , парцијално ета квадрат=0,26). Утврђен је статистички значајан утицај терапијских модалитета Wilks lambda = 0,21,  $p < 0,001$ ; парцијално ета квадрат 0,79, при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Регистрована је статистички значајна међусобна разлика два терапијска модалитета  $F=4,08$ ,  $p < 0,05$ , парцијално ета квадрат 0,066 (умерен утицај), при чему је физикална терапија довела до значајније редукције бола.

**График 3.** Промене Mc-Gill скала бола пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $X \pm SD$ )



Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена Mc-Gill скале бола (код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином) на почетку и крају испитивања. Није било интеракције између врсте примењене терапије и времена (Wilks lambda = 0,98;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,016). Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета, Wilks lambda = 0,33;  $p < 0,001$ ; парцијално ета квадрат 0,67, при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Није регистрована статистички значајна међусобна разлика два терапијска модалитета  $\Phi = 0,004$ ;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат  $p < 0,001$ .



#### 4.4.3. ВАС скала бола (визуелно аналогна скала)

**Табела 8.** Просечне вредности ВАС скале бола у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином

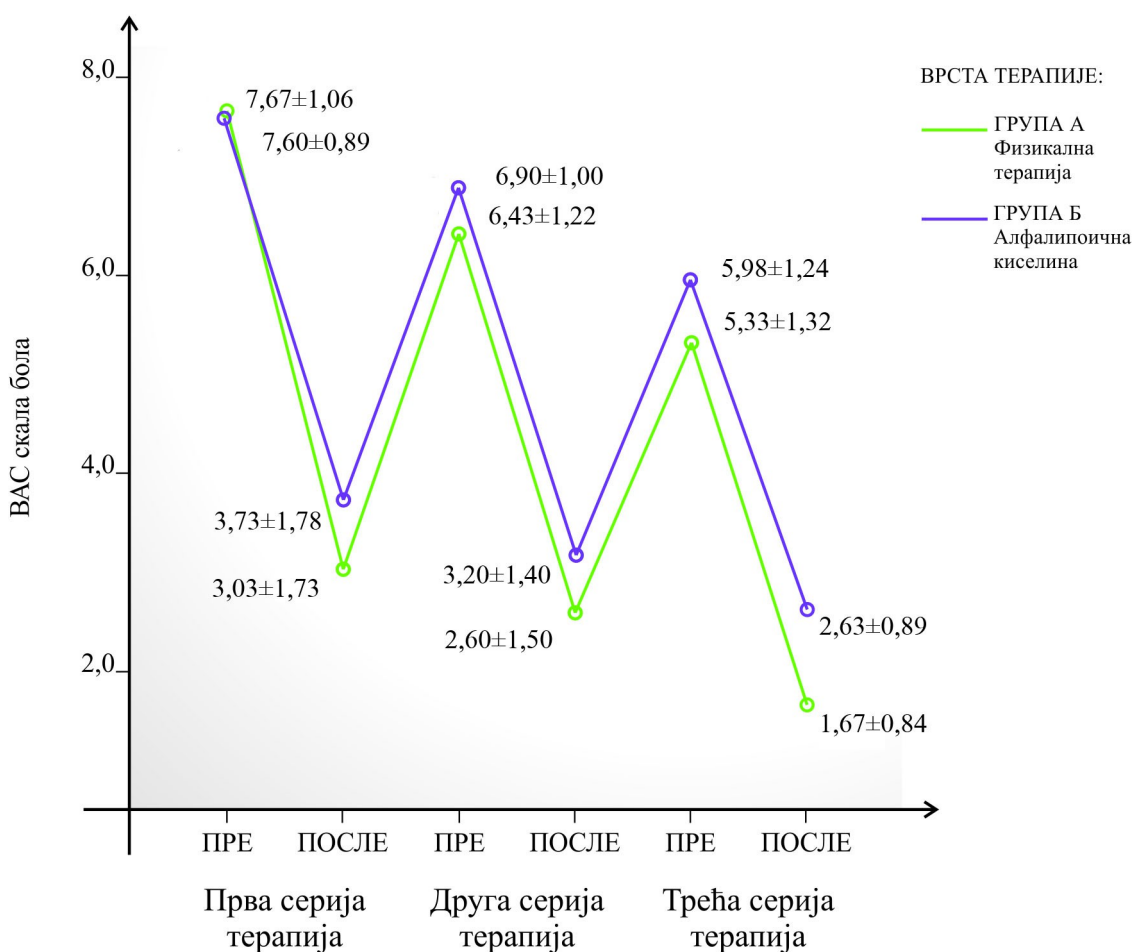
| ПОСМАТРАНИ ПАРАМЕТРИ |            |       | Група А испитаника<br>ФИЗИКАЛНА<br>ТЕРАПИЈА |            | Група Б испитаника<br>АЛФАЛИПОИЧНА<br>КИСЕЛИНА |           |
|----------------------|------------|-------|---|------------|--|-----------|
|                      |            |       | X ± SD                                      | min - max  | X ± SD   | min - max |
| ВАС<br>скала         | I серија   | Пре   | 7,67 ± 1,06                                 | 5,0 - 10,0 | 7,60 ± 0,89                                    | 6,0 - 8,0 |
|                      |            | После | 3,03 ± 1,73                                 | 1,0 - 8,0  | 3,73 ± 1,78                                    | 1,0 - 6,0 |
|                      | II серија  | Пре   | 6,43 ± 1,22                                 | 4,0 - 9,0  | 6,90 ± 1,00                                    | 5,0 - 8,0 |
|                      |            | После | 2,60 ± 1,50                                 | 1,0 - 7,0  | 3,20 ± 1,40                                    | 1,0 - 6,0 |
|                      | III серија | Пре   | 5,33 ± 1,32                                 | 3,0 - 9,0  | 5,98 ± 1,24                                    | 3,0 - 8,0 |
|                      |            | После | 1,67 ± 0,84                                 | 1,0 - 4,0  | 2,63 ± 0,89                                    | 1,0 - 4,0 |

У целокупној популацији испитаника ВАС скала на почетку прве серије терапија износила је  $7,63 \pm 0,97$ , на крају прве серије је износила  $3,83 \pm 1,78$ . На почетку друге серије терапија у целокупној популацији испитаника ВАС скала је износила  $6,68 \pm 1,13$ , на крају друге серије је износила  $2,90 \pm 1,47$ . На почетку треће серије терапија вредност ВАС у целокупној популацији испитаника је износила  $5,65 \pm 1,31$ , на крају треће серије је износила  $2,15 \pm 0,99$ .

Интензитет болова мерен ВАС скалом у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом пре и по завршетку сваке десетодневне серије физикалне терапије приказан је у табели 7. По завршетку прве серије физикалне терапије дошло је до значајног смањења вредности ВАС скале: на почетку она је износила  $7,67 \pm 1,06$ , а по завршетку терапије  $3,03 \pm 1,73$ . Значајно смањење вредности ВАС скале регистровано је и по завршетку друге серије физикалне терапије ВАС на почетку  $6,43 \pm 1,22$ , на крају  $2,60 \pm 1,50$  и треће серије физикалне терапије ВАС на почетку  $5,33 \pm 1,32$ , на крају  $1,67 \pm 0,84$ .

Интензитет болова мерен ВАС скалом у групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином пре и по завршетку терапије приказан је у табели 7. По завршетку прве серије терапије алфалипоичном киселином дошло је до значајног смањења вредности ВАС скале: на почетку она је износила  $7,60 \pm 0,89$ , а по завршетку терапије  $3,73 \pm 1,78$ . Значајно смањење вредности ВАС скале регистровано је и по завршетку друге серије терапије алфалипоичном киселином ВАС на почетку  $6,90 \pm 1,00$ , на крају  $3,20 \pm 1,40$ ; и треће серије терапије алфалипоичном киселином ВАС на почетку  $5,98 \pm 1,24$ , на крају  $2,63 \pm 0,89$ .

**График 4.** Промене ВАС скале бола пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $X \pm SD$ )



Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена ВАС скале о болу (код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином) на почетку и крају испитивања. Постоји статистички значајан утицај интеракције између врсте примењене терапије и времена Wilks lambda =0,73;  $p < 0,05$ ; парцијално ета квадрат=0,27. Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета,

---

Wilks lambda = 0,028;  $p < 0,001$ ; парцијално ета квадрат = 0,97 (велики утицај), при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Регистрован је статистички значајна међусобна разлика два терапијска модалитета  $F=4,78$ ,  $p < 0,05$ , парцијално ета квадрат 0,08, при чему је примена физикалне терапије је довела до статистички значајније редукције бола мерено ВАС скалом.

На крају испитивања дошло је до статистички значајног побољшања резултата у испитивању дијабетесне неуропатије путем Мичигенског теста за испитивање неуропатија (MSNI) у групи А са примењеном физикалном терапијом и групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином, при чему није постојала статистички значајна разлика између два терапијска модалитета. Kumar-Marschall скала за бол показала је на крају испитивања статистички значајно побољшање у обе групе испитаника, при чему је постојала и статистички значајнија редукција бола у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом. Mc-Gill скала бола указала је на крају испитивања на статистички значајну редукцију бола код групе А и групе Б испитаника, при чему није постојала статистички значајна разлика између оба терапијска модалитета. ВАС скала бола је указала на статистички значајну редукцију бола након сваке серије терапија у обе групе испитаника, при чему је постојала и статистички значајнија разлика у редукцији бола у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом у односу на групу Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином.

#### **4.4.4. Тест монофиламената**

У циљу испитивања утицаја различитих терапијских модалитета на сензибилитет испитиван је тест монофиламената (Semmes-Weinstein test 5.07/10g) на главици прве метатарзалне кости (предилекционом месту за настанак улкуса). Градиран је у три могућности: да пацијент има нормалан осећај при притиску, смањен осећај и да не осећа.

**Табела 9.** Промена теста монофиламената у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом

| Група А испитаника<br>ФИЗИКАЛНА<br>ТЕРАПИЈА |                  |                 | ПОСЛЕ ТЕРАПИЈЕ |                  |         | Укупан<br>број |
|---|------------------|-----------------|----------------|------------------|---------|----------------|
|   |                  |                 | Не осећа       | Слабије<br>осећа | Осећа   |                |
| Пре терапије                                | Не осећа         | Број испитаника | 11             | 5                | 1       | 17             |
|   |                  | Пре терапије    | 64,7 %         | 29,4 %           | 5,9 %   | 100,0 %        |
|   |                  | После терапије  | 100,0 %        | 35,7 %           | 20,0 %  | 56,7 %         |
|   |                  | Укупан скор     | 36,7 %         | 16,7 %           | 3,3 %   | 56,7 %         |
|   | Слабије<br>осећа | Број испитаника | 0              | 8                | 0       | 8              |
|   |                  | Пре терапије    | 0,0 %          | 100,0 %          | 0,0 %   | 100,0 %        |
|   |                  | После терапије  | 0,0 %          | 57,1 %           | 0,0 %   | 26,7 %         |
|   |                  | Укупан скор     | 0,0 %          | 26,7 %           | 0,0 %   | 26,7 %         |
|   | Осећа            | Број испитаника | 0              | 1                | 4       | 5              |
|   |                  | Пре терапије    | 0,0 %          | 20,0 %           | 80,0 %  | 100,0 %        |
|   |                  | После терапије  | 0,0 %          | 7,1 %            | 80,0 %  | 16,7 %         |
|   |                  | Укупан скор     | 0,0 %          | 3,3 %            | 13,3 %  | 16,7 %         |
| Укупан<br>број                              |                  | Број испитаника | 11             | 14               | 5       | 30             |
|   |                  | Пре терапије    | 36,7 %         | 46,7 %           | 16,7 %  | 100,0 %        |
|   |                  | После терапије  | 100,0 %        | 100,0 %          | 100,0 % | 100,0 %        |
|   |                  | Укупан скор     | 36,7 %         | 46,7 %           | 16,7 %  | 100,0 %        |

У групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом на почетку при испитивању теста монофиламената 17 (56,7%) испитаника није имало осећај при испитивању, након терапије и даље не осећа 11 (36,7%), 5 (16,7%) испитаника слабије осећа а 1 (3,3%) испитаник осећа. Пре примене физикалне терапије слабије је осећало 8 (26,7%) испитаника, на крају остао исти број испитаника који су слабије осећали 8 (26,7%). Пре примене физикалне терапије осећало је 5 (16,7%) испитаника, након примењене физикалне терапије 4 испитаника је и даље осећало (13,3%), док је 1 (3,3%) испитаник слабије осећа.

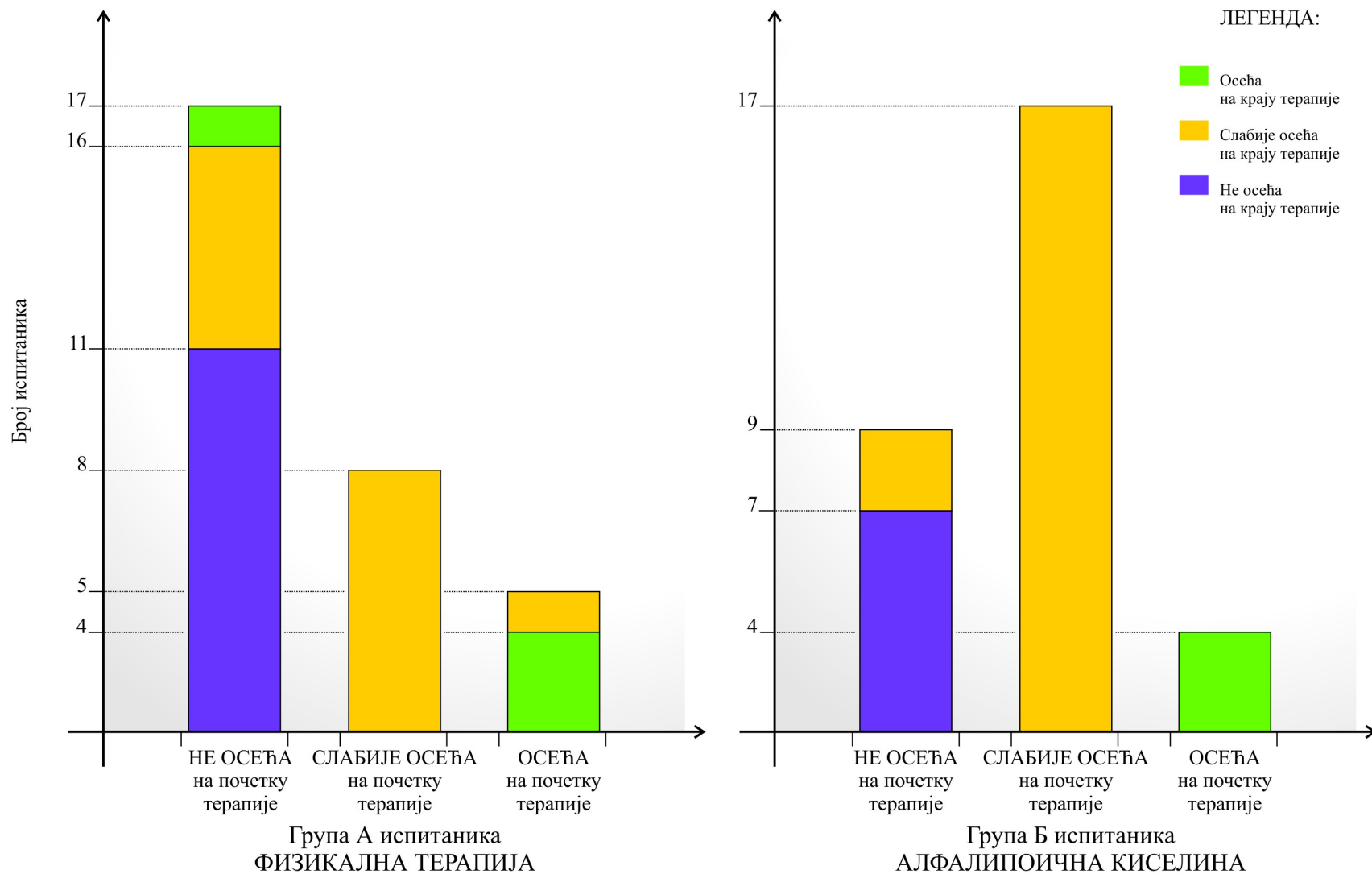
**Табела 10.** Промена теста монофиламената у групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином

| Група Б испитаника<br>АЛФАЛИПОИЧНА<br>КИСЕЛИНА |                  |                 | ПОСЛЕ ТЕРАПИЈЕ |                  |         | Укупан<br>број |
|--|------------------|-----------------|----------------|------------------|---------|----------------|
|  |                  |                 | Не осећа       | Слабије<br>осећа | Осећа   |                |
| Пре терапије                                   | Не осећа         | Број испитаника | 7              | 2                | 0       | 9              |
|  |                  | Пре терапије    | 77,8 %         | 22,2 %           | 0,0 %   | 100,0 %        |
|  |                  | После терапије  | 100,0 %        | 10,5 %           | 0,0 %   | 30,0 %         |
|  |                  | Укупан скор     | 23,3 %         | 6,7 %            | 0,0 %   | 30,0 %         |
|  | Слабије<br>осећа | Број испитаника | 0              | 17               | 0       | 17             |
|  |                  | Пре терапије    | 0,0 %          | 100,0 %          | 0,0 %   | 100,0 %        |
|  |                  | После терапије  | 0,0 %          | 89,5 %           | 0,0 %   | 56,7 %         |
|  |                  | Укупан скор     | 0,0 %          | 56,7 %           | 0,0 %   | 56,7 %         |
|  | Осећа            | Број испитаника | 0              | 0                | 4       | 4              |
|  |                  | Пре терапије    | 0,0 %          | 0,0 %            | 100,0 % | 100,0 %        |
|  |                  | После терапије  | 0,0 %          | 0,0 %            | 100,0 % | 13,3 %         |
|  |                  | Укупан скор     | 0,0 %          | 0,0 %            | 13,3 %  | 13,3 %         |
| Укупан<br>број                                 |                  | Број испитаника | 7              | 19               | 4       | 30             |
|  |                  | Пре терапије    | 23,3 %         | 63,3 %           | 13,3 %  | 100,0 %        |
|  |                  | После терапије  | 100,0 %        | 100,0 %          | 100,0 % | 100,0 %        |
|  |                  | Укупан скор     | 23,3 %         | 63,3 %           | 13,3 %  | 100,0 %        |

У групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином на почетку при испитивању теста монофиламената 9 (30,0%) испитаника није имало осећај при испитивању, након терапије и даље не осећа 7 (23,3%), док 2 (6,7%) испитаника слабије осећа. Пре примене алфалипоичне киселине слабије је осећало 17 (56,7%) испитаника, на крају остао исти број испитаника који су слабије осећали 17 (56,7%). Пре примене алфалипоичне киселине осећало је 4 (13,3%) испитаника, након примењене терапије 4 испитаника је и даље осећало (13,3%).

У обе групе испитаника дошло је до статистички значајног побољшања у тесту испитивања монофиламента ( $p < 0,001$ ).

**График 5.** Промене при испитивању теста монофиламената, пре и после терапије код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б са примењеном алфалипоичном киселином



## 4.5. Процена квалитета живота код испитаника

У циљу испитивања утицаја различитих терапијских модалитета квалитет живота анализиран је Европски тест за квалитет живота (The European Quality of Life-EuroQol;EQ-5D) који процењује пет области квалитета живота: покретљивост, самозбрињавање, свакодневне активности, бол/нелагодност и расположење (1 најбољи квалитет живота, 2 умерено нарушен квалитет живота и 3 најгори квалитет живота). EQ-5D укључује и скалу процене где испитаник процењује квалитет сопственог здравственог стања оценама од 0 (најбољи) до 100 (најлошији).

Такође је квалитет живота праћен и путем Упитника о депресивности и квалитету живота (The five-item WHO Well-Being Index ;WHO-5), резултат се креће у опсегу 0 (најгори), 25 (најбољи квалитет живота).

### 4.5.1. Европски тест за квалитет живота (EQ-5D и EQ-VAS)

**Табела 11.** Просечне вредности EQ-5D and EQ-VAS у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином

| ПОСМАТРАНИ ПАРАМЕТРИ         |       | Група А испитаника<br>ФИЗИКАЛНА<br>ТЕРАПИЈА |             | Група Б испитаника<br>АЛФАЛИПОИЧНА<br>КИСЕЛИНА |             |
|------------------------------|-------|---|-------------|--|-------------|
|                              |       | X ± SD                                      | min - max   | X ± SD   | min - max   |
| Покретљивост                 | Пре   | 1,07 ± 0,25                                 | 1,0 - 2,0   | 1,03 ± 0,18                                    | 1,0 - 2,0   |
|                              | После | 1,07 ± 0,25                                 | 1,0 - 2,0   | 1,03 ± 0,18                                    | 1,0 - 2,0   |
| Брига о себи                 | Пре   | 1,10 ± 0,30                                 | 1,0 - 2,0   | 1,13 ± 0,35                                    | 1,0 - 2,0   |
|                              | После | 1,10 ± 0,30                                 | 1,0 - 3,0   | 1,13 ± 0,35                                    | 1,0 - 3,0   |
| Уобичајене дневне активности | Пре   | 1,23 ± 0,50                                 | 1,0 - 3,0   | 1,27 ± 0,52                                    | 1,0 - 3,0   |
|                              | После | 1,20 ± 0,48                                 | 1,0 - 3,0   | 1,23 ± 0,50                                    | 1,0 - 3,0   |
| Бол / нелагодност            | Пре   | 2,27 ± 0,52                                 | 1,0 - 3,0   | 2,30 ± 0,53                                    | 1,0 - 3,0   |
|                              | После | 1,70 ± 0,53                                 | 1,0 - 3,0   | 1,70 ± 0,53                                    | 1,0 - 3,0   |
| Брига / потиштеност          | Пре   | 2,13 ± 0,73                                 | 1,0 - 3,0   | 2,13 ± 0,73                                    | 1,0 - 3,0   |
|                              | После | 1,57 ± 0,57                                 | 1,0 - 3,0   | 1,63 ± 0,56                                    | 1,0 - 3,0   |
| EQ - VAS                     | Пре   | 75,63 ± 10,11                               | 25,0 - 65,0 | 72,53 ± 9,70                                   | 25,0 - 65,0 |
|                              | После | 36,57 ± 7,73                                | 55,0 - 98,0 | 39,03 ± 7,24                                   | 55,0 - 97,0 |

---

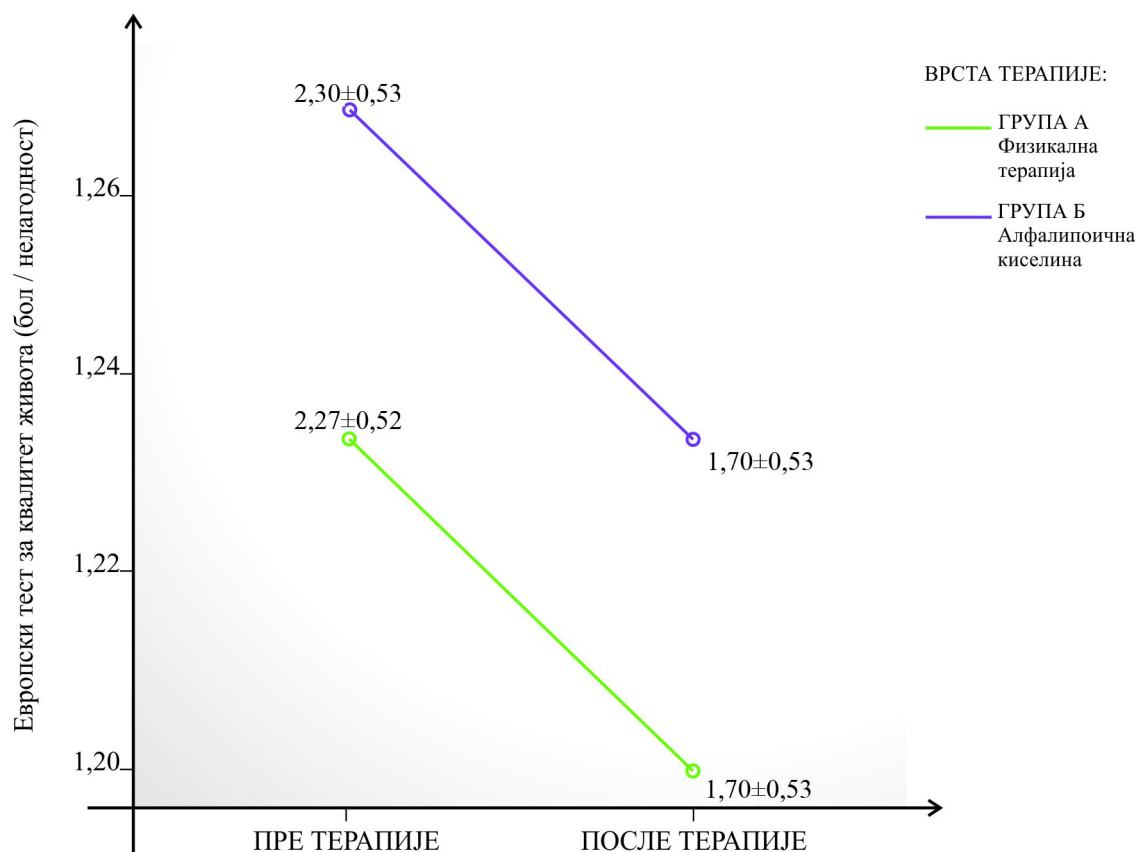
У целокупној популацији испитаника вредност Европског теста за испитивање квалитета живота на почетку и крају испитивања није показао статистички значајне промене у покретљивости  $1,05 \pm 0,22$ , на крају испитивања је био  $1,05 \pm 0,22$ , бризи о себи  $1,12 \pm 0,32$ , на крају  $1,12 \pm 0,32$  и у уобичајеним активностима дневног живота  $1,25 \pm 0,51$ , на крају  $1,22 \pm 0,49$ . Дошло је до статистички значајне разлике у болу/нелагодности на почетку  $2,28 \pm 0,52$ , на крају испитивања  $1,70 \pm 0,53$ ;  $p < 0,05$ , бризи/потештености  $2,13 \pm 0,72$ , на крају  $1,60 \pm 0,59$ ;  $p < 0,05$  и EQ-VAS  $74,08 \pm 9,95$ , на крају  $37,80 \pm 7,53$ ;  $p < 0,05$ .

У групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом вредност Европског теста за испитивање квалитета живота на почетку и крају испитивања није показао статистички значајне промене у покретљивости  $1,07 \pm 0,25$ , на крају испитивања је био  $1,07 \pm 0,25$ ;  $p > 0,05$ , бризи о себи  $1,10 \pm 0,30$ , на крају  $1,10 \pm 0,30$ ;  $p > 0,05$  и у уобичајеним активностима дневног живота  $1,23 \pm 0,50$ , на крају  $1,20 \pm 0,48$ ;  $p > 0,05$ . Дошло је до статистички значајне разлике у болу/нелагодности на почетку  $2,27 \pm 0,52$ , на крају испитивања  $1,70 \pm 0,53$ ;  $p < 0,05$ , бризи/потештености  $2,13 \pm 0,73$ , на крају  $1,57 \pm 0,57$ ;  $p < 0,05$  и EQ-VAS  $75,63 \pm 10,11$ , на крају  $36,57 \pm 7,73$ ;  $p < 0,05$ .

У групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином вредност Европског теста за испитивање квалитета живота на почетку и крају испитивања није показао статистички значајне промене у покретљивости  $1,03 \pm 0,18$ , на крају испитивања је био  $1,03 \pm 0,18$ ;  $p > 0,05$ , бризи о себи  $1,13 \pm 0,35$ , на крају  $1,13 \pm 0,35$ ;  $p > 0,05$  и у уобичајеним активностима дневног живота  $1,27 \pm 0,52$ , на крају  $1,23 \pm 0,50$ ;  $p > 0,05$ . Дошло је до статистички значајне разлике у болу/нелагодности на почетку  $2,30 \pm 0,53$ , на крају испитивања  $1,70 \pm 0,53$ ;  $p < 0,05$ , бризи/потештености  $2,13 \pm 0,73$ , на крају  $1,63 \pm 0,56$ ;  $p < 0,05$  и EQ-VAS  $72,53 \pm 9,70$ , на крају  $39,03 \pm 7,24$ ;  $p < 0,05$ .

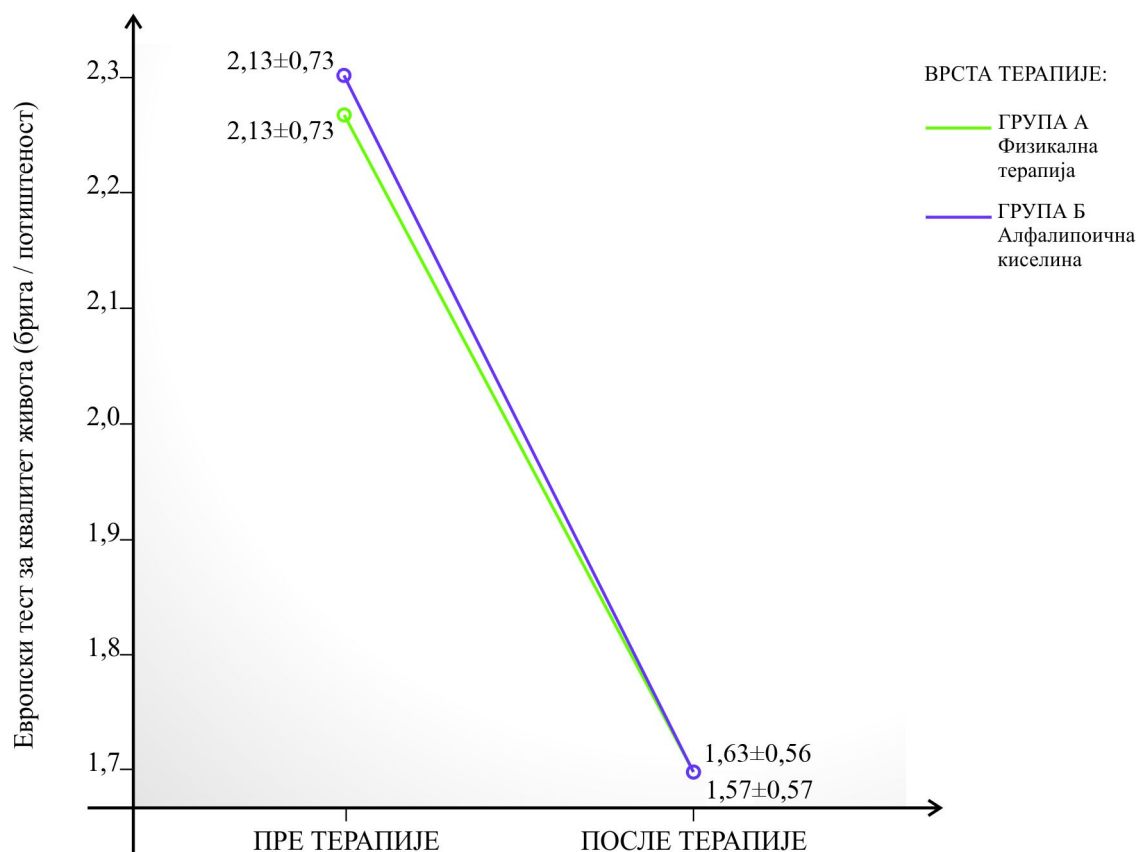


**График 6.** Промене Европског тест за квалитет живота (The European Quality of Life-EuroQol;EQ-5D) - бол/нелагодност пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $X \pm SD$ )



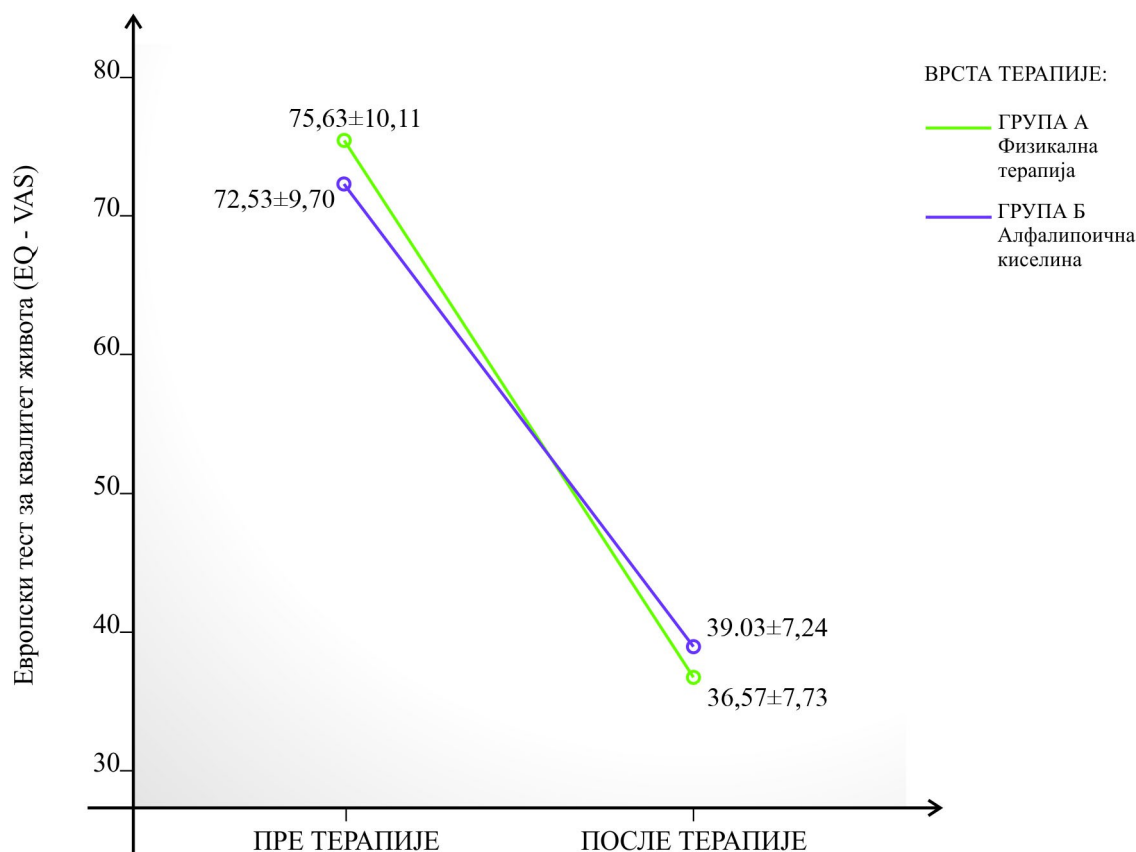
Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена Европског теста за квалитет живота (The European Quality of Life-EuroQol;EQ-5D) - бол/нелагодност (код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином) на почетку и крају испитивања. Не постоји статистички значајна интеракција између врсте примењене терапије и времена Wilks lambda =1,00;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат=0,001. Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета, Wilks lambda = 0,42;  $p < 0,001$ ; парцијално ета квадрат= 0,58, при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Није регистрована статистички значајна разлика два терапијска модалитета  $F=0,02$ ;  $p > 0,05$ , парцијално ета квадрат  $p=0,000$ .

**График 7.** Промене Европског теста за квалитет живота (The European Quality of Life-EuroQol;EQ-5D) - брига/потиштеност пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $X \pm SD$ )



Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена Европског теста за квалитет живота (The European Quality of Life-EuroQol;EQ-5D) - брига/потиштеност (код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином) на почетку и крају испитивања. Не постоји статистички значајан утицај интеракције између врсте примењене терапије и времена Wilks lambda =1,00;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат=0,002. Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета, Wilks lambda = 0,68;  $p < 0,001$ ; парцијално ета квадрат= 0,32,при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Није регистрована статистички значајна међусобна разлика два терапијска модалитета  $F=0,06$ ;  $p > 0,05$ , парцијално ета квадрат  $p=0,001$ .

**График 8.** Промене Европског теста за квалитет живота (The European Quality of Life-EuroQol;EQ-5D) - EQ-VAS пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $X \pm SD$ )



Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена Европског теста за квалитет живота (The European Quality of Life-EuroQol;EQ-5D) - EQ -VAS (код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином) на почетку и крају испитивања. Постоји статистички значајан утицај интеракције између врсте примењене терапије и времена Wilks lambda =0,92;  $p < 0,05$ ; парцијално ета квадрат=0,08. Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета, Wilks lambda = 0,06;  $p < 0,001$ ; парцијално ета квадрат= 0,94, при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Није регистрована статистички значајна међусобна разлика два терапијска модалитета  $F=0,03$ ;  $p > 0,05$ , парцијално ета квадрат  $p=0,000$ .

#### 4.5.2. Упитник о депресивности и квалитету живота

##### (The five –item WHO Well-Being Index; WHO-5)

**Табела 12.** Просечне вредности Упитника о депресивности и квалитету живота (The five –item WHO Well-Being Index; WHO-5) у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином

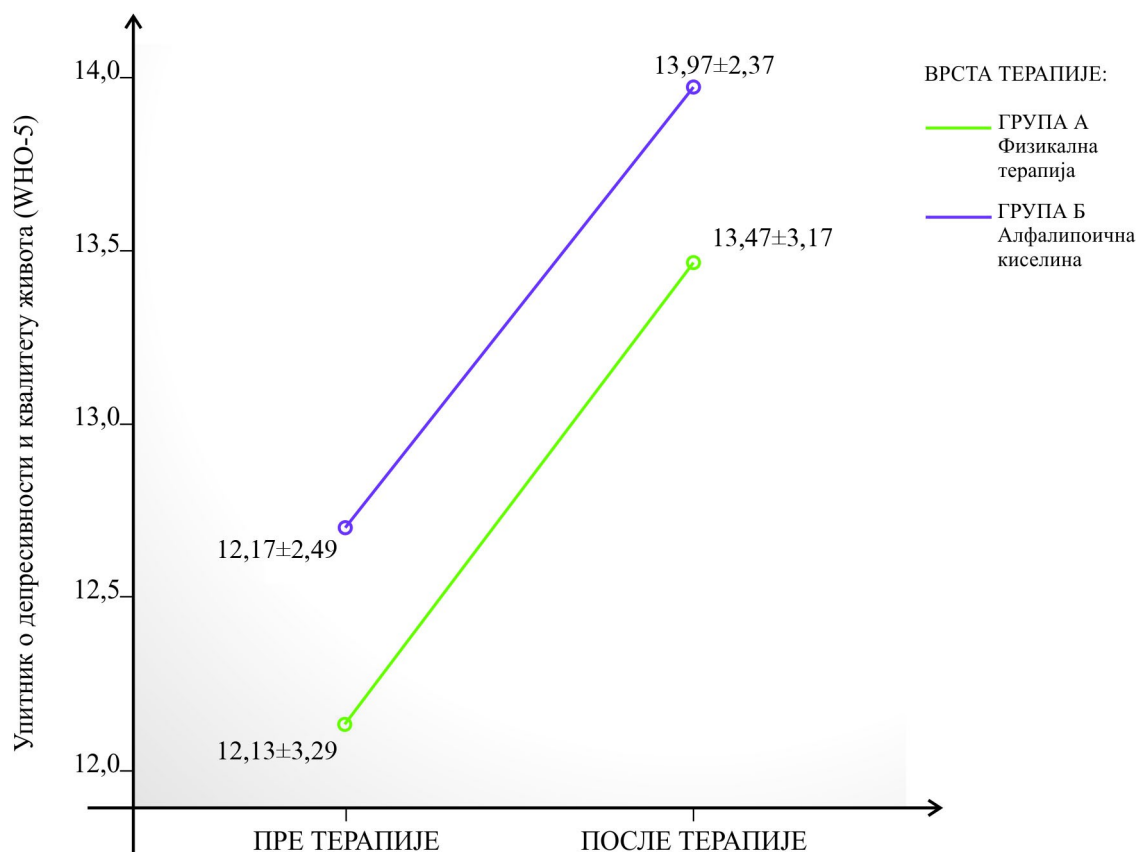
| ПОСМАТРАНИ ПАРАМЕТРИ                               |       | Група А испитаника<br>ФИЗИКАЛНА<br>ТЕРАПИЈА |            | Група Б испитаника<br>АЛФАЛИПОИЧНА<br>КИСЕЛИНА |            |
|--|-------|---|------------|--|------------|
|  |       | X ± SD                                      | min - max  | X ± SD   | min - max  |
| Упитник о депресивности и квалитету живота (WHO-5) | Пре   | 12,13 ± 3,29                                | 8,0 - 19,0 | 12,17 ± 2,49                                   | 9,0 - 18,0 |
|  | После | 13,47 ± 3,17                                | 8,0 - 20,0 | 13,97 ± 2,37                                   | 9,0 - 20,0 |

Вредност упитника о депресивности и квалитету живота (The five –item WHO Well-Being Index) у целокупној популацији испитаника на почетку испитивања је износила 12,42±2,91, на крају испитивања је износила 13,72±2,79.

Вредности упитника о депресивности и квалитету живота (The five –item WHO Well-Being Index) у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом је пре примене физикалне терапије износила 12,13±3,29 и по завршетку треће серије физикалне терапије 13,47±3,17.

Вредности упитника о депресивности и квалитету живота (The five –item WHO Well-Being Index) у групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином је пре примене алфалипоичне киселине износила 12,17±2,49 и по завршетку треће серије терапије је износила 13,97±2,37.

**График 9.** Промене упитника о депресивности и квалитету живота (The five –item WHO Well-Being Index, WHO-5) пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $X \pm SD$ )



Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена упитника о депресивности и квалитету живота (код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином) на почетку и крају испитивања. Није било интеракције између врсте примењене терапије и времена Wilks lambda = 0,99,  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,001. Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета, Wilks lambda = 0,48,  $p < 0,001$ ; парцијално ета квадрат 0,52, при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Није регистрована статистички значајна међусобна разлика два терапијска модалитета  $F = 0,55$ ;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат  $p = 0,009$ .

На крају испитивања квалитета живота код наших испитаника путем Европске скале за квалитет живота ((The European Quality of Life-EuroQol; EQ-5D) дошло је до статистички значајног побољшања у болу/нелагодности, бризи/потешности и VAS EQ скали код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином, при чему није постојала статистички значајна разлика између два терапијска модалитета. Упитник о депресивности и квалитету живота (The five –item

WHO Well-Being Index) нам такође указује на статистички значајно побољшање квалитета живота код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином, при чему није било статистички значајне разлике између два терапијска модалитета.

#### 4.6. Евалуација електромиографског налаза код испитаника

У циљу испитивања утицаја различитих терапијских модалитета на параметре електромиографског налаза анализирани су брзина провођења, дистална латенција и амплитуда акционог потенцијала n.peroneus-a, n.suralis-a и n.tibialis-a.

##### 4.6.1. N. peroneus

**Табела 13.** Просечне вредности брзине провођења, дисталне латенције и амплитуде акционог потенцијала n.peroneus-a у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином

| ПОСМАТРАНИ ПАРАМЕТРИ                         |       | Група А испитаника<br>ФИЗИКАЛНА<br>ТЕРАПИЈА |             | Група Б испитаника<br>АЛФАЛИПОИЧНА<br>КИСЕЛИНА |             |
|--|-------|---|-------------|--|-------------|
|  |       | X ± SD                                      | min - max   | X ± SD   | min - max   |
| Брзина<br>провођења<br>(m/s)                 | Пре   | 40,71 ± 3,34                                | 31,6 - 47,9 | 39,45 ± 4,56                                   | 25,0 - 48,1 |
|  | После | 41,67 ± 3,71                                | 34,8 - 50,8 | 41,11 ± 4,69                                   | 28,0 - 48,8 |
| Дистална<br>латенција<br>(ms)                | Пре   | 3,92 ± 1,03                                 | 0,0 - 6,0   | 4,23 ± 1,18                                    | 0,0 - 9,9   |
|  | После | 3,42 ± 0,97                                 | 0,0 - 5,8   | 3,82 ± 1,03                                    | 0,0 - 9,8   |
| Амплитуда<br>акционог<br>потенцијала<br>(mV) | Пре   | 3,86 ± 2,07                                 | 0,0 - 8,8   | 3,31 ± 2,02                                    | 0,0 - 9,1   |
|  | После | 4,49 ± 2,40                                 | 0,0 - 10,0  | 3,60 ± 1,99                                    | 0,0 - 8,9   |

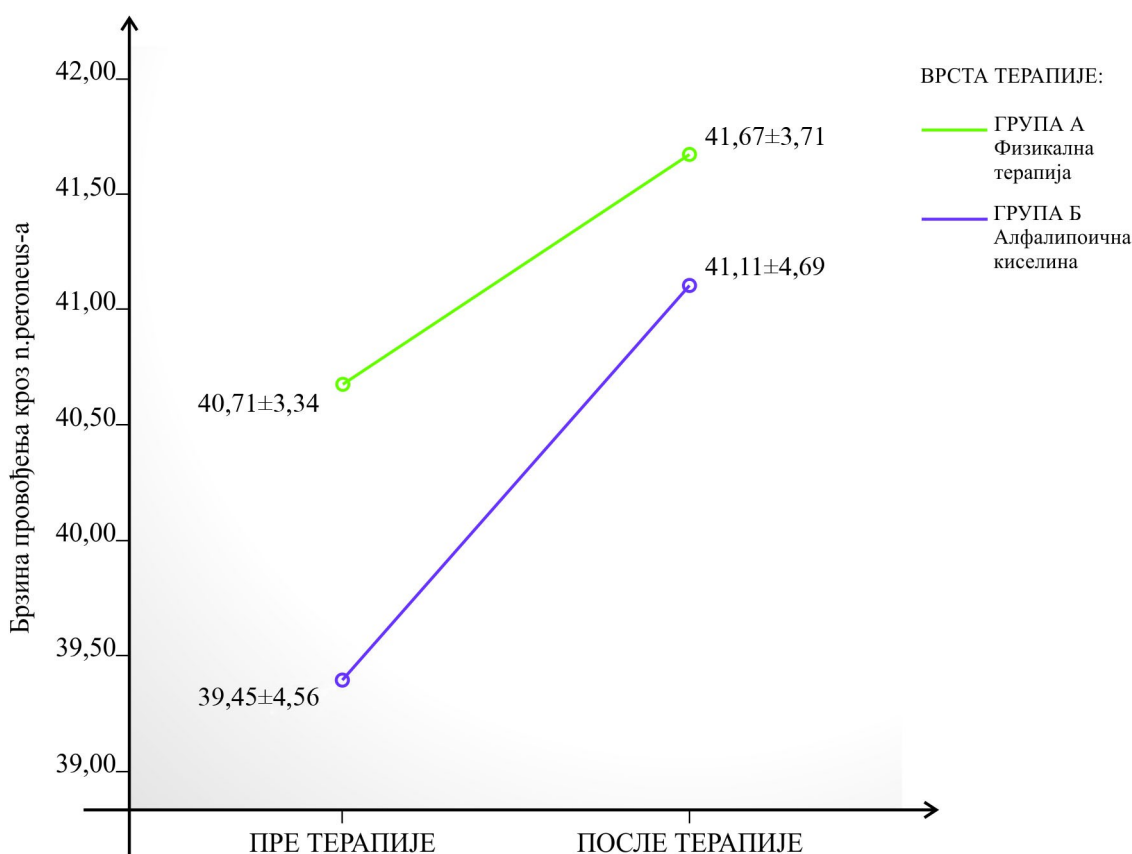
---

У целокупној популацији испитаника брзина провођења кроз n.peroneus на почетку испитивања је износила  $40,07 \pm 3,98$  m/s; на крају испитивања је износила  $41,25 \pm 4,29$  m/s. Дистална латенција у целокупној популацији испитаника на почетку испитивања је износила  $4,09 \pm 1,11$  ms; на крају испитивања  $3,63 \pm 1,00$  ms. Амплитуда акционог потенцијала n.peroneus-а у целокупној популацији испитаника на почетку је износила  $3,64 \pm 2,10$  mV, на крају испитивања је износила  $3,98 \pm 2,24$  mV.

У групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом након спроведене све три серије физикалне терапије дошло је повећања брзине провођења кроз n.peroneus са  $40,71 \pm 3,34$  m/s, на  $41,67 \pm 3,71$  m/s. Дистална латенција код прве групе испитаника са примењеном физикалном терапијом је износила  $3,92 \pm 1,03$  ms, на крају  $3,42 \pm 0,97$  ms. Амплитуда акционог потенцијала на почетку је износила  $3,86 \pm 2,07$  mV, на крају  $4,49 \pm 2,40$  mV.

У групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином након спроведене све три серије терапије дошло је до повећања брзине провођења кроз n.peroneus са  $39,45 \pm 4,56$  m/s, на  $41,11 \pm 4,69$  m/s. Дистална латенција на почетку је износила  $4,23 \pm 1,18$  ms, на крају је износила  $3,82 \pm 1,03$  ms. Амплитуда акционог потенцијала n.peroneus-а је износила на почетку  $3,31 \pm 2,02$  mV, на крају испитивања  $3,60 \pm 1,99$  mV.

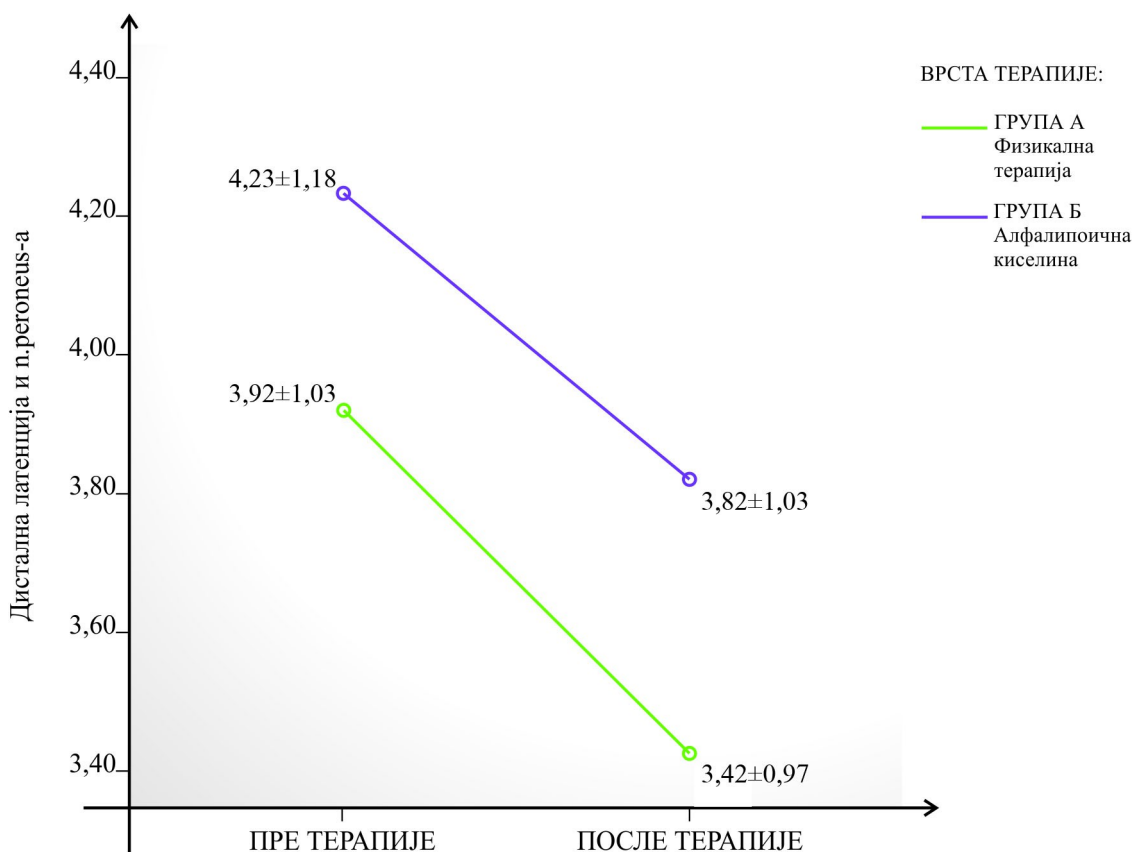
**График 10.** Промене брзине провођења кроз n.регопеус пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $\bar{X} \pm SD$ )



Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена брзине провођења кроз n.регопеус (у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином) на почетку и крају испитивања. Није било интеракције између врсте примењене терапије и времена  $Wilks\ lambda = 0,98$ ;  $p > 0,05$ , парцијално ета квадрат = 0,021. Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета,  $Wilks\ lambda = 0,77$ ;  $p < 0,001$ ; парцијално ета квадрат = 0,23, при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Није регистрован статистички значајна међусобна разлика два терапијска модалитета  $F = 0,73$ ,  $p > 0,05$ , парцијално ета квадрат  $p = 0,01$ .

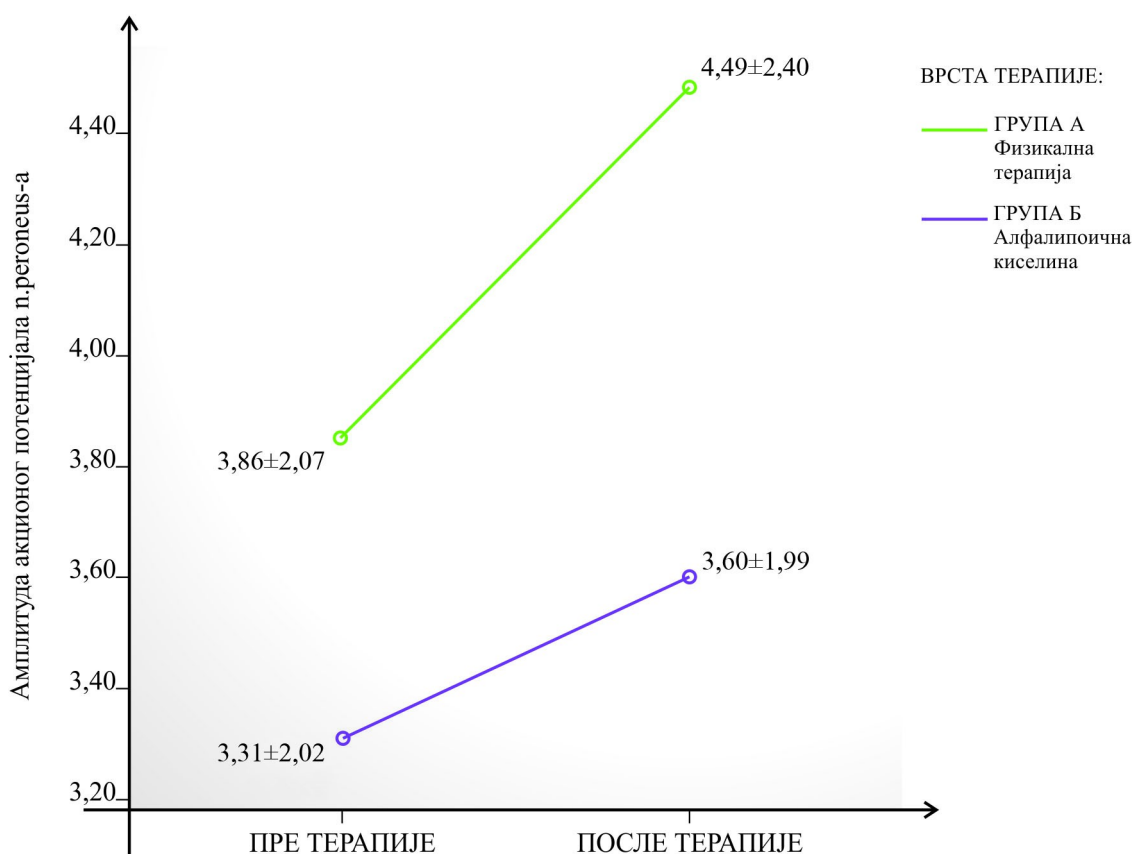


**График 11.** Промене латенције n.peroneus-a пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $X \pm SD$ )



Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена латенције n.peroneus-a (код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином) на почетку и крају испитивања. Није било интеракције између врсте примењене терапије и времена Wilks lambda= 0,99;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат=0,002. Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета, Wilks lambda = 0,75;  $p < 0,001$ ; парцијално ета квадрат= 0,25, при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Није регистрована статистички значајна међусобна разлика два терапијска модалитета  $F=1,88$ ;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат =0,033.

**График 12.** Промене амплитуде акционог потенцијала *n. peroneus*-а пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $X \pm SD$ )



Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена амплитуде акционог потенцијала *n. peroneus*-а (код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином) на почетку и крају испитивања. Није било интеракције између врсте примењене терапије и времена Wilks lambda = 0,98;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,015. Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета, Wilks lambda = 0,90;  $p < 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,10, при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Није регистрована статистички значајна међусобна разлика два терапијска модалитета  $F = 1,8$ ;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,03.

На крају испитивања је дошло до статистички значајног повећања брзине провођења и амплитуде акционог потенција, и смањења латенције *n. peroneus*-а код обе групе испитаника, при чему нема статистички значајне разлике између два терапијска модалитета.

#### 4.6.2. N. suralis

Табела 14. Просечне вредности брзине провођења, дисталне латенције и амплитуде акционог потенцијала n.suralis-а у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином

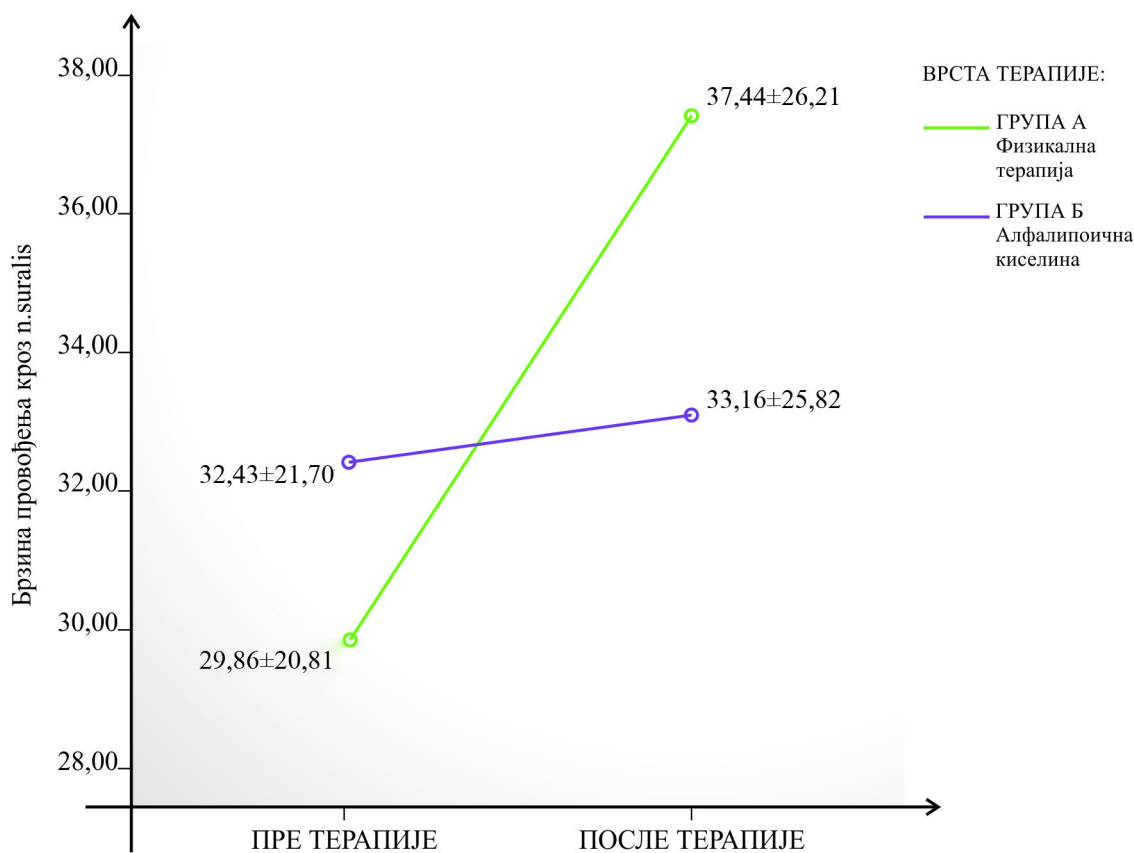
| ПОСМАТРАНИ ПАРАМЕТРИ                |       | Група А испитаника<br>ФИЗИКАЛНА ТЕРАПИЈА |            | Група Б испитаника<br>АЛФАЛИПОИЧНА КИСЕЛИНА |            |
|-------------------------------------|-------|--|------------|---|------------|
|                                     |       | X ± SD                                   | min - max  | X ± SD                                      | min - max  |
| Брзина провођења (m/s)              | Пре   | 29,86 ± 20,81                            | 0,0 - 59,1 | 32,43 ± 21,70                               | 0,0 - 69,6 |
|                                     | После | 37,44 ± 26,21                            | 0,0 - 77,5 | 33,16 ± 25,82                               | 0,0 - 75,5 |
| Дистална латенција (ms)             | Пре   | 2,39 ± 2,10                              | 0,0 - 20,0 | 2,15 ± 1,59                                 | 0,0 - 6,1  |
|                                     | После | 1,83 ± 1,39                              | 0,0 - 5,2  | 1,83 ± 1,48                                 | 0,0 - 5,3  |
| Амплитуда акционог потенцијала (mV) | Пре   | 2,77 ± 2,19                              | 0,0 - 8,5  | 2,78 ± 2,52                                 | 0,0 - 10,0 |
|                                     | После | 2,84 ± 2,61                              | 0,0 - 14,0 | 2,72 ± 2,58                                 | 0,0 - 10,0 |

У целокупној популацији испитаника брзина провођења кроз n.suralis на почетку испитивања је износила  $31,17 \pm 21,12$  m/s, на крају је износила  $36,14 \pm 25,98$  m/s. Вредност дисталне латенције n.suralis-а на почетку испитивања је износила  $2,27 \pm 1,85$  ms, на крају је износила  $1,85 \pm 1,39$  ms. Амплитуда акционог потенцијала n.suralis-а на почетку испитивања је износила  $2,77 \pm 2,34$  mV, на крају испитивања је износила  $2,83 \pm 2,54$  mV.

У групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом након спроведене три серије терапија брзина провођења кроз n.suralis је износила на почетку  $29,86 \pm 20,81$  m/s, на крају је износила  $37,44 \pm 26,21$  m/s. Вредност дисталне латенције n.suralis-а на почетку је износила  $2,39 \pm 2,10$  ms, на крају испитивања  $1,83 \pm 1,39$  ms. Амплитуда акционог потенцијала n.suralis-а је износила на почетку испитивања  $2,77 \pm 2,19$  mV, на крају испитивања  $2,84 \pm 2,61$  mV.

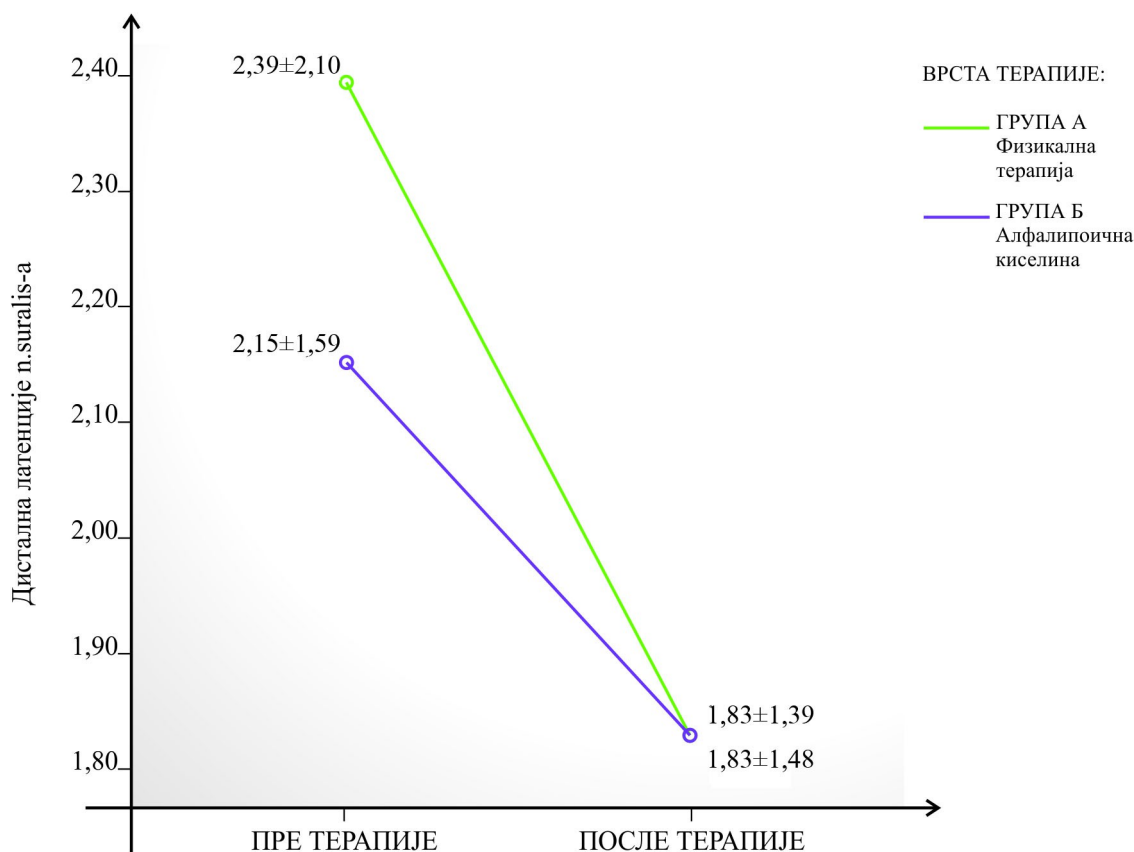
У групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином вредност брзине провођења кроз n.suralis на почетку испитивања је износила  $32,43 \pm 21,70$  m/s, на крају  $33,16 \pm 25,82$  m/s. Вредност дисталне латенције n.suralis-a на почетку је износила  $2,15 \pm 1,59$  ms, на крају испитивања је износила  $1,83 \pm 1,48$  ms. Амплитуда акционог потенцијала n.suralis-a је износила на почетку испитивања  $2,78 \pm 2,52$  mV, на крају испитивања  $2,72 \pm 2,58$  mV.

**График 13.** Промене брзине провођења кроз n.suralis пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $X \pm SD$ )



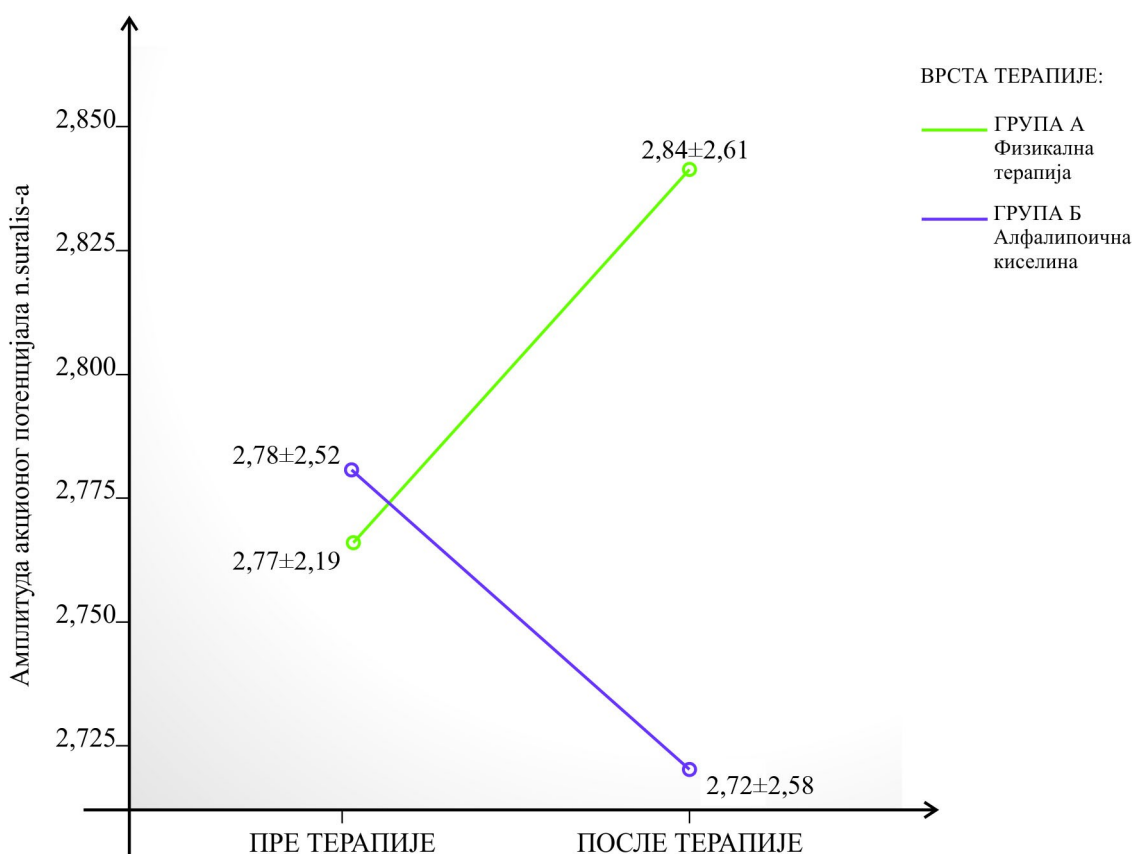
Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена брзине провођења кроз n.suralis (код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином) на почетку и крају испитивања. Није било интеракције између врсте примењене терапије и времена Wilks lambda = 0,95;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,05. Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета, Wilks lambda = 0,92;  $p < 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,07; при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Није регистрована статистички значајна међусобна разлика два терапијска модалитета  $F = 0,022$ ;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат  $< 0,001$ .

**График 14.** Промене дисталне латенције n.suralis-a пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $\bar{X} \pm SD$ )



Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена дисталне латенције n.suralis-a (код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином) на почетку и крају испитивања. Није било интеракције између врсте примењене терапије и времена Wilks lambda = 1,00;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,008. Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета, Wilks lambda = 0,90;  $p < 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,1, при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Није регистрована статистички значајна међусобна разлика два терапијска модалитета  $F = 0,44$ ;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,008.

График 15. Промене амплитуде акционог потенцијала n.suralis-a пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $X \pm SD$ )



Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена амплитуде акционог потенцијала n.suralis-a (код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином) на почетку и крају испитивања. Није било интеракције између врсте примењене терапије и времена Wilks lambda = 1,00;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,002. Није утврђен статистички значајан утицај оба терапијска модалитета, Wilks lambda = 1,00;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат < 0,001. Није регистрована статистички значајна међусобна разлика два терапијска модалитета  $\Phi = 0,007$ ;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат < 0,001.

На крају испитивања је дошло до статистички значајног повећања брзине провођења и смањења латенције n.suralis-a код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б са примењеном алфалипоичном киселином (при чему нема статистички значајне разлике између два терапијска модалитета), а ни у једној од група није дошло до статистички значајне промене акционог потенцијала.

### 4.6.3. N.tibialis

**Табела 15.** Просечне вредности брзине провођења, дисталне латенције и амплитуде акционог потенцијала n.tibialis-а у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином

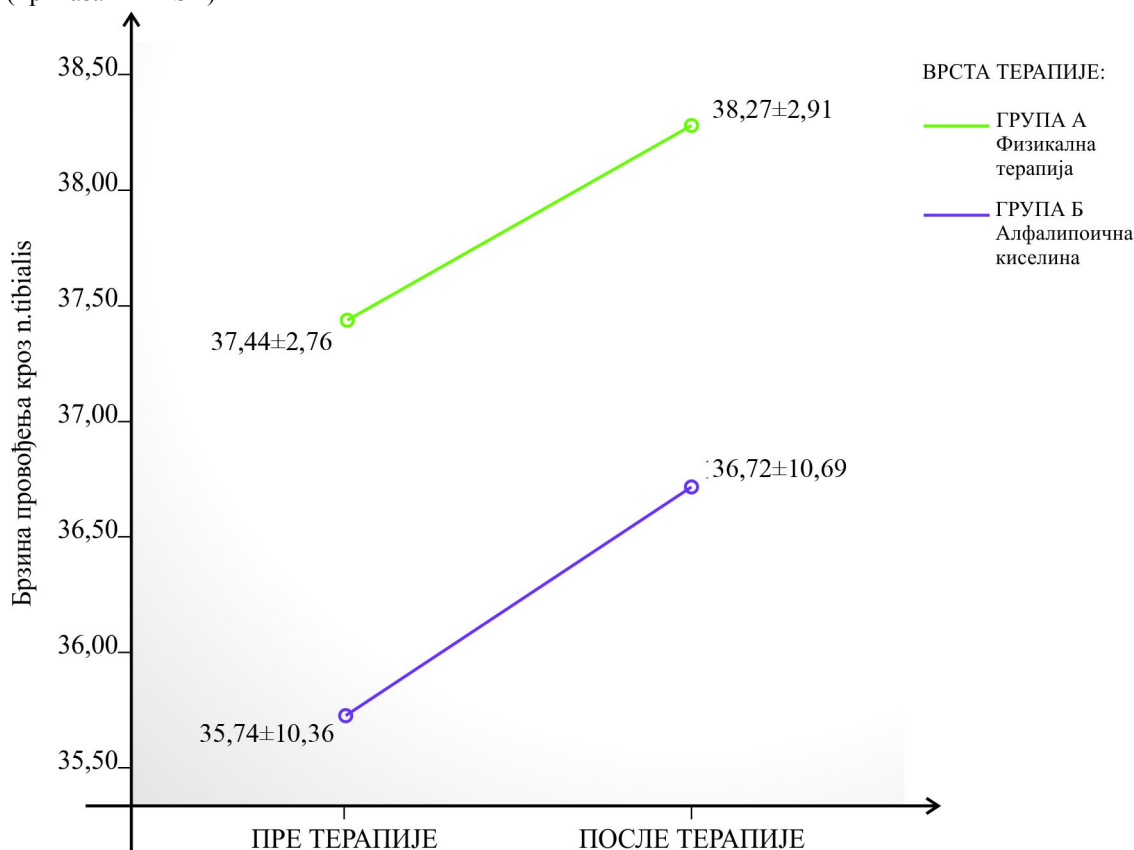
| ПОСМАТРАНИ ПАРАМЕТРИ                         |       | Група А испитаника<br>ФИЗИКАЛНА<br>ТЕРАПИЈА |             | Група Б испитаника<br>АЛФАЛИПОИЧНА<br>КИСЕЛИНА |            |
|--|-------|---|-------------|--|------------|
|  |       | X ± SD                                      | min - max   | X ± SD   | min - max  |
| Брзина<br>провођења<br>(m/s)                 | Пре   | 37,44 ± 2,76                                | 21,4 - 45,5 | 35,74 ± 10,36                                  | 0,0 - 48   |
|  | После | 38,27 ± 2,91                                | 22,3 - 47,3 | 36,72 ± 10,69                                  | 0,0 - 49,2 |
| Дистална<br>латенција<br>(ms)                | Пре   | 5,52 ± 1,13                                 | 0,0 - 9,3   | 5,07 ± 1,43                                    | 0,0 - 9,3  |
|  | После | 5,34 ± 1,10                                 | 3,2 - 8,2   | 4,98 ± 1,38                                    | 0,0 - 8,0  |
| Амплитуда<br>акционог<br>потенцијала<br>(mV) | Пре   | 5,42 ± 2,53                                 | 0,0 - 10,0  | 4,05 ± 3,09                                    | 0,0 - 10,0 |
|  | После | 4,93 ± 2,56                                 | 0,3 - 10,0  | 4,18 ± 3,30                                    | 0,0 - 10,0 |

У целокупној популацији испитаника брзина провеђења кроз n.tibialis на почетку испитивања је износила  $36,35 \pm 8,08$  m/s, на крају је износила  $37,22 \pm 22,0$  m/s. Вредност дисталне латенције n.tibialis-а на почетку испитивања је износила  $5,11 \pm 1,45$  ms, на крају је износила  $5,19 \pm 1,22$  ms. Амплитуда акционог потенцијала n.tibialis-а на почетку испитивања је износила  $4,86 \pm 2,99$  mV, на крају испитивања је износила  $4,39 \pm 2,87$  mV.

У групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом након спроведене три серије терапија брзина провођења кроз n.tibialis је износила на почетку  $37,44 \pm 2,76$  m/s, на крају је износила  $38,27 \pm 2,91$  m/s. Вредност дисталне латенције n.tibialis-а на почетку је износила  $5,52 \pm 1,13$  ms, на крају испитивања  $5,34 \pm 1,10$  ms. Амплитуда акционог потенцијала n.tibialis-а је износила на почетку испитивања  $5,42 \pm 2,53$  mV, на крају испитивања  $4,93 \pm 2,56$  mV.

У групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином вредност брзине провођења кроз n.tibialis на почетку испитивања је износила  $35,74 \pm 10,36$  m/s, на крају  $36,72 \pm 10,69$  m/s. Вредност дисталне латенције n.tibialis-а на почетку је износила  $5,07 \pm 1,43$  ms, на крају испитивања је износила  $4,98 \pm 1,38$  ms. Вредност амплитуде акционог потенцијала n.tibialis-а на почетку испитивања је износила  $4,05 \pm 3,09$  mV, на крају  $4,18 \pm 3,30$  mV.

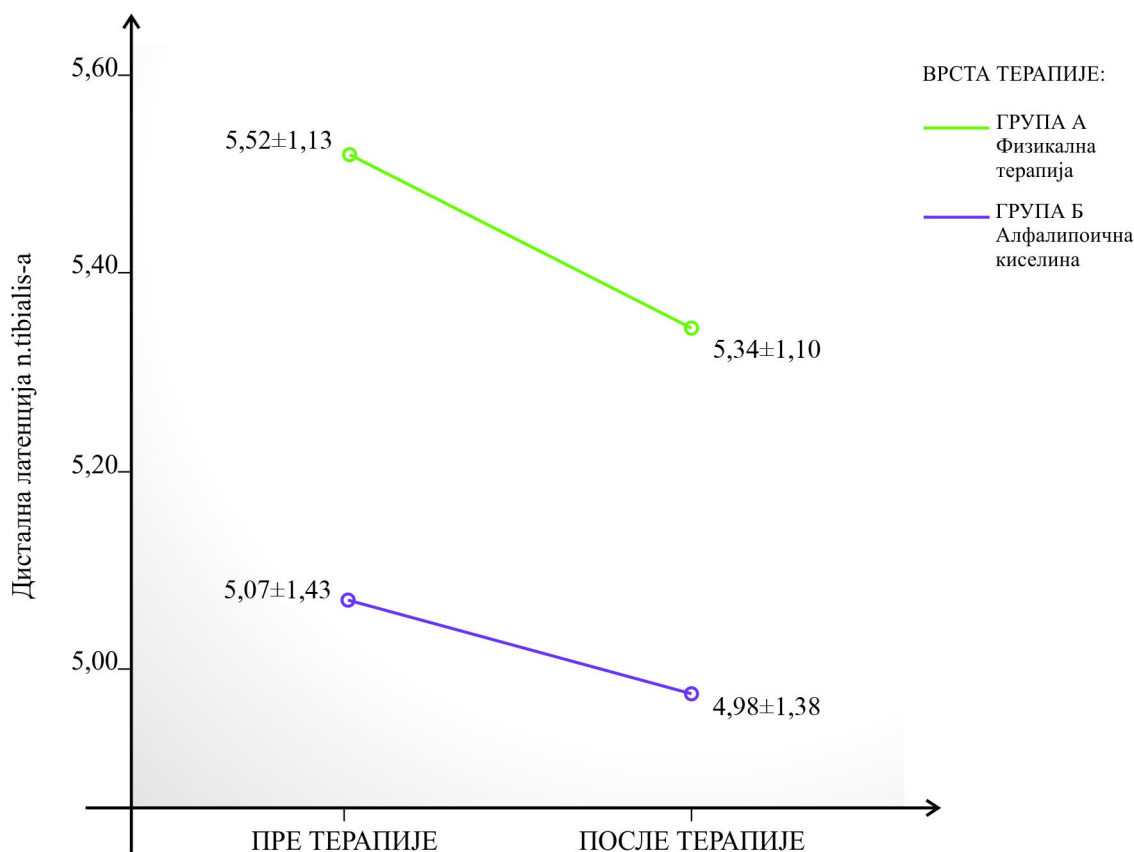
**График 16.** Промене брзине провођења кроз n.tibialis пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $X \pm SD$ )



Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена брзине провођења кроз n.tibialis (код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином) на почетку и крају испитивања. Није било интеракције између врсте примењене терапије и времена Wilks lambda = 0,95;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,05. Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета, Wilks lambda = 0,92;  $p < 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,07; при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Није регистрована статистички значајна међусобна разлика два терапијска модалитета  $\Phi = 0,022$ ;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат  $< 0,001$ .

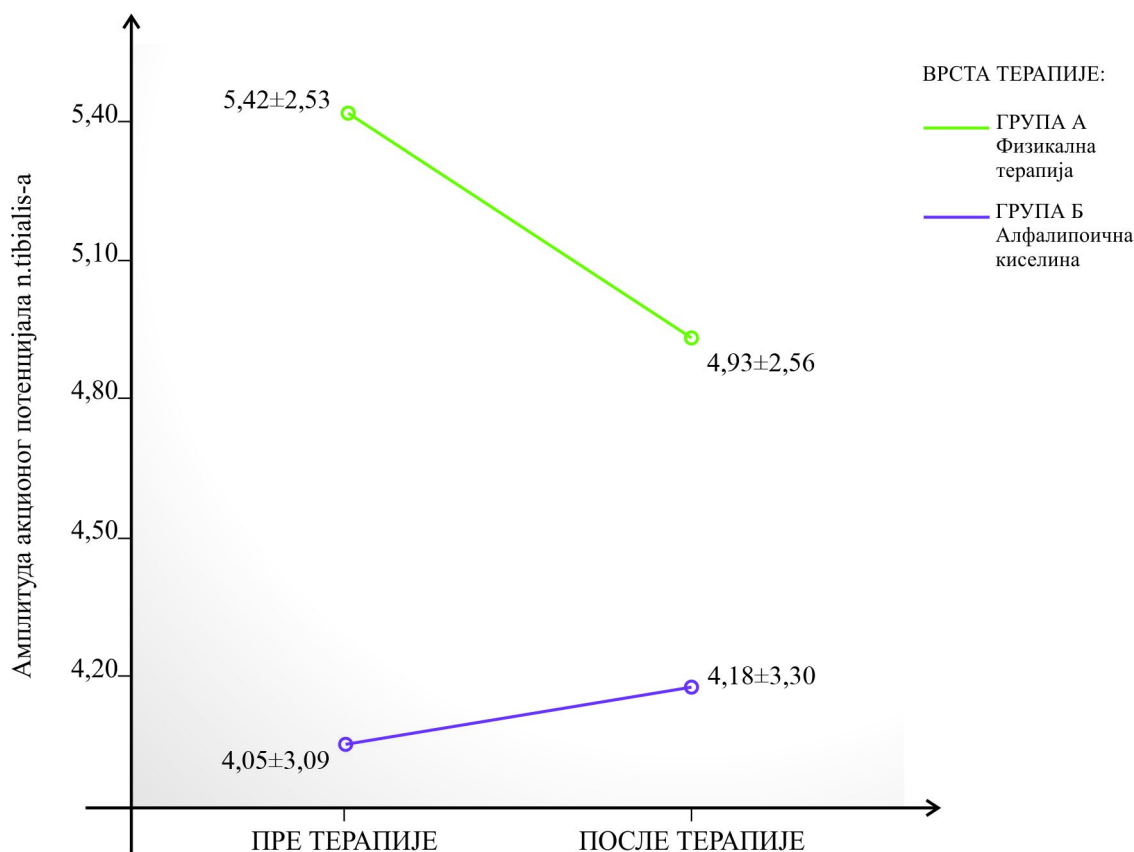


**График 17.** Промене дисталне латенције n.tibialis-a пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $\bar{X} \pm SD$ )



Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена дисталне латенције n.tibialis-a (код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином) на почетку и крају испитивања. Није било интеракције између врсте примењене терапије и времена Wilks lambda = 1,00;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,002. Није утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета, Wilks lambda = 0,98;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,022. Није регистрована статистички значајна међусобна разлика два терапијска модалитета  $\Phi = 0,712$ ;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,026.

**График 18.** Промене амплитуде акционог потенцијала n.tibialis-a пре и после у зависности од врсте терапије (приказани  $X \pm SD$ )



Комбинованом анализом варијансе оцењена је промена амплитуде акционог потенцијала n.tibialis-a (код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином) на почетку и крају испитивања. Није било интеракције између врсте примењене терапије и времена Wilks lambda = 0,93;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,066. Није утврђен статистички значајан утицај оба терапијска модалитета, Wilks lambda = 0,97;  $p > 0,05$ , парцијално ета квадрат = 0,025. Није регистрована статистички значајна међусобна разлика два терапијска модалитета  $F = 1,91$ ;  $p > 0,05$ ; парцијално ета квадрат = 0,026.

На крају испитивања је дошло до статистички значајног повећања брзине провођења кроз n.tibialis у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином, при чему нема статистички значајне разлике између два терапијска модалитета. Није било статистички значајне разлике у вредностима акционог потенцијала и латенције код обе групе испитаника.

**Табела 16.** Промене електромиографијских параметара код испитаника групе А са примењеном физикалном терапијом и испитаника групе Б са примењеном алфалипоичном киселином на крају испитивања (после 6 месеци)

| ПОСМАТРАНИ ПАРАМЕТРИ | n.peroneus |         | n.suralis |         | n.tibialis |         |
|----------------------|------------|---------|-----------|---------|------------|---------|
|                      | Група А    | Група Б | Група А   | Група Б | Група А    | Група Б |
| Брзина провођења     | ↑          | ↑       | ↑         | ↑       | ↑          | ↑       |
| Латенција            | ↓          | ↓       | ↓         | ↓       | ↔          | ↔       |
| Амплитуда            | ↑          | ↑       | ↔         | ↔       | ↔          | ↔       |

#### 4.7. Процена мишићне снаге код испитаника

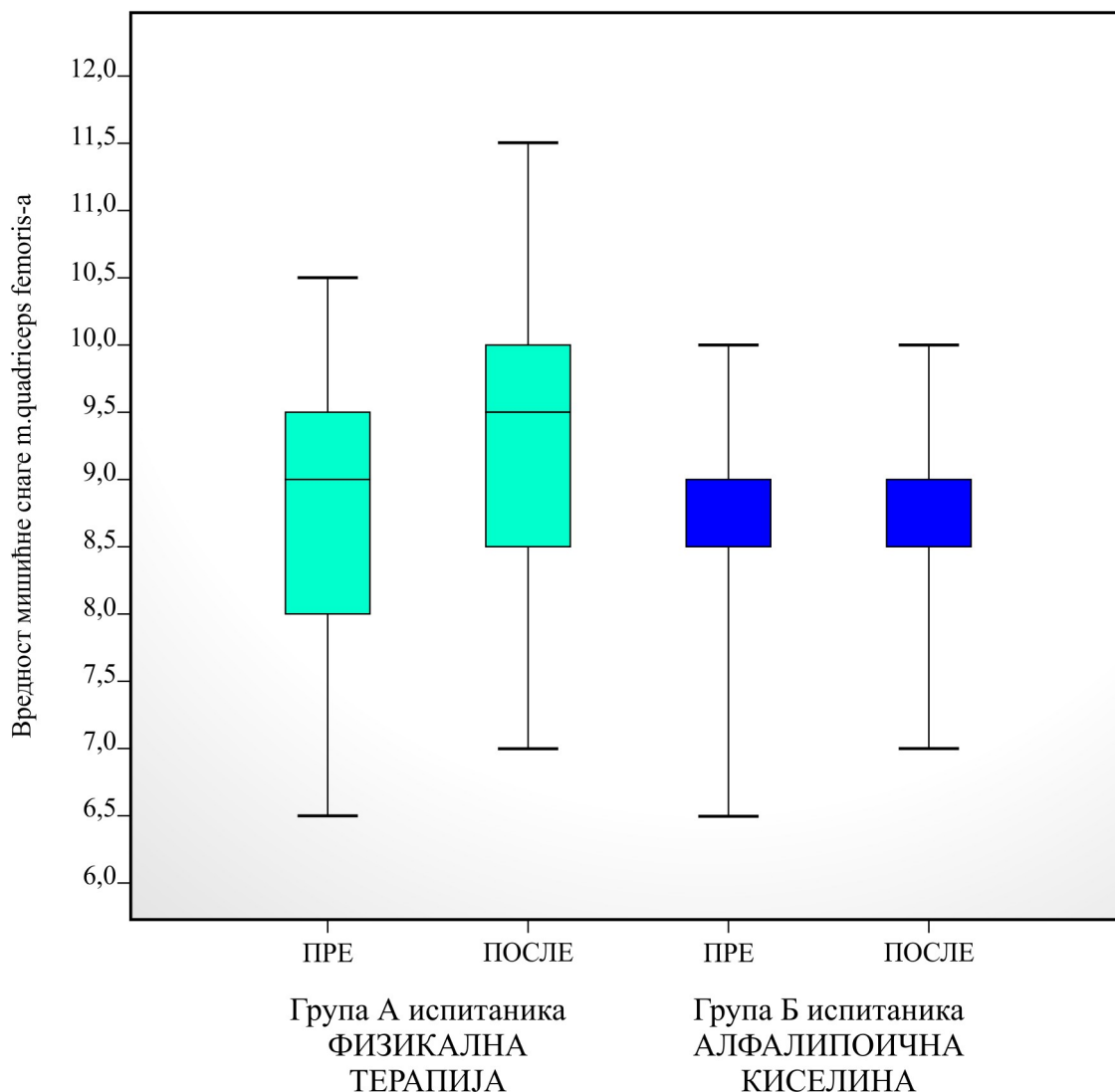
У циљу испитивања утицаја различитих терапијских модалитета на мишићну снагу мускулатуре доњих екстремитета анализиран је мануелни мишићни тест (градација од 0 =5, 1 =1; 1+ =2; 2- =3; 2 =4; 2+ =5; 3- =6; 3 =7; 3+ =8; 4- =9; 4 =10; 4+ =11; 5- =12, 5 =13; при чему 5 одговара снази нормалног мишића који може извршити пун обим покрета против гравитације и максималног мануелног оптерећења; 0 значи да при покушају покрета мишић не показује никакву видљиву или палпаторно осетљиву контракцију). Пошто резултати неких мишића не одговарају у потпуности неком од описаних основних степена, оцењени су тако што се најближем степену дода знак плус (+) или минус (-).

**Табела 17.** Медијана, минимум и максимум у процени мишићне снаге путем мануелног мишићног теста у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом и групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином

| ИСПИТИВАНИ<br>МИШИЋИ                   | Група А испитаника<br>ФИЗИКАЛНА<br>ТЕРАПИЈА |                  |           | Група Б испитаника<br>АЛФАЛИПОИЧНА<br>КИСЕЛИНА |                  |           |
|--|---|------------------|-----------|--|------------------|-----------|
|  | Пре   | После            | p         | Пре  | После            | p         |
| m.iliopsoas                            | 8,5 (7,0 - 10,0)                            | 9,0 (7,0 - 10,0) | p > 0,05  | 8,5 (7,0 - 10,0)                               | 8,5 (7,0 - 10,0) | p > 0,05  |
| m.gluteus max.                         | 8,5 (7,0 - 10,0)                            | 9,0 (7,0 - 10,0) | p > 0,05  | 8,5 (7,0 - 10,0)                               | 8,5 (7,0 - 10,0) | p > 0,05  |
| m.gluteus                              | 8,5 (7,0 - 10,0)                            | 9,0 (7,0 - 10,0) | p > 0,05  | 8,5 (7,0 - 10,0)                               | 8,5 (7,0 - 10,0) | p > 0,05  |
| m.gluteus min et<br>medius             | 8,5 (7,0 - 10,0)                            | 8,5 (7,0 - 10,0) | p > 0,05  | 8,5 (7,0 - 10,0)                               | 8,5 (7,0 - 10,0) | p > 0,05  |
| m.tensor fascie latae                  | 8,5 (7,0 - 10,0)                            | 9,0 (7,0 - 10,0) | p > 0,05  | 8,5 (7,0 - 9,5)                                | 8,5 (7,0 - 10,0) | p > 0,05  |
| m.rotator ext.                         | 8,5 (7,0 - 10,0)                            | 9,0 (7,0 - 10,0) | p > 0,05  | 8,5 (7,0 - 10,0)                               | 8,5 (7,0 - 10,0) | p > 0,05  |
| m.sartorius                            | 8,5 (7,0 - 10,0)                            | 9,0 (7,0 - 10,5) | p > 0,05  | 8,5 (7,0 - 10,0)                               | 8,5 (7,0 - 10,0) | p > 0,05  |
| m.biceps femoris                       | 8,5 (7,0 - 10,0)                            | 9,0 (7,0 - 10,0) | p > 0,05  | 8,5 (7,0 - 9,5)                                | 8,5 (7,0 - 9,5)  | p > 0,05  |
| m.semimembranosus<br>et semitendinosus | 8,5 (7,0 - 10,0)                            | 9,0 (7,0 - 10,0) | p > 0,05  | 8,5 (7,0 - 9,5)                                | 8,5 (7,0 - 9,5)  | p > 0,05  |
| m.quadriceps<br>femoris                | 9,0 (6,5 - 10,5)                            | 9,0 (7,0 - 11,5) | p = 0,030 | 9,0 (7,0 - 10,0)                               | 9,0 (7,0 - 10,0) | p > 0,05  |
| m.triceps surae                        | 8,0 (6,0 - 10,0)                            | 8,0 (6,0 - 10,0) | p > 0,05  | 8,0 (6,5 - 10,0)                               | 8,0 (6,5 - 10,0) | p > 0,05  |
| m.soleus                               | 8,0 (6,0 - 10,0)                            | 8,5 (6,0 - 10,0) | p > 0,05  | 8,5 (7,0 - 10,0)                               | 8,0 (7,0 - 9,5)  | p > 0,05  |
| m.tibialis anterior                    | 7,0 (5,0 - 10,0)                            | 8,0 (6,0 - 9,5)  | p < 0,001 | 8,0 (6,0 - 10,0)                               | 8,0 (7,0 - 9,5)  | p > 0,05  |
| m.tibialis posterior                   | 8,0 (5,0 - 10,0)                            | 8,0 (6,0 - 10,0) | p > 0,05  | 8,0 (6,0 - 9,5)                                | 8,0 (6,5 - 9,5)  | p > 0,05  |
| m.peronei                              | 7,0 (5,0 - 10,0)                            | 8,0 (6,0 - 10,0) | p < 0,001 | 8,0 (6,0 - 9,0)                                | 8,0 (6,5 - 9,0)  | p = 0,017 |

На крају испитивања у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом дошло је до статистички значајног повећања мишићне снаге *m.quadriceps femoris-a* ( $p=0.030$ ), *m.tibialis anterior* ( $p<0.001$ ) и *m.peronei* ( $p<0.001$ ), док је повећање мишићне снаге за *m.peronei* ( $p=0.017$ ) забележено само код испитаника у групи Б лечених алфалипоичном киселином. Код осталих мишића није забележена статистички значајна промена мишићне снаге.

График 19. Промена мишићне снаге *m.quadriceps femoris-a*

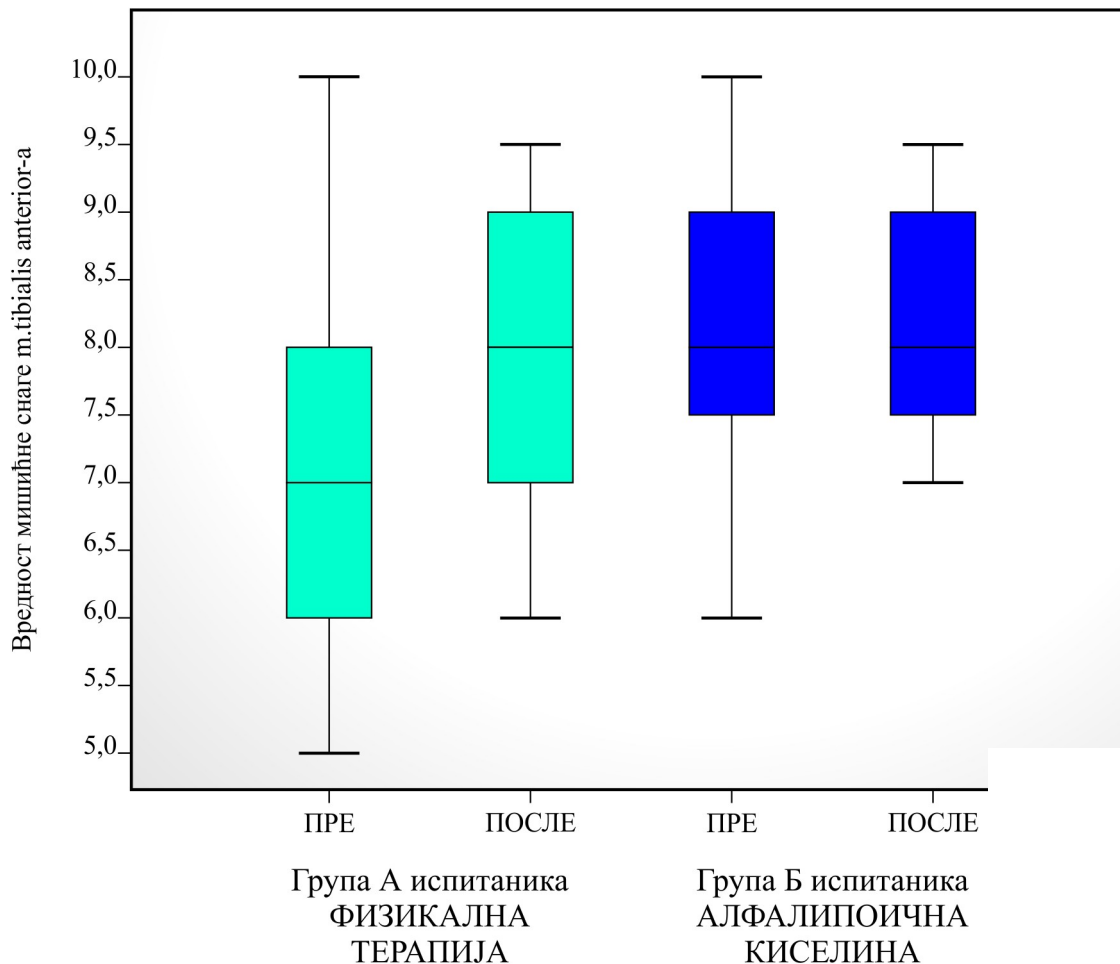


Дошло је до статистички значајног повећања мишићне снаге *m.quadriceps femoris-a* тестиране путем мануелног мишићног теста у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом ( $p=0.033$ ) на почетку и крају терапија. Такође је статистички значајног већа мишићне снаге *m.quadriceps femoris-a* на крају испитивања у првој групи где је примењена физикална терапија у односу на другу групу испитаника са примењеном алфалипоичном киселином на почетку ( $p=0.033$ ) и

---

на крају ( $p=0.019$ ) терапија, што указује на већу корист при примени физикалне терапију у односу на алфалипоичну киселину на мишићну снагу *m.quadriceps femoris-a*.

**График 20.**Промена мишићне снаге *m.tibialis anterior-a*



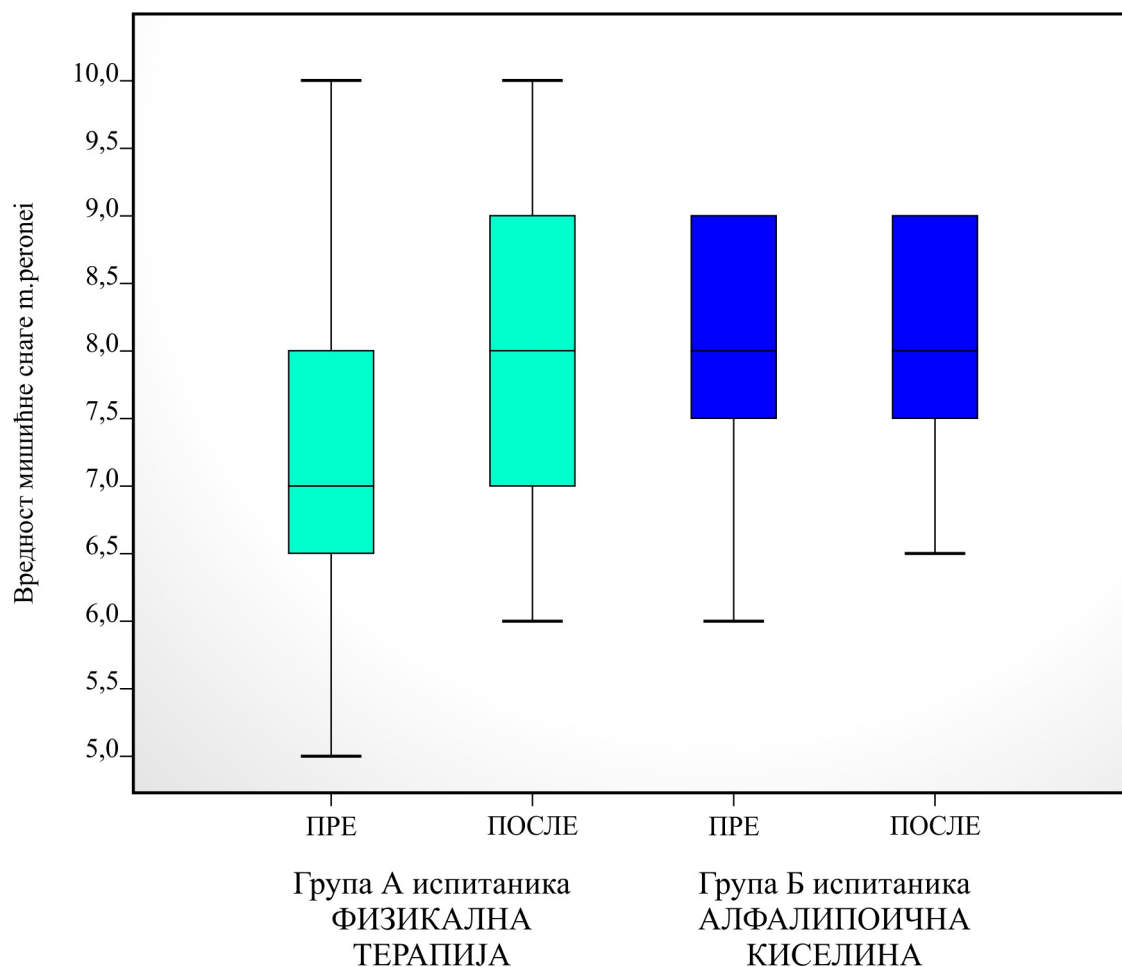
Након завршетка треће серије терапија у групи А испитаника са физикалном терапијом дошло је до високо статистички значајног повећ снаге *m.tibialis anterior-a* мерене путем мануелног мишићног теста на крају терапије ( $p<0,001$ ).

Постоји статистички већа снага мишића *m.tibialis anterior-a* примене физикалне терапије (група А испитаника) у односу на групу и примењеном алфалипоичном киселином (група Б испитаника), на поч ( $p=0,015$ ) и на крају терапије ( $p=0,06$ ).

Закључак је да је након примене физикалне терапије дош мишићне снаге *m.tibialis anterior-a*, док алфалипоична киселина није по ефекат.

---

График 21.Промена мишићне снаге снаге m.pegonei



Утврђено је да постоји статистички високо значајна разлика на крају треће серије терапија у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом у снази мишића (мерене путем мануелног мишићног теста) m.pegonei ( $p < 0,001$ ). Такође је уочена статистички значајна разлика у снази мишића m.pegonei на почетку испитивања у групи А испитаника у односу на почетак испитивања код групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином ( $p = 0,043$ ) и у односу на крај испитивања групе Б пацијената ( $p = 0,017$ ).

Утврђено је да постоји статистички значајна разлика у снази мишића m.pegonei на почетку испитивања код групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином и након шест месеци ( $p = 0,034$ ). То значи да су оба терапијска модалитета имала ефекат на повећање мишићне снаге мишића m.pegonei.

## 5. ДИСКУСИЈА

Од дијабетес мелитуса у свету болује око 246 милиона људи, док 20 до 30 милиона људи има дијабетесну неуропатију. Порастом гојазности и преваленце дијабетеса тип 2, претпоставља се да ће до 2030. овај број бити удвостручен (108).

Дистална симетрична сензомоторна полинеуропатија представља најчешћу компликацију дијабетес мелитуса (ДМ) која утиче на квалитет живота, морбидитет и потрошњу из перспективе јавног здравља (13,109). Најчешћи је облик дијабетесне неуропатије (80% свих дијабетесних неуропатија) (110-112).

Болна дијабетесна полинеуропатија обухвата 16% свих пацијената са дијабетесом, најчешће је непријављена (12,5%) и најчешће нелечена компликација (39%) (113).

Укупна преваленца износи око 30%, а 25 година након почетка ДМ износи 50%. Најчешћи је узрок хоспитализације код пацијената са дијабетес мелитусом и узрок 50-70% нетрауматских ампутација (114).

Овим истраживањем је покушано да се испита ефекат физикалне терапије и алфалипоичне киселине у лечењу дисталне симетричне дијабетесне полинеуропатије. То би омогућило бољи функционални статус пацијената, бољи квалитет живота и спречило настанак касних компликација дијабетеса (ампутација доњих екстремитета, настанак деформитета и Шаркотове неуроартропатије). Истраживањем смо обухватили 60 испитаника подељених у две групе. У групи А испитаника била је примењена физикална терапија у три серије по 10 терапија у току шест месеци. У групи Б испитаници су по истој шеми, три серије по 10 дана терапије, примали алфалипоичну киселину. Испитиван је утицај физикалне терапије и алфалипоичне киселине на редукцију бола и квалитет живота, на електронеурографске параметре и на мишићну снагу мускулатуре доњих екстремитета испитаника.



---

У првој групи од 30 испитаника са примењеном физикалном терапијом жене су чиниле 63,33%, док је било 36,67% испитаника мушког пола. Просечна старост је била  $63,17 \pm 7,68$  године, док је дијабетес трајао у просеку  $12,22 \pm 7,58$  године. Тегобе везане за дијабетесну полинеуропатију имали су  $4,26 \pm 4,80$  године. Пушача је било 26,67%, а непушача 73,33%. Није дошло до статистички значајне промене индекса телесне масе (BMI) на крају испитивања (на почетку је био  $27,2 \pm 4,56$  kg/m<sup>2</sup>, на крају  $27,1 \pm 4,70$  kg/m<sup>2</sup>), као и обима струка (на почетку био  $99,1 \pm 14,61$  cm, на крају  $98,6 \pm 14,70$  cm). Позитиван хередитет за дијабетес је имало 43,33% испитаника а највише је било пензионера (76,67%), затим радника (20%) а најмање незапослених (3,33%). Од 30 испитаника 21 прима инсулин, деветнаест испитаника је на оралним антидијабетицима (12 у комбинацији са инсулином, 7 само медикаментозна терапија).

У другој групи испитаника са примењеном алфалипоичном киселином такође су жене биле заступљеније (56,67%), док је 43,33% испитаника било мушког пола. Просечна старост испитаника је износила  $62,77 \pm 8,35$ , а просечно трајање дијабетеса  $11,70 \pm 5,75$  година. Тегобе везане за дијабетесну полинеуропатију трају у просеку  $5,77 \pm 3,53$  година. И у овој групи су доминирали непушачи (83,33%), док је 16,67% било пушача. Није било статистички значајне промене индекса телесне масе (BMI) (на почетку испитивања  $27,2 \pm 3,93$  kg/m<sup>2</sup>, на крају  $27,0 \pm 3,82$  kg/m<sup>2</sup>), као и обима струка (на почетку  $97,0 \pm 16,35$  cm, на крају  $96,3 \pm 16,01$  cm). Позитиван хередитет за дијабетес је имало 43,33%, а највише је било пензионера 73,33%, затим радника 20% а незапослених 6,67%. Од 30 испитаника 19 прима инсулин, деветнаест испитаника је на оралним антидијабетицима (8 у комбинацији са инсулином, 11 само медикаментозна терапија).

Слични демографски подаци су и у студији Босија (Bosi) и сарадника о ефекту импулсног магнетног поља на лечење дијабетесне неуропатије која је обухватила 101 испитаника подељених у две групе. Прву групу чинило је 51 испитаник, од тога је жена било 39, а мушкараца 12, просечне старости  $61,3 \pm 8,3$  година, од дијабетеса су боловали у просеку 12 година, док је индекс телесне масе био  $28,5 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>. Другу групу испитаника је чинило 28 жена, 22 мушкараца, са просеком старости од  $59,0 \pm 10,6$  година, од дијабетеса су боловали у просеку 13 година, док је индекс телесне масе био  $28,8 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>. На терапији оралним

---

антидијабетицима је у првој групи било 29 испитаника, на инсулину 35, док је комбиновану терапију (орални антидијабетици и инсулин) примало 18 испитаника. У другој групи испитаника на терапији оралним антидијабетицима је било 44 испитаника, на инсулину 34, док је 8 испитаника примало комбиновану терапију (115).

Евалуација лабораторијских параметара у спроведеном испитивању је показала након шест месеци статистички значајно смањење вредности гликемије (са  $7,12 \pm 1,50$  mmol/l на  $6,17 \pm 1,00$  mmol/l;  $p=0,002$ ) у првој групи испитаника са примењеном физикалном терапијом. У другој групи испитаника са примењеном алфалипоичном киселином такође је дошло до статистички значајног смањења вредности гликемије (са  $7,12 \pm 1,50$  mmol/l на  $6,92 \pm 1,00$  mmol/l;  $p=0,001$ ), али и до смањења вредности холестерола (са  $5,65 \pm 1,11$  mmol/l на  $5,33 \pm 0,88$  mmol/l;  $p=0,02$ ) и HbA1c (са  $7,30 \pm 1,21$  % на  $6,90 \pm 0,91$  %;  $p=0,008$ ).

Овакви резултати се поклапају са студијом Сервет Кавака (Servet Kavak) и сарадника која је показала статистички значајан ефекат транскутане електричне нервне стимулације (ТЕНС терапије) на ниво гликемије код испитаника пре и после примене терапије. У студију је било укључено 14 испитаника са дијабетесном полинеуропатијом (7 жена и 7 мушкараца, старости  $51 \pm 2,4$  године, трајање дијабетеса 8,8 године, 6 испитаника је примало инсулин, 8 не). Испитаници су двадесет дана, по 20 минута третирани ТЕНС терапијом (фреквенције 55-90 Hz). На крају испитивања дошло је до смањења вредности гликемије у крви (са  $217 \pm 14,8$  mg/dl на  $175 \pm 12,5$  mg/dl,  $p < 0,05$ ) (116).

Резултати клиничких студија указују на ефекат алфалипоичне киселине на убрзавање метаболизма глукозе (повећавајући унос глукозе у ћелије), и самим тим позитиван ефекат на гликорегулацију (117,118). Она осим аналгетског ефекта побољшава функцију периферних нерава, тако што спречава оштећења изазвана хипергликемијом. Студије су показале да алфалипоична киселина смањује неуронску осетљивост на бол тако што селективно инхибише неуронске калцијумске канале Т-типа (119,120). Осим тога побољшава ендонеурални проток крви, неуроваскуларни рефлекс, нормализује аксонални транспорт и редукује симптоме дијабетесне неуропатије (121-124).

---

Резултати у литературу који не корелирају са нашим резултатима добијени су у студији спроведеној на 460 испитаника (прва група 233 са примењеном алфалипоичном киселином и друга група од 227 испитаника који су примали плацебо). Након 4 године није дошло до смањења вредности гликозираног хемоглобина (у првој групи испитаника након две године  $0,67\pm 1,41\%$ , у другој групи  $0,48\pm 1,46\%$ ; након четири године у првој групи испитаника  $0,62\pm 1,59\%$ , у другој групи  $0,60\pm 1,78\%$ ;  $p=0,9313$ ) (125).

Терапија бола је комплексна и захтева јасну представу о узроку бола и механизмима његовог настанка. Примена лекова у терапији бола је велика. Проблем је најчешће у контроли хроничног бола када је употреба лекова неконтролисана и дуга, па су и нежељена дејства бројна. Значај примене физикалних агенаса у терапији бола је велики јер пружа могућност смањења употребе лекова, нарочито у хроничним стањима.

Наше истраживање је показало да постоји статистички значајан утицај обе врсте терапија (физикална терапија и алфалипоична киселина) ( $p<0,001$ ) на вредност Мичигенског теста за испитивање неуропатија (MSNI). Код обе групе испитаника је дошло до побољшања резултата (у првој групи испитаника вредност MSNI је била  $6,32\pm 1,28$ , на крају  $5,81\pm 1,25$ ; док је у другој групи на почетку била  $5,95\pm 1,13$ , на крају  $5,87\pm 1,25$ ).

Резултати спроведеног испитивања нису сагласни са резултатима добијеним у студији Босија (Bosi) и сарадника о ефекту импулсног магнетног поља на лечење дијабетесне неуропатије која је обухватила 101 испитаника (прва група 50 испитаника са примењеним импулсним магнетним пољем и друга група од 51 испитаника која је примала плацебо). Испитиван је Мичигенски тест за испитивање неуропатија који је на почетку испитивања у првој групи испитаника био  $13,7\pm 5,0$ , у другој групи је био  $11,6\pm 4,6$ . Након три серије терапије импулсним магнетним пољем и плацебо третмана у три месеца студију је завршило 75 испитаника (36 испитаника из прве групе и 39 из друге групе испитаника). Није дошло до статистички значајне разлике између две групе испитаника на почетку и крају испитивања Мичигенског теста за испитивање неуропатија (MSNI) (115).

---

У студији из 2007. године испитиван је ефекат алфалипоичне киселине на дијабетесну неуропатију. Било је укључено 95 испитаника са дијабетесном неуропатијом, подељених у две групе. Прва група је обухватала 52 испитаника који су примали алфалипоичну киселину (600 mg, парентерално) 14 дана и друга група од 43 испитаника са примењеном плацебо терапијом. Након 7 и 14 дана испитиван је Мичигенски упитник за испитивање неуропатија (MSNI), као и лабораторијска евалуација. Дошло је до статистички значајног смањена вредности Мичигенског упитника за испитивање неуропатија у групи испитаника са примењеном алфалипоичном киселином ( $p < 0,01$ ), што корелира са резултатима добијеним у нашој студији (126).

У нашем истраживању је дошло до смањења скорa Kumar-Marschall скале бола код обе групе испитаника. У групи А испитаника пре примене физикалне терапије је била  $3,30 \pm 0,60$  и по завршетку треће серије  $1,53 \pm 0,63$ , док је у групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином на почетку је износила  $3,10 \pm 0,40$ , а по завршетку терапије  $2,17 \pm 0,53$ , што указује на редукцију бола. Утврђен је статистички значајан утицај терапијских модалитета ( $p < 0,001$ ), при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата.

Слични резултати добијени су и у истраживању Кумара и Маршала (Kumar D, Marshall NJ) који су испитивали ефекат ТЕНС терапије на редукцију бола код пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом. У студију је био укључен 31 пацијент: код 18 пацијена је примењена ТЕНС терапија (основна група), а код 13 није (контролна група). Терапија импулсима 4 ms, 25-35V,  $\geq 2$  Hz је примењивана свакодневно, дуж обе ноге, 30 минута, током четири недеље. Квантификација бола вршена је путем Kumar-Marschall скале за бол оценама од 0 (без бола) до 5 (неподношљиви бол). У контролној групи Kumar-Marschall скор на почетку је износио  $2,92 \pm 0,13$ , а по завршетку серије терапија  $2,38 \pm 0,26$  ( $p < 0,04$ ), док је у основној групи испитаника који су имали ТЕНС терапију Kumar-Marschall скор на почетку износио  $3,17 \pm 0,12$ , а по завршетку терапије  $1,44 \pm 0,25$  ( $p < 0,01$ ). Резултати су показали да је дошло до значајније редукције бола у групи пацијената код којих је примењена ТЕНС терапија, у односу на контролну групу (98).

---

Аналгетски ефекат ТЕНС терапије огледа се у селективној стимулацији А-бета механорецептора који имају низак праг надражаја и пресинаптичком инхибицијом супримирају активност А-делта и С-vlakана у задњим роговима кичмене мождине (теорија контроле улаза бола, eng. gate control theory) (92).

Вредност Mc-Gill упитника о болу у нашем истраживању указује на знатну редуkcију бола код обе групе испитаника. Пре примене физикалне терапије била  $87,43 \pm 24,05$  и по завршетку треће серије  $47,93 \pm 17,76$ ; пре примене алфалипоичне киселине је била  $84,37 \pm 18,42$  и по завршетку терапије  $51,43 \pm 13,33$ . Утврђена је статистички значајна разлика у редуkcија бола у обе групе испитаника ( $p < 0,001$ ), при чему није постојала статистички значајна разлика између два терапијска модалитета ( $p > 0,05$ ).

Сличне резултате показала је и студија Босија и сарадника која је испитивала аналгетски ефекат електромагнетног поља (фреквенције 1-50 Hz) мерен путем Mc-Gill упитника о болу, испитивање теста монофиламената и ВАС скале као и ефекат на електромионеурографске параметре (брзина провођења кроз n.pugoneus и n.suralis). Студији је обухватила 31 испитаника са дијабетесном дисталном сензомоторном полинеуропатијом. Сваки од испитаника имао је две серије магнетотерапије по 10 третмана. Пацијенти су подељени у две групе: основну која је имала магнетотерапију и контролну која је примала плацебо. На крају испитивања у основној групи испитаника дошло је до статистички значајне редуkcије бола, што је потврђено ВАС скалом (пре третмана ВАС=37,1±5,3, после третмана ВАС=26,2±3,9;  $p=0,0025$ ), а без статистички значајног побољшања у редуkcији бола, мереног скраћеном формом Mc-Gill упитника о болу (пре третмана 103,7±1,5, после третмана 105,6±1,3;  $p > 0,05$ ). У поређењу са почетним мерењем извршена је контролна евалуација параметара након 4 месеца која је указала на статистички значајну промену у групи испитаника са примењеном магнетотерапијом укључујући редуkcију бола (мерену ВАС скалом,  $p < 0,01$ ), извођење теста монофиламената ( $p < 0,001$ ), као испитивање редуkcије бола и квалитета живота кроз Mc-Gill упитника о болу ( $p < 0,001$ ) (127).

Резултати ВАС скале бола у нашем истраживању указују на знатну редуkcију бола код обе групе испитаника. У групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом после сваке серије примењене терапије дошло је до редуkcије бола (прва

---

серија  $7,67 \pm 1,06$ , а по завршетку терапије  $3,03 \pm 1,73$ ; друга серије  $5,33 \pm 1,32$ , на крају  $1,67 \pm 0,84$ ; трећа серија почетку  $5,33 \pm 1,32$ , на крају  $1,67 \pm 0,84$ ). Интензитет болова мерен ВАС скалом пре и по завршетку терапије алфалипоичном киселином (група Б) је такође смањен (прва серија на почетку  $7,60 \pm 0,89$ , на крају  $3,73 \pm 1,78$ ; друга серија  $6,90 \pm 1,00$ , на крају  $3,20 \pm 1,40$ ; трећа серија  $5,98 \pm 1,24$ , на крају  $2,63 \pm 0,89$ ), при чему је статистички значајнији аналгетски ефекат у групи пацијената са примењеном физикалном терапијом ( $p < 0,05$ ), у односу на групу испитаника са примењеном алфалипоичном киселином.

Студија Форста (Forst) и сарадника је испитивала ефекат ТЕНС терапије на редукцију бола код дијабетесне полинеуропатије и показала је сличне резултате у редукцији бола мерене путем ВАС скале. У двоструко слепој рандомизираној студији са 19 пацијената, дошли су до закључка да је у групи пацијената који су имали ТЕНС терапију (4Hz, индивидуално одређеног интензитета између 5mA и 70mA, дуж обе ноге) дошло до значајне редукције бола у односу на контролну групу. За квантификацију бола је коришћена ВАС скала на почетку третмана, а затим након 6 и након 12 недеља. ВАС скор на почетку је износио  $10,0 \pm 3,3$ ; након 6 недеља ВАС скор је смањен на  $5,8 \pm 5,0$  ( $p < 0,05$ ), а након 12 недеља ВАС скор је био још мањи  $6,8 \pm 3,9$  ( $p < 0,05$ ) (128).

У три рандомизиране контролисане студије (98,128,129) потврђен је аналгетски ефекат ТЕНС терапије код испитаника са дијабетесном полинеуропатијом, што корелира са добијеним резултатима у нашем испитивању. У студију је било укључено 78 испитаника. Дошло је до статистички значајног смањења бола мереног путем ВАС скале у групи са примењеном ТЕНС терапијом у односу на плацебо групу и то након 4 недеље ( $p < 0,0001$ ) и 6 недеља примене терапије ( $p = 0,05$ ), али не и после 12 недеља ( $p = 0,17$ ) (130).

Неколико студија је показало ефекат ТЕНС терапије на лучење ендогених опиоида (ендорфина, енкефалина) у централном нервном систему (131,132), који инхибишу пренос болних импулса тако што затварају врата (eng.gate control) за болне импулсе која преносе С влакна (133).

---

Студија Јулке (Julka) и сарадника показала је дуготрајни ефекат ТЕНС терапије на редукцију неуролошког бола. У студију је било укључено 34 пацијента (старости  $74,1 \pm 1,6$  година, ВМІ  $28,5 \pm 0,8$  kg/m<sup>2</sup>, трајањем дијабетеса  $15,8 \pm 2,9$  година и трајањем дијабетесне неуропатије  $8,0 \pm 1,8$  година). Након периода од  $1,7 \pm 0,3$  године дошло је код 76% испитаника до субјективног побољшања услед редукције неуролошког бола. Испитивање бола вршено је путем ВАС скале, где је дошло до статистички значајне редукције бола ( $p < 0,01$ ). Студија упућује на бенефит у употреби ТЕНС терапије код пацијената са дијабетесном неуропатијом у дужем временском периоду (134).

Ефекат електромагнетног поља на редукцију бола и електронеурографске параметре показан је и у студији Босија (Bosi) и сарадника који су у двоструко слепој рандомизираној, мултицентричној студији укључили 110 пацијената (прва група 56 пацијената са примењеном плацебо терапијом, и друга група 54 пацијента са примењеном електромагнетом терапијом). Пацијенти су имали три серије по десет дана терапије, у току три месеца. Праћени су електронеурографски параметри (брзине провођења кроз n.peroneus, n.tibialis и n.suralis), тест монофиламената, ВАС скала бола. Дошло је до статистички значајне редукције бола након три месеца од задње серије терапија ( $p < 0,001$ ) у групи пацијената са примењеном магнетотерапијом у односу на плацебо. Није дошло до статистички значајне промене брзине провођења кроз n.peroneus, n.tibialis и n.suralis у групи пацијената са примењеним импулсним магнетним пољем у односу на плацебо групу (n.peroneus код примењене терапије импулсним магнетним пољем и у плацебо групи ( $X \pm СД$ )  $0,74 \pm 0,71$  m/s;  $0,06 \pm 1,38$  m/s; n.tibialis :  $2,08 \pm 0,84$  m/s, плацебо група  $0,61 \pm 0,43$  m/s; n.suralis :  $0,80 \pm 1,08$  m/s, плацебо група  $0,91 \pm 1,13$  m/s). Такође није дошло до статистички значајне промене у ове две групе при испитивању теста монофиламената и у Мичигенском тесту за испитивању неуропатија (115).

Физикални програм лечења болесника са ДСПН у нашем истраживању дао је добре резултате из више разлога. Коришћени су физикални агенси који су показали позитиван ефекат и у досадашњој пракси за редукцију бола код болесника са дијабетесном полинеуропатијом. Физикални агенси коришћени у студији (ПЕМП, ТЕНС, СГ и кинезитерапија) су примењени довољно дуго (три серије терапија током 6 месеци) да омогуће испољавање свих терапијских дејстава.

---

Алфалипоична киселина је снажан антиоксиданс који неутралише слободне радикале и испољава дејство у целом организму. Ендогени је продукт у ћелијама, представља истовремено и хидросолубилни и липосолубилни молекул због чега представља идеалан антиоксиданс (122,123).

Велики број студија указује на улогу оксидативног стреса на патогенезу дијабетесне полинеуропатије (135,136). Механизам настанка побољшања симптома дијабетесне полинеуропатије применом алфалипоичне киселине може бити повезан са побољшањем крвног протока у нервима дејством антиоксиданата (137-141). Алфалипоична киселина такође смањује ниво интерлеукина 6 и активатора плазминогена 1 у плазми и на тај начин побољшава ендотелну дисфункцију кроз антиинфламаторни и антитромботички механизам (142). Запажена је улога алфалипоичне киселине у ендотел зависној вазодилатацији посредованој азот-оксидом у пацијената са дијабетесом (143). Сходно томе алфалипоична киселина се показала као значајан терапијски модалитет у терапији дијабетесне полинеуропатије (144).

Ефекат примењене алфалипоичне киселине на редукцију бола показан је у испитивању које је спроведено на укупно 379 испитаника са дијабетесном полинеуропатијом подељених у две групе. Прва група испитаника њих 305, је примала алфалипоичну киселину 4 недеље, 600mg у 250 ml NaCl 0,9%; другу групу је чинило 74 пацијента који су по истој шеми као и прва група примали алфалипоичну киселину уз примену комплекса витамина Б. У првој групи дошло је до редукција бола (тестирана путем Мичигенског упитника за испитивање неуропатија) за 57,07% (118).

Резултати добијени у нашој студији су сагласни са резултатима добијеним у студији која је испитивала аналгетски ефекат галванске струје код пацијената са дијабетесном полинеуропатијом. Армстронг и Лаверу (Armstrong, Lavery) са сарадницима су испитаницима (10 испитаника) са дисталном сензомоторном полинеуропатијом и израженим ноћним болом укључивали галванску струју јачине 50  $\mu$ A, од 50V, током четири недеље, ноћу, у трајању од 8h. За квантификацију бола употребили су ВАС скалу, која је након четворонедељне терапије указала на статистички значајну редукцију бола код испитаника (ВАС пре терапије је износила  $7\pm 1,5$ , а по завршетку  $1,5\pm 0,9$ ;  $p<0,005$ ) (145).



---

Неколико година касније урађено је слично испитивање, двоструко слепа рандомизирана студија која је обухватила 30 испитаника (од којих је 14 завршило испитивање, старости  $57,5 \pm 10,5$  година, HbA1c  $8,3 \pm 1,45\%$ , трајање дијабетеса  $14,5 (7,6-19,3)$  година, трајање дијабетесне неуропатије  $4 (3-7)$  година). Испитаници су подељени у две групе: основну која је примала галванску струју јачине  $50 \mu\text{A}$ , од  $50\text{V}$ , преко електрода 8 сати и контролну групу која је примала плацебо, током 6 недеља. На крају испитивања дошло је до редукције бола мерене ВАС скалом код обе групе испитаника ;на почетку прве групе испитаника ВАС  $6,2 (3,9-8,8)$ , на крају  $3,1 (1,0-5,1)$ ;  $p=0,003$ , у контролној групи ВАС на почетку испитивања је био  $7,1 (5,6-8,7)$ , на крају испитивања  $3,6 (1,8-6,0)$ ;  $p=0,002$ , али без статистички значајне разлике између две групе испитаника ( $p=0,70$ ), што се не поклапа са резултатима добијеним у нашем истраживању (146).

Аналгетски ефекат галванске струје објашњава се хиперемијом коју изазива у кожи и дубљим ткивима кроз која пролази. Хиперемија побољшава трофику ткива, смањује оток и запаљенски процес, потпомаже да се отклоне фактори који индукују бол. Редукција бола објашњава се такође механизмом контроле улаза бола (eng.gate control) деловањем галванске струје на сензорне завршетке у кожи и супресијом бола у задњим роговима кичмене мождине, а такође и ослобађањем ендогених опиоида (92).

Поред конвенционалног прегледа фокусираног на стање периферног моторног неурона (испитивање тетивних рефлекса, површног сензибилитета, дубоког сензибилитета и нарочито сензибилитета за температуру, који је код дијабетесне полинеуропатије често израженије ледиран од осталих квалитета) уз коришћење неуролошког чекића и вибрационе виљушке, клинички преглед се може проширити применом теста монофиламената (Semmes-Weinstein) за испитивање сензибилитета на оштре квалитете и притисак. Тест монофиламената се често намеће као једноставан и практичан тест код пацијената са сумњом на дијабетесну полинеуропатију и у брзом скринингу болесника са високим ризиком за развој дијабетичног стопала. Међународна федерација за дијабетес Светске здравствен организације је препоручила Semmes-Weinstein тест монофиламената 5,07/10g за преглед пацијента на свим нивоима здравствене заштите, ради откривања пацијената са високим ризиком за развој улцерација дијабетичног стопала (147).

---

Резултати испитивања теста монофиламената код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом указују на то да је дошло до побољшања (од 17 испитаника који не осећа, 5 слабије осећа, а 1 осећа; од испитаника који су слабије осећали није било промена; код 5 испитаника који су осећали, 1 пацијент слабије осећа). У групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином је такође дошло до побољшања при испитивању теста монофиламената (од 9 испитаника који нису имали осећај при испитивању, након терапије и даље не осећа 7, док 2 испитаника слабије осећа, од 17 испитаника који су слабије осећали није било промена на крају; од 4 испитаника који су осећали на почетку није било промена на крају испитивања).

Слични резултати су добијени и у испитивању које је укључило 35 испитаника подељених у две групе : прва група од 18 испитаника са примењеном кинезитерапијом и монохроматском инфрацрвеном фототерапијом и друга група испитаника од 17 са примењеном кинезитерапијом. Након четири недеље дошло је до статистички значајне редукције бола ( $p < 0,05$ ) мерене путем ВАС скале (прва група на почетку  $6,2 \pm 2,1$ , на крају испитивања  $3,9 \pm 1,8$ ; друга група на почетку  $7,3 \pm 1,1$ , на крају  $5,1 \pm 2,3$ ). Осим испитивања бола испитиван је и тест монофиламената (Semmes-Weinstein monofilament 5.07), који је код обе групе испитаника показао побољшање (у првој групи  $p = 0,025$ , у другој групи  $p = 0,06$ ) (148).

Испитивање депресије и квалитета живота представља важан сегмент студије јер подаци из референтне литературе указују на то да је стопа депресије у популацији болесника са дијабетесом два до три пута већа него иначе. Депресивна симптоматологија се појављује код око 30% болесника са дијабетесом, а мајор депресија код 10% болесника (149).

Депресија се појављује и као фактор ризика за развој типа 2 дијабетеса и може убрзати настанак компликација изазваних овом болешћу (150).

Бројна истраживања су показала да дијабетес значајно утиче на квалитет живота болесника. Скорови на скалама квалитета живота постају нижи услед истовременог деловања основне болести и неког другог (соматског или психичког) обољења, насталог као њена компликација или пак као коморбидитет (151).

---

Многе студије указују на нижи квалитет живота и више симптома депресије код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 у односу на оне без дијабетеса. (152-155). У студији из 2012. анализиран је квалитет живота путем Европског теста за испитивање квалитета живота (eng.The European Quality of Life,EQ-5D) код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 од 2004. до 2009. године. У студију је био укључен 1741 испитаник са дијабетес мелитусом тип 2 и 4543 испитаника без дијабетеса. Европски тест за квалитет живота (eng.The European Quality of Life,EQ-5D) је рађен на почетку испитивања и након 5 година. У групи испитаника са дијабетес мелитусом тип 2 дошло је до значајнијег пада вредности EQ-5D теста ( $p=0,001$ ), при чему је већи пад резултата у подгрупи испитаника са дијабетес мелитусом и компликацијама ( $p<0,05$ ). Студија указује на јасан утицај дијабетес мелитуса тип 2 и компликација на смањење квалитета живота (156).

У нашем истраживању вредности Упитника о депресивности и квалитету живота (eng.The five –item WHO Well-Being Index, WHO-5) су се повећале у групи испитаника са примењеном физикалном терапијом (пре примене физикалне терапије је био  $12,13\pm 3,29$  а по завршетку треће серије физикалне терапије  $13,47\pm 3,1$ ). У групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином такође је повећана вредност упитника (пре примене алфалипоичне киселине је био  $12,17\pm 2,49$  а по завршетку треће серије терапије је био  $13,97\pm 2,37$ ). Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета ( $p<0,001$ ), при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Засебан утицај две врсте терапија није био статистички значајан ( $p>0,05$ ).

Резултати који су добијени у студији Кулцера (Kulzer) и сарадника о квалитету живота код испитаника са дијабетес мелитусом указују на смањене вредности упитника о депресивности и квалитету живота (The five –item WHO Well-Being Index). У студију је укључено 211 испитаника, од тога 81 (38,5%) са дијабетесном неуропатијом. Испитивање је показало да не постоји статистички значајна разлика у упитнику о депресивности (The five –item WHO Well-Being Index) код пацијената са дијабетес мелитусом у односу на пацијенте са дијабетес мелитусом и неуропатијом (157).

Студија која се бавила депресијом мереном путем Упитника о депресивности и квалитету живота (The five –item WHO Well-Being Index) код пацијената са

---

дијабетес мелитусом тип 1 и тип 2, је и студија из 2009. која је укључивала 2055 испитаника. Од укупног броја испитаника упитник је попунило 772 испитаника. Резултати показују да 33-36% испитаника са типом 1 дијабетеса и 37-43% испитаника са типом 2 дијабетеса је показало лоше психичко стање, при чему 11-16% од укупног броја свих испитаника са дијабетесом тип 1 и 18-25% са дијабетесом тип 2 имало скор који је индикативан за клиничку депресију (158).

У нашем истраживању при испитивању квалитета живота код испитаника путем Европског теста за испитивање квалитета живота, у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом дошло је до побољшања у болу/нелагодности (на почетку  $2,27 \pm 0,52$ , на крају испитивања  $1,70 \pm 0,53$ ), бризи/потешности ( $2,13 \pm 0,73$ , на крају  $1,57 \pm 0,57$ ) и EQ-VAS ( $36,57 \pm 7,73$ , на крају  $75,63 \pm 10,11$ ), док је и код групе Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином дошло до побољшања у истим сегментима теста (болу/нелагодности (на почетку  $2,30 \pm 0,53$ , на крају испитивања  $1,70 \pm 0,53$ ), бризи/потешности ( $2,13 \pm 0,73$ , на крају  $1,63 \pm 0,56$ ) и EQ-VAS ( $39,03 \pm 7,24$ , на крају  $72,53 \pm 9,70$ )).

Овакви резултати указују да је психолошки статус у корелацији са болом, последичним проблемима са покретљивошћу, као и ограничењима у самосталном функционисању. Резултати студије су показали да примена физикалне терапије и укључивање пацијента у рехабилитациони програм, као и примена алфалипоичне киселине повољно утичу на побољшање квалитета живота дијабетичара, што се манифестује порастом градуса квалитета живота мереним Европским тестом за квалитет живота (EQ-5D).

Овакви резултати слични са резултатима добијеним у студији из 2006. године која се бавила испитивањем квалитета живота пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 у Јапану. У испитивање је било укључено 220 пацијената са дијабетесом, старости  $63,3 \pm 10,3$  године, трајањем дијабетеса  $8,5 \pm 8,1$  година, вредностима HbA1c  $6,9 \pm 1,4\%$  и компликацијама дијабетеса: 42,7% неуропатија, 25,05 ретинопатија, 5,5% нефропатија, 8,65 васкуларне лезије на доњим екстремитетима и 51,8% макар једна од наведених компликација. Резултати су показали да је лошији квалитет живота (мерен Европским тестом за квалитет живота; EQ-5D) код пацијената са микроваскуларним компликацијама и то са покретљивошћу 21,2%; са бригом о себи

---

2,8%; проблеме у уобичајеним дневним активностима је имало 17,3%; бол 35,7% и анксиозно депресивно је било 19,7% испитаника (159).

Испитивање утицаја магнетног поља ниске фреквенције (100 mT, фреквенције 180-195 Hz) на квалитет живот (мерен Европским тестом за квалитет живота; EQ-5D упитник) и бол код пацијената са дијабетесном полинеуропатијом урадили су Вробел (Wrobel) и сарадници. У испитивање је укључен 61 пацијент са дијабетесном сензомоторном полинеуропатијом: код 32 испитаника ја примењено магнетно поље ниске фреквенције, а друга група од 29 испитаника је чинила контролну групу. Терапије су спровођене током 3 недеље, 20 минута дневно. ВАС скала је показала знатну редукцију бола (ВАС у првој групи са 73mm на 33mm; у другој групи са 69 mm на 41mm;  $p < 0,05$ ). Слична побољшања су забележена и у квалитету живота код испитаника (мерених Европским тестом за квалитет живота; EQ-5D), јасно је показано да редукција бола прати побољшање квалитета живота код испитаника са дијабетесном полинеуропатијом ( $p < 0,05$ ), као и статистички значајно смањење нивоа гликозираног хемоглобина ( $p < 0,01$ ). Код обе групе испитаника дошло је до побољшања квалитета живота мереног путем Европског теста за квалитет живота, а ово побољшање се највише приписује редукцији бола, без статистички значајне разлике између две групе испитаника (160).

Истраживања квалитета живота особа оболелих од ДМ су врло актуелна у свету ако се узме у обзир учешће ДМ у структури морбидитета и mortalитета и чињеница да се правовременом применом адекватног медикаментног и физикалног лечења постиже не само спречавање бројних компликација, већ и значајно побољшање квалитета живота. У досадашњим истраживањима је занемарљив број студија које су се свеобухватно директно бавиле мерењем квалитета живота особа оболелих од дисталне дијабетесне сензомоторне полинеуропатије (ДСПН). Посебан акценат треба ставити на чињеницу да ДСПН не доводи само до поремећаја у функционалном, него и у психолошком и емоционалном статусу болесника, чиме значајно смањује њихов квалитет живота. ДСПН је скоро увек удружена са променама расположења, а често и са анксиозним стањима и депресијом. Упитник EQ-5D даје довољно информација о квалитету живота болесника са ДСПН кроз процену бриге/потешности, односно анксиозности/депресивности (термини коришћени у оригиналном упитнику на енглеском језику) (161,162).

---

Најобјективнија неинвазивна метода за евалуацију ДСМП је електромиографија (ЕМГ), која је посебно значајна у откривању субклиничких знакова болести. Најранији електрофизиолошки знак је снижена амплитуда сензитивног неурограма, нарочито n.suralis-a, затим продужене дисталне сензитивне латенције. Код клинички евидентне неуропатије постоји успорена сензитивна и моторна брзина провођења, нарочито на ногама, где су најдужи периферни нерви. Степен успорења брзине провођења је сразмеран тежини основне болести (163).

Резултати нашег истраживања указују на повећање брзине провођења кроз n.peroneus (на почетку  $40,71 \pm 3,34 \text{ m/s}$ , на крају  $41,67 \pm 3,71 \text{ m/s}$ ) у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом, док је у групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином такође дошло до повећања брзине провођења кроз n.peroneus ( $39,45 \pm 4,56 \text{ m/s}$ , на  $41,11 \pm 4,69 \text{ m/s}$ ). Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета ( $p < 0,0001$ ), при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Засебан утицај две врсте терапија није био статистички значајан ( $p > 0,05$ ).

Након спроведене физикалне терапије у групи А испитаника са примењеном физикалном терапијом дошло је до статистички значајног повећања брзина провођења кроз n.suralis (на почетку  $29,86 \pm 20,81 \text{ m/s}$ , на крају је износила  $37,44 \pm 26,21 \text{ m/s}$ ). У групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином вредност брзине провођења кроз n.suralis се такође статистички значајно повећала (на почетку испитивања је износила  $32,43 \pm 21,70 \text{ m/s}$  на крају  $33,16 \pm 25,82 \text{ m/s}$ ). Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета ( $p < 0,05$ ) при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Засебан утицај две врсте терапија није био статистички значајан ( $p > 0,05$ ).

Резултати нашег испитивања указују да је примењена физикална терапије утицала на смањење дисталне латенције n.peroneus-a (износила  $3,92 \pm 1,03 \text{ ms}$ , на крају  $3,42 \pm 0,97 \text{ ms}$ ) и на повећање амплитуде акционог потенцијала n.peroneus-a (на почетку је износила  $3,86 \pm 2,07 \text{ ms}$ , на крају  $4,49 \pm 2,40 \text{ ms}$ ). Након спроведене све три серије терапије алфалипоичном киселином смањена је дистална латенција n.suralis-a (на почетку је износила  $4,23 \pm 1,18 \text{ ms}$ , на крају  $3,82 \pm 1,03 \text{ ms}$ ) и повећана амплитуда акционог потенцијала n.suralis-a (на почетку је износила  $3,31 \pm 2,02 \text{ mV}$ , на крају испитивања  $3,60 \pm 1,99 \text{ mV}$ ). Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска

---

модалитета ( $p < 0,001$ ) на дисталну латенцију *n.peroneus*, при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Засебан утицај две врсте терапија није био статистички значајан ( $p > 0,05$ ). Утврђен је статистички значајан утицај оба терапијска модалитета ( $p < 0,05$ ) на амплитуду акционог потенцијала, при чему је у обе групе дошло до побољшања резултата. Засебан утицај две врсте терапија није био значајан ( $p > 0,05$ ).

Слични резултати добијени су и у студији Босија (Bosi) и сарадника у којој је праћен ефекат високофреквентног електромагнетног поља на електронеурографске параметре (брзину провођења кроз *n.peroneus* и *n.suralis*). У студију је био укључен 31 испитаник са дијабетесном неуропатијом и смањеном брзином провођења ( $< 40 \text{ m/s}$ ) који су подељени у две групе: прву која је примила терапију високофреквентно магнетно поље и другу групу испитаника која је примала плацебо терапију. Сви испитаници су имали две серије по десет терапија. Бол је мерен путем ВАС скале бола (визуелно аналогне скале). На крају испитивања дошло је до повећања брзине провођења кроз *n.peroneus* у групи пацијената која је имала магнетотерапију (почетку  $35,7 \pm 1,3 \text{ m/s}$ , након три недеље терапије  $40,5 \pm 1,8 \text{ m/s}$ ;  $p < 0,01$ ) као и брзина провођења кроз *n.suralis* (на почетку је била  $30,4 \pm 2,9 \text{ m/s}$ , након три недеље терапије  $33,0 \pm 2,3 \text{ m/s}$ ;  $p < 0,01$ ). У контролној групи није дошло до повећања брзине провођења кроз испитиване нерве (на почетку брзина провођења кроз *n.peroneus*  $37,2 \pm 1,2 \text{ m/s}$ ; на крају  $37,4 \pm 1,4 \text{ m/s}$ ; на почетку брзина провођења кроз *n.suralis*  $31,9 \pm 2,1 \text{ m/s}$ , на крају  $30,2 \pm 2,7 \text{ m/s}$ ) (127).

Примена нискофреквентног електромагнетног поља (фреквенције 600-800 Hz, 30 минута, 12 дана) у терапији дијабетесне полинеуропатије показала је значајан ефекат на брзину провођења кроз *n.peroneus* и на редукцију бола у студији Грака (V.Graak) и сарадници. У студију је било укључено 30 пацијената са дијабетесном полинеуропатијом, подељено у три групе. Прва и друга група пацијената је третирана електромагнетотерапијом, прва група фреквенцијом од 600 Hz, друга 800 Hz (30 минута дневно, 12 дана), трећа група је била без магнетотерапије (контролна група). Резултати на крају испитивања указују на статистички значајно смањење дисталне латенције *n.peroneus*-а десно и лево у првој групи испитаника (десно  $6,13 \pm 3,18 \text{ ms}$ , на крају  $3,88 \pm 0,97 \text{ ms}$ ;  $p < 0,05$ , лево  $4,71 \pm 0,99 \text{ ms}$ , на крају  $3,44 \pm 0,98 \text{ ms}$ ;  $p < 0,05$ ), док је у другој групи испитаника дошло до значајног смањења дисталне

---

латенције код десног n.peroneus-a ( $5,59 \pm 0,96$  ms, на крају  $4,55 \pm 0,78$  ms;  $p < 0,05$ ). До статистички значајног повећања брзине провођења кроз n.peroneus дошло је у првој групи испитаника (десни n.peroneus  $36,23 \pm 2,09$  m/s на  $39,44 \pm 2,83$  m/s на крају;  $p < 0,05$ ; леви n.peroneus  $36,27 \pm 2,68$  m/s, на  $38,92 \pm 2,91$  m/s;  $p < 0,05$ ) и у другој групи испитаника (десни n.peroneus  $38,80 \pm 6,33$  m/s на  $41,38 \pm 5,44$  m/s на крају;  $p < 0,05$ ; леви n.peroneus  $37,58 \pm 6,15$  m/s, на  $40,98 \pm 6,63$  m/s;  $p < 0,05$ ). У трећој контролној групи није дошло до значајне промене брзине провођења и дисталне латенције n.peroneus-a. Ни у једној групи испитаника није дошло до значајне промене амплитуде акционог потенцијала n.peroneus-a. Резултати VAS скале указују на знатну редукцију бола у све три групе испитаника, при чему је најбољи резултат у првој групи у којој је бол редукован за 66,6% (VAS на почетку 8,4; на крају 2,8), у другој групи бол је редукован за 63,25% (VAS на почетку 7,9; на крају 2,9), док је у трећој групи била најмања редукција бола 22,5% (VAS на почетку 8,0; на крају 6,2) (95).

Наши резултати нису сагласни са резултатима студије која је испитивала ефекат алфалипоичне киселине у лечењу дисталне симетричне сензомоторне полинеуропатије. Спроведена је рандомизирана, двострукослепа, мултицентрична студија, у трајању од 4 године. У студију је било укључено 460 дијабетичара са дисталном сензомоторном полинеуропатијом (прва група од 233 испитаника који су узимали свакодневно орално 600 mg алфалипоичне киселине и друга група од 227 испитаника која је примала плацебо током четири године). Након завршеног испитивања није дошло до статистички значајног ( $p = 0,105$ ) побољшања електронеурографских параметара (брзине провођења кроз n.peroneus и дисталне латенције n.suralis-a) (125).

Кинезитерапија користи покрет као основно средство у оздрављењу или побољшању нарушеног здравља. Значајан ефекат постиже у отклањању нарушених телесних стања и превенцији компликација које се јављају на бази инактивитета (170).

Значај примењене кинезитерапије код пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом се састоји у снижењу шећера у крви, смањењу инсулинске резистенције, повећању броја рецептора за инсулин, редукцији телесне тежине и повећању квалитета живота (165). Током вежбања долази до вазодилатације крвних судова у мишићима. Локални крвоток може да се повећа за 10



---

до 20 пута, у циљу обезбеђења мишића кисеоником и другим хранљивим материјама, као и у циљу елиминације распадних продуката и елиминације медијатора запаљења, чиме се постиже и аналгетски ефекат (166).

Утицај кинезитерапије на промену електродијагностичких параметара (брзину, амплитуду и латенцу) објашњава се васкуларним и метаболичким променама које се дешавају током вежбања. Хумане и експерименталне студије наводе на закључак да краткотрајно вежбање стимулише ендотелијум-зависну вазодилатацију. Високи васкуларни ендотелијум-зависни фактор (higher vascular endothelial growth factor – VEGF) долази до изражаја током краткотрајног вежбања и претпоставља се да игра улогу у повећању ендонеуралног крвног протока (167).

Познат је и ефекат вежбања на поновљене епизоде хиперемije. Подигнут ниво крвног протока током вежбања повећава дуже време вазодилатацију, повећавајући васкуларну експресију нитро оксид синтетазе и промену ослобађања нитратног оксида (168-171). Повећање нивоа нитро оксид синтетазе или искористљивости може бити корисна превенција у променама полиолског пута у дијабетесу (172).

Студија Фишера (Fisher) и сарадника је укључила 5 испитаника са дијабетесном сензомоторном, предоминантно сензорном полинеуропатијом. Након осмонедељног надгледаног програма кинезитерапије (40-75% максималне потрошње кисеоника), настављен је кинезитерапијски програм још 16 недеља. Урађено је елекромионеурографско испитивање после 24 недеље кинезитерапије које је указало на статистички значајно побољшање свих параметара (брзине провођења, амплитуда). Ова студија је потврдила хипотезу да се кинезитерапијски програм може безбедно изводити код пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом, као и да је исхемија значајан фактор у патогенези неуропатија код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 (173).

Вежбањем долази до промена у функцији нерава побољшањем Na/K АТР-азне активности. Током тренинга бележи се пораст концентрације Na/K АТР-азе у мишићним ћелијама миша (174). Значај кинезитерапије се састоји у снижењу шећера у крви, смањењу инсулинске резистенције, повећању броја рецептора за инсулин, редукацији телесне тежине и повећању квалитета живота (171).

---

Резултати нашег испитивања електромионеурографских параметара су сагласни са резултатима добијеним у студији коју су спровели Балдучи (Balducci) и сарадници у коју је било укључено 78 испитаника са дијабетесом, подељених у две групе. Прву групу је чинио 31 испитаник: 15 жена и 16 мушкараца, старости  $49 \pm 15,5$  година, ВМИ  $27,9 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ , обим струка  $87,4 \pm 13,2 \text{ cm}$  који су били укључени у кинезитерапијски програм који је подразумевао ход по тренмил траци (сат времена, четири пута недељно, са 50% до 80% максималне срчане фреквенције). Другу групу (контролну) чинило је 47 испитаника: 24 жене и 23 мушкарца, старости  $52,9 \pm 13,4$  године, ВМИ  $30,9 \pm 8,4 \text{ kg/m}^2$ , обим струка  $98,0 \pm 11,8 \text{ cm}$ . У првој групи било је 10 пушача (35%), а у контролној групи 12 (26%). Вредности HbA1c су у првој групи на почетку били  $7,95 \pm 1,6\%$ , на крају  $7,3 \pm 4,5\%$ , а холестерола  $205 \pm 43 \text{ mg/dl}$ , на крају  $186 \pm 44 \text{ mg/dl}$ . Вредности HbA1c су у првој групи на почетку били  $8,26 \pm 1,2\%$ , на крају  $7,84 \pm 1,1\%$ , а холестерола  $201 \pm 37 \text{ mg/dl}$ , на крају  $188 \pm 44 \text{ mg/dl}$  (165).

Спроведена је четворогодишња проспективна, рандомизирана студија током које је испитиван ефекат кинезитерапије на брзину провођења, латенцију и амплитуду на нервима доњих екстремитетима. Након четири године у групи пацијената са кинезитерапијом дошло је до значајног убрзања брзине провођења *n.peroneus* ( $48,3 \pm 2,48 \text{ m/s}$ , након 4 године  $48,8 \pm 2,24 \text{ m/s}$ ;  $p < 0,05$ ), док није дошло до убрзања провођења *n.suralis* ( $47,1 \pm 4,01 \text{ m/s}$ , након 4 године  $47,5 \pm 3,18 \text{ m/s}$ ,  $p > 0,05$ ), али је у у контролној групи дошло до статистички значајног смањења брзине провођења кроз *n.suralis* ( $47,0 \pm 3,5 \text{ m/s}$ , након 4 године  $44,3 \pm 7,84 \text{ m/s}$ ;  $p < 0,05$ ). Није дошло до значајне промене ВМИ (у првој групи је са  $27,9 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ , на  $27,5 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$ ; у контролној групи  $27,2 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$ , на крају  $27,3 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$ ), обим струка се смањило у групи испитаника који су имали кинезитерапију, а повећао у контролној групи (у првој групи на почетку  $98,0 \pm 11,8 \text{ cm}$ , на крају  $92,3 \pm 13,1 \text{ cm}$ ; у контролној групи  $87,4 \pm 13,2 \text{ cm}$ , на крају  $91,2 \pm 10,5 \text{ cm}$ ). Показана је статистички значајна разлика у брзини провођења кроз *n.peroneus* и *n.suralis* обострано између прве групе испитаника са примењеном кинезитерапијом и контролне групе ( $p < 0,001$ ), брзина провођења кроз *n.peroneus* је значајно повећана у првој групи испитаника ( $p < 0,05$ ), а значајно смањена у контролној групи ( $p < 0,05$ ). Брзина провођења кроз *n.suralis* није статистички значајно повећан у првој групи испитаника, али је у контролној групи дошло до значајног смањења брзине провођења ( $p < 0,05$ ) (165).

---

Дистална симетрична полинеуропатија, као компликација дијабетеса, представља главни узрок настанка плантарних улцерација и захвата и сензорне и моторне делове периферног нервног система (175,176). Иако су сензорна и аутономна неуропатија испитиване преко тестова за испитивање површног, дубоког, вибраторног сензибилитета и тестова за испитивање аутономних функција, веома мали број студија је био спроведен за испитивање моторне неуропатије (177-181). Моторна неуропатија доводи до слабости мишића стопала, што даље води у поремећај баланса између флектора и екстензора прстију стопала. Атрофија малих мишића је одговорна за настанак метатарсофалангеалне флексије, која доводи до настанка деформитета стопала (чекићаст прст, канджаст прст, проминенција главице метатарзалне кости).

Структурни деформитети су места абнормално великог притиска, и тај стални притисак може да резултира оштећењем ткива. У одсуству протективног сензибилитета на тим местима су често настају улцерације (182). Деформитети стопала настали услед атрофије мишића могу да проузрокују прераспodelу притиска на стопалима, стварајући тако предиспозицију за настанак улцерација, што је потврђено у више студија (183-185) о настанку улцерација на местима максималног притиска. Смањење или губитак сензибилитета је добро описан у литератури, али промене у снази мишића код дијабетесне неуропатије доста ретко.

Занимљиви је да више од 40% пацијената са дијабетесом има смањену снагу мишића (186). Више студија је указало на значај смањене мишићне снаге тестиране путем мануелног мишићног теста као независан фактор ризика за настанак улцерација на стопалима (187-189).

Наше истраживање је указало на статистички значајно повећање мишићне снаге *m.quadriceps femoris-a* ( $p=0,033$ ), *m.tibialis anterior-a* ( $p<0.001$ ) и *m.peronei* ( $p<0,001$ ) мерено путем мануелног мишићног теста на крају испитивања (код осталих мишића није забележена статистички значајна промена мишићне снаге) код групе А испитаника са примењеном физикалном терапијом, док је у групи Б испитаника са примењеном алфалипоичном киселином дошло до значајног повећања снаге мишића *m. peronei* након шест месеци ( $p=0,034$ ).

---

Снага мишића представља способност мишића да изазове активан покрет против отпора испитивача (190,191). У студији која се бавила испитивањем снаге мишића код пацијената са дијабетесом (187) скорирање је извршено тако што је оцену 0 добио мишић са нормалном мишићном снагом, 1 за средње изражену слабост, 2 за јако изражену слабост и 3 за тотални губитак мишићне снаге. У студију је било укључено 10 испитаника који су чинили контролну групу (без дијабетеса), другу групу је чинило 10 испитаника са дијабетесом, трећу групу 15 испитаника са дијабетесном неуропатијом и четврту групу 11 испитаника са дијабетесом и постојањем улцерација (анамнестички). Циљ студије је да испита снагу мишића, деформитете стопала и сензорну неуропатију, као и повезаност између брзине провођења кроз *p. peroneus* и *p. tibialis*, снаге мишића и деформитета стопала. На крају испитивања нађено је да постоји статистички значајно мања снага мишића у групи испитаника са дијабетесном неуропатијом (трећа група) и у групи испитаника са дијабетесом и улцерација (четврта група) у односу на прву и другу групу испитаника ( $p < 0,001$ ). Најзначајнији закључак студије је јасна повезаност између брзине провођења кроз *p. peroneus* и *p. tibialis*, снаге мишића и деформитета стопала (мања снага мишића, спорија брзина провођења у групи испитаника са дијабетесном неуропатијом и улцерација,  $p < 0,001$ ).

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу приказаних резултата могу се извести следећи закључци:

1. Испитиване групе пацијената нису се статистички значајно разликовале у односу на испитиване демографске, антрополошке и биохемијске параметре. Током истраживања није дошло до статистички значајне промене ВМІ и обима струка ни у једној групи испитаника. На крају испитивања у обе терапијске групе регистровано је статистички значајано смањење вредности гликемије наштину, а у групи Б пацијената (лечених алфалипоичном киселином) дошло је и до статистички значајног смањења вредности укупног холестерола и НbA1c. Није регистрована статистички значајна разлика у односу на вредности: триглицерида, HDL холестерола, LDL холестерола, AST, ALT, урее, кретинина.

2. Оба терапијска модалитета испољила су статистички значајан ефекат како на редукцију бола, тако и на побољшање квалитета живота пацијената оболелих од дисталне сензомоторне дијабетесне полинеуропатије. Међутим, пацијенти из Групе А (лечени физикалном терапијом) су имали израженији ефекат у односу на Групу Б (пацијенти лечени алфалипоичном киселином) у редукцији бола мереног ВАС скалом и Kumar-Marschall скалом. Прецизније речено:

- ВАС скала бола је указала на статистички значајну редукцију бола код обе групе пацијената при чему је физикална терапија показала статистички значајнији ефекат;
- Mc-Gill скала бола је указала на статистички значајну редукцију бола код обе групе пацијента;

- 
- Kumar-Marschall скала је указала на статистички значајну редукцију бола код обе групе пацијената, при чему је физикална терапија довела до статистички значајније редукције бола.;
  - Европски тест за квалитет живота (EQ-5D) је указао на статистички значајно побољшање код обе групе испитаника (у болу/негагодности, бризи/потштености, EQ/VAS);
  - Упитник о депресивности и квалитету живота (WHO-5D) је указао на статистички значајан ефекат код обе групе пацијената.

**3. Оба терапијска модалитета испољила су статистички значајан ефекат на елетромионеурографске параметре (брзина провођења, латенција и амплитуде акционог потенцијала сензитивних и моторних нерава доњих екстремитета). Међутим, није регистрована статистички значајна разлика између ова два терапијска модалитета. Прецизније речено:**

- утврђен је статистички значајан ефекат обе врсте примењене терапије код пацијената са дијабетесном полинеуропатијом на брзину провођења кроз n. peroneus, n.tibialis и n.suralis на крају испитивања без статистички значајне разлике између група.
- утврђен је статистички значајан ефекат обе врсте примењене терапије код пацијената са дијабетесном полинеуропатијом на повећање амплитуде акционог потенцијала n. peroneus-a на крају испитивања без статистички значајне разлике између група.
- утврђен је статистички значајан ефекат обе врсте примењених терапија код пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом на смањење латенције n. peroneus-a и n.suralis-a на крају испитивања без статистички значајне разлике између група.

---

**4. Оба терапијска модалитета испољила су статистички значајан ефекат на побољшања функционалног статуса (снаге мускулатуре доњих екстремитета) *m.quadriceps femoris-a*, *m.tibialis anterior-a* и *m.peronei*. Међутим, пацијенти из Групе А (лечени физикалном терапијом) су имали израженији ефекат у односу на Групу Б (пацијенти лечени алфалипоичном киселином). Прецизније речено:**

- У Групи А (физикална терапија) утврђено је статистички значајно повећање мишићне снаге *m.quadriceps femoris-a*, *m.tibialis anterior-a* и *m.peronei*, док није регистрована промена везано за *m.iliopsoas*, *m.gluteus max.*, *m.gluteus min et medius*, *m.tensor fascie latae*, *m.rotatores ext.*, *m.sartorius*, *m.biceps femoris*, *m.semimembranosus et semitendinosus*, *m.soleus*, *m.tibialis posterior*.
- У Групи Б (алфалипочна киселина) утврђено је статистички значајно повећање мишићне снаге *m.peronei*, док није регистрована промена везано за *m.iliopsoas*, *m.gluteus max.*, *m.gluteus min et medius*, *m.tensor fascie latae*, *m.rotatores ext.*, *m.sartorius*, *m.biceps femoris*, *m.quadriceps femoris*, *m.semimembranosus et semitendinosus*, *m.soleus*, *m.tibialis anterior*, *m.tibialis posterior*.

Укупан закључак који је настао као резултат овог истраживања указује на то да у лечењу дисталне симетричне дијабетесне полинеуропатије оба испитивана терапијска модалитета (физикална терапија и примена алфалипочне киселине) имају користан ефекат у смислу редукције бола, побољшања квалитета живота, побољшања електромиографског налаза периферних нерава и побољшања мишићне снаге мускулатуре доњих екстремитета. Терапија комбинованим физикалним процедурама има изразитији ефекат на редуцију бола и повећање мишићне снаге, док је примена алфалипоичне киселине имала додатни користан ефекат на биохемијске параметре гликорегулације и липорегулације.

## 7. ЛІТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association. American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988; 11: 592–597.
2. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1458–1486.
3. Consensus statement. 1988. Report and recommendations of the San Antonio conferences on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 11:592-597.
4. Barrett AM, Lucero MA, Le T, Robinson RL, Dworkin RH, Chappell AS. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review. *Pain Med* 2007; 8(Suppl. 2): S50–S62.
5. Tesfaye S., Kempler P. Painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2005;48:805-807.
6. Quattrini C, Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003; 19:S2-S8.
7. Luscombe FA. Health-related quality of life measurement in type 2 diabetes. *Value Health* 2000; 3(Suppl 1):15–28.
8. Grandy S, Chapman RH, Fox KM, for the Shield Study Group: Quality of life and depression of people living with type 2 diabetes mellitus and those at low and high risk for type 2 diabetes: findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (Shield). *Int J Clin Pract* 2008; 62:562–568.
9. Watkins K, Connell CM. Measurement of health-related QOL in diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2004; 22:1109–1126.
10. Anderson RM, Fitzgerald JT, Wisdom K, Davis WK, Hiss RG. A comparison of global versus disease-specific quality-of-life measures in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20:299–305.
11. Susan Grandy, Kathleen M Fox. Change in health status (EQ-5D) over 5 years among individuals with and without type 2 diabetes mellitus in the Shield longitudinal study. *Health and Quality of Life Outcomes* 2012; 10:99.
12. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1988; 11:592–597.
13. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D, American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:956–962.



- 
14. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005;64:199–207.
  15. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93.
  16. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ, O'Brien PC, Russell JW. Diabetic Polyneuropathies: Update on Research Definition, Diagnostic Criteria and Estimation of Severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27: 620–628.
  17. Mršulja B. Kostić V. Neurohemija u neurološkim bolestima, Beograd: Medicinska knjiga.1994.
  18. Bosch EP, Mitsumoto H. Disorders of peripheral nerves. *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991:1720–6.
  19. Vinik A. Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *Clinics in Geriatric Medicine* 1999; 15(2):293-319.
  20. Jovanović M, Metiljević S. Šećerna bolest. Kragujevac 1998.
  21. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 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;329:977-986.
  22. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996;39(11):1377-84.
  23. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *New Engl J Med* 2005; 352: 341–350.
  24. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008; 31: 464–469.
  25. Vincent AM, Hayes JM, McLean LL, et al. Dyslipidemia induced neuropathy in mice: the role of oxLDL/LOX-1. *Diabetes* 2009; 58: 2376–2385.
  26. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, et al. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 2009; 58: 1634–1640.
  27. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabete Metab*.1977;3:173-182, 245-256.

- 
28. Macrae, W.A. Epidemiology of pain. In: holdcroft,a. Et Jaggar S. (eds) Core Topics in Pain. Cambridge: Cambridge University Press.pp.2005; 99-102.
  29. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.*1995;333:89–94.
  30. Picon AP, Ortega NRS, Watari R, Sartor C, Sacco ICN. Classification of the severity of diabetic neuropathy: a new approach taking uncertainties into account using fuzzy logic. *Clinics.* 2012;67(2):151-156.
  31. Shaw J.E., P.Z. Zimmet, F.A. Gries et D.Ziegler. Epidemiology of diabetic neuropathy. In *Textbook of Diabetic Neuropathy.* 2003; 64-82.
  32. Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic Neuropathy and Oxidative Stress:Therapeutic Perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.*2013; vol 2013:1-15.
  33. Sorensen L., Molyneaux L., Yuc DK. Insensate versus painful diabetic neuropathy: effects of height, gender, ethnicity and glicemic control. *Diabets Res Clin Prac.* 2002;57:45-51.
  34. Reiber GE. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabetic Med.*1996; 13(suppl):S6-S11.
  35. Resnick HE, Valsania p, Phillips CI. Diabetes mellitus and nontraumatic lower extremity amputation in Black and White Americans:The national Health and Nutrition Examination survey Epidemiologie Folow-up Study, 1971-1992. *Arch Intern Med* 199; 8(159):247-5.
  36. Qari FA, Akbar D. Diabetic foot: presentation and treatment. *Saudi Med J.* 2000; 21:443-6.
  37. Collins TC, Johnson M,HendersonW, Khuri SF, Daley J. Lower exremity nontraumatic amputation among veterans with peripheral arterial disease: is race an independent factor? *Med Care* 2002; 40(1 suppl):1106-16.
  38. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, et al.Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 2009; 58:1634.
  39. Morbach S, Lutale JK, Viswanathan V, Mollenberg J, Oshs HR, Rajasheker S, et al. Regional differences in risk factors and clinical presentation of diabetic foot lesion. *Diabetes Med.*2004; 21:91-5.
  40. Ziegler D. Treatment of Diabetic Polyneuropathy. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*2006; 1084:250-266.
  41. Aring AM, Jones DE, Falko JM. Evaluation and Prevention of Diabetic Neuropathy. *Am.Fam. Physician* 2005; 71:2123-8, 2129-30.

- 
42. Morbach S, Lutale JK, Viswanthan V, Mollenberg J, Ochs HR, Rajashekar S, et al. Regional differences in risk factors and clinical presentation of diabetic foot lesion. *Diabetic Med* 2004;21:91-5.
  43. Kiziltan ME, Gunduz A, et al. Peripheral neuropathy in patients with diabetic foot ulcers: Clinical and nerve conduction study. *Journal of the Neurological Sciences* 2007; 258: 75-79.
  44. Said G. Diabetic neuropathy-a review. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2007. Vol.3, no 6: 331-340.
  45. Dobretsov M, Romanovsky D, Stimers J. Early diabetic neuropathy: Triggers and mechanisms. *World J Gastroentology* 2007. January 14; 13(2):175-191.
  46. Tavakoli M et al. Pathophysiology Treatment of Pain Diabetic Neuropathy. *Current Pain and Headache Reports*. 2008;12:192-197.
  47. Zochodne DW: Diabetic polyneuropathy: an update. *Curr Opin Neurol* 2008; 21:527–533.
  48. Vevesa, Backonja M, et al. Painful diabetic Neuropathy: Epidemiology, Natural History, Early Diagnosis, and Treatment Options. *American Academy of Pain Medicine*.2007; 2: 1-15.
  49. Callaghan BC, Little AA, Felman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6: CD007543.
  50. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the Accord randomised trial. *Lancet* 2010; 376-419.
  51. G. Negi, A. Kumar, R. P. Joshi, P. K. Ruby, and S. S. Sharma. Oxidative stress and diabetic neuropathy: current status of antioxidants. *Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology*. 2011; 2 (6) :71–78.
  52. Feldman E, Vinsent A. The prevalence and multifactorial pathogenesis of diabetes peripheral neuropathy. *Adv Stud Med*. 2004;4(8A): S642-S649.
  53. Болести нервног система, Б.Радојичић, 1996; 739.
  54. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse DIABETES MELLITUS, министарство здравља, Србија, 2012.
  55. Hanan Khalil. Painful diabetic neuropathy management. *Int J Evid Based Healthc* 2013; 11:77-79.

- 
56. J. Shakher and M. J. Stevens. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes, Metabolic Synrome and Obesity*. 2011; 4: 289–305.
  57. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;122:561–8.
  58. Amthor KF, Dahl-Jorgensen K, Berg TJ, et al. The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients: The Oslo Study. *Diabetologia* 1994;37:579–84.
  59. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
  60. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70:1630–1635.
  61. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285–2293.
  62. Dijabetesna polineuropatija prof. dr Dragana Lavrnić, Institut za neurologiju KCS 2012.
  63. Poh ZX, Goh KP. A current update on the use of alpha lipoic acid in the management of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine, Metabolic and Immune disorders – Drug Targets* 2009; 9 (4): 392-8.
  64. Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy. *Rev Diab Stud* 2009; 6 (4): 230-6.
  65. D. Ziegler, M. Hanefeld, K.J. Ruhnau et al, “Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with antioxidant alpha lipoic acid“, *Diabetologija*. 1995; 38:12,1425-1433.
  66. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ. Treatment of Symptomatic Diabetic Polyneuropathy With the Antioxidant a-Lipoic Acid A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care* 1999;22:8.
  67. Ametov A, Barinov A, Dyck P, Hermann R. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With-Lipoic Acid The SYDNEY Trial. *Diabetes Care* 2003; 26:3.
  68. D. Ziegler, A. Ametov et al. Oral treatment with alphas lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*, 2006, 29:11.

- 
69. Gore M, Dukes E, Rowbotham DJ, Tai KS, Leslie D. Clinical characteristics and pain management among patients with painful peripheral neuropathic disorders in general practice settings. *Eur J Pain* 2007;11:652–64.
  70. John Wiley and Sons. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:629–638.
  71. Stevens MJ, Li F, Drel VR, et al. Nicotinamide reverses neurological and neurovascular deficits in streptozotocin-diabetic rats. *J Pharm Exp Ther*. 2007;320:458–464.
  72. Finnerup NB, Otto M, Mcquay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. A. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005; 118:289-305.
  73. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, et al. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:234–241.
  74. Sindrup S, Gram L, Brosen K. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain*. 1990;42:135–144.
  75. Tesfaye S, Selvarajah D. Recent advances in the pharmacological management of painful diabetic neuropathy. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2009;9:283–287.
  76. Raskin J, Wang F, Pritchett YL, Goldstein DJ. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. *Pain Med*. 2006;7:373–385.
  77. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116:109–118.
  78. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6:346–356.
  79. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67:1411–1420.
  80. Hardy T, Sachson R, Shen S, et al. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care*. 2007;30:21–26.
  81. Vinik A. Advances in diabetes for the millennium: new treatments for diabetic neuropathies. *Med Gen Med*. 2004;6(3 Suppl):13.
  82. Vinik A. Use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4936–4945.

- 
83. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280:1831.
  84. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care*. 2008;31:1448–1454.
  85. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin: in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Drugs*. 2004;64:2813–2820.
  86. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA*. 2004;291:605–614.
  87. Aaron I, Vinik Carolina M, Casellini. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2013:6.
  88. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2000;14:65–70.
  89. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1997;48:1212–1218.
  90. Sang CN. NMDA-receptor antagonists in neuropathic pain: experimental methods to clinical trials. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19:S21–S25.
  91. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1998;50:1842–1846.
  92. Михајловић В. Физикална терапија. Ријека Црнојевића-Ободско слово, Београд, 2002.
  93. Richard M. Dubinsky, FAAN, Janis Miyasaki. Assessment: Efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review). *Neurology* 2010; 74:173-173.
  94. Јевтић М. Физикална медицина и рехабилитација. Медицински факултет, Крагујевац 1999.
  95. Караиковић Е, Караиковић Е. Кинезитерапија. „Светлост“, Завод за удџбнике и наставна средства, Сарајево, 1986.
  96. Милојевић М. Кинезитерапија мишићноскелетних дисфункција, 2009.

- 
97. Николић С.Процена снаге мишића –рука.2001.
  98. Kumar D, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care* 1997; 20: 1702-5.
  99. Dworkin R, Turk D, Revicki D, Harding G, Coyne K, Peirce-Sandner S, Bhagwat D, Everton D, Burke L, Cowan P, Farrar J, Hertz S, Max M, Rappaport B and Melzack R: Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). *Pain* 2009; 144: 35-42.
  100. Gould D, Kelly D, Goldstone L. and Gammon J: Examining the validity of pressure ulcer risk assessment scales: developing and using illustrated patient simulations to collect the data INFORMATION POINT: Visual Analogue Scale. *J Clin Nurs* 2001; 10: 697–706.
  101. Bonsignore M, Barkow K, Jessen F, Heun R: Validity of the five-item WHO Well-Being Index (WHO-5) in an elderly population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251: 1127–31.
  102. The EuroQol Group.EuroQoL:a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199-208.
  103. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H: Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol and Neurosurg* 2006; 5(108): 477-81.
  104. Николић Д.Основи опште кинезиологије,Виша Медицинска школа, Туприја,1999.
  105. Јевтић М. Биомеханика локомоторног система. Медицински факултет, Крагујевац 2004.
  106. Dupont WD, Plummer WD: 'Power and Sample Size Calculations for Studies Involving Linear Regression', *Controlled Clinical Trials* 1998; 19:589-601.
  107. Erich L. Lehmann Nonparametrics: Statistical Methods Based on Ranks, Revised Pearson Education, 1998.
  108. International Diabetes Foundation. *Diabetes:A global Treat*. Brussels, Belgium:International Diabetes Foundation, 2006,p.1-15.
  109. Gordois A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The health care cost of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care* 2003;26:1790-1795.
  110. Gérard Said:Diabetic neuropathy-a review.*Nature C.Prac Neurology* 2007;3:6.

- 
111. De Freitas MRG et al. Diabetic neuropathy.I—epidemiology, classification, clinical and electrophysiological aspects. A study of 210 cases[Portuguese].*Rev Brasileira Neurol* 1992; 28:69-73.
  112. Said G. Progressive centripetal degeneration in polyneuropathies [French].*Rev Neurol* 1981; 137:573-588.
  113. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community:a controlled comparasion of people with and without diabetes. *Diabetes Med* 2004;21:976-982.
  114. R E. Pecoraro, G E. Reiber, E M. Burgess, MD. Pathways to Diabetic Limb Amputation Basis for Prevention..*Diabetes Care* 1990;13:513-21.
  115. Bosi E, Bax G, Scionti L, Spallone V, Tesfaye s, Valensi P, Zigler D: Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation (FREMS) as a treatment for symptomatic diabetic neuropathy: results from a double-blind, randomised, multicentre, long-term, placebo-controlled clinical trial. *Diabetologia* 2013; 56: 467-475.
  116. Kavak S, Tulgar M, Anlar o: Effect of TENS on motor and sensorial nerves for diabetic polyneuropathy patients by use of electromiography. *CellMand free rad.reseaech*.2010; 2 :3.
  117. Packer L, Kreamer K, Rimbach G: molecular aspect of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition* Oct.2001;17(10):888-95.
  118. Petrov-Kiurski M, Kormanjoš-Senti R: Efekat primene alfalipoiniske kiseline i B vitamina na simptome dijabetesne senzomotorne polineuropatije. *Opšta medicina* 2011;17(1-2);49-55.
  119. Y.L.Woo, P. Orestes, J.Latham et al.Molecular mechanisms of lipoic acid modulatio of T-type calcium channels in pair pathway. *Journal of Neuroscience*,2009;vol 29: no.30,pp 9500-9509.
  120. Mijnhout G, Kollen B.J, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJG: alpa lipoic acid for symptomatic periferal neuropathy in patients with diabetes:a meta-analysis of randomized controlled trials. *IJ of endokrinology*, volume 2012.
  121. Barclay L, et al. Alpha-Lipoic Acid Helpful in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2003; 26:770-776.
  122. Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Radic Biol Med*. 1997; 22 (1-2): 359-78.
  123. Packer, L., Kraemer, K., Rimbach, G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications.*Nutrition*, 2001;17(10): 888-895.



- 
124. Hajdu, L., Naumović, N., Lalić, I., Todorovski, Z., Kević, S. Neuroprotektivni efekti alfa lipoične kiseline u terapiji dijabetesnih polineuropatija. *Medicina danas*, 2005; 4 (1-2): 159-163.
  125. Ziegler d, Boulton A, et al. Efficacy and Safety of Antioxidant Treatment With a-Lipoic Acid Over 4 Years in Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care*, 2011, septembar, volume 34.
  126. Liu F, Zhang Y, Yang M, Liu B, Shen YD, Jia WP, Xiang KS. Curative effect of alpha-lipoic acid on peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a clinical study. *Zhonghua Yi Xue Zhi* 2007; 16:87(38): 2706-9.
  127. Bosi E, Conti M, Vermigli C, Cazzetta G, Peretti E, Cordoni MC, Galimberti G, Scionti L. Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2005; 48: 817-23.
  128. Forst T, Nguyen M, Forst S, Disselhoff B, Pohlmann T, Pfützner A. Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new Salutaris device. *Diabetes Nutr Metab.* 2004 Jun; 17(3):163-8.
  129. D.Kumar, MS Alvaro, IS Julka, HJ Marshall. Diabetic peripheral neuropathy: Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care* 21(1998) 1322-1325.
  130. Dong-Mei Jin, Jun Hu et al. Effect of TENS on symptomatic diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials, *Diabetes research and clinical practice*. 2010.
  131. K.M. Ivanov, N.V. Miasnikova, T.I. Ovchinnikova, T.P. Sizova, T.P. Chemezova, The use of transcutaneous electrostimulation in the treatment of diabetic angioneuropathy, *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 1998; 30–31.
  132. J.S. Han, X.H. Chen, S.L. Sun, X.J. Xu, Y. Yuan, S.C. Yan, et al., Effect of low- and high-frequency TENS on Met-enkephalin-Arg-Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF, *Pain* 1991; 47: 295–298.
  133. D.W. Garrison, R.D. Foreman, Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spontaneous and noxiously evoked dorsal horn cell activity in cats with transected spinal cords, *Neurosci. Lett.* 1996; 216: 125–128.
  134. Julka IS, Alvaro M, Kumar D. Beneficial effects of electrical stimulation on neuropathic symptoms in diabetes patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 1322-1325.
  135. Low PA, Nickander KK & Tritschler HJ. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 1997 ; 46 (Suppl 2): S38–S42.

- 
136. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA & Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44 :1973–1988.
  137. Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD, Raya A, Wittrock DA, Tritschler H & Low PA. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995;18:1160–1167.
  138. Cameron NE, Cotter MA, Horrobin DH & Tritschler HJ. Effects of a-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats: interaction with essential fatty acids. *Diabetologia* 1998; 41: 390–399.
  139. Mitsui Y, Schmelzer JD, Zollman PJ, Mitsui M, Tritschler HJ & Low PA. a-Lipoic acid provides neuroprotection from ischemia–reperfusion injury of peripheral nerve. *Journal of Neurological Sciences* 1999;163: 11–16.
  140. Coppey LJ, Gellett JS, Davidson EP, Dunlap JA, Lund DD & Yorek MA. Effect of antioxidant treatment of streptozotocin-induced diabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity, and vascular reactivity of epineurial arterioles of the sciatic nerve. *Diabetes* 2001;50:1927–1937.
  141. Kunt T, Forst T, Wilhelm A, Tritschler H, Pfuetzner A, Harzer O, Engelbach M, Zschaebitz A, Stofft E & Beyer J. A-Lipoic acid reduces expression of vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial adhesion of human monocytes after stimulation with advanced glycation end products. *Clinical Science* 1999 ;96: 75–82.
  142. Sola S, Mir MQ, Cheema FA, Khan-Merchant N, Menon RG, Parthasarathy S & Khan BV. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation* 2005;11: 343–348.
  143. Heitzer T, Finckh B, Albers S, Krohn K, Kohlschütter A & Meinertz T. Beneficial effects of a-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radical Biology & Medicine* 2001;31: 53–61.
  144. Tingting Han, Jiefei Bai, Wei Liu and Yaomin Hu. A systematic review and meta-analysis of a-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *European Journal of Endocrinology* 2012; 167: 465–471.
  145. David G. Armstrong, Lawrence A. Lavery, John G. Fleischli, Karry Ann Gilham. Is electrical stimulation effective in reducing neuropathic pain in patients with diabetes? *J Foot Ankle Surg.* 1997;36:260-263.

- 
146. Oyibo et al: electrical stimulation therapy through stocking electrodes for painful diabetic neuropathy: a double blind, controlled crossover. *Diabetes Med.*2004; 21:940-944.
  147. Ilin M, Cvijanović m, et al: Dijagnostika dijabetesne polineuropatije. *Ak.iz neurologije,psihijatrije i gr.područja.* 2008;br.3-4.
  148. Ammar T: Monochromatic infrared photo energy in diabetic peripheral neuropathy. *ISRN Rehabilitation*, volume 2012.
  149. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24:10069-78.
  150. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3):317-29.
  151. Lloyd A, Phil M, Sawyer W, Stat C, Hopkinson P. Impact of longterm complications on quality of life in patients with type 2 diabetes not using insulin. *Value in Health* 2001; 4(5):392-400.
  152. Luscombe FA: Health-related quality of life measurement in type 2 diabetes. *Value Health* 2000, 3(Suppl 1):15–28.
  153. Grandy S, Chapman RH, Fox KM, for the SHIELD Study Group. Quality of life and depression of people living with type 2 diabetes mellitus and those at low and high risk for type 2 diabetes: findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *Int J Clin Pract* 2008;62:562–568.
  154. Watkins K, Connell CM. Measurement of health-related QOL in diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2004; 22:1109–1126.
  155. Anderson RM, Fitzgerald JT, Wisdom K, Davis WK, Hiss RG: A comparison of global versus disease-specific quality-of-life measures in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20:299–305.
  156. **Susan Grandy, Kathleen M Fox.** Change in health status (EQ-5D) over 5 years among individuals with and without type 2 diabetes mellitus in the SHIELD longitudinal study. **SHIELD Study Group.2012.**
  157. **Kulzer B, Hermanns N, et al: Quality of life in patients with diabetic neuropathy. FIDAM. 2007.**
  158. **Power F et al: Education and psychological aspect prevalence of comorbid depression is high in out-patients with type 1 or type 2 diabets mellitus. Results from three out-patient clinic in the netherlands. Diabetic Medicine 2009;27:217-224.**

- 
159. Hiroyuki Sakamaki. Measurement of HRQL Using EQ-5D in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Japan. ISPOR, 2006; Volume 9. number 1.
  160. MP. Wrobel et al. Impact of low frequency pulsed magnetic fields on pain intensity, quality of life and sleep disturbances in painful diabetic polyneuropathy. *D m*, 2008,34: 349-354.
  161. The EuroQol Group. EuroQol: EQ-5D-3L User Guide: Basic information on how to use EQ-5D-3L instrument. Version 4.0. 2011; 1-24.
  162. Solli O, Stavem K, Kristiansen IS. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8:18.
  163. Ђурић С. Клиничка неурофизиологија, Просвета, Ниш, 1992.
  164. Graak V, Chaudharz S, Bal BS, Sandhu JS. Evaluation of the efficacy of pulsed electromagnetic field in the management of patients with diabetic polyneuropathy. *Int J Diab Dev Ctries* 2009; 29:56-61.
  165. Stefano Balducci, Gianluca Iacobellis, Leoluca Parisi, Nicolina Di Biase, Eugenio Calandriello, Frida Leonetti, Francesco Fallucca. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2006; 20: 216-223.
  166. Nedvidek B. Osnovi fizikalne medicine i rehabilitacije, III izdanje. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad, 1991.
  167. Gustafsson T, Puntchart A, Kaijser L, Jansson E. Increased expression of vascular endothelial growth factor in human skeletal muscle in response to short-term one-legged exercise training. *J App Physiol* 2002; 99:1219-26.
  168. Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *Journal of Clinical Investigation*. 2000;105:1631–1639.
  169. Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Medicine*. 2003;33:1013–1035.
  170. McAllister RM, Hirai T, Musch TI. Contribution of endothelium-derived nitric oxide (EDNO) to the skeletal muscle blood flow response to exercise. *Medicine and Science in sports and Exercise*. 1995;27:1145–1151.
  171. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: Role of endothelial shear stress. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28:1652–1660.

- 
172. Ramana KV, Chandra D, Srivastava S, Bhatnagar A, Srivastava SK. Nitric oxide regulates the polyol pathway of glucose metabolism in vascular smooth muscle cells. *Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003;17:417–425
  173. Fisher MA, Langbein WE, Collins EG, Williams K, Corzine L. Physiological improvements with moderate exercise in type II diabetic neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2007; 47:23-28.
  174. Kjeldsen K, Richter EA, Galbo H, Lortie G, Clausen T. Training increases the concentration of [<sup>3</sup>H]ouabain-binding sites in rat skeletal muscle. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 1986;11(860):708–712.
  175. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, Boulton AJ. Causal pathways for incident lower extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care*, 1999; 22:157– 162.
  176. Boulton AJ. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabet Med* 1996; 13 (Suppl. 1):S12–S16.
  177. Donaghue KC, Fung AT, Fairchild JM, Howard NJ, Silink M. Prospective assessment of autonomic and peripheral nerve function in adolescents with diabetes. *Diabet Med* 1996;13:65–71.
  178. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, Litchy WJ, Low PA, Melton LJ. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992; 42:1164–1170.
  179. Flynn MD, O'Brien IA, Corrall RJ. The prevalence of autonomic and peripheral neuropathy in insulin-treated diabetic subjects. *Diabet Med* 1995;12:310–313.
  180. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJ. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds: a prospective study. *Diabetes Care* 1994;17:557–560.
  181. Young RJ, Zhou YQ, Rodriguez E, Prescott RJ, Ewing DJ, Clarke BF. Variable relationship between peripheral somatic and autonomic neuropathy in patients with different syndromes of diabetic polyneuropathy. *Diabetes* 1986;35:192–197.
  182. Murray HJ, Young MJ, Hollis S, Boulton AJ. The association between callus formation, high pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. *Diabet Med* 1996;13: 979–982.
  183. Boulton AJ, Hardisty CA, Betts RP, Franks CI, Worth RC, Ward JD, Duckworth T. Dynamic foot pressure and other studies as diagnostic and management aids in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1983; 6:26–33.

- 
184. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care*, 2000;23:606– 611.
  185. Veves A, Murray HJ, Young MJ, Boulton AJ. The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure: a prospective study. *Diabetologia* 1992;35:660–663.
  186. Dyck PJ, Karnes J, Obrien PC, Swanson CJ: Neuropathy symptom profile in health, motor neuron disease, diabetic neuropathy, and amyloidosis. *Neurology* 1986;36:1300–1308.
  187. Van Schie CH, Vermigli C, Carrington AL, Boulton A. Muscle weakness and foot deformities in diabetes: relationship to neuropathy and foot ulceration in Causain diabetic men. *Diabetes Care* 2004; 27:1668-1673.
  188. Van Schie CH. A review og the biomechanics of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds*, 2005;4:160-170.
  189. Andreassen CK, Jakobsen J, Andersen H. A progressive late complication in diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Diabetes* vol.2006;55:806-812.
  190. Kendall FP, McCreary EK, Provance PG. *Musles- Testing and Function with Posture and Pain*. 4th ed. Baltimore, MD, Lippincott, Williams, and Wilkins, 1993.
  191. Seibel M: Neuromuscular examination. In *Clinical Biomechanics of the Lower Extremities*. 1st ed. Valmassy RL, Ed. St. Louis, MO, Mosby, 1996; 207–221.

---

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

Редни број-РБ

Идентификациони број-ИБР

Тип документације-ТД

Монографска публикација

Тип записа-ТЗ

Текстуални штампани материјал

Врста рада- ВР

Докторска дисертација

Аутор- АУ

Др Весна Грбовић

Ментор- МН

Проф др Александар Ђукић

Наслов рада- НР

Ефекат примене комбинованих физикалних процедура и алфалипоичне киселине у лечењу пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом

Језик публикације- ЈП

Српски (ћирилица)

Језик извода –ЈИ

Српски/Енглески

Земља публикавања- ЗП

Србија

Уже географско подручје- УГП

Шумадија

Година- ГО

2013.

Издавач- ИЗ

Ауторски репринт

Место и адреса- МС

34000 Крагујевац Јанка Веселиновића 98/1

Физичи опис рада- ФО

114/17/21/191

Научна област:

Медицина

Научна дисциплина- ДИ

Ендокринологија

Предметна одредница/ кључне речи ПО

дијабетесна полинеуропатија, лечење, физикална терапија, алфалипоична киселина

УДК

Чува се- ЧУ

у Библиотеци факултета Универзитета у Крагујевцу

---

Сprovedено је рандомизовано експериментално клиничко проспективно истраживање, у две паралелне групе испитаника који болују од дијабетес мелитуса тип 2 и код којих је постављена дијагноза дисталне симетричне дијабетесне сензомоторне полинеуропатије (ДСМП) у циљу да се испита и упореди ефекат физикалних процедура и третмана алфалипоичном киселином. У студију су биле укључене две групе од по 30 пацијената оболелих од дијабетес мелитуса тип 2, код којих је на основу клиничких симптома и знакова, као и параметара електромиоурографског (ЕМНГ) налаза постављена дијагноза ДСМП. Прва група (група А) испитаника је третирана физикалном терапијом, а код друге групе испитаника (група Б) је била примењена алфалипоична киселина. Протокол студије је подразумевао да је студија спроведена током три дијагностичко-терапијска циклуса, сваки од њих је трајао 16 дана, а временски период између два циклуса је био  $6 \pm 1$  недеља (укупно трајање студије је шест месеци). У Групи А, у овом периоду, пацијенти су лечени идентичном комбинацијом физикалних агенаса током 14 дана: пулсирајућим електромагнетним пољем (ПЕМП), транскутаном електричном неуралном стимулацијом (ТЕНС), стабилном галванизацијом (СГ) и кинезитерапијом (КТХ). Приликом примене физикалне терапије прво су се спровеле електротерапијске процедуре и магнетотерапија (није битан редослед спровођења терапија), а на крају је спроведена кинезитерапија. У Групи Б је примењена алфалипоична киселина у складу са препоруком произвођача лека и стандардном клиничком праксом. Током хоспитализације пацијенти су лечени интравенском апликацијом препарата алфалипоичне киселине (600 mg у 500 ml 0,9% NaCl). Апликација се одвијала у условима заштите од светла, током 90 минута, у виду интравенске инфузије, свакодневно, током 14 дана у временском периоду од 08:00 до 10:00. По завршеној хоспитализацији, а током целог периода студије, ови испитаници су настављали да редовно узимају перорално препарат алфалипоичне киселине у дози од 600 mg (једна таблета дневно, ујутру пре доручка).

Показано је да у лечењу дисталне симетричне дијабетесне полинеуропатије оба испитивана терапијска модалитета (физикална терапија и примена алфалипоичне киселине) имају користан ефекат у смислу редукације бола, побољшања квалитета живота, побољшања електромиоурографског налаза периферних нерава и побољшања мишићне снаге мускулатуре доњих екстремитета. Терапија комбинованим физикалним процедурама има изразитији ефекат на редукацију бола и повећање мишићне снаге, док примена алфалипоичне киселине је имала додатни користан ефекат на биохемијске параметре гликорегулације и липорегулације.

Датум прихватања теме од 20.12.2012.  
стране ННВ- ДП

Чланови комисије- КО

Проф др Катарина Лалић, председник  
Медицински факултет у Београду

Проф др Снежана Живанчевић Симоновић, члан  
Факултет Медицински наука у Крагујевцу

Проф др Драган Миловановић, члан  
Факултет Медицинских наука у Крагујевцу



---

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC, FACULTY OF MEDICINE KRAGUJEVAC

KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number- ANO

Identification number- INO

Documentation type – DT                      Monographic publication

Type of records – TR                      Textual material, printed

Contents – CC                      Ph.D.Thesis

Author – AU                      Dr. Vesna Grbovic

Menthor - MN                      Ph.D Aleksandar Djukic

Title:                      The effects of applied combined physical  
procedures and alpha lipoic acid in treatment of  
patients with distal sensomotor polyneuropathy

Language of text – LT                      Serbian (Cyrilic)

Language of abstract- LA                      Serbian/English

Country of publication – CP                      Serbia

Locality of publication: - LP                      Sumadija municipality

Publication year – PY                      2013.

Publication place – PP                      34000 Kragujevac Janka Veselinovica 98/1

Physical description - PD

Scientificfield–SF                      Medicine

Scientific discipline-SD                      endocrinology

Subject/key words- SKW                      diabetic neuropathy, current, physical therapy,  
alpha lipoic acid

UDC

Holding data- HD                      Library of Faculty of Medicine, University of  
Kragujevac, Serbia

---

Note- n

Abstract- A

A randomized prospective clinical experiment was conducted over two parallel groups of patients who suffer from diabetes mellitus, type 2 and with the diagnosis of distal symmetric sensorimotor polyneuropathy (DSMP). The goal of the study is to research and compare the effects of physical procedures and of the treatment with alpha lipoic acid.

The study involved two groups of 30 patients each suffering from diabetes mellitus, type 2, and with the diagnosis of DSMP set on the basis of clinical symptoms and signs, as well as on the basis of electromyoneurography (EMNG) parameters.

The first group (group A) of patients was treated by physical therapy, and the second group (group B) with alpha lipoic acid. According to methodology, the study was conducted during three diagnostic and therapeutic cycles, each of which lasted 16 days, while the period of time between two cycles was  $6\pm 1$  weeks (total duration of the research was six months). During this period, the patients in the group A were treated with an identical combination of physical agents during 14 days: with pulsed electromagnetic field (PEMF), transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), stable galvanization (SG) and kinesitherapy (KTH). During the physical therapy the electro therapy procedures and magnet therapy were applied first, while the kinesitherapy was applied at the end. In the group B, alpha lipoic acid was used in compliance with the medication producer's recommendations and the standard clinical practice. During hospitalization, the patients were treated with intravenous infusion of alpha lipoic acid (600mg in 500ml 0,9% NaCl) in the conditions protected from light, 90 minutes per day, during 14 days in the time interval from 08hrs to 10hrs. After the period of hospitalization and during the whole period of the research, the patients continued to regularly take 600mg of alpha lipoic acid perorally (one tablet per day, in the morning before breakfast).

The results show that in treatment of distal symmetric diabetes polyneuropathy both therapy methods that were under research (physical therapy and use of alpha lipoic acid) have positive effects in terms of pain reduction, improvement of quality of life, improvement of electromyoneurography results for peripheral nerves and strengthening of leg muscles. The therapy by combined physical procedures has better effect on pain reduction and muscle strengthening, while on the other hand the use of alpha lipoic acid has additional positive effect on biochemical parameters for regulation of glucose and lipids.

Accepted by the Scientific Board 20.12.2012.

on:

Defended on:

Ph D Katarina Lalić, the Chairman  
Medical Faculty in Belgrade

PhD Snežana Živančević Simonović, the Member  
Medical Faculty on Kragujevac

Ph D Dragan Milovanović, the Member  
Medical Faculty on Kragujevac

---

## БИОГРАФИЈА АУТОРА

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Име и презиме         | Весна Грбовић  |
| Датум и место рођења  | 22.04.1072. Крагујевац, Србија   |
| Садашње запослење     | специјалиста физикалне медицине и рехабилитације, Клинички Центар, Крагујевац  |
| Тел/фах               | +38134505050   |
| Електронска пошта     | <a href="mailto:vesnagm@sbb.rs">vesnagm@sbb.rs</a>   |
| Основне студије       | 1999 Медицински факултет, Универзитет у Крагујевацу  |
| Докторска дисертација | Ефекат примене комбинованих физикалних процедура и алфалипоичне киселине у лечењу пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом |
| Ментор                | Проф др Александар Ђукић   |
| Познавање језика      | Енглески   |

### Списак објављених радова

- Filipovic N, Peulic A, Zdravkovic N, **Grbovic-Markovic V** and Jurisic-Skevin A. Transient finite element modeling of functional electrical stimulation. *Gen Physiol Biophys* 2011; 30: 59–65.
- **Vesna Grbovic**, Aleksandra Jurisic-Skevin, Aleksandar Djukic, Mirjana Petrovic, Natasa Zdravkovic-Petrovic. The effects of the physical therapy on the electrodiagnostic parameters and quality of life of patients with distal symmetric sensorimotor diabetic polyneuropathy, *Med J* 2013; прихваћен за штампу у свесци број 4 за 2013.год.(волумен 47);doi:10.5937/mckg47-3924, потврда од 10.06.2013.год.
- Aleksandra Jurišić-Škevin, Milorad Jevtić, Miodrag Veljković, **Vesna Grbović-Marković**. Importance of an early rehabilitation program for hemiplegics after cerebrovascular insult, *Medicus* 2007; 8(3):102-107. UDK 616.8-009.11-031, YUISSN 1450-7994.

---

## AUTHOR'S CURRICULUM VITAE

|                      |  |
|----------------------|--|
| Name                 | Vesna Grbović  |
| Born                 | 22.04.1972. Kragujevac, Serbia   |
| Position             | specialist of physical medicine and rehabilitation,<br>Clinical Center Kragujevac, Kragujevac  |
| Phone/fax            | +38134505050   |
| E-mail               | <a href="mailto:vesnagm@sbb.rs">vesnagm@sbb.rs</a>   |
| M.D.                 | 999, Faculty of Medical Sciences Kragujevac,<br>University of Kragujevac, Serbia   |
| PhD Thesis           | The effects of applied combined physical<br>procedures and alpha lipoic acid in treatment of<br>patients with distal sensorimotor polyneuropathy |
| Menthor              | Ph D Aleksandar Đukić  |
| Language proficinecy | English  |

### List of publications

- Filipovic N, Peulic A, Zdravkovic N, **Grbovic-Markovic V** and Jurisic-Skevin A. Transient finite element modeling of functional electrical stimulation. Gen Physiol Biophys 2011; 30: 59–65.
- **Vesna Grbovic**, Aleksandra Jurisic-Skevin, Aleksandar Djukic, Mirjana Petrovic, Natasa Zdravkovic-Petrovic. The effects of the physical therapy on the electrodiagnostic parameters and quality of life of patients with distal symmetric sensorimotor diabetic polyneuropathy, Med J 2013;doi:10.5937/mckg47-3924.
- Aleksandra Jurišić-Škevin, Milorad Jevtić, Miodrag Veljković, **Vesna Grbović-Marković**. Importance of an early rehabilitation program for hemiplegics after cerebrovascular insult, Medicus 2007; 8(3):102-107. UDK 616.8-009.11-031, YUISSN 1450-7994.

**ОБРАЗАЦ 1.**

**Изјава о ауторству**

Потписани-а Весна Трбовић  
број уписа 2006/151-ст

**Изјављујем**

да је докторска дисертација под насловом  
ЕФЕКАТ ПРИМЕНЕ КОМБИНОВАНИХ ФИЗИКАЛНИХ ПРОЦЕДУРА И АЛФАМИНСКИХ  
КИСЕЛИНЕ У ЛЕЧЕЊУ ПАЦИЈЕНАТА СА ДИСТАНСМ ЛЕНОМОТОРНОМ ОСИШЕ УРОДАТИЈОМ

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

**Потпис аутора**

у Крагујевцу, 2013.

Весна Трбовић

**ОБРАЗАЦ 2.**

**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Др Весна Грбовић  
Број уписа 2006/151-СА  
Студијски програм ЕНДСКРИНОЛОГИЈА  
Наслов рада ЕФЕКТИ ПРИМЕНЕ КОМБИНОВАНИХ ФИЗИКАЛНИХ ПРОЦЕДУРА У АСИМИЛОВАНОЈ КИСЕЛИЦИ У ЛЕЧЕЊУ ПАЦИЈЕНАТА СА  
Ментор ПРОФ. ДР АЛЕКСАНДАР БУКИЋ ДИСТАНЧНИ СЕРВИСНИМ ПОЛИМЕДИЈАТИВОМ

Потписани Весна Грбовић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу.**

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

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

**Потпис аутора**

У Крагујевцу, 2013

Весна Грбовић



**ОБРАЗАЦ 3.**

**Изјава о коришћењу**

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:  
ЕФЕКАТ ПРИМЕНЕ КОМБИНОВАНИХ ФИЗИКАЛНИХ ПРОЦЕДУРА И АЛФАЛИПОИЧНЕ КИСЕЛИНЕ У ЛЕЧЕЊУ ПАЦИЈЕНАТА СА ДИСТАНСНОМ СЕНЗОМЕТРОМ ПСАЛИНЕЧУРОПАТИЈОМ  
која је моје ауторско дело.

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

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

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

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат је на обрасцу број 4.).

**Потпис аутора**

У Крагујевцу, \_\_\_\_\_

Велико Јовић