

# Imunoterapija u subakutnoj proksimalnoj dijabetičkoj neuropatiji

---

**Barada, Ante**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2011**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:663172>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-24**



*Repository / Repozitorij:*

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





## **Središnja medicinska knjižnica**

**Barada, Ante (2011) *Imunoterapija u subakutnoj proksimalnoj dijabetičkoj neuropatiji [Immunotherapy in subacute proximal diabetic neuropathy]*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/990>

University of Zagreb Medical School Repository

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

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ante Barada**

**Imunoterapija u subakutnoj proksimalnoj  
dijabetičkoj neuropatiji**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2011.**

Disertacija je izrađena u Sveučilišnoj klinici Vuk Vrhovac Kliničke bolnice Merkur  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Nikica Car

Ti znadeš i sam, da svjetove nosiš  
u samom sebi, i da na dnu duše  
sja jato zvijezda, ponori se ruše  
i - ako hoćeš - oluji prkosiš  
olujom, koja u tvom bilu huji.

Izađi u noć. Pjevat će slavuji  
u crnom grmlju. Žuborit će vrutak.  
Nad glavom će ti bijela zvijezda sjati.

I ako hoćeš, ti ćeš na trenutak  
vidjeti boga, što te cestom prati.

(Gustav Krklec: Srebrna cesta, II. odlomak)

## SADRŽAJ

1.	UVOD .....	7
1.1.	Funkcionalna neuroanatomija perifernog živčanog sustava .....	7
1.1.1.	Motorička jedinica .....	7
1.1.2.	Osjetni sustav .....	9
1.1.2.1.	Bol .....	12
1.1.2.2.	Receptori za bol .....	13
1.1.2.3.	Provođenje osjeta boli .....	13
1.1.2.4.	Neurotransmiteri .....	17
1.1.2.5.	Nociceptivna i neuropatska bol .....	17
1.1.3.	Patofiziologija boli .....	18
1.1.3.1.	Ektopična neuronska izbijanja .....	18
1.1.3.2.	Periferna senzitivizacija .....	19
1.1.3.3.	Centralna senzitivizacija .....	20
1.1.3.4.	Ascendentna i descendentna modulacija nocicepcije .....	22
1.1.4.	Neurofiziološka dijagnostika .....	24
1.1.4.1.	Elektroneurografija .....	24
1.1.4.2.	Kvantitativno senzorno testiranje .....	26
1.2.	Šećerna bolest .....	26
1.3.	Dijabetička neuropatija .....	27
1.3.1.	Dijabetička polineuropatija .....	28
1.3.1.1.	Klinička slika dijabetička polineuropatije .....	29
1.3.1.2.	Dijabetičko stopalo .....	30
1.3.1.3.	Liječenje dijabetičke polineuropatije .....	32
1.3.2.	Trunkalna radikuloneuropatija .....	32
1.3.3.	Proksimalna dijabetička neuropatija .....	32
1.3.3.1.	Neuropatologija .....	33
1.3.3.2.	Klinička neurofiziologija .....	34
1.3.3.3.	Klinička slika .....	35
1.3.3.4.	Liječenje .....	36
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA .....	37
2.1.	Hipoteza .....	37
2.2.	Cilj istraživanja .....	37

3.	ISPITANICI I METODE	38
3.1	Ispitanici	38
3.2.	Klinička evaluacija	40
3.2.1.	Vizualna analogna skala	40
3.2.2.	Manualni mišićni test	41
3.2.3.	Elektroencefalografija	42
3.2.4.	Analiza učinkovitosti imunoterapije	42
3.3.	Statističke metode	43
4.	REZULTATI	45
5.	RASPRAVA	61
6.	ZAKLJUČAK	69
7.	SAŽETAK	70
8.	SUMMARY	72
9.	LITERATURA	74
10.	ŽIVOTOPIS	82
11.	POPIS PRILOGA	91

## POPIS KRATICA

b - bolesnik

DM – diabetes mellitus

DPN – dijabetička polineuropatija

EFNS – Europska federacija neuroloških društava

EMG - elektomiografija

ENG – elektroneurografija

FEM-CV - brzina motorne provodljivosti femoralnog živca

g/kgTT - gram po kilogramu tjelesne težine

HbA1c - glikozilirani hemoglobin

IASP – Međunarodna udruga za istraživanje boli

IMUNOMOD - imunomodulacija

IMUNOSUPR – imunosupresija

i.v. – intravenozno

IVIg – intravenozno humani imunoglobulini

M - muškarci

MMT – manualni mišićni testovi

m/s - metara u sekundi

PDN – proksimalna dijabetička neuropatija

PER- CV - brzina motorne provodljivosti peronealnog živca

QST – kvantitativno senzorno testiranje

S - skupina

SNRI – selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina

SSNRI – selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

SUR-CV - brzina senzorne provodljivosti suralnog živca

SŽS – središnji živčani sustav

TENS – transkutana elektrostimulacija

T-neuron – transmisijski neuron

V - vizita

VAS-NATK - vizualna analogna skala za natkoljenu

VAS-POTK - vizualna analogna skala za potkoljenu

VAS-STOP - vizualna analogna skala za stopalo

VAS-TRUP - vizualna analogna skala za trupu

Ž- žene



## **1. UVOD**

### **1.1. Funkcionalna neuroanatomija perifernog živčanog sustava**

Periferni živčani sustav sastoji se od somatskog i autonomnog dijela. Somatski dio čine prednji i stražnji korijeni, spinalni i kranijalni gangliji, te kranijalni, spinalni i periferni živci. Autonomni živčani sustav dijeli se na simpatički, parasimpatički i enterički dio koji regulirajući osnovne životne funkcije omogućuje održavanje homeostaze organizma.

Osnova građe živčanog sustava je živčana stanica (neuron). Svaki neuron ima tijelo stanice (somu), jedan dugi živčani završetak (akson) te veći broj kratkih živčanih završetaka (dendrita). Dendriti omogućuju vezu neurona sa susjednim neuronima, dok akson prenosi živčane podražaje s tijela stanice na ostale živčane stanice ili izvršne organe (mišićna vlakna ili žlijezde). Prema funkciji neuroni mogu biti motorični (eferentni) i osjetni ( aferentni). Tijelo motoričkih neurona nalazi se u sivoj tvari leđne moždine, dok se tijelo osjetnog neurona nalazi u spinalnim ganglijima ili senzornim jezgrama moždanih živaca. Spajanjem prednjih motoričkih i stražnjih osjetnih korijenova unutar intervertebralnog foramena nastaje spinalni živac. Aksoni autonomnih motoneurona također prolaze prednjim korijenom i početnim dijelom spinalnog živca. Spinalni živac se potom grana i pregrupira u pleksuse od kojih se zatim odvajaju periferni živci koje čine snopovi živčanih vlakana. Većina perifernih živaca su mješoviti živci jer su građeni od senzornih i motoričkih te simpatičkih vlakana.(1).

#### **1.1.1. Motorička jedinica**

Periferni (donji) motorni neuron pripada najdužim stanicama u tijelu. Sastoji se od tijela stanice (nalazi se u prednjem rogu leđne moždine) koja se nastavlja u dugački akson, koji neurotransmitorom preko sinapsi komunicira s mišićnim vlaknom. Na izlasku iz sive tvari aksoni živčanih stanica prednjih rogova dobivaju mijelinske ovojnice. Schwanove stanice čine mijelinski izolator, između kojih se uzduž aksona nalaze Ranvierova suženja (mjesto bez mijelinske ovojnice), važna za saltatorni prijenos impulsa. Na dijelovima živaca na kojima je mijelinizacija nepotpuna, brzina provođenja impulsa bit će usporena (prijenos se odvija kondukcijom), stoga demijelinizacijske neuropatije uzrokuju usporenje provođenja.

U perikarionu (području neposredne blizine jezgre neurona) sintetiziraju se bjelančevine, koje se putem aksona transportiraju do periferije. Poremećaj aksonalnog

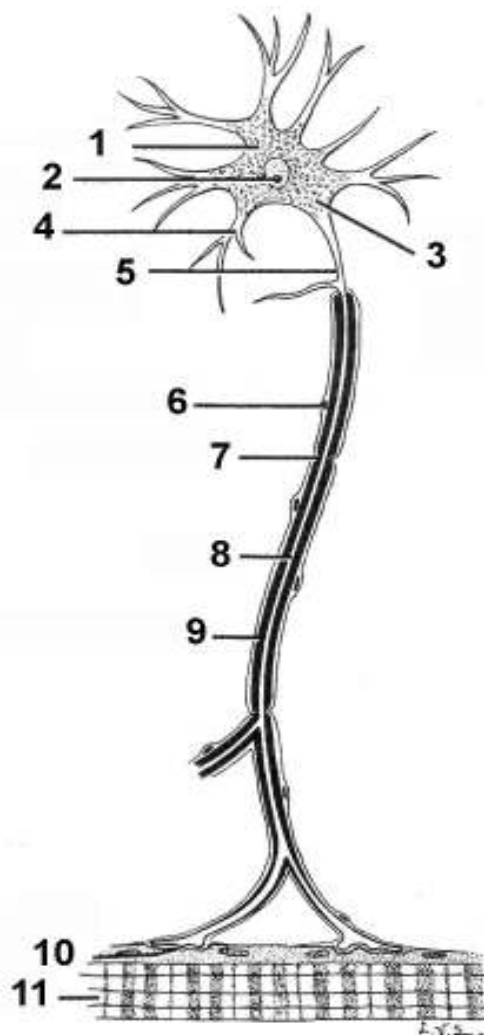
transporta je osnova distalnih degeneracija. Dijelovi aksona koji leže najdalje od citona stradaju najranije i najjače. Tako nastaju neuropatije unatražnog odumiranja (engl. *dying back*). Polineuropatija stoga najčešće pogađa najduža živčana vlakna.

Oštećenja motoneurona reperkutiraju se na funkciju motoričke jedinice, koja je osnovni element neuromuskularnog sustava (Slika 1.), a čini je motorna živčana stanica (motoneuron) s pripadajućim mišićnim stanicama. Živčana i mišićna stanica uzajamno se potiču u trofici i funkcionalnom ekvilibriju, izlučujući različite trofičke, ekscitacijske ili inhibicijske tvari. Aksonom motornog neurona prema periferiji teku ne samo signali koji prenose obavijesti, nego i proteini, enzimi i ribosomi koji “hrane” periferiju. Kada se njihov dotok uspori ili prestane, periferija propada. Mišići postanu hipotrofični, mišićna snaga ograničena, te se razvija klijenut praćena mišićnom hipotonijom.

Broj mišićnih vlakana na jedan motoneuron (inervacijski kvocijent) približno označava veličinu teritorija jedne motoričke jedinice. Mišići zaduženi za finije pokrete u pravilu imaju manje motoričke jedinice od mišića zaduženih za razvoj veće mišićne snage. Teritoriji motoričkih jedinica međusobno su difuzno isprepleteni, stvarajući sliku mozaika na histološkim preparatima. Kontrakcija mišićnih vlakana koja pripadaju istoj motoričkoj jedinici je sinkrona, dok je kontrakcija različitih motoričkih jedinica istog mišića asinkrona. Na tome se temelji kontinuitet i glatkoća pokreta.

U neuropatski promijenjenom živcu područje koje zahvaća jedna motorička jedinica za pojedine se motoneurone povećava na račun degeneriranih motoneurona. Naime, očuvani motoneuroni novim kolateralama reinviraju denervirana mišićna vlakna propalih motoneurona, uključujući ih u svoje područje.

Intenzitet kontrakcije mišića u cijelosti ovisi o broju aktiviranih mišićnih vlakana, koji opet ovisi o jačini podražaja. Navedeni tip mišićne kontrakcije stupnjevan regrutiranjem većeg ili manjeg broja motornih jedinica nazivamo “prostornom sumacijom”. Snagu kontrakcije mišić može kompenzirati i “vremenskom sumacijom”, kada se ista motorička jedinica u kratkom vremenskom razdoblju u više navrata kontrahira radi nadoknade gubitka propalih motoričkih jedinica.



Slika 1. Motorička jedinica: 1- tijelo motoneurona, 2- jezgra, 3- aksonski brežuljak, 4- dendrit, 5- početni segment aksona, 6- Schwannova stanica, 7- Ranvierovo suženje, 8- akson, 9- mijelinska ovojnica, 10- motorička završna ploča, 11- mišićna vlakna

### 1.1.2. Osjetni sustav

Funkcionalno-anatomske elemente osjetnog sustava čine receptori (Tablica 1.) (Slika 2), primarni aferentni neuroni, sekundarni neuroni u leđnoj moždini te nadređeni centri u mozgu. Osjetni receptor pretvara podražaje u akcijske potencijale. Senzorna informacija se dalje prema središnjem živčanom sustavu provodi različitim tipovima neurona (Tablica 2.). Brzina provođenja impulsa u izravnoj je povezanosti s debljinom neurona. Aferentni neuroni su klasificirani prema veličini vlakna i brzini provodljivosti impulsa. U skupinu debelih osjetnih neurona spadaju vlakna  $A\alpha$  i  $A\beta$ . Skupinu tankih osjetnih neurona čine mijelinizirana vlakna  $A\delta$  i nemijelinizirana vlakna C. Svaka osjetna

jedinica, osjetna živčana stanica sa središnjim i perifernim vlaknom s pripadajućim kožnim ili visceralnim receptorom, ima jedinstvenu topografiju od periferije do osjetnog korteksa. Segmentalna distribucija osjetnih jedinica omogućava izradu osjetnih mapa koje su od izrazitog kliničkog značenja.

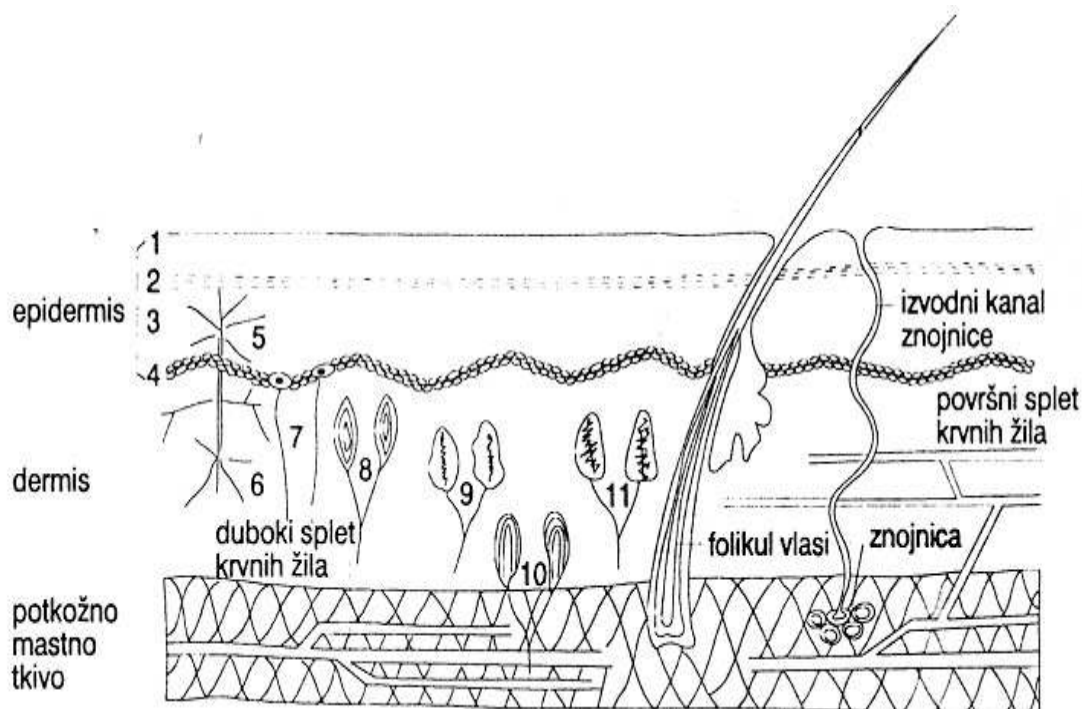
Tablica 1. Klasifikacija osjetnih receptora

a) Fiziološka:

1. mehanoreceptivni, registrira nadražaje izazvane pomicanjem tkiva (vibracija, pritisak),
2. termoreceptivni, registrira osjet topline i hladnoće,
3. nociceptivni, osjet za bol.

b) Klinička:

- 1) eksteroceptivni (površinski), osjet s kože i sluznica:
  - bol (slobodni živčani završeci),
  - toplina (slobodni živčani završeci, Ruffinijeva tjelešca),
  - hladnoća (Krauseova tjelešca),
  - dodir (Meissnerova tjelešca, Merkelove ploče).
- 2) propioceptivni (duboki), osjet iz dubljih tkiva:
  - vibracija (Pacinijeva tjelešca),
  - propiocepcija (mišićna vretena, Golgijevi tetivni organi),
  - pritisak i bol iz dubokih tkiva.
- 3) interoceptivni (visceralni senzibilitet), osjet iz unutarnjih organa.



Slika 2. Prikaz osnovnih slojeva kože i osjetnih receptora:

1= rožnati sloj, 2= zrnati sloj, 3= spinozni sloj, 4= temeljni sloj

5= intraepidermalni slobodni živčani završeci (osjet boli), 6= intradermalni slobodni živčani završeci, 7= Merkel-Ranvierove ploče (laki dodir), 8= Krauseova tjelešca (hladnoća), 9= Ruffinijeva tjelešca (toplina), 10= Vater-Pacinijeva tjelešca (tlak), 11= Meissnerova tjelešca (opip)

Tablica 2. Prikaz odnosa između osjetnih modaliteta, receptora i pojedinih tipova primarnih osjetnih neurona.

modalitet osjeta	receptor	primarni aferentni neuron
vibracija	Pacinievo tjelešce	A $\alpha\beta$ (mijeliniziran)
dodir, pritisak	Meissnerovo tjelešce Merkelova stanica Ruffinievi završeci	A $\alpha\beta$ (mijeliniziran)
toplo	termoreceptor	C (nemijeliniziran)
hladno	termoreceptor	A $\delta$ (mijeliniziran)
bol		
oštra, ubodna (fazička bol)	nociceptor	A $\delta$ (mijeliniziran)
žarenje, pečenje (tonička bol)	nociceptor	C (nemijeliniziran)

### 1.1.2.1. Bol

Prema terminologiji Međunarodne udruge za istraživanje boli – IASP (International Association for the Study of Pain) bol se definira kao neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano s aktualnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (2). Fenomen boli ima svoju biologijsku i kliničku dimenziju, ali i svoj psihološki, socijalni i kulturološki aspekt. Bol često prati niz psihičkih, tjelesnih i vegetativnih reakcija. U bolnim stanjima se mijenjaju disanje i hemodinamika, a često su praćena strepnjom, tjeskobom, potištenošću, mučninom, povraćanjem i pojačanom podražljivošću mišića.

Istraživanja provedena zadnjih nekoliko desetljeća došla su do značajnih spoznaja o neuroanatomiji, neurofiziologiji i biokemiji boli. Bol nastaje podraživanjem nociceptora ili njihovih aferentnih vlakana, kao i slobodnih živčanih završetaka, provođenjem podražaja

specifičnim putovima prijenosa kroz periferni i središnji dio živčanog sustava uz niz središta registriranja, s konačnom interpretacijom u mozgu.

### **1.1.2.2. Receptori za bol**

Većina istraživača smatra da su slobodni živčani završeci specifični receptori za bol (nociceptori), koji kao kemoreceptori reagiraju na djelovanje algogenih tvari, pretvarajući primljeni bolni podražaj u električni signal koji prenose u svoj aksonalni dio. Nociceptori su smješteni u koži, potkožnom tkivu, mišićima, sluznicama, arterijskim stijenkama, na pokosnicama, zglobnim površinama i seroznim opnama. Tkivo bogatije nociceptorima osjetljivije je na bol. Nociceptor se sastoji od triju dijelova: mehanokemijskog (prima i oblikuje podražaj), pretvaračkog (primljenu energiju pretvara u električnu) i dijela koji provodi podražaj do nociceptorskog aksona (3). Nociceptori reagiraju na različite vrste škodljivih podražaja (mehaničke, toplinske, kemijske), pa govorimo o polimodalnim specifičnim prihvatačima. Nociceptori se ne adaptiraju na podražaj. Štoviše, dugotrajnim podraživanjem algestetički receptori postaju aktivniji, prag boli im se snizuje te postaju osjetljiviji. To stanje nazivamo hiperalgezijom. Međutim, za nastanak boli nisu odgovorni samo nociceptori. Intenzivno podraživanje drugih vrsta receptora (npr. mehanoreceptora) može također prouzročiti bolni osjet, pa govorimo o modalitetno nespecifičnim prihvatačima.

### **1.1.2.3. Provođenje osjeta boli**

Različitosti električnog naboja na podražljivim receptornim mjestima zovemo generatorski potencijal. Kada taj potencijal premaši određeni prag nastaje brza i reverzibilna promjena ionske propusnosti na površini receptora, koja se naziva akcijski potencijal. Istovjetne promjene koje se protežu duž provodnog nastavka nazivamo živčani impuls. Kad je podražaj jači, uključuje se veći broj živčanih završetaka, dakle i veći broj signala. Ta se pojava naziva prostornom sumacijom. S jačinom podražaja povećava se i brzina prijenosa u pojedinim živčanim završecima, što se naziva vremenskom sumacijom. Te pojave sudjeluju u određivanju vrste i kvalitete bolnih osjeta. Bolni osjeti se prema središnjim dijelovima živčanog sustava provode mijeliniziranim A-delta vlaknima i nemijeliniziranim C-vlaknima (Slika 3.). Mijelinizirana A-delta vlakna omotana su lipoproteinskom ovojnicom koju tvore Schwannove stanice, ali nema koncentričnih

zaštitnih i izolacijskih ovoja te su vlakna osjetljivija na mehaničke, termičke, električne i kemijske podražaje. Obje vrste tankih živčanih vlakana putem spinalnih ganglija dovode nocicepcijske impulse u stražnje rogove pripadnoga segmenta kralježnične moždine. Pritom deblja A-delta vlakna provode živčane impulse i do deset puta brže nego C-vlakna. Zbog ove dvojnosti sustava za provođenje boli razlikujemo dvije kakvoće boli: epikritičku (fazičku) i protopatsku bol (toničku).

Epikritička bol se osjeća odmah po bolnom podražaju, jasno je lokalizirana, oštra, te pobuđuje fleksorne trzajne reflekse (primjerice bol pri ozljedi ili opeklini). Provode je uglavnom živčana vlakna A-delta, a sam podražaj se širi brzinom od oko 15-30 m/s. Protopatska bol se osjeća s određenom latencijom nakon bolnog podražaja, neodređene je lokalizacije, po naravi mukla, žareća ili sijevajuća, a obično nastaje u kroničnim bolnim stanjima. Latencija koja uslijedi prije nego osoba osjeti protopatsku bol tumači se znatno sporijom provodljivošću živčanih vlakana skupine C, brzinom od 0.3-2 m/s. Nocicepcijska vlakna (A-delta i C-vlakna) putem spinalnih ganglija i stražnjih živčanih korijena provode živčani impuls do živčanih stanica u hladetinastoj tvari kralježnične moždine, gdje sinaptički završavaju kao neuron prvog reda. Pritom C-vlakna površinski prolaze kroz hladetinastu tvar, usmjeravaju se bočno i stupaju u doticaj s njezinim malim stanicama. A-delta vlakna često oblikuju luk s prednjeg postranog dijela i postrance ulaze u hladetinastu tvar. Obje se vrste živčanih vlakana prekapčaju na postsinaptički transmisijski neuron (T-neuron). Na prijenos impulsa u tim priključcima djeluju inhibicijske stanice hladetinaste tvari (želatinozni sekretijski interneuroni–SG-neuroni) koje oslobađaju enkefalin koji priječi prijenos impulsa T-neuronima. Istovjetno djelovanje imaju i silazna vlakna koja dovode povratne impulse iz viših središta središnjeg živčanog sustava (SŽS).

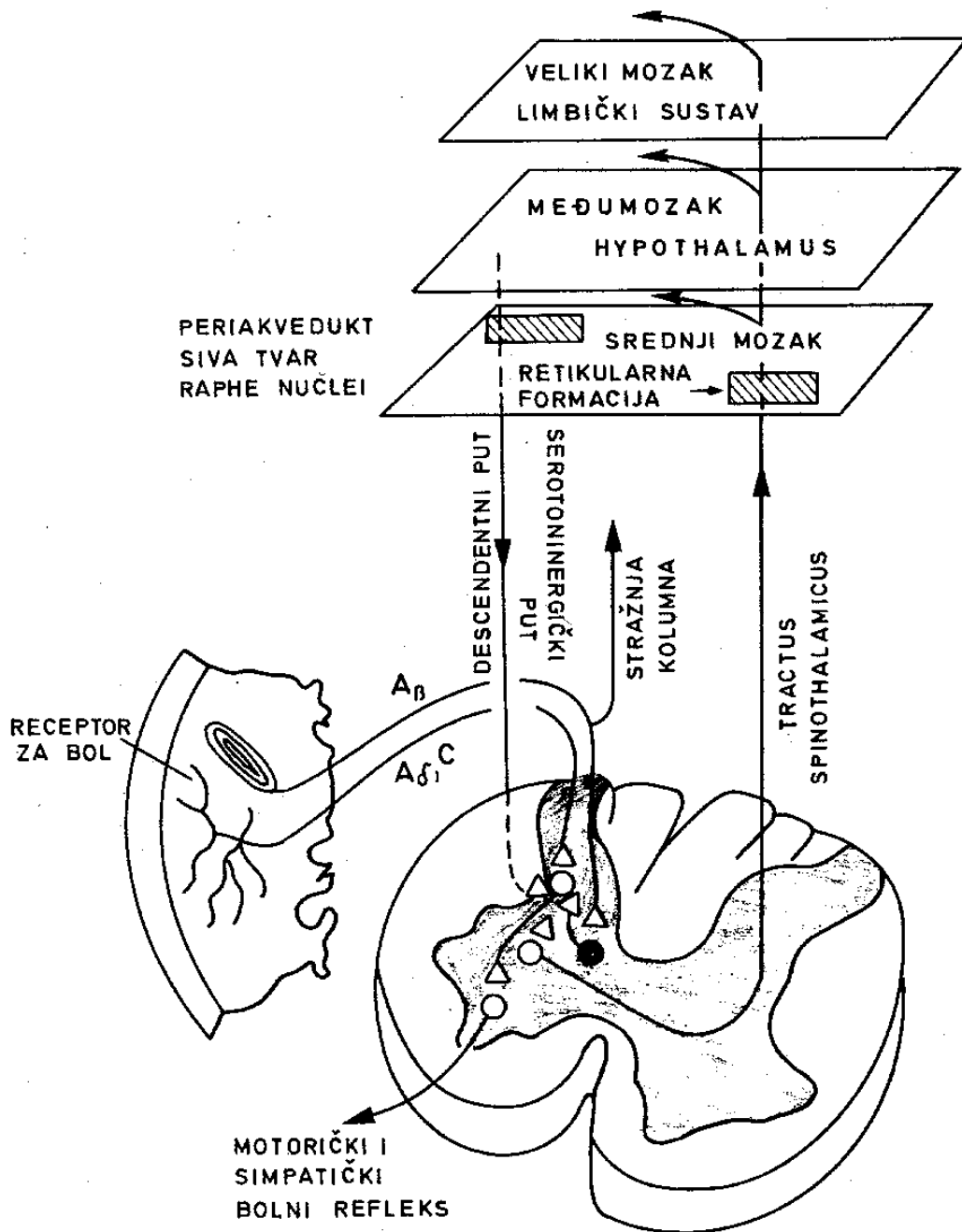
Postsinaptička vlakna drugog osjetnog neurona spojena s A $\delta$  vlaknima križaju se ispred središnjeg kanala i tvore neospinotalamički put, a potrebna su za brz i kratak osjet boli (epikritička, fazička bol). Postsinaptička vlakna koja su spojena s C neuronima velikim se dijelom križaju i tvore paleospinotalamički put kojim se provodi tonička, spora komponenta bolnog osjeta (protopatska bol). Oba puta završavaju u talamičkim jezgrama (neuroni drugog reda). Neospinotalamički put završava na ventroposterolateralnim jezgrama talamusa. Paleospinotalamični put komunicira s retikularnom tvari, te završava u intralamilarnim jezgrama talamusa (nukleus kaudatus, centrum medianum). Iz tih jezgara kreću difuzne kortikalne projekcije k frontalnom, temporalnom i parijetalnom moždanom području. U mozgu se bolni impulsi pristigli u mrežastu tvorbu preinačuju i putem talamusa usmjeravaju obrubnome (limbičnom) sustavu kao najvišem području autonomnoga živčanog sustava, te mozgovnoj kori. Pritom je u SŽS, odnosno u



somatskom i limbičnom korteksu, iskazana tjelesna shema osjeta (somatotopika), što omogućuje prepoznavanje tjelesnoga područja u kojemu je izvor bolnog doživljaja, tj. «epikritičku» percepciju bolnosti osjeta. Međuodnos ventralnog posterolateralnog talamusa s kortikalnim asocijacijskim dijelovima tjemnog režnja pridodaje spoznaji boli prijašnja bolna iskustva (iskustvena percepcija). Moguće je da intralaminarne jezgre, koje projiciraju i u hipotalmus, amigdaloidnu jezgru i limbički korteks, pobuđuju osjetne vidove boli i vegetativni odgovor, dok su ventrolateralne projekcije u primarnu osjetnu koru odgovorne za aspekte raščlanjivanja.

Središnji nadzorni sustav obuhvaća dva spoznajna podsustava, te specifično usklađuje senzorno-diskriminacijsku i motivacijsko-afektivnu spoznaju boli. Taj sustav tvore debela brzovodeća vlakna koja trenutačno selektivno preoblikuju ili koče bolne impulse prije nego što dosegnu koru mozga. Istodobno se između stimulacije i odgovora mogu uključiti središnje kontrolne aktivnosti. Bolni signali iz pojedinih dijelova organizma provode se do limbičkog sustava koji je usko vezan s osjećajima i pamćenjem. Zbog toga su bolni osjeti često praćeni nizom psihičkih, tjelesnih i vegetativnih reakcija, strepnjom, tjeskobom i potištenošću, a dugotrajno odašiljanje bolnih signala u kroničnim bolestima može uzrokovati promjene reaktivnosti organizma, ponašanja, psihe i teška depresivna stanja (3).

Silazni (descendentni) antinocicepcijski sustav posebice je važan u prilagodbi prijenosa bolnih impulsa. Počinje već u mozgovnoj kori i supkortikalnim tvorbama, napose u mozgovnom deblu, te seže do ulaza bolnih podražaja u središnji živčani sustav. U aktivaciji tog endogenog neuromodulacijskog sklopa, odnosno silaznih antinocicepcijskih snopova, redovito su uključena najmanje dva međusobno neovisno djelujuća transmitterska sustava: serotoninski i adrenergični. Serotoninski sustav počinje neuronima smještenim u periakveduktnoj sivoj tvari i mostu, a adrenergični sustav proistječe iz prostranih dijelova retikularne tvorbe srednjeg mozga.



Slika 3. Provođenje bolnog podražaja od receptora za bol, vlaknima A $\delta$  i C, prema kralježničnoj moždini. Sinaptičko prekapčanje i prenošenje impulsa kroz kralježničnu moždinu prema mozgu, s popratnim vezama. Prikazan je silazni serotoninski put, kao i stvaranje motoričkog i simpatičkog bolnog refleksa.

#### 1.1.2.4. Neurotransmiteri

Kemijski posrednici (neurotransmiteri) mogu imati pobuđujuće (ekscitacijske) i koćeće (inhibicijske) učinke. Pritom mnogi kemijski posrednici imaju izravni učinak, pa govorimo o:

- a) aktualnim neurotransmiterima, u koje ubrajamo noradrenalin i acetilkolin na simpatetičkim živčanim završecima i dopamin u SŽS-u.
- b) prilagođivačima (modulatorima transmitterske djelatnosti), kao što su histamin, glutamat i aspartat, gama-aminomaslačna kiselina (GABA) i druge slobodne masne kiseline, serotonin u SŽS-u itd.
- c) biologijski aktivnim polipeptidima u živčanom sustavu (neuropeptidi).

Algogene tvari se oslobađaju u okolini nociceptora i snižavaju prag podražljivosti ili izravno uzrokuju akcijski potencijal. To su monoamini (noradrenalin, histamin, serotonin) ili polipeptidi (bradikinin) koji okružuju nociceptore, mijenjaju mikrocirkulaciju i uzrokuju ili pojačavaju nocicepciju. Iz oštećenih se stanica oslobađaju vodikovi, klorni i kalijevi ioni, acetilkolin i leukotrieni, koji također imaju algogeni učinak. Upalna reakcija potiče i tvorbu E-prostaglandina koje sintetiziraju i nocicepcijski završeci. Histamin, bradikinin i serotonin se oslobađaju već na samom početku upale, a potom prostaglandini potiču upalu, te u povratnoj sprezi povećavaju senzibilizirajući učinak bradikinina na nociceptore. Djelovanje navedenih kemijskih tvari na slobodne živčane završetke uzrokuje povećanu bolnu osjetljivost.

#### 1.1.2.5. Nociceptivna i neuropatska bol

Fenomen boli može se klasificirati prema nekoliko sustava. Jedna od mogućih klasifikacija boli je podjela prema mehanizmu nastanka, pa se bol može podijeliti na nociceptivnu i neuropatsku.

**Nociceptivna bol** uzrokovana je podraživanjem nociceptora koji reagiraju na podražaje koji dovode do oštećenja, ili potencijalnog oštećenja tkiva. Ona može biti fiziološka i patološka. Nociceptivna je bol fiziološka kad je u službi održavanja fiziološkog integriteta organizma, a patološka kad je izraz procesa bolesti, kao što je npr. maligna ili upalna bol.

**Neuropatska bol** se definira kao izravna posljedica lezije ili bolesti somatosenzornog sustava (2,4). Različita oštećenja perifernog i središnjeg živčanog sustava mogu dovesti do nastanka neuropatske boli. Prema nastanku ona mogu biti traumatska, metabolička, vaskularna, tumorska, upalna, autoimuna ili drugačije patogeneze. Šećerna bolest je jedna od najčešćih bolesti koje uzrokuju neuropatsku bol (bolna dijabetička polineuropatija, proksimalna dijabetička neuropatija, trunkalna neuropatija).

### **1.1.3. Patofiziologija boli**

U posljednja dva desetljeća provedena su mnoga istraživanja mehanizama koji dovode do neuropatske boli te se došlo do brojnih saznanja, prvenstveno zahvaljujući razvoju molekularne biologije i pokusima na životinjskim modelima. Danas postoji ogroman broj laboratorijsko-eksperimentalnih, rjeđe i kliničkih podataka, na temelju kojih su predloženi različiti teorijski modeli mehanizama nastanka neuropatske boli. Temeljno poznavanje tih mehanizama važno je ne samo zbog razumijevanja fenomena neuropatske boli, nego i zbog praktičkih razloga, jer poznavanje patofizioloških mehanizama predstavlja teorijsko polazište za racionalnu farmakoterapiju. Međutim, složenosti problema doprinosi činjenica da se kod pojedinog bolesnika obično ne radi samo o jednom, već o kompleksnim interakcijama više različitih patofizioloških mehanizama. Zbog toga se bolji rezultati medikamentne terapije obično postižu racionalnom politerapijom a ne jednim lijekom.

#### **1.1.3.1. Ektopična neuronska izbijanja**

To je jedan od najbolje istraženih i praktički najvažnijih mehanizama nastanka neuropatske boli. Može se reći da su ektopična izbijanja sa sigurnošću dokazana kod oštećenja perifernih živaca (5), no misli se da je to važan mehanizam nastanka boli i kod patoloških promjena u središnjem živčanom sustavu. Ektopično izbijanje zasniva se na patološkoj podražljivosti natrijskih kanalića koji se nalaze u membrani živčanih stanica. Natrijski kanalići, čije se otvaranje regulira promjenama električnog potencijala, nužni su za nastanak i prijenos akcijskih potencijala. Ako se u eksperimentalnom modelu dovede do oštećenja živčanih niti, imunohistokemijskim metodama moguće je dokazati da u oštećenim vlaknima dolazi do promjena koje se reflektiraju pojavom većeg broja natrijskih

kanalića. Ti su novonastali kanalići prepodražljivi, što dovodi do toga da se akcijski potencijal može stvoriti i spontano, bez odgovarajućeg fiziološkog podražaja, ili kao rezultat podražaja koji u normalnim okolnostima ne bi doveo do značajne promjene potencijala stanične membrane. Akcijski potencijali u tim slučajevima u pravilu nisu nastali na mjestu njihovog normalnog nastanka, u području nociceptora, nego izvan tog područja. Zbog toga se nastanak tih akcijskih potencijala naziva ektopičnim neuronskim izbijanjima. Ako je do ove pojave došlo u vlaknima tipa C ili A $\delta$ , koja služe za prijenos informacija o boli, takva izbijanja mozak na svjesnoj razini dekodira kao osjet boli. U slučaju kad je do ektopičnih izbijanja došlo u vlaknima tipa A $\beta$ , odnosno vlaknima koja prenose osjet iz mehanoreceptora za osjet dodira, osoba takva izbijanja može doživjeti kao parestezije, koje najčešće opisuje kao osjećaj trnjenja. Smatra se da su ektopična izbijanja dominantan patofiziološki mehanizam simptoma boli koja se doživljava kao paroksizmalna, a opisuje kao bol «poput električnog udara» ili sličnim terminima.

### **1.1.3.2. Periferna senzitivacija**

Periferna senzitivacija je pojam koji se odnosi na pojavu kad nociceptori (receptori koji reagiraju na štetne podražaje) postanu preosjetljivi odnosno kad im se snizi prag podražaja koji je potreban da bi došlo do stvaranja akcijskih potencijala koji nose informaciju o boli. To je pojava do koje dolazi u upaljenom tkivu, npr. kod opekline kože, kad se i lagano dodirivanje doživljava kao bol. Pojava u kojoj neškodljivi podražaj izaziva osjet boli naziva se alodinijom.

Postoje dvije vrste periferne senzitivacije. Jedna nastaje u sklopu nociceptivne boli, a druga u sklopu neuropatske boli. Kod nociceptivne boli osjet boli izazivaju škodljivi (noksični) podražaji koji mogu biti mehanički, toplinski ili kemijski. Zajedničko im je to što dovode do promjena u tkivu odnosno do većih ili manjih oštećenja stanica. Rezultat tih oštećenja je nakupljanje tvari koje se zajednički nazvaju medijatorima akutne upale u izvanstaničnom prostoru. Uz kalij koji izlazi iz oštećenih stanica, neki od najpoznatijih medijatora upale su serotonin, bradikinin, histamin i prostaglandini. Svaki medijator upale ima višestruka patofiziološka svojstva, ali u kontekstu prikaza nastanka boli i periferne senzitivacije je najvažnije to da neke tih tvari izazivaju stvaranje akcijskih potencijala na nociceptorima, dovodeći tako do osjeta boli, dok druge na nociceptorima djeluju tako da snizuju prag podražaja. Tada u nociceptorima sa sniženim pragom reagiranja može nastati akcijski potencijal i na podražaje koji su inače neškodljivi i koji kod nociceptora s normalnom funkcijom ne bi rezultirali informacijom o boli.

Do neuropatskog tipa periferne senzitivacije nociceptora može doći i bez vanjskog škodljivog podražaja. Pretpostavimo da je zbog ozljede na vlaknu C-tipa koje prenosi informacije o boli došlo do ektopičnog izbijanja. Akcijski potencijali se tada šire u dva smjera: ortodromno – prema leđnoj moždini, ali i antidromno – prema periferiji. Akcijski potencijali koji se prošire do perifernih živčanih okončina dovode do toga da se iz završnih ogranaka otpuštaju neuropeptidne tvari od kojih je najvažnija P-tvar. P-tvar ima različite patofiziološke učinke u stvaranju tzv. neurogene upale, ali između ostalog ona dovodi i do senzitivacije nociceptora. I u ovom slučaju rezultat je alodinija, odnosno osjet boli kod neškodljivog podražaja.

Dakle, do periferne senzitivacije može doći i kod nociceptivne i kod neuropatske boli, ali različitim patofiziološkim mehanizmom. Osim što u teoriji približava dva naizgled suprotstavljena koncepta nastanka boli, nociceptivni i neuropatski, senzitivacija perifernih nociceptora ima i važne terapijske implikacije. Na perifernu senzitivaciju nociceptora treba misliti u slučajevima hiperalgezije (pojačan osjećaj boli kod primjene bolnih podražaja), mehaničko-statičke alodinije ili termalne alodinije (6).

### **1.1.3.3. Centralna senzitivacija**

Informacija o boli koja u leđnu moždinu dolazi u obliku akcijskih potencijala može se prema višim razinama živčanog sustava prenijeti na «normalan» način, bez pojačanja ili slabljenja signala. Tako se obično prenosi fiziološka bol: osjet boli proporcionalan je jačini škodljivog podražaja. Međutim, prijenos informacije o boli unutar SŽS-a može biti oslabljen ili olakšan. Ako zbog patoloških promjena unutar SŽS-a dolazi do amplifikacije nociceptivnih impulsa ili do njihov spontane pojave, naziv za takvo stanje SŽS-a je centralna senzitivacija. Kod centralne senzitivacije unutar SŽS-a bol je facilitirana. Tu se obično se misli na promjene do kojih dolazi u stražnjim rogovima leđne moždine, ali i na analogna zbivanja na višim razinama SŽS-a. Na razini stražnjih rogova leđne moždine pojavi centralne senzitivacije mogu doprinijeti patološke promjene na terminalnim završecima primarnih osjetnih neurona, promjene na transmisijskim nociceptivnim neuronima, ili promjene njihove interakcije koje su pod utjecajem descendnih ili ascendnih puteva. Patološka bol koja se može očitovati spontanim bolovima, hiperalgezijom ili alodinijom, posljedica je te hiperekscitabilnosti. Centralna senzitivacija je uvjetovana mnogim, vrlo složenim patofiziološkim mehanizmima. U novijim prikazima naglasak se često stavlja na ulogu NMDA receptora (7) i patološku reorganizaciju u

području stražnjih rogova leđne moždine (8). Glutamat je dominantni neurotransmiter za centripetalni prijenos nociceptivnih impulsa. On se na razini stražnjih rogova leđne moždine oslobađa iz presinaptičkih mjehurića aferentnih vlakana i veže za receptore na postinaptičkoj membrani. Kod centralne senzitivacije su najvažniji NMDA receptori, čija je značajka da se aktiviraju samo ako se u sinaptičku pukotinu oslobodi veća količina glutamata. Do većeg oslobađanja glutamata dolazi kod snažne aktivacije nociceptora uzrokovane oštećenjem perifernog tkiva, ili kad primjerice dođe do prekomjernih ektoptičnih izbijanja akcijskih potencijala na vlaknima koja služe za prijenos boli.

**Aktivacija NMDA receptora** dovodi do otvaranja ionskog kanala za kalcij koji masovno ulazi u stanicu i započinje kaskadu unutarstaničnih biokemijskih procesa. Biokemijski procesi započeti ulaskom kalcijevih iona u stanicu mogu u konačnici dovesti do strukturnih i funkcionalnih promjena svojstava stanične membrane koje dovode do stanične hiperekscitabilnosti. Pretjerana stimulacija NMDA receptora može dovesti i do pojave ekscitotoksičnosti odnosno neuronalne smrti lokalnih inhibicijskih interneurona, što također vodi u daljnju centralnu hiperekscitabilnost neurona stražnjih rogova. Koncept prekomjerne stimulacije NMDA receptora ima teorijsku važnost jer objedinjuje naizgled suprotstavljene mehanizme boli: nociceptivni i neuropatski. Do centralne senzitivacije može doći kod obje vrste boli, samo ako je dovoljno intenzivna i dovoljno dugo traje. Drugi mehanizam koji se zbog svoje važnosti često spominje jest **patološka neuronska reorganizacija**. To je pojava do koje dolazi kod parcijalne aferentne denervacije transmisivskih neurona za prijenos boli u stražnjim rogovima leđne moždine. Kad patološki proces dovede do oštećenja aferentnih C-vlakana koja prenose osjet boli, transmisivski neuron u leđnoj moždini ostaje bez dijela aferentnih ulaznih signala. Ta djelomična deaferentacija potiče stvaranje novih sinapsi na transmisivskom neuronu puta za bol. Međutim, umjesto da se na te neurone sinaptički priključe aksoni drugih C-vlakana, oslobođena priključna mjesta zauzimaju aksoni koji predstavljaju druge osjetne modalitete, npr. osjet dodira. Rezultat je takve sinaptičke reorganizacije, odnosno patološke neuroplastičnosti, da se bezbolni podražaj doživljava kao bolni, tj. da se javlja alodinija. Osim glutamata, pojavi centralne senzitivacije pridonose i brojne druge tvari kao što su: P-tvar, neurokinini, bradikinin, CGRP (calcitonin gene-related peptide), NO, vazoaktivni intestinalni peptid i citokini (6). U novije vrijeme velika važnost pridaje se odgovoru imunološkog sustava unutar SŽS-a izazvanog oštećenjem perifernog živčanog sustava. Promjene do kojih dolazi su biokemijskog i celularnog tipa, a u literaturi se obično obuhvaćaju široko definiranim pojmom **neuroinflamacije**. U eksperimentalnim modelima lezije perifernog živčanog sustava je već prije nekoliko desetljeća uočeno da unutar

odgovarajućeg segmenta leđne moždine dolazi do morfoloških promjena mikroglia stanica koje su mezodermalnog podrijetla i pripadaju imunološkom sustavu. Morfološki promijenjene opisane su kao *aktivirana mikroglia*, ali dugo nije bilo jasno jesu li ove promjene važne u nastanku i održavanju neuropatske boli. Istraživanja posljednjih desetak godina pokazala su da aktivirane mikroglia stanice, ali ne samo one, proizvode različite tvari važne u upalnim procesima. Smatra se da neke od njih, npr. interleukini i TNF (*Tumor Necrosis Factor*), sudjeluju u procesima kojima je konačni rezultat senzitivizacija neurona koji sudjeluju u prijenosu nociceptivnih impulsa. U eksperimentalnom modelu bilo je moguće prekinuti kaskadu biokemijskih procesa koji se odvijaju u aktiviranim mikroglia stanicama i na taj način zaustaviti razvoj neuropatske boli kod životinje (9). Animalni eksperimentalni modeli koji su fokusirani na neuroinflamatorne promjene koje slijede perifernu leziju živca važni su s teorijskog, a možda u dogledno vrijeme i praktičkog gledišta. Naime, lijekovi koji se u današnje vrijeme koriste u liječenju neuropatske boli usmjereni su na modulaciju nociceptivnog prijenosa u neuralnim strukturama, dok koncepcija neuroinflamacije otvara mogućnosti razvoja novih lijekova koji bi djelovali u okviru neuroimunološkog sustava.

#### **1.1.3.4. Ascendentna i descendentna modulacija nocicepcije**

U razmatranjima patofiziologije neuropatske boli naglasak se obično stavlja na mehanizme koji doprinose nastanku tog tipa boli. Međutim, mehanizmi nastanka boli uvijek su u interakciji s mehanizmima koji osjet boli mogu modulirati, pa rezultat modulacije boli može biti njezino ublažavanje ili pojačavanje. Brojni su načini kako do toga može doći. Najviše se zna o sustavima koji moduliraju ulaz i procesuiranje bolnih signala na razini leđne moždine, dok su manje su poznati mehanizmi koji djeluju periferno na razini nociceptora, te oni koji djeluju na razini velikog mozga.

#### **Ascendentni antinociceptivni sustav**

Vjerojatno je najpoznatiji sustav koji sprečava širenje signala o boli prema supraspinalnim strukturama onaj koji je posredovan aferentnim mijeliniziranim vlaknima A $\beta$  tipa. Ne ulazeći u fiziološke pojedinosti, može se reći da podraživanje osjetljivih mehanoreceptora dovodi do potiskivanja boli. Taj mehanizam, najbolje poznat kao «control gate theory», obilato se koristi u različitim tehnikama fizikalne terapije, npr. kod



primjene TENS-a. Misli se da analogni mehanizmi doprinose suzbijanju boli i kod primjene spinalne elektrostimulacije.

### **Endogeni descendenti sustav za kontrolu boli**

Kad se govori o descendntnom sustavu za kontrolu boli obično se najprije pomišlja na descendntne antinociceptivne utjecaje koji djeluju na razini stražnjih rogova leđne moždine putem serotoninergičkog i noradrenergičkog prijenosa, te o interakciji tog sustava s GABA-ergičnim i opioidnim interneuronima (7). Kako se na svaki od neurotransmitora može farmakološki utjecati u smislu potenciranja njegovog fiziološkog učinka, to čini teorijsku osnovu za terapiju neuropatske, ali i nociceptivne boli. Za potenciranje antinocicepcijske uloge serotonina i noradrenalina kod liječenja neuropatske boli najviše se primjenjuju triciklički antidepresivi (npr. amitriptilin) koji istovremeno pojačava djelovanje obaju navedenih neurotransmitera. Neki noviji antidepresivi imaju manju učinkovitost u liječenju neuropatske boli (SSRI), dok se drugi (SSNRI) prema nekim preporukama smatraju i jednim od lijekova prvog izbora (10). Osim na modulaciju ulaza informacija o boli na razini leđne moždine, antidepresivi su važni kod liječenja kronične boli i zbog vrlo česte istodobne depresije. Na dvojni način djeluje i tramadol koji osim djelovanja na serotoniniski i noradrenergički sustav ima i opioidno djelovanje.

Od anatomskih struktura koje sudjeluju u descendntnoj kontroli nociceptivnog prijenosa ključnima se smatraju jezgre smještene u rostralnoj ventromedijalnoj meduli oblongati (RVM jezgre). Te strukture ne djeluju samostalno, nego se kontroliraju iz viših struktura, a glavni neurotransmiteri koji sudjeluju u njihovoj kontroli su endogeni opioidi, GABA i glutamat. Kako je već navedeno, endogeni descendntni sustav za kontrolu boli tradicionalno se smatrao antinociceptivnim, ali su novija istraživanja pokazala da u određenim okolnostima može prevladati i pronociceptivna komponenta ovog sustava. Neurofiziološka istraživanja pokazala su da u RVM jezgrama postoje dvije vrste stanica: prema engleskom nazivu to su - „on“ i „off“ stanice. Rezultat aktivacije „off“ stanica je descendntna inhibicija prijenosa nociceptivnih impulsa na razini stražnjih rogova leđne moždine, dok aktivacija „on“ stanica dovodi do facilitacije prijenosa i pojačanja osjećaja boli. Pronociceptivna funkcija endogenog sustava se samo na prvi pogled čini fiziološki neopravdanom. Pojačanje osjećaja boli na isti način može biti potrebno za održavanje integriteta jedinke kao i sam bol koji pomaže jedinki da spriječi potencijalno oštećenje tkiva do kojega može doći zbog štetnog fizičkog podražaja.

Za sada nema dovoljno znanstvenih podataka na temelju kojih bi se moglo jasno zaključiti koja je važnost endogenog descendnog sustava za kontrolu boli u patofiziološkim zbivanjima koja uzrokuju i održavaju neuropatsku bol. Međutim, čini se vrlo vjerojatnim da gubitak endogene inhibicije nociceptivnog prijenosa ili njegovo patološko pojačanje imaju važnu ulogu ne samo u patofiziološkim zbivanjima kod neuropatske boli nego i u drugim oblicima boli. Novije spoznaje o pronociceptivnoj komponenti sustava za kontrolu boli omogućile su bolji uvid i u neka klinička stanja koja do sada nisu imala primjereno objašnjenje, kao što je npr. hiperalgezija inducirana opioidima (11).

#### **1.1.4. Neurofiziološka dijagnostika**

Brzina provođenja akcijskih potencijala perifernim živcima izravno je povezana s debljinom neurona. Neuroni se klasificiraju na osnovi debljine živčanih vlakana i brzine provodljivosti akcijskog potencijala. Skupini debelih mijeliniziranih motornih i osjetnih neurona pripadaju  $A\alpha$  i  $A\beta$  vlakna. Skupinu tankih osjetnih neurona čine mijelinizirana  $A\delta$  i nemijelinizirana C vlakna.

Na dijelovima neurona gdje je mijelinizacija nepotpuna, brzina provođenja akcijskog potencijala je usporena, jer se prijenos akcijskog potencijala odvija kontinuirano umjesto skokovito. Stoga kod demijelinizacijskih neuropatija nalazimo usporeno provođenje akcijskih potencijala.

##### **1.1.4.1. Elektroneurografija**

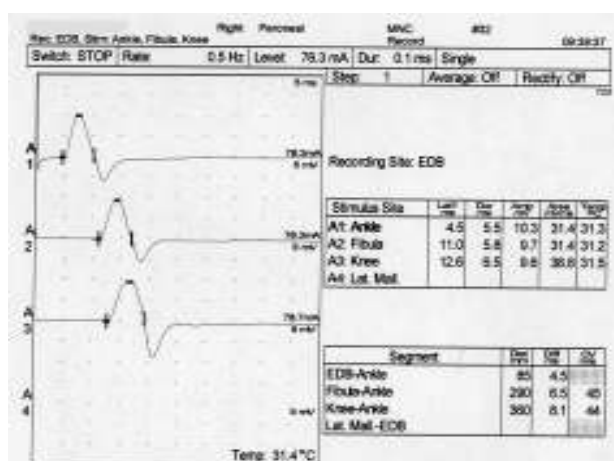
Elektroneurografija (ENG) predstavlja najosjetljiviju i najreproducibilniju metodu od svih neurofizioloških testova za neuropatiju (12,13,14,15,16). Ovom metodom se analiza funkcija mijeliniziranih neurona. Pri elektroneurografiji se periferni živac električno podražuje, što izaziva mišićni i neuralni akcijski potencijal. Mjesta elektrostimulacije pojedinih živaca i registracije evociranih odgovora određena su standardnom procedurom (17), pri čemu se koriste površinske stimulacijske i registracijske elektrode (Slika 4. i Slika 5.). Latencija evociranog odgovora predstavlja vrijeme u kojem akcijski potencijal prelazi udaljenost od mjesta stimulacije do mjesta registracije. Razlikom između pojedinih latencija evociranih mišićnih odgovora te mjerenjem udaljenosti stimulacijskih točaka od mjesta registracije izračunava se motorna brzina provodljivosti pojedinih motornih živaca (Slika 6.). Latencija evociranog neuralnog odgovora uz mjerenje

udaljenosti mjesta stimulacije i registracije određuje brzinu senzorne provodljivosti osjetnih živaca.

Latencije i oblici evociranih odgovora, te motorne i senzorne brzine provodljivosti živaca su pokazatelji stanja mijelinskog omotača ( $A\alpha$  i  $A\beta$  vlakna). Demijelinizacija (parcijalna ili difuzna) smanjuje brzinu provodljivosti živaca i utječe na polifaziju akcijskih potencijala. Visina amplitude akcijskih potencijala (mišićnog i neuralnog) proporcionalna je broju aksona u provođenju. Propadanjem pojedinih aksona (degeneracijom, upalom) se visina amplitude akcijskog potencijala smanjuje. Analizom svih navedenih elektroneurografskih parametara moguće je odrediti stupanj oštećenja pojedinih perifernih živaca po segmentima, te progresiju ili pak regresiju neuralne lezije.



Slika 4 . i Slika 5. Elektroneurografija n.peroneusa



Slika 6. Prikaz rezultata elektroneurografске analize n.peroneusa (brzine motorne provodljivosti po segmentima, visine amplitude i trajanja evociranih mišićnih odgovora).

### **1.1.4.2. Kvantitativno senzorno testiranje**

Kvantitativno senzorno testiranje (QST) se temelji na analizi ispitanikovog subjektivnog doživljaja standardiziranih i kvantificiranih podražaja različitih vrsta osjeta (vibracija, toplina, hladnoća, bol prouzročena vrućinom). Ovom metodom možemo odrediti:

- a) prag za osjet vibracije koji ukazuje na funkciju debelih mijeliniziranih A-beta vlakana,
- b) prag za osjet hladnoće koji ukazuje na funkciju tankih mijeliniziranih A-delta vlakana,
- c) prag za osjet boli izazvan toplinom koji ukazuje na funkciju tankih nemijeliniziranih C vlakana.

Pomoću automatiziranog sustava ispitanik se izloži nizu odgovarajućih kvantificiranih vibracijskih ili toplinskih podražaja. Temeljem ispitanikovih odgovora se određenim algoritmom određuje prag podražaja za testiranu vrstu osjeta. Viši prag osjeta je u korelaciji s oštećenjem odgovarajućih živčanih vlakana te daje uvid u njihov funkcionalni status. Ova metoda je osobito korisna u procjeni hipersenzitivnih fenomena kao što su hiperalgezija i alodinija, a omogućuje neinvazivnu, standardiziranu, osjetljivu i specifičnu procjenu osjetnih funkcija debelih i tankih živčanih vlakana. Ovaj je skup testova vrlo prikladan za potvrđivanje dijagnoze, ranu dijagnozu i praćenje neuropatskog oštećenja (18,19,20).

## **1.2. Šećerna bolest**

Šećerna bolest (diabetes mellitus) je jedna od najčešćih kroničnih bolesti, čija je učestalost u stalnom porastu (21). Karakteriziraju je kronična hiperglikemija s poremećajem metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina kao posljedica poremećaja inzulinske rezistencije, djelovanja inzulina ili jednog i drugog.

Prema etiologiji i kliničkim stupnjevima šećerna bolest se klasificira u četiri kategorije: tip 1, tip 2, drugi posebni tipovi i gestacijska šećerna bolest (22). Tip 1 šećerne bolesti je rezultat autoimunog oštećenja beta stanica gušterače s posljedičnim manjkom inzulina. Tip 2 šećerne bolesti nastaje zbog inzulinske rezistencije i poremećaja u lučenju inzulina, a često je povezan s pretilošću. U posebne tipove šećerne bolesti svrstavaju se: genetski defekti funkcije beta-stanica, genetski defekti djelovanja inzulina, bolesti endokrine funkcije gušterače, endokrinopatije, lijekovima ili kemijski izazvana šećerna bolest, postinfektivna, rijetki oblici imunošću posredovanih bolesti i drugi genetski

sindromi. Gestacijska šećerna bolest je tip bolesti koja se prvi puta manifestira tijekom trudnoće (23).

U osnovi svih tipova šećerne bolesti je metabolički poremećaj uzrokovan brojnim čimbenicima. Kronična hiperglikemija karakteristična za šećernu bolest dovodi do poremećaja funkcije i oštećenja niza organa te komplikacija koje dijelimo na mikrovaskularne i makrovaskularne. Najčešće mikrovaskularne komplikacije su dijabetička neuropatija, retinopatija i nefropatija, dok su najčešće makrovaskularne komplikacije koronarna bolest srca, ateroskleroza i periferna vaskularna bolest (24).

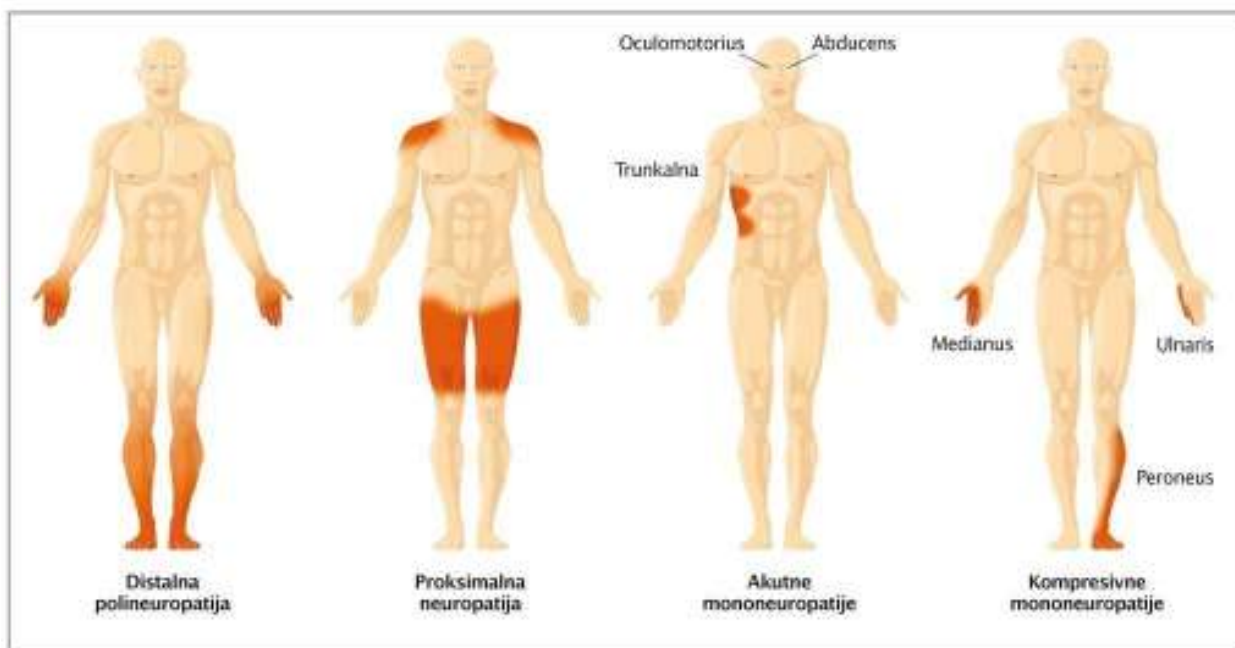
### **1.3. Dijabetička neuropatija**

Dijabetička neuropatija je najčešća komplikacija šećerne bolesti i podrazumijeva oštećenje perifernog živčanog sustava u sklopu šećerne bolesti, bez drugih uzroka periferne neuropatije, koja predstavlja subkliničko ili klinički evidentno oštećenje somatskog i/ili autonomnog dijela perifernog živčanog sustava.

Dijabetička neuropatija obuhvaća niz različitih, jasno definiranih oštećenja živčanog sustava, čija raznolikost ukazuje na više mogućih patofizioloških mehanizama. Za razlikovanje pojedinih oblika dijabetičkih neuropatija nužna je procjena simptoma i kliničkih znakova te neurofiziološka obrada (Tablica 3., Slika 7.).

Tablica 3. Klinička klasifikacija dijabetičke neuropatije modificirana prema Dycku (25)

1. Dijabetička polineuropatija
2. Fokalne i multifokalne neuropatije
  - Trunkalna radikuloneuropatija
  - Proksimalna dijabetička neuropatija
  - Kompresivne neuropatije
  - Neuropatije moždanih živaca
3. Autonomna neuropatija



Slika 7. Najčešći oblici dijabetičke neuropatije

### 1.3.1. Dijabetička polineuropatija

Dijabetička polineuropatija predstavlja subkliničko ili klinički evidentno simetrično oštećenje perifernih živaca dominantno distalno na udovima. Polineuropatija je najčešći neurološki poremećaj u šećernoj bolesti (tipa 1 i tipa 2) s prevalencijom od 7,5% u vrijeme otkrivanja šećerne bolesti, do 50% nakon 25 godina trajanja šećerne bolesti (26). Prevalencija simptomatskih oblika (bolne polineuropatije) iznosi oko 13% (27,28). Kod primarno bolnog tipa izraženi su nadražajni simptomi i klinički znaci, a kod primarno hipoestezijskog tipa (asimptomatska, bezbolna polineuropatija) negativni simptomi. Moguća je i kombinacija ovih tipova, što ovisi o stadiju bolesti. Sadašnje teorije bola uključuju disregulaciju natrijevih kanala u dorzalnim ganglijima neurona, povećanu spontanu aktivnost i neurogenu upalu. Sama hiperglikemija može promijeniti svojstva kalijevih kanala i na taj način ekscitabilnost živčanih vlakana. Perzistirajuća hiperglikemija može promijeniti funkciju neurona, glija stanica i malih krvnih žila putem oksidativnog stresa na proteinima, lipidima i nukleinskim kiselinama. U životinjskim modelima dijabetičke neuropatije nađene su povišene razine spinalnog prostaglandina E2, senzitivacija spinotalamičkog trakta i pojačana aktivnost podjedinica alfa2delta-1 kalcijevih kanala. Još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni čimbenici koji dovode do polineuropatije u osoba sa šećernom bolešću, no općenito je prihvaćeno da se radi o

kombinaciji više uzročnih činitelja kao što su metaboličke i hemodinamičke promjene, nedostatak neurotrofnih činitelja, te autoimunost (29,30,31,32).

U osnovi poremećaja nalazi se hiperglikemija, uz koju značajnu ulogu ima genetska preosjetljivost te okolinski činitelji. Šećerna bolest uzrokuje metaboličke i hemodinamičke defekte (mikroangiopatiju), koji su inicijalno reverzibilni, a dužim trajanjem vode u ireverzibilne promjene izazivajući oštećenja proteina živaca i okluziju vasa nervorum. Imunološki mehanizmi mogu također utjecati na razvoj neurogenog oštećenja.

Navedeni činitelji oštećuju metabolizam živčanih i Schwannovih stanica, uzrokujući propadanje samih neurona (neuralnu degeneraciju), propadanje aksona (aksonalnu degeneraciju), te propadanje Schwannovih stanica (demijelinizaciju). Budući da se u perikarionu sintetiziraju proteini i aksoplazmom pomiču k distalnim dijelovima živca, najuočljivije promjene događaju se u distalnim dijelovima zahvaćenog živca. Tako nastaju neuropatije unatražnog odumiranja („dying back“). Polineuropatija stoga najčešće pogađa najduža živčana vlakna. Oštećenja motoneurona odražavaju se na funkciju pripadajućih mišićnih vlakana. Mišići postaju hipotrofični, mišićna snaga smanjena i praćena mišićnom hipotonijom. Polineuropatskim promjenama značajnije su oštećena osjetna živčana vlakna.

Kao razlog se navodi specifičnost hematoneuralne barijere u području spinalnih ganglija, koju čini venski pleksus s ampularnim proširenjem, za razliku od endoneuralnog kapilarnog endotela na drugim mjestima živčanog sustava. To je razlog prevelikoj propusnosti barijere u području spinalnih ganglija, ponajprije za proteinske tvari (tuđe proteine, protutijela), kao i leukocitnu migraciju, što ima bitnu ulogu u upalnim procesima.

Kod distalne simetrične dijabetičke neuropatije postoje neke morfološke razlike između bolesnika s bolnom i bezbolnom polineuropatijom. Dominantne promjene kod bolesnika bez subjektivnih znakova polineuropatije su demijelinizacija i remijelinizacija, dok bolesnici s izraženim znacima polineuropatije pokazuju kombinirana oštećenja demijelinizacije i remijelinizacije sa znacima aksonalne degeneracije (33). U bolnoj dijabetičkoj polineuropatiji prevladava gubitak tankih mijeliniziranih vlakana te degeneracija i regeneracija nemijeliniziranih aksona (34,35).

#### **1.3.1.1. Klinička slika dijabetičke polineuropatije**

Neugodni osjeti poput hladnoće, obamrlosti, utrnuća, mravinjanja, žarenja, bockanja, grčeva, probadajućih, sijekajućih ili palećih bolova su tegobe na koje se tuže

bolesnici. Intenzitet smetnji najveći je u mirovanju, poglavito noću. Inicijalno se javljaju na distalnim segmentima udova, uz postupno ascendentno širenje.

Kliničkim se pregledom nalazi simetrično oštećenje osjeta (dodira, boli, topline, hladnoće, vibracije, rjeđe položaja) najizrazitije na distalnim dijelovima nogu. Oštećenja osjetnih putova mogu biti nadražajna ili „pozitivna“ (hiperestezija, hiperalgezija, alodinija) i paralitička ili „negativna“ (anestezija, hipoestezija, analgezija, hipoalgezija, hipotermija, palhipoestezija, palanestezija, rjeđe ledirana propriocepcija). Granica senzibilitetnih ispada je redovito kružna na osovini ekstremiteta.

Miotatski refleksi postupno slabe, dok konačno potpuno ne iščeznu (prvenstveno refleks m.tricepsa sure, potom refleks m.quadriceps femorisa).

Postupno se razvija i hipotrofija s posljedičnom slabošću malih mišića stopala, a potom i potkoljenica i šaka.

**Bolnu dijabetičku polineuropatiju** karakteriziraju bolovi poput žarenja, pečenja, sijevanja, oštrog uboda i grčeva koji se javljaju u stopalima i potkoljenicama. Tegobe su izrazitije u mirovanju, a javljaju se spontano ili su pak izazvane i najblažim dodiranjem (mehanička alodinija). Intenzitetom i učestalošću remete san, umanjuju radnu energiju i narušavaju cjelokupnu kvalitetu života. Zbog patnje bolesnika javlja se reaktivna tjeskoba i depresija, čime se zatvara krug kronične neuropatske boli, poremećaja spavanja, tjeskobe i depresije, u kojem jedno potencira drugo. U kliničkom statusu nalazimo hiperalgeziju i alodiniju.

**Bezbolna dijabetička polineuropatija** je ili asimptomatska ili praćena smetnjama poput hladnoće, obamrlosti, ili utrnutosti. U neurostatusu se javljaju „negativni fenomeni“ tipa hipestezijske, anestezije, hipoalgezije i analgezije.

### 1.3.1.2. Dijabetičko stopalo

Razvoju dijabetičkog stopala doprinose sve komponente dijabetičke polineuropatije:

- *senzorna*: slabljenjem osjeta dodira, boli, temperature i vibracije slabi „obrambena funkcija“, pa intenzivniji toplinski, kemijski ili mehanički podražaji mogu značajno oštetiti mekotkivne strukture i prije no što ih se prepozna kao podražaj

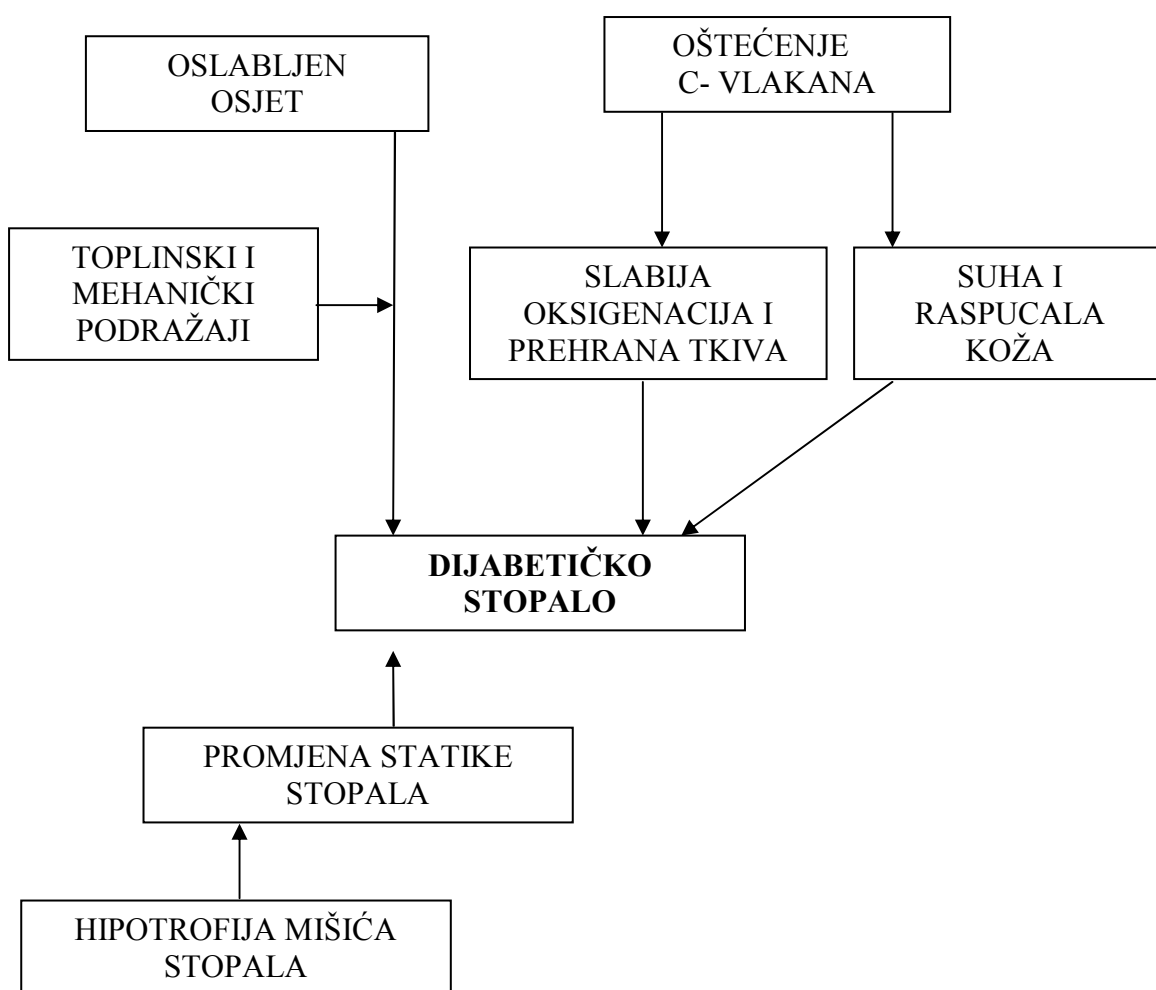
- *autonomna*: oštećenjem tankih nemijeliniziranih C vlakana (simpatička sudomotorna i vazomotorna vlakna perifernog živca) inicijalno se javlja pojačano znojenje, a progresijom



neurogenog oštećenja ka denervaciji dolazi do postupnog prestanka znojenja (sudomotorna vlakna) s posljedično suhom kožom sklonom stvaranju ragada; isto tako dolazi i do vazodilatacije arteriola na periferiji, otvaranjem arteriovenskih šantova (vazomotorna vlakna) s posljedičnom slabijom oksigenacijom i prehranom tkiva

- *motorna*: hipotrofijom malih mišića stopala slabi mišićna snaga s posljedičnom promjenom statike stopala, a time i neravnomjernom raspodjelom opterećenja tabana.

(Slika 8.).



Slika 8. Utjecaj dijabetičke polineuropatije na razvoj dijabetičkog stopala

### **1.3.1.3. Liječenje dijabetičke polineuropatije**

Osnovu prevencije i liječenja dijabetičke polineuropatije čini regulacija šećerne bolesti. Bolnu dijabetičku polineuropatiju nužno je liječiti medikamentozno u skladu s rezultatima metaanalize provedenih kliničkih studija objavljene u smjernicama Europske federacije neuroloških društava (EFNS). Ove smjernice kao lijekove prvog izbora preporučuju antiepileptike (gabapentin, pregabalin), tricikličke antidepresive i inhibitore ponovnog unosa serotonina i noradrenalina (duloksetin, venlafaksin). Druga linija liječenja uključuje opioide (tramadol, oksikodon). Kombinirana terapija može se primijeniti u slučajevima kada se monoterapija pokaže neučinkovitom, a trebali bi se kombinirati lijekovi s međusobno nadopunjujućim mehanizmima djelovanja (36).

Transkutana elektrostimulacija (TENS) ima dokazani analgetski učinak te uz redovitu kineziterapiju značajno pridonosi poboljšanju funkcionalnog statusa bolesnika.

Prevenција i pravovremeno multimodalno liječenje dijabetičke polineuropatije bitno poboljšava kvalitetu života bolesnika i smanjuje rizik razvoja dijabetičkog stopala.

### **1.3.2. Trunkalna radikuloneuropatija**

Trunkalna radikuloneuropatija počinje naglo, a očituje se intenzivnom neuropatskom boli poput žarenja, stezanja ili sijevanja. Najizrazitija je u području prsišta i trbušne stijenke, a zahvaćeno područje je nepravilnog oblika. Učestalije se javlja kod bolesnika starije dobi. U kliničkoj slici je dominantan ispad osjeta (hiperestazija, alodinija, dizestezija), dok se fokalna motorna slabost (npr. slabosti trbušne muskulature) javlja rjeđe. Neuropatska bol je izrazitija noću, a s obzirom na prisutnost alodinije, dodir posteljine i odjeće potencira bol. Trunkalna radikuloneuropatija nastaje uslijed afekcije spinalnih korijena živaca, vjerojatno ishemijom i/ili vaskulitisom. Terapija je simptomatska, a tegobe najčešće nestaju unutar nekoliko mjeseci. Nerijetko se javlja uz proksimalnu dijabetičku neuropatiju, što ukazuje na sličnu etiologiju.

### **1.3.3. Proksimalna dijabetička neuropatija**

Rani opisi ove vrste dijabetičke neuropatije ukazivali su na slučajeve koji su se manifestirali pojavom asimetrične slabosti donjih udova. Prvi su ih zabilježili 1890. g. Bruns (37), Buzzard (38) i Charcot (39). Slične su slučajeve 1930. g. opisali Root i Rogers (40), te 1938. godine Alderman (41). Garland i Taverner (42) su se usredotočili na sindrom

kao zasebnu cjelinu. Budući da su neki njihovi bolesnici imali plantarni refleks ekstenzora, stanje se nazivalo dijabetičkom mijelopatijom. Nakon toga je Garland (43,44,45) uveo neobavezni naziv dijabetička amiotrofija, jer je smatrao da narav patologije koja je uzrokom ovog stanja nije utvrđena na zadovoljavajući način. Kasnije su elektrodijagnostička (46,47,48) i neuropatološka istraživanja (49,50) pokazala da ovaj sindrom predstavlja proksimalnu motornu neuropatiju, koja se često nazivala dijabetičkom femoralnom neuropatijom (39,51,52). Raspodjela slabosti je ukazivala na to da je uključen i lumbosakralni plexus. Asbury (53) je zagovarao naziv proksimalna dijabetička neuropatija zbog dvosmislenosti povezanih s nazivom dijabetička amiotrofija i razlikovao je asimetrične slučajeve akutnog ili subakutnog nastupa bolesti od simetričnih slučajeva s postupnim razvitkom. Neki su autori opisali bolesnike sa subakutnim (54) ili podmuklim (55) nastupom slabosti proksimalnih donjih udova. Asbury (53) je, dajući prednost nazivu proksimalna dijabetička neuropatija (PDN), smatrao da postoji raspon od asimetričnih slučajeva s naglim nastupom do bolesnika sa simetričnom proksimalnom slabošću podmuklog tijeka, s time da je potonja slabo vjerojatna i rijetko je se sreće.

### **1.3.3.1. Neuropatologija**

Rezultati morfoloških ispitivanja uzoraka biopsije mišića ukazuju na denervaciju. Opisane su nespecifične ultrastrukturne promjene mišićnih vlakana te zadebljanje i udvostručenje bazalne lamine oko malih krvnih žila. U ranim su istraživanjima Bischoff (56), Lock i suradnici (57) opisali izoliranu atrofiju mišićnih vlakana.

Morfološkim ispitivanjem uzoraka biopsije intermedijarnog živca kože bedra, senzorne grane femoralnog živca koja provodi osjet iz donje trećine prednjeg dijela bedra, što je područje često zahvaćeno PDN-om, ustanovilo se da patologija proksimalnih živaca varira ovisno o kliničkoj slici neuropatije (58). Kod tri je bolesnika s najtežim senzornim i motornim deficitom pregled bioptata intermedijarnog živca kože bedra pokazao oštećenja tipična za tešku ishemiju živca, uključujući potpuni gubitak aksona kod dva bolesnika s najtežim deficitom, te degeneracijom vlakana u sredini živčanog snopića kod jednog, prema uzorku gubitka aksona ustanovljenom u eksperimentalnoj ishemiji živaca. Oštećenja živčanih vlakana su postojala istovremeno s okluzijom krvne žile perineurija kod jednog od bolesnika. Kod jednog je bolesnika, koji je razvio nagli, asimetrični distalni deficit, ubrzo nakon nastupa proksimalnog deficita dokazana nedavna okluzija krvnih žila perineurija i upalna infiltracija mononuklearnim stanicama oko krvnih žila, perineurija i subperineurija, uz aksonsku degeneraciju većine živčanih vlakana površinskog

peronealnog živca. Kod ostalih su bolesnika oštećenja živčanih vlakana i endoneurijskih kapilara sličili onima suralnih živaca dijabetičkih bolesnika sa simptomatskom distalnom simetričnom senzomotornom polineuropatijom. Miješana, aksonska i demijelinizacijska oštećenja živaca bila su povezana s povećanom pristunošću mononuklearnih stanica u endoneuriju, što je upućivalo na prisutnost upalnog procesa niskog stupnja u endoneuriju četiriju bolesnika. Kasnije su kod bolesnika s iznimno bolnim PDN-om ustanovljena upalna oštećenja u biopstatima intermedijarnog kožnog živca bedra, uz limfocite B i T pomiješane s makrofazima (59). Prisutnost epineurijskog vaskulitisa u slučajevima proksimalne dijabetičke neuropatije su potvrdili Llewelyn i suradnici (60). Dyck i sur. smatraju karakterističnim oštećenjem upalni (imuni) vaskulitis koji ishemijom inducira degeneraciju živca, te gubitak mijeliniziranih neurona s aksonalnom atrofijom (61). Kelkar i sur.(62) također ukazuju na imunološke mehanizme kao uzrok neuropatskog oštećenja u PDN.

#### **1.3.3.2. Klinička neurofiziologija**

Elektromiografija (EMG) otkriva znakove denervacije u zahvaćenim mišićima, uz povećanu aktivnost pri uvođenju igle i spontanu fibrilaciju, posebno u ranim stadijima, te smanjenu aktivnost motoričkih jedinica. Znakove denervacije može se naći obostrano, čak i u slučajevima s ograničenom slabošću na jednoj strani. Kod težih obostranih slučajeva može biti jasna široko rasprostranjena denervacija koja zahvaća distalne mišiće nogu kao i one koje inerviraju donji torakalni živci, što ukazuje na preklapanje s dijabetičkom trunkalnom radikuloneuropatijom. Kod duljeg trajanja, potencijali motoričkih jedinica imaju povećanu amplitudu, što odražava ponovnu inervaciju postraničnim nicanjem iz preostalih/preživjelih motornih aksona. Ponekad motorički akcijski potencijali mogu biti polifazični s malom amplitudom, što upućuje na moguću miopatiju (48).

Studije provodljivosti živaca prije ukazuju na gubitak aksona nego na demijelinizaciju (59). Vrijeme provodljivosti je produženo u femoralnom živcu (63,46,48), a složeni akcijski potencijal mišića u mišićju kvadricepsa je smanjene amplitude.

S obzirom na često usporednu distalnu polineuropatiju, teško je interpretirati prirodu dijabetičke proksimalne neuropatije proučavanjem latencija F vala do udaljenih mišića (55,54).

### 1.3.3.3. Klinička slika

Sva provedena istraživanja su navodila da se poremećaj karakteristično javlja kod starijih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Može se pojaviti u svakom stadiju šećerne bolesti (64,65,42). Od 27 bolesnika o kojima su izvijestili Coppack i Watkins (51), 24 ih je imalo tip 2, a 3 tip 1 šećerne bolesti. Prosječna dob bolesnika pri postavljanju dijagnoze bila je 62 godine (u rasponu od 46 do 71 godine) kod tipa 2, a 64 godine (u rasponu od 33 do 67 godina) kod tipa 1. U 12 slučajeva o kojima su pisali Casey i Harrison (64), niti jedan bolesnik nije bio mlađi od 50 godina, dok ih je 10 bilo starije od 60 godina. Odnos muškaraca spram žena je kod Coppacka i Watkinsa (51) bio 16:11.

Glavne kliničke značajke proksimalne dijabetičke neuropatije su bol, slabost i gubitak mišića, smanjenje ili gubitak patelnog refleksa i relativno male senzorne promjene, premda usporedo može postojati i distalna senzorna polineuropatija. Bol se osjeća u bedrima, a ponekad i u perineju, stražnjici te lumbalnom području. Često je veća noću i na nju ne utječu pokreti lumbalne kralježnice, kašalj, kihanje i sl. Slabost uglavnom zahvaća proksimalne mišiće donjih udova, posebice ekstenzore koljena i fleksore kukova, te povremeno ekstenzore kukova. Mogu biti zahvaćeni i mišići potkoljenice, naročito anterolateralna skupina, ili može postojati opća slabost donjih udova (44,66). Hiperestezija bedara se javljala u 14 od 27 slučajeva koje su opisali Coppack i Watkins (51). Drugi su autori opisivali trnce i termičke parestezije. Može se javiti i gubitak kožnog osjeta duž prednjeg dijela bedra. U jednom su ispitivanju svi bolesnici s proksimalnom dijabetičkom neuropatijom imali kliničke ili elektrofiziološke znakove distalne simetrične senzorne polineuropatije (58).

Bolest može početi jednostrano ili obostrano: u slučajevima kad počinje jednostrano, može se naknadno javiti na suprotnoj strani, ponekad nakon nekoliko tjedana (42,67,57,40). Može doći i do recidiva, ponekad nakon razmaka od nekoliko godina, ali to nije uobičajeno (68,51,42).

Rani opisi spominju tendenciju spontanog izlječenja (65,43,45). Casey i Harrison (64) napominju da ne dolazi do potpunog oporavka u svim slučajevima. Od njihovih 12 bolesnika, 3 su se potpuno oporavila, kod 4 je postignut dobar funkcionalni ishod, a kod 5 je ostalo značajno funkcionalno oštećenje. I Root i Rogers (40) te Fry i suradnici (65) zabilježili su trajno oštećenje. Coppack i Watkins (51) su proveli duže praćenje u trajanju do 14 godina, u kojem je oporavak počinjao nakon prosječnog intervala od 3 mjeseca (u nizu od 1 do 12 mjeseci). Bol je bila prvi simptom koji se poboljšao nakon razmjerno brzog razdoblja od nekoliko tjedana, gotovo potpuno nestajući nakon 12 mjeseci. Sličan

vremenski tijek ustanovili su i Casey i Harrison (64). Preostalim smetnjama kod Coppackovih i Watkinsovih (51) bolesnika trebalo je do 3 godine da se povuku. Motorički oporavak bio je zadovoljavajući, a niti kod jednog od 27 slučajeva nije bilo preostalih nedostataka koji bi ih onesposobljavali. Sedmero ih se žalilo na izvjesnu upornu slabost, a značajan gubitak mase bedara bio je očigledan kod polovine bolesnika. Neki od bolesnika su polako razvili distalnu senzornu polineuropatiju dok se povlačila proksimalna motorna neuropatija.

#### **1.3.3.4. Liječenje**

Nekoliko je istraživanja utvrdilo da je oporavak od PDN-a vjerojatniji ukoliko je regulacija glikemije dobra, ali se time nisu bavili kontrolirani pokusi. Razvoj PDN-a kod bolesnika liječenih hipoglikemicima se smatra indikacijom za uvođenje terapije inzulinom. Međutim, i bolesnici koji već uzimaju inzulin mogu razviti proksimalnu dijabetičku neuropatiju, a javiti se može ubrzo nakon uspostave liječenja (42,69).

Said i sur. su prednizonom liječili 2 bolesnika s vaskulitisom evidentiranim u bioptičkom materijalu senzornih kutanih femoralnih živaca oboljelih od PDN, te uočili poboljšanje kliničkog stanja (58). Krendl i suradnici (70) su imunoterapijski tretirali 15 bolesnika s PDN-om, od kojih je 7 liječeno kombinacijom *i.v.*imunoglobulina (IVIg) i prednizona, 5 samo s IVIg, 2 s kombinacijom prednizona i ciklofosfamida te 1 samo s prednizonom. Svi bolesnici su pokazali znakove poboljšanja kliničke slike. Pascoe i suradnici s Mayo klinike su u retrospektivnoj analizi (koja je obuhvatila vremensko razdoblje od 1983.-1995. godine) usporedili 12 bolesnika s PDN-om liječenih prednizonom, IVIg ili plazmaferezom, s 29 bolesnika s PDN-om koji nisu liječeni imunoterapijski i zaključili da imunoterapijski liječeni bolesnici pokazuju značajniji oporavak (71).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Do sada u literaturi nije bilo detaljnijih kliničkih studija o učestalosti ove neuropatije kod osoba oboljelih od šećerne bolesti. Svakako se radi o rijetkom stanju, znatno rjeđem no što je kronična distalna simetrična dijabetička polineuropatija. Budući da patogeneza PDN-a donedavno nije bila jasna, liječenje se uglavnom sastojalo od simptomatske medikamentozne i fizikalne terapije. Ovim se mjerama nije moglo utjecati na prirodni tijek bolesti.

### **2.1. Hipoteza**

Imunosupresijska i imunomodulacijska terapija dovode do značajnog poboljšanja kliničkog stanja oboljelih od subakutne proksimalne dijabetičke neuropatije, te pozitivno utječu na tijek i konačni ishod subakutne PDN.

### **2.2. Cilj istraživanja**

Temeljni cilj ovog istraživanja je procijeniti učinak imunomodulacijske i imunosupresivne terapije u liječenju subakutne PDN na temelju kliničkih i neurofizioloških parametara.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ispitanici

Istraživanje je obuhvatilo 21 osobu oboljelu od šećerne bolesti s kliničkim znacima subakutne proksimalne dijabetičke neuropatije, a bez drugih bolesti (osim šećerne) koje mogu utjecati na oštećenje perifernog živčanog sustava. Iz istraživanja su stoga isključene druge neuropatije autoimune etiologije (mononeuritis multiplex, kronična inflamatorna demijelinizacijska polineuropatija, kronični poliradikuloneuritis), paraneoplastičke neuropatije, parainfektivne neuropatije, kompresivne radikuloneuropatije te druge metaboličke neuropatije.

U prospektivnom randomiziranom kliničkom istraživanju oboljeli od šećerne bolesti s kliničkim znacima subakutne proksimalne dijabetičke neuropatije podijeljeni su u 2 skupine:

**Skupina 1 (S1) (imunomodulacija)** se sastojala od 9 oboljelih od šećerne bolesti s kliničkim znacima subakutne proksimalne dijabetičke neuropatije liječenih imunomodulacijom (i.v. imunoglobulinima) i to na sljedeći način:

- inicijalno ukupno 2 g/ kgTT , tijekom 5 dana podijeljeno u jednake dnevne doze (V0)
- nakon 4 tjedna (V1), 8 tjedana (V2) i 12 tjedana (V3) od početka terapije, po svakoj viziti ukupno 0,8 g/kgTT, tijekom 2 dana podijeljeno u jednake dnevne doze (Tablica 4., Tablica 5.).

**Skupina 2 (S2) (imunosupresija)** se sastojala od 12 oboljelih od šećerne bolesti s kliničkim znacima subakutne proksimalne dijabetičke neuropatije liječenih imunosupresijom (kombiniranom peroralnom terapijom kortikosteroida i citostatika) na sljedeći način:

- prednizon (jednokratno ujutro svaki dan) prva 4 tjedna 1 mg /kgTT, potom 4 tjedna 0,5 mg/kg TT, 4 tjedna 0,25 mg/kg TT te 12 tjedana 10 mg;
- azatioprin prvih 12 tjedana 100 mg svako jutro (Tablica 5.).



Tablica 4. Prikaz vizita po tjednima u odnosu na početak imunoterapije.

vizita	tjedni
0	0
1	4
2	8
3	12
4	24
5	52

Tablica 5. Shematski prikaz imunomodulacijskog i imunosupresijskog liječenja

terapija \ tjeđan	0	4	8	12	24
<b>humani imunoglobulini</b>	2 g/kg TT	0.8 g/kg TT	0.8 g/kg TT	0.8 g/kg TT	0.8 g/kg TT
i.v.					
<b>prednizon</b>	1 mg/kg TT	1/2 mg/kg TT	1/4 mg/kg TT	10 mg	
per os					
<b>azatioprin</b>	100 mg				
per os					

## **3.2. Klinička evaluacija**

Tijekom inicijalne obrade (V0) oboljeli iz obje skupine bolnički su liječeni na Kliničkom odjelu Sveučilišne klinike Vuk Vrhovac. Svim oboljelima je učinjena kompletna biokemijska obrada, rendgenska snimka srca i pluća, elektrokardiogram (EKG), gastroskopija, ultrazvuk abdomena i neurofiziološka obrada (EMNG nogu). Dijabetolog i neurolog su pratili kliničko stanje bolesnika te analizirali sve paramete.. Nakon postavljene dijagnoze i procjene isključnih kriterija, započelo se s imunoterapijom. Prvih pet dana imunoterapije oboljeli iz obje grupe bili su i dalje na bolničkom liječenju, tijekom kojeg se četiri puta dnevno mjerilo razine glukoze u krvi, provodilo intenziviranu inzulinsku terapiju, te bilježilo eventualne nuspojave. Nakon početnog bolničkog liječenja (V0) bolesnici iz prve skupine su i nadalje provodili imunomodulacijsku terapiju u bolničkim uvjetima (V1, V2 i V3), dok su vizite V4 i V5 provedene ambulantno. Bolesnici na imunosupresivnoj terapiji su nakon nulte vizite (V0) bili ambulantno liječeni (V1,V2,V3,V4 i V5). Uz evaluaciju terapijske učinkovitosti osobita se pozornost usmjerila na regulaciju glikemije i moguće nuspojave.

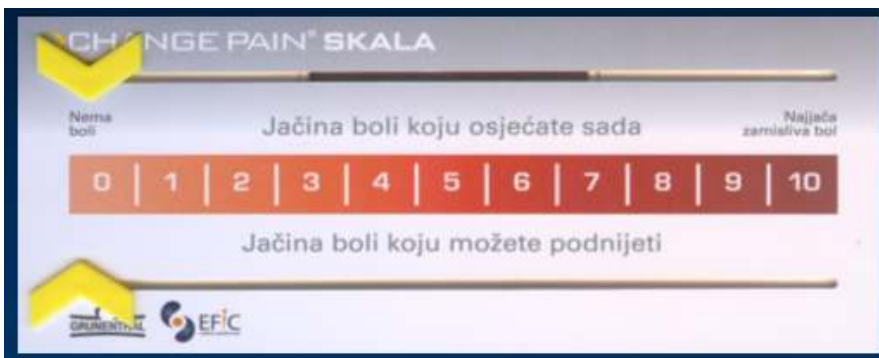
Klinička procjenu neuropatskog oštećenja temeljila se na:

- neurostatusu: ocjeni miotatskih refleksa, osjeta vibracije, boli i dodira;
- vizualnoj analognoj skali bola (VAS): mjerena je bolnost u području natkoljenice, potkoljenice i stopala te trunkalno;
- manualnim mišićnim testovima (MMT): mjerena je mišićna snaga natkoljenice.

Neurološki pregled, VAS i MMT su obavljani za svakog bolesnika pri svim vizitama.

### **3.2.1. Vizualna analogna skala**

Intenzitet boli se kvantificira vizualnom analognom skalom u intervalu od 0 (nema boli) do 10 (najjača zamisliva bol) (Slika 9.).



Slika 9. Vizualna analogni skala

### 3.2.2. Manualni mišićni test

Manualni mišićni test (MMT) je metoda kojom se definira i mjeri mišićna snaga pojedinih mišića ili skupina mišića (72,73). MMT je kod ispitanika provodio viši fizioterapeut. Ocjenjivana je mišićna snaga (Tablica 6.) mišićnih skupina na zahvaćenom natkoljenici i ipsilateralnom dijelu zdjelice (Tablica 7.).

Tablica 6. Ocjena mišićne snage za pojedine mišiće i grupe mišića

- 5 = pokret se izvodi u punom opsegu uz jak manualni otpor ispitivača (100% snaga mišića)
- 4 = pokret se izvodi u punom opsegu uz slabiji manualni otpor ispitivača (75% očuvana snaga mišića)
- 3 = pokret se izvodi u punom opsegu protiv sile gravitacije (50% očuvana snaga mišića)
- 2 = pokret je moguć u punom opsegu samo po podlozi (25% očuvana snaga mišića)
- 1 = pokret nije moguć, pri pokušaju pokreta je vidljiva ili palpatorna kontrakcija mišića (10% očuvana snaga mišića)
- 0 = pri pokušaju pokreta nije vidljiva niti palpatorna kontrakcija mišića (0% snaga mišića)

Tablica 7. Testiranje mišićne snage pojedinih mišića ili skupina mišića

Fleksija kuka:	m.iliiacus, m.psoas major
Ekstenzija kuka:	m.gluteus maximus
Abdukcija natkoljenice:	m.gluteus medius
Addukcija natkoljenice:	m.adductor magnus, m.adductor longus, m.adductor brevis, m.pectineus, m.gracilis
Fleksija koljena:	m.biceps femoris, m.semitendinosus, m.semimembranosus
Ekstenzija koljena:	m.quadriceps femoris

### 3.2.3. Elektroneurografija

Ovom standardiziranom neurofiziološkom metodom se na strani neurogenog oštećenja mjerila smo motorna brzina provodljivosti femoralnog živca, motorna brzina provodljivosti peronealnog živca i senzorna brzina provodljivosti suralnog živaca. Ako je neurogena lezija bila bilateralna, navedeni elektroneurografski parametri su se analizirali i pratili na strani težeg ispada. Pri određivanju motorne brzine provodljivosti femoralnog živca koristila se registracijska igla elektrodu (postavljenu u m.vastus medialis), dok su se za stimulaciju mišićnog potencijala koristile površinske stimulacijske elektrode. Pri elektroneurografskoj analizi peronealnog i suralnog živca koristile su se isključivo površinske stimulacijske i registracijske elektrode. Intenzitet električnog podražaja bio je supramaksimalan. Distanca (udaljenost između registracijske elektrode i najudaljenije stimulacijske točke) za motornu brzinu peronealnog živca iznosila je 8 cm. Senzorna brzina provodljivosti suralnog živca mjerila se antidromno u distalnom dijelu potkoljnenice uz distancu od 14 cm.

Elektroneurografska analiza i ciljana EMG obrada (m.vastus medialis) provedena je pri nultoj viziti (V0), te nakon 12 (V3), 24 (V4) i 52 tjedna (V5) od početka imunoterapije.

Za navedenu obradu je korišten Dantecov Keypoint EMNG instrument.

### 3.2.4. Analiza učinkovitosti imunoterapije

Učinkovitost imunomodulacijske i imunosupresivne terapije vrednovana je na temelju tri ciljne varijable:

1. vizualnoj analognoj skali bola u području natkoljenice,

2. manualnim mišićnim testovima mišića natkoljenice,
3. motornoj brzini provodljivosti femoralnog živca.

Ukoliko je neurogena lezija bila bilateralna, navedene varijable su praćene i analizirane na strani težeg neurološkog ispada u sklopu subakutne PDN.

### **3.3. Statističke metode**

Za sve analizirane varijable napravljena je deskriptivna statistika po terapijskim skupinama. Nivo značajnosti u svim statističkim analizama od 5% smatran je statistički značajnim.

Fisherovim egzaktnim testom testirali smo postoji li razlika po spolu između terapijskih skupina (Imunomodulacija i Imunosupresija).

Razlike između terapijskih skupina (Imunomodulacija i Imunosupresija) za metaboličke varijable u nultoj viziti (V0) testirane su Studentovim t-testom, ako je bio zadovoljen uvjet homogenosti varijance ili Mann-Whitneyevim U testom ukoliko uvjet homogenosti varijance nije bio zadovoljen.

Razlike između terapijskih skupina za kategorijske varijable u nultoj viziti (hipertenzija, retinopatija, simptomi proksimalne neuropatije) testirane su Fisherovim egzaktnim testom.

Razlike u glikoziliranom hemoglobinu i za ukupni kolesterol za obje terapijske skupine u vizitama V0, V1, V2, V3 i V4 testirane su analizom varijance ponovljenih mjerenja i to između terapijskih skupina i između vizita, te njihovoj interakciji (Tablica 8.). Ukoliko je neki od faktora statistički značajan višestrukim post-hoc testom (Tukey, Duncan) utvrdili smo što čini tu razliku.

Analizom varijance ponovljenih mjerenja (Tablica 8.) testirane su i varijable: manualni mišićni testovi (MMT), vizualna analogna skala za stopalo (VAS-STOP), vizualna analogna skala za potkoljenu (VAS-POTK), vizualna analogna skala za natkoljenu (VAS-NATK), vizualna analogna skala za trup (VAS-TRUP), brzina

motorne provodljivosti peronalnog živca (PER-CV), brzina senzorne provodljivosti suralnog živca (SUR-CV), brzina motorne provodljivosti femoralnog živca (FEM-CV).

Sve analize i grafički napravljene su koristeći programski paket SAS 8.2 (74) i STATISTICA 7.1 (75).

Tablica 8. Model analiza varijance ponovljenih mjerenja.

	Stupnjevi slobode	Varijanca (MS)	F
Između skupina	sb-1		
skupina (s)	s-1	(1)	(1)/(2)
Greška a Bolesnik (b) unutar skupine	s(b-1)	(2)	
Unutar skupina	sb(v-1)		
Vizite (v)	v-1	(3)	(3)/(5)
skupina*vizita	(s-1)(v-1)	(4)	(4)/(5)
Greška b vizita*bolesnik unutar skupina	s(v-1)(b-1)	(5)	
Ukupno	svb-1		

s - broj skupina, b - broj pacijenata, v - broj vizita

#### 4. REZULTATI

Deskriptivna statistika za varijable dana je u Tablici 9.

Tablica 9. Deskriptivna statistika analiziranih varijabli prema analiziranim skupinama

Varijabla	V	IMUNOMODULACIJA					IMUNOSUPRESIJA				
		N	Arit.sred.	Min.	Maks.	Std.Dev.	N	Arit.sred.	Min.	Maks.	Std.Dev.
HbA1c	0	9	7,23	5,42	9,18	1,19	12	7,06	4,86	9,57	1,54
HbA1c	1	9	6,34	4,49	8,13	1,05	8	7,81	6,78	9,08	0,88
HbA1c	2	8	6,16	4,14	6,91	0,93	10	8,27	6,22	10,85	1,75
HbA1c	3	9	6,20	4,44	8,25	1,22	8	8,44	5,61	12,34	2,10
HbA1c	4	7	6,61	5,94	8,04	0,77	9	7,77	5,03	10,08	1,92
KOL	0	9	5,57	2,46	10,59	2,31	12	5,54	4,17	7,64	1,06
KOL	1	9	4,78	3,40	7,79	1,47	4	5,64	4,63	7,69	1,40
KOL	2	9	4,99	3,37	7,77	1,27	7	7,98	5,33	13,04	2,67
KOL	3	9	5,15	3,21	7,90	1,48	8	6,79	4,49	14,40	3,19
KOL	4	5	6,04	3,78	9,57	2,31	6	7,63	4,49	12,87	2,83
HDL	0	9	1,24	0,77	1,86	0,39	12	1,27	0,74	1,90	0,36
LDL	0	9	3,50	1,28	8,55	2,14	11	3,57	2,67	5,53	0,93
VLDL	0	5	0,65	0,33	1,42	0,44	10	0,72	0,26	1,06	0,27
TG	0	9	1,84	0,73	3,13	0,92	12	1,65	0,57	2,71	0,65
L	0	9	7,48	5,00	10,80	2,06	12	6,61	5,10	10,50	1,57
E	0	9	4,48	3,49	5,37	0,62	12	4,33	3,67	4,69	0,29
Hb	0	9	137,89	100,00	166,00	23,11	12	134,92	116,00	150,00	9,89
TR	0	9	219,89	152,00	315,00	58,45	12	238,33	170,00	342,00	60,21
SE	0	9	25,00	2,00	69,00	20,72	12	20,25	6,00	95,00	25,09
KREAT	0	9	92,33	72,00	114,00	12,58	12	77,33	58,00	109,00	16,01
AF	0	9	49,89	36,00	61,00	9,28	12	41,17	17,00	62,00	12,50
AST	0	9	12,22	8,00	18,00	3,38	12	12,58	5,00	28,00	6,71
ALT	0	9	16,00	9,00	22,00	3,77	12	25,08	8,00	83,00	21,15
GGT	0	9	22,67	9,00	52,00	13,92	12	23,75	8,00	93,00	23,32
CK	0	6	42,50	29,00	58,00	10,93	8	40,13	16,00	96,00	24,72
Dob (god)		9	65,56	57	75	5,88	12	64,50	50	75	6,86
Trajanje DM (god)		9	10,00	1	26	7,75	12	10,50	1	25	7,09
Trajanje simptoma DPN-a (mj)		9	24,89	8	48	14,53	12	29,33	0	60	20,28
Trajanje simptoma PDN-a (mj)		9	3,83	1,5	7	1,95	12	5,63	3	12	2,67

Nema statistički značajne razlike među skupinama u V0, za sve promatrane varijable osim za kreatinin, ali koji je u granicama normalnih vrijednosti u obje skupine (Tablica 10.).

Tablica 10. Rezultati Studentovog t testa i Mann-Whitneyevog U testa za analizirane varijable pri nultoj viziti.

Varijabla	Vizita	Test Homogenost varijance		Studentov t test			Mann-Whitney test		
		F vrijednost	p	t vrijednost	st.sl.	p	U	Z	p
HDL	0	1,19	0,772	-0,16	19	0,877			
LDL	0	5,30	0,017	-0,10	18	0,919	44	-0,42	0,676
VLDL	0	2,60	0,214	-0,39	13	0,701			
TG	0	2,00	0,284	0,56	19	0,585			
L	0	1,74	0,390	1,10	19	0,285			
E	0	4,43	0,026	0,74	19	0,467	43,5	0,75	0,456
Hb	0	5,46	0,012	0,40	19	0,692	46,5	0,53	0,594
TR	0	1,06	0,958	-0,70	19	0,490			
SE	0	1,47	0,600	0,46	19	0,650			
KREAT	0	1,62	0,504	2,32	19	0,032			
AF	0	1,82	0,407	1,76	19	0,095			
AST	0	3,93	0,062	-0,15	19	0,884			
ALT	0	31,38	<0,001	-1,27	19	0,221	40,5	-0,96	0,337
GGT	0	2,81	0,154	-0,12	19	0,903			
CK	0	5,12	0,091	0,22	12	0,831			
Dob (god)		1,36	0,676	0,37	19	0,715			
Trajanje DM (god)		1,19	0,765	-0,15	19	0,879			
Trajanje simptoma DPN-a (mj)		1,95	0,353	-0,56	19	0,584			
Trajanje simptoma PDN-a (mj)		1,87	0,382	-1,69	19	0,106			



Nema statistički značajne razlike u broju bolesnika koji imaju hipertenziju i retinopatiju u V0 kao ni onih koji imaju simptome bolne i bezbolne dijabetičke poneuropatije po terapijskim skupinama (Tablica 11.).

Tablica 11. Rezultati Fisherovog egzaktnog testa za kategorijske varijable

					Fisherov egzaktni test
		IMUNOG.	IMUNOSUP.	$\chi^2$ vrijednost	p
SPOL	M	7	6	1,68	0,367
	Ž	2	6		
RETINOPATIJA	DA	6	8	0,00	≅1
	NE	3	4		
HIPERTENZIJA	DA	6	7	0,15	≅1
	NE	3	5		
SIMPTOMI DIJABETIČKE POLINEUROPATIJE	Bolni	6	4	1,82	0,369
	Bezbolni	3	7		

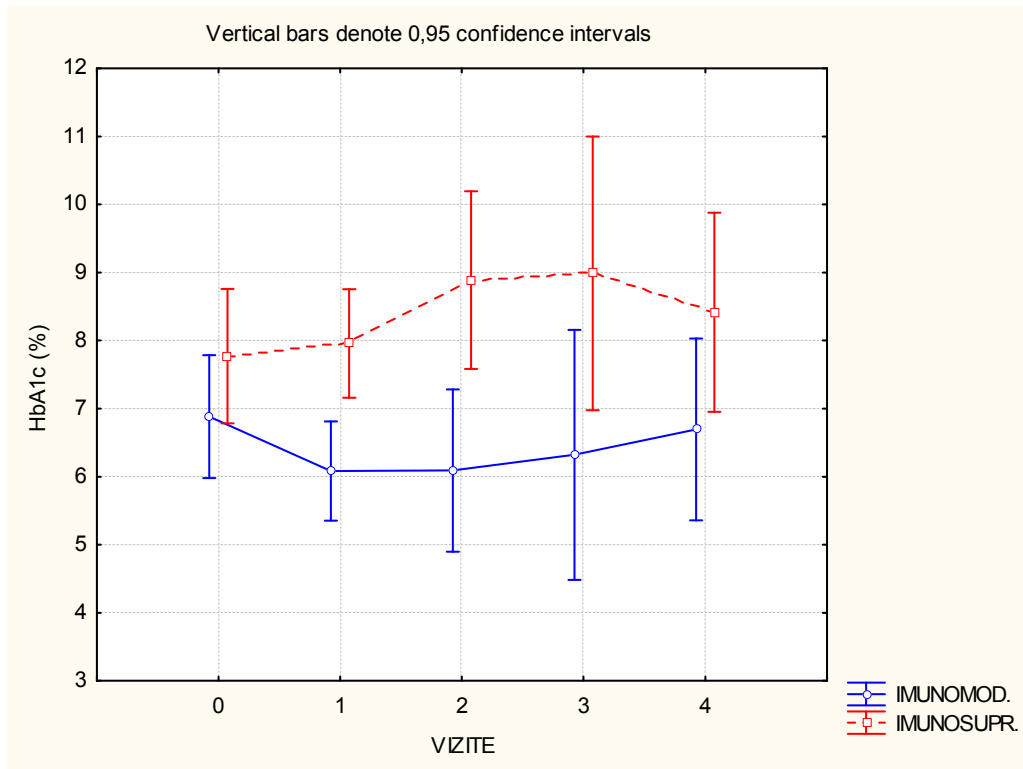
Rezultati ANOVE s ponovljenim mjerenjima za glikozilirani hemoglobin pokazuju da postoji statistički značajna razlika u vrijednostima glikoziliranog hemoglobina između terapijskih skupina (Tablica 12.).

Tablica 12. Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za HbA1c, KOL i MMT

Varijabla	suma kvadrata	stupnjevi slobode	varijanca	F	p	Post hoc test
HbA1c						
SKUPINA	54,03	1	54,03	9,11	0,015	(imunomod)(imunosupr.)
Greška a	53,36	9	5,93			
VIZITE	2,68	4	0,67	0,80	0,536	
VIZITE*SKUPINA	6,57	4	1,64	1,95	0,124	
Greška b	30,35	36	0,84			
KOL						
skupina	65,87	1	65,87	3,06	0,140	
Greška a	107,47	5	21,49			
VIZITE	28,00	4	7,00	3,72	0,020	(0,1,2,3)(0,2,3,4)
VIZITE*SKUPINA	20,33	4	5,08	2,70	0,060	
Greška b	37,59	20	1,88			
MANUALNI MIŠIĆNI TESTOVI (MMT)						
SKUPINA	4,07	1	4,07	0,06	0,806	
Greška a	1107,39	17	65,14			
VIZITE	797,78	5	159,56	57,61	<0,001	(0)(1,2)(3,4,5)
VIZITE*SKUPINA	40,62	5	8,12	2,93	0,017	
Greška b	235,40	85	2,77			

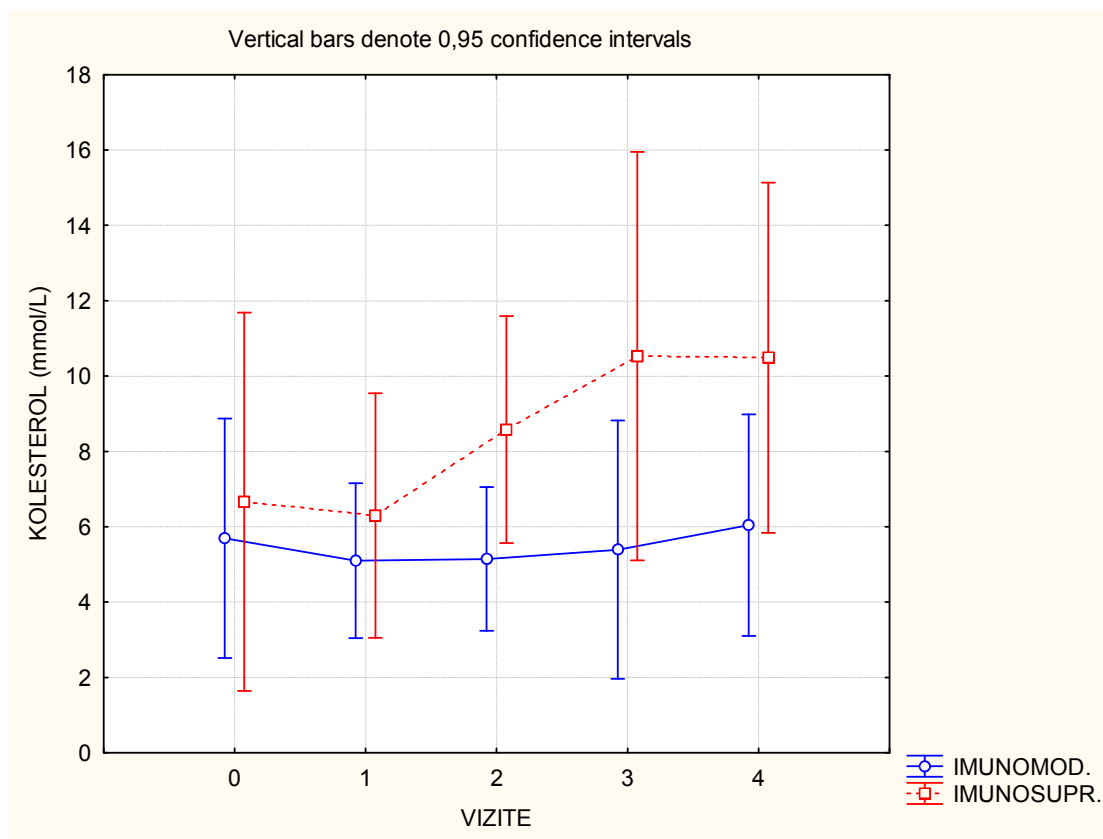
Napomena: u zagradama su redni brojevi vizita koje se međusobno statistički značajno ne razlikuju.

Iz 95%-tnog intervala pouzdanosti procjene srednjih vrijednosti glikoliziranog hemoglobina po vizitama vidljivo je da se vrijednosti glikoziliranog hemoglobina u V1 i V2 viziti značajno razlikuju, tj. da su u značajno veći u skupini bolesnika liječenih imunosupresijom (Slika 10., Prilog Tablica 16.).



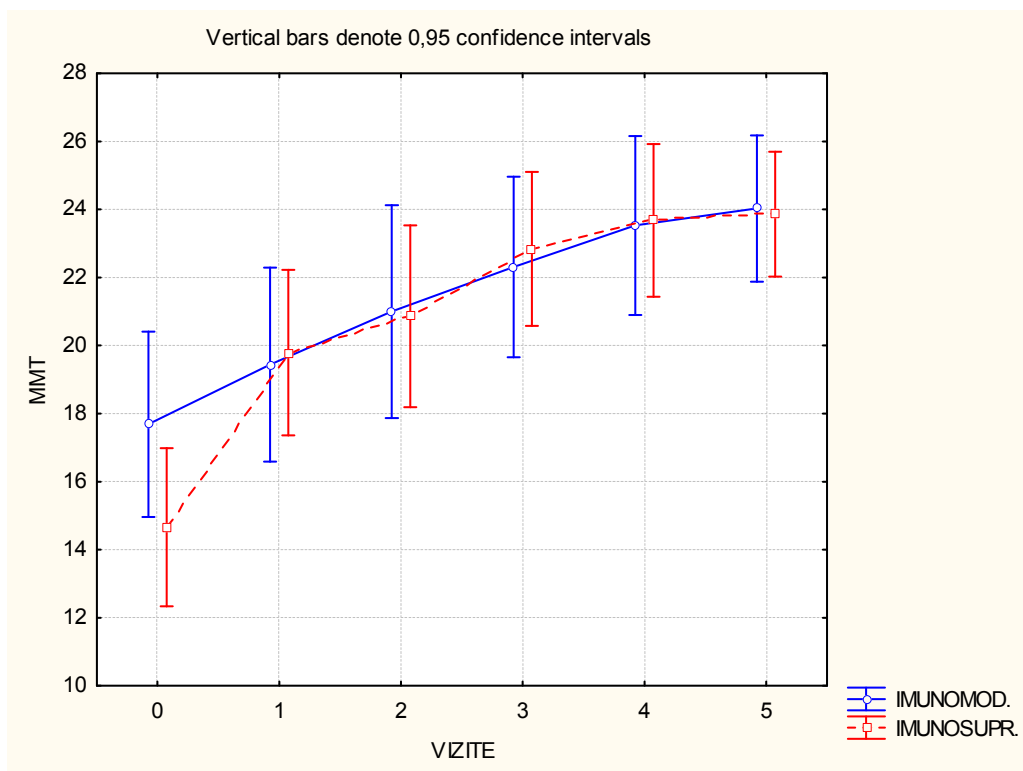
Slika 10. Prikaz aritmetičkih sredina i 95%-tnog intervala pouzdanosti glikoziliranog hemoglobina po skupinama i vizitama.

Razlika kolesterola između terapijskih skupina nije statistički značajna iako je prosječni ukupni kolesterol za skupinu 1 veći (Tablica 12.). Duncanov post hoc test pokazuje da u skupini bolesnika liječenih imunosupresijom postoji statistički značajna razlika između V0 i V3 i V4, kao i između V1 i V3 i V4 (Slika 11., Prilog Tablica 17.).



Slika 11. Prikaz aritmetičkih sredina i 95%-tnog intervala pouzdanosti kolesterola po skupinama i vizitama.

Ne postoji statistički značajna razlika za manualne mišićne testove između terapijskih skupina (Tablica 12.) dok postoji statistički značajna razlika po vizitama kao i što značajna interakcija ukazuje da se testovi ne ponašaju jednako tokom vizita u obje terapijske skupine (Slika 12). Duncanovim post hoc testom pokazalo se da se u svakoj skupini bolesnika V0 statistički značajno razlikuje od ostalih. V1 se ne razlikuje od V2, ali se razlikuje od V3, V4 i V5 u obje skupine. U prvoj skupini V2 se ne razlikuje od V3, ali se razlikuje od V4 i V5, dok se u drugoj skupini V2 razlikuje od V3, V4 i V5. U prvoj i drugoj skupini V3 se ne razlikuje od V4 i V5 kao ni V4 od V5 (Prilog Tablica 18.).



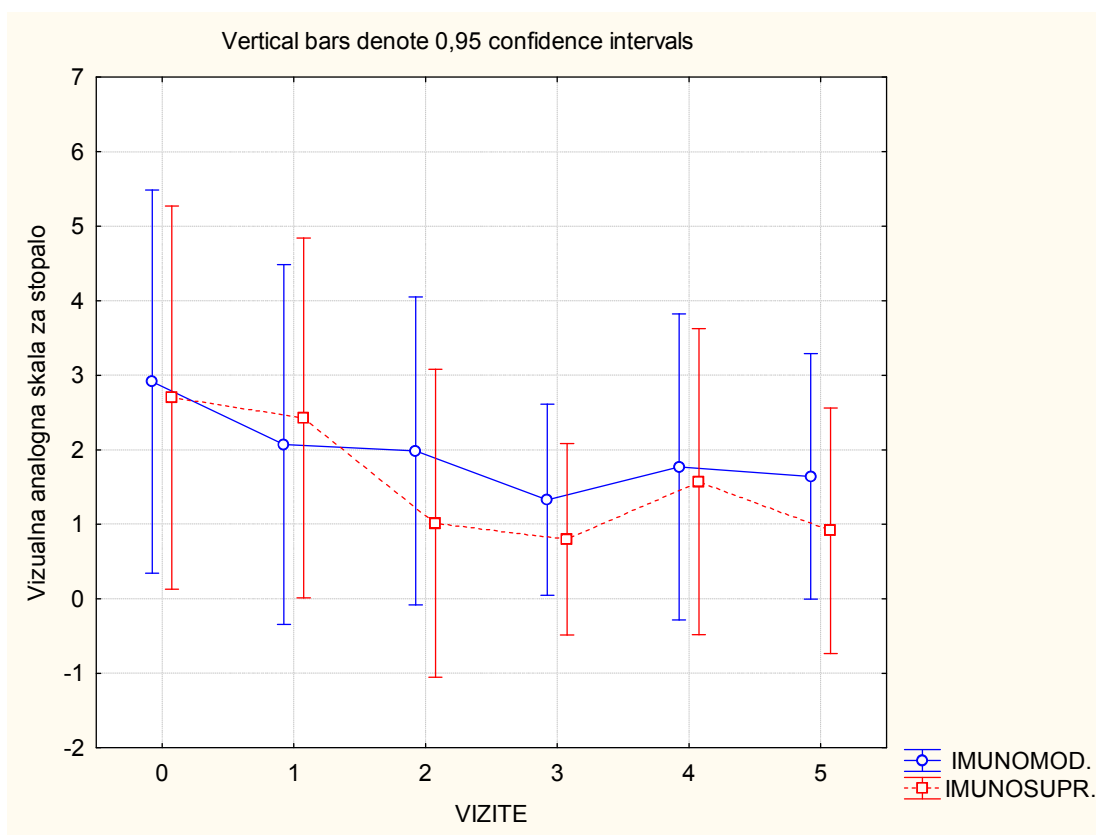
Slika 12. Prikaz aritmetičkih sredina i 95%-tnog intervala pouzdanosti MMT-a po skupinama i vizitama.

Testovi za vizualnu analognu skalu za stopalo (Tablica 13.) pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika između terapijskih skupina, dok i za njih postoji statistički značajna razlika između vizita (Slika 13.). V0 se razlikuje od V3 i V5. Interakcija se nije pokazala statistički značajnom. Duncanovim post hoc testom pokazalo se da se u drugoj skupini V0 statistički značajno razlikuje od V2, V3 i V5 (Prilog Tablica 19.).

Tablica 13. Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za VAS varijable.

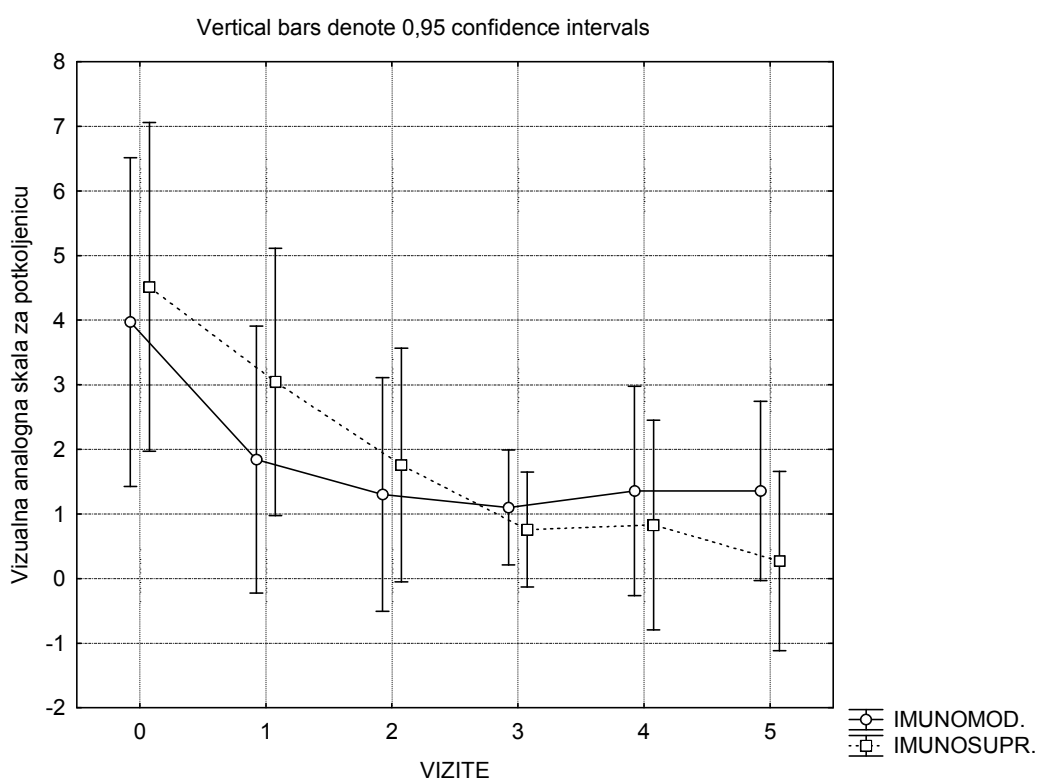
Varijabla	suma kvadrata	stupnjevi slobode	varijanca	F	p	Post hoc test
VIZUALNA ANALOGNA SKALA ZA STOPALO (VAS-STOP)						
SKUPINA	3,05	1	3,05	0,11	0,749	
Greška a	340,82	12	28,40			
VIZITE	29,79	5	5,96	3,36	0,010	(0,1,2,4)(1,2,3,4,5)
VIZITE*SKUPINA	3,84	5	0,77	0,43	0,824	
Greška b	106,47	60	1,77			
VIZUALNA ANALOGNA SKALA ZA POTKOLJENICU (VAS-POTK)						
SKUPINA	0,03	1	0,03	0,00	0,960	
Greška a	153,83	12	12,82			
VIZITE	121,45	5	24,29	7,72	<0,001	(0,1)(1,2,3,4,5)
VIZITE*SKUPINA	12,28	5	2,46	0,78	0,568	
Greška b	188,80	60	3,15			
VIZUALNA ANALOGNA SKALA ZA NATKOLJENICU (VAS-NATK)						
SKUPINA	0,24	1	0,24	0,02	0,879	
Greška a	132,17	13	10,17			
VIZITE	422,21	5	84,44	41,72	<0,001	(0)(1,2)(2,3,4)(3,4,5)
VIZITE*SKUPINA	23,06	5	4,61	2,28	0,057	
Greška b	131,57	65	2,02			
VIZUALNA ANALOGNA SKALA ZA TRUP (VAS-TRUP)						
SKUPINA	23,50	1	23,50	1,99	0,180	
Greška a	165,11	14	11,79			
VIZITE	39,97	5	7,99	3,77	0,004	(0,1,2,3)(1,2,3,4,5)
VIZITE*SKUPINA	4,73	5	0,95	0,45	0,814	
Greška b	148,30	70	2,12			

Napomena: u zagradama su redni brojevi vizita koje se međusobno statistički značajno ne razlikuju



Slika 13. Prikaz aritmetičkih sredina i 95%-tnog intervala pouzdanosti VAS za stopalo po skupinama i vizitama.

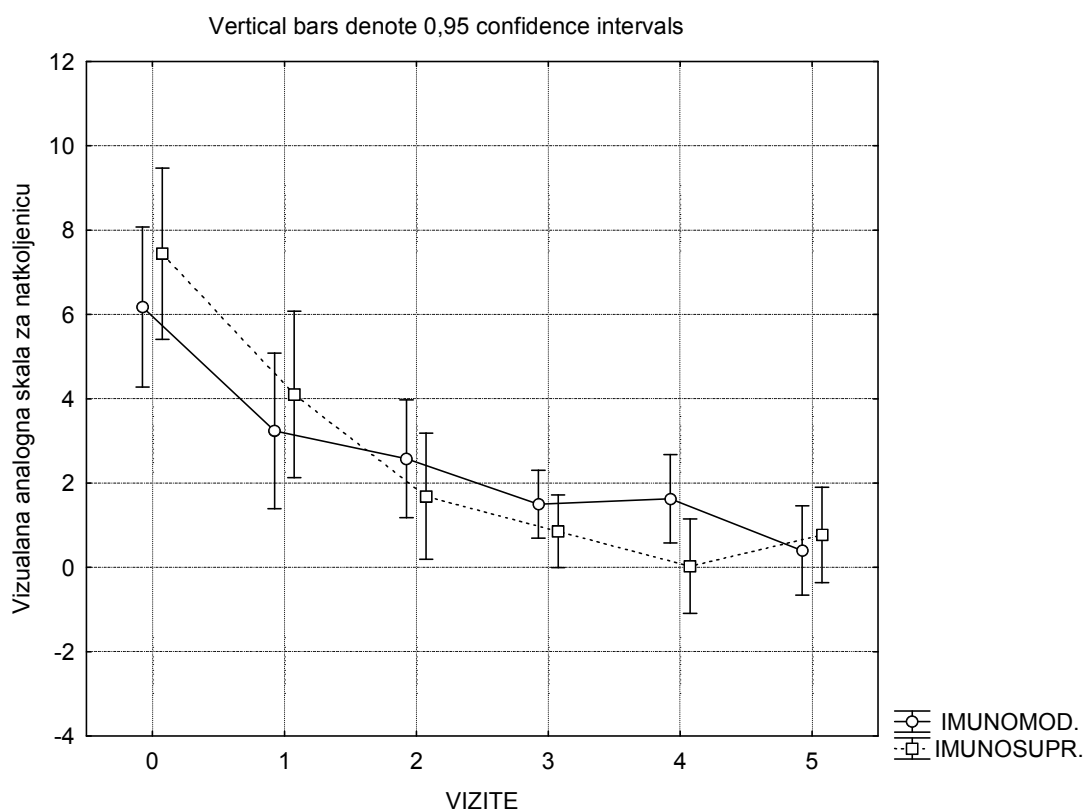
Slični su rezultati i za vizualnu analognu skalu za potkoljenu, natkoljenu i trup (Tablica 13.). Ne postoje statistički značajne razlike za navedene testove između terapijskih skupina i interakcija između terapijskih skupina i vizite, ali postoji statistički značajna razlika između vizita (Slika 14.). I to za za potkoljenu V0 se razlikuje sa svim ostalima osim sa V1. Duncanov post hoc test pokazuje da se u prvoj grupi V0 se razlikuje od svih ostalih vizita. U drugoj grupi V0 se ne razlikuje od V1, a razlikuje se od svih ostalih vizita (Prilog Tablica 20.).



Slika 14. Prikaz aritmetičkih sredina i 95%-tnog intervala pouzdanosti VAS za potkoljenu po skupinama i vizitama.

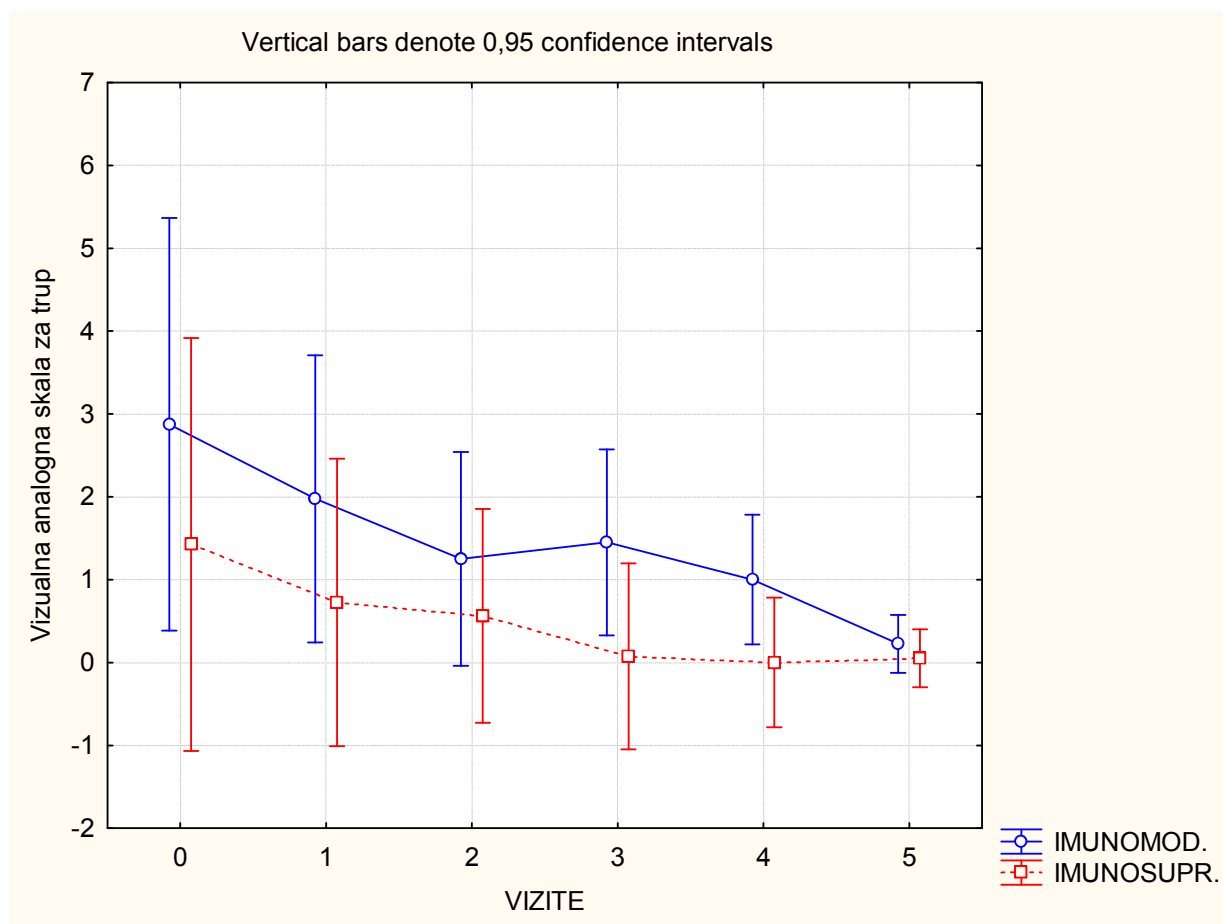


Kod natkoljenice se također V0 razlikuje od svih ostalih vizita. V1 se ne razlikuje od V2 ali se razlikuje od svih ostalih vizita. V2 se razlikuje s V0 i V5 (Slika 15.). Duncanovim testom pokazalo se da se u obje skupine V0 statistički značajno razlikuje od svih ostalih vizita, dok se V3, V4 i V5 ne razlikuju međusobno. U prvoj skupini se V1 ne razlikuje od V2 ali se razlikuje od V3, V4 i V5, dok se u drugoj skupini V1 razlikuje od svih kasnijih vizita. V2 se u prvoj skupini razlikuje od V5, dok se u drugoj skupini ne razlikuje od narednih vizita (Prilog Tablica 21.).



Slika 15. Prikaz aritmetičkih sredina i 95%-tnog intervala pouzdanosti VAS za natkoljenicu po skupinama i vizitama.

VAS za trup se statistički značajno razlikuje jedino za V0 u odnosu prema V4 i V5 (Slika16.) (Prilog Tablica 22.).



Slika 16. Prikaz aritmetičkih sredina i 95%-tnog intervala pouzdanosti VAS za trup po skupinama i vizitama.

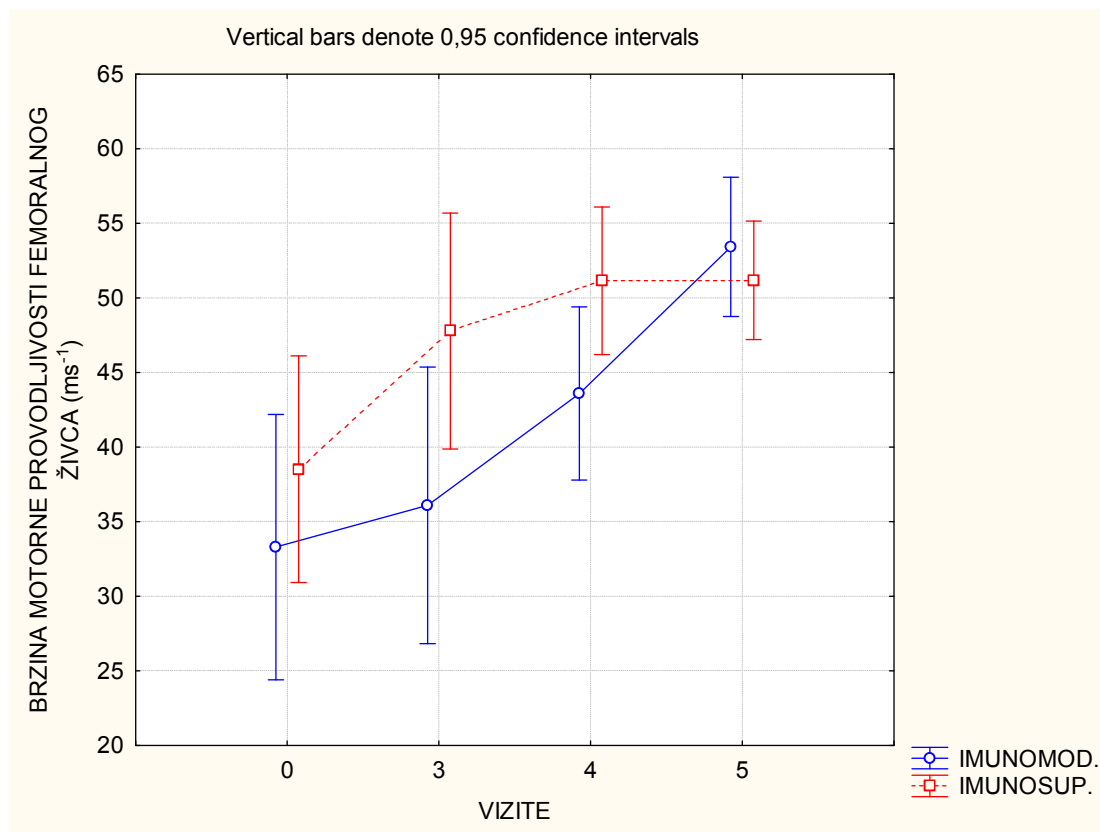
Rezultati analize varijance za brzine provodljivosti živaca (Tablica 14.) ne pokazuju statistički značajne razlike između terapijskih skupina, kao ni između vizita osim kod femoralnog živca.

Tablica 14. Rezultati analize varijance ponovljenih mjerenja za PER-CV, SUR-CV i FEM-CV.

Varijabla	suma kvadrata	stupnjevi slobode	varijanca	F	p	Tukeyev post hoc test
BRZINA MOTORNE PROVODLJIVOSTI PERONEALNOG ŽIVCA (PER-CV)						
SKUPINA	28,71	1	28,71	0,27	0,616	
Greška a	1072,35	10	107,24			
VIZITE	36,79	3	12,26	2,09	0,122	
VIZITE*SKUPINA	6,65	3	2,22	0,38	0,769	
Greška b	175,66	30	5,86			
BRZINA SENZORNE PROVODLJIVOSTI SURALNOG ŽIVCA (SUR-CV)						
SKUPINA	1055,63	1	1055,63	0,83	0,415	
Greška a	5113,85	4	1278,46			
VIZITE	132,10	3	44,03	0,17	0,916	
VIZITE*SKUPINA	120,88	3	40,29	0,15	0,925	
Greška b	3138,70	12	261,56			
BRZINA MOTORNE PROVODLJIVOSTI FEMORALNOG ŽIVCA (FEM-CV)						
GRUPA	525,61	1	525,61	2,23	0,154	
Greška a	4015,25	17	236,19			
VIZITE	2628,18	3	876,06	15,56	<0,001	(0,3)(3,4)(4,5)
VIZITE*SKUPINA	480,87	3	160,29	2,85	0,047	
Greška b	2871,52	51	56,3			

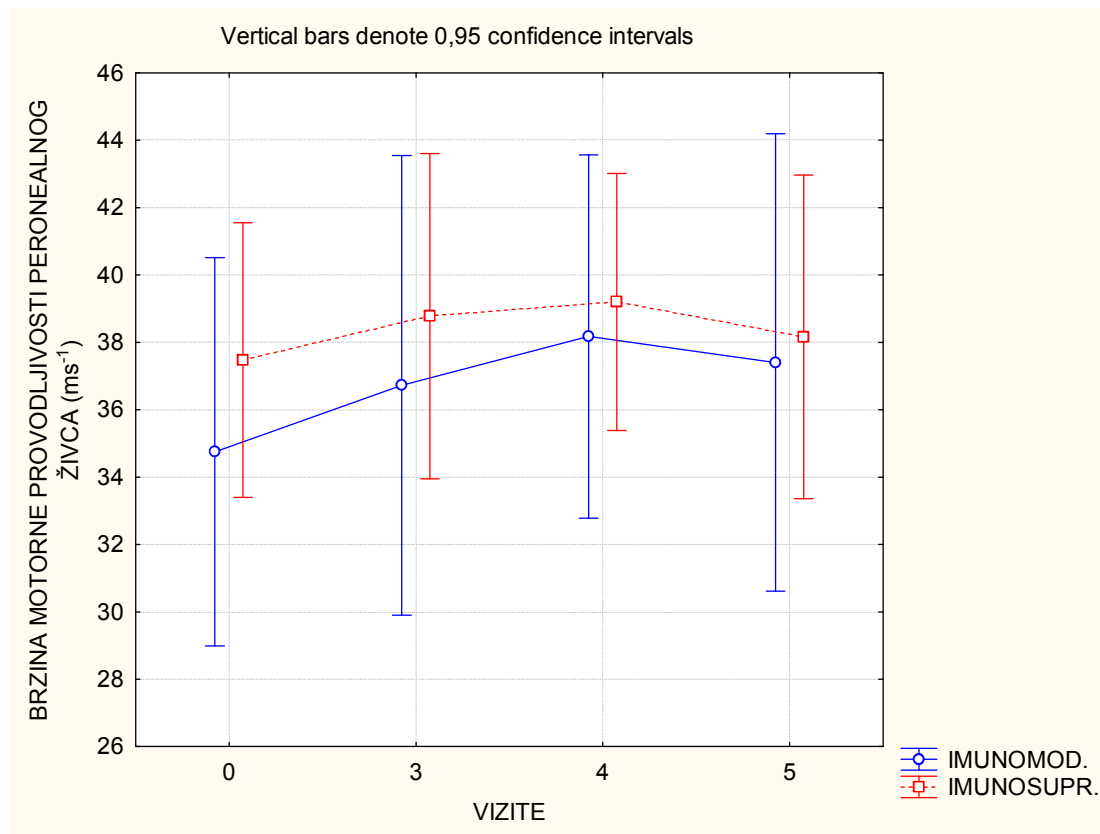
Napomena: u zagradama su redni brojevi vizita koje se međusobno statistički značajno ne razlikuju

Interakcija terapijske skupine i vizite samo je statistički značajna kod femoralnog živca. V0 se razlikuje od V4 i V5, te V3 od V5 (Slika 17., Prilog Tablica 23.).



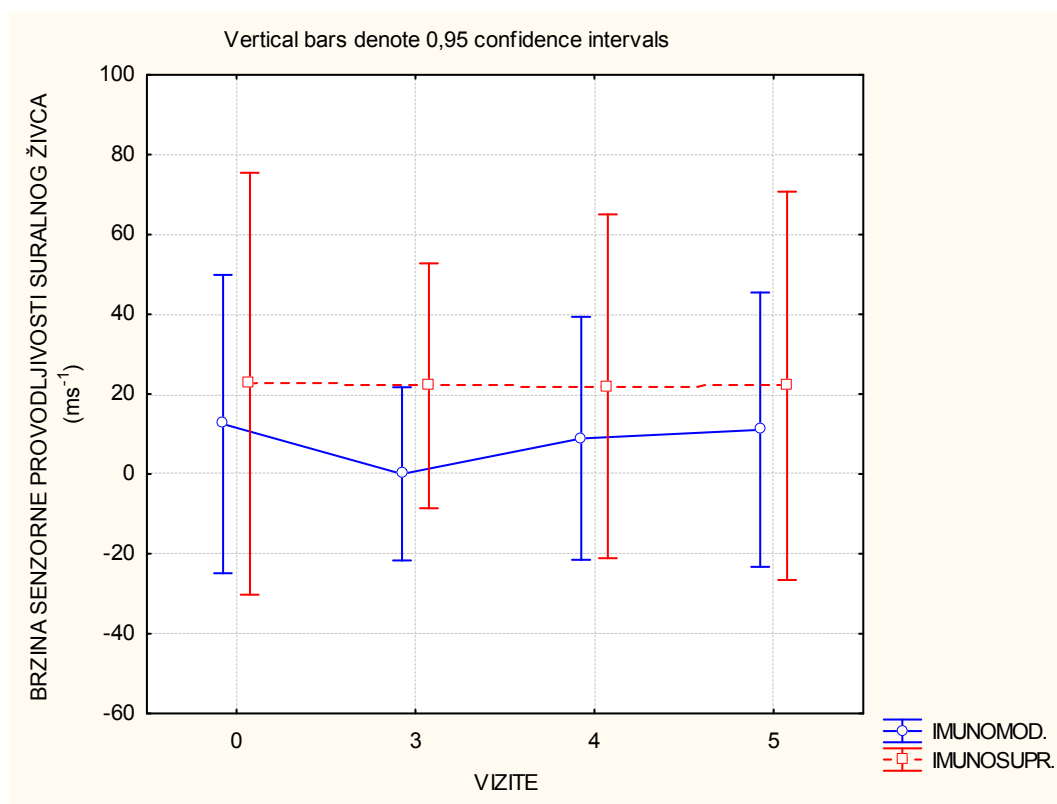
Slika 17. Prikaz aritmetičkih sredina i 95%-tnog intervala pouzdanosti FEM-CV po skupinama i vizitama.

Za motornu brzinu provodljivosti peronealnog živca nema statistički značajne razlike između terapijskih skupina, kao ni između vizita (Slika 18., Prilog Tablica 24 ).



Slika 18. Prikaz aritmetičkih sredina i 95%-tnog intervala pouzdanosti PER-CV po skupinama i vizitama.

Za senzornu brzinu provodljivosti suralnog živca nema statistički značajne razlike između terapijskih skupina, kao ni između vizita (Slika 19., Prilog Tablica 25).



Slika 19. Prikaz aritmetičkih sredina i 95%-tnog intervala pouzdanosti SUR-CV po skupinama i vizitama.

## 5. RASPRAVA

Iako su najčešće komplikacije šećerne bolesti upravo na perifernim živcima, tek zadnjih dvadesetak godina se preciznije definiraju pojedini oblici neuropatija u sklopu šećerne bolesti.

Gotovo svaka druga osoba koja boluje od šećerne bolesti ima distalnu simetričnu dominantno senzornu dijabetičku polineuropatiju, koja najčešće sporo napreduje. Dobrom regulacijom glikemije i kineziterapijom može se pozitivno utjecati na tijek i prognozu ovog tipa oštećenja perifernih živaca. Tek teški stupanj kronične dijabetičke polineuropatije utječe na razvoj dijabetičkog stopala. Za razliku od distalne dijabetičke polineuropatije, proksimalna dijabetička neuropatija je po učestalosti znatno rjeđa komplikacija šećerne bolesti, no najčešće akutnog nastupa, brzo napredujućeg neurološkog deficita te prognostički neizvjesnog tijeka u smislu trajnih rezidua.

Povijesni osvrt koji seže od 1890.g. (37,38,39) pokazuje da moderna era istraživanja ove neuropatije započinje izvješćima Garlanda 1953.g. (42), kojima se pobliže definira ovo stanje od tada nazvano dijabetička amiotrofija. Naziv proksimalna dijabetička neuropatija zagovara Axbury (53), te razlikuje asimetrične slučajeve akutnog ili subakutnog nastupa od simetričnih slučajeva s postupnim razvitkom. Ova dva sinonima i danas se najčešće pojavljuju u stručnoj literaturi, iako Dyck zagovara naziv lumbosakralna radikulopleksoneuropatija aludirajući prije svega na sveobuhvatnost neurogene lezije. Nazivu proksimalna dijabetička neuropatija bi se mogla dati prednost, uz dodatak akutna, subakutna i kronična, jer navedeno najjasnije opisuje prevladavajuće područje i stadij neurogene lezije, kao i bolest u sklopu koje se pojavljuje.

Budući je dijabetička polineuropatija vrlo učestala komplikacija šećerne bolesti, dugotrajna po svom tijeku, kod bolesnika s proksimalnom dijabetičkom neuropatijom najčešće nalazimo superpoziciju potonje na već postojeću polineuropatiju. To može otežavati jasno razlikovanje kliničkih znakova proksimalne dijabetičke neuropatije od znakova distalne (bolne) dijabetičke polineuropatije.

Bolnost u području natkoljenice uz hipotrofiju mišića natkoljenice u kliničkoj praksi se često pripisuje radikularnim oštećenjima (L2-L4), a da pri tom nije isključena PDN. Uz to, kod osoba oboljelih od šećerne bolesti s naglašenom neuropatskom boli u nogama, bol se najčešće povezuje s bolnom polineuropatijom. Ovo su ključni razlozi što se oboljele od šećerne bolesti s kliničkim znacima PDN-a najčešće prvi puta detaljnije obrađuje tek u

kroničnoj fazi PDN-a, u kojoj je neuropatska bol obično već nešto manjeg intenziteta no u prvih pola godine, a mišićna snaga moguće dijelom i poboljšana.

Stoga je od izuzetne važnosti u akutnoj ili subakutnoj fazi prepoznati PDN, čije su glavne kliničke značajke jaka natkoljениčna bol, nagla slabost i hipotrofija natkoljениčnih mišića te smanjenje ili gubitak patelarnog refleksa (71,53,55,76,63,46,51,77,54). Konačnu potvrdu dijagnoze daje nalaz elektroneurografije femoralnog živca koji ukazuje na usporenje motorne brzine provodljivosti, te elektromiografija mišića zahvaćenih slabošću i hipotrofijom, koja ukazuje na denervaciju (78). Motorни deficit je posljedica oštećenja aksona i mijelinskih ovojnica motornih neurona lumbosakralnog segmenta, dominantno femoralnog te obturatornog živca s posljedičnom hipotrofijom i slabošću pelvifemoralne muskulature.

Rezultati kliničko-patohistoloških studija koje se u literaturi pojavljuju 1990.-ih ukazuju na imunološke mehanizme kao uzroke neuropatskog oštećenja u PDN-u. Nekoliko je istraživačkih skupina navelo visoku učestalost upalnih histoloških promjena u bioptičkom materijalu femoralnog osjetnog kutanog živca, uz upalni (imuni) vaskulitis koji ishemiјom izaziva demijelinizaciju i aksonalnu atrofiju (58,60,61,62).

Odnos između pojave upalnih infiltrata, vaskulitisa i šećerne bolesti još nije u potpunosti jasan. Oštećenja živčanih vlakana i krvnih žila uzrokovana šećernom bolešću mogu potaknuti upalni odgovor i reaktivni vaskulitis kod nekih bolesnika ili zbog šećerne bolesti živci mogu postati osjetljivi na popratne upalne ili imunološke procese. U oba slučaja kod oštećenja krvnih žila epineurija ili perineurija može doći do ishemijskih oštećenja živaca odgovornih za teške proksimalne senzorne i motorne deficite. Važno je napomenuti da obično nema kliničkih, hematoloških ili biokemijskih dokaza upalnog procesa.

Budući da patogeneza PDN-a donedavno nije bila jasna, liječenje se uglavnom sastojalo od simptomatske medikamentozne i fizikalne terapije. Ovim se mjerama nije moglo utjecati na prirodni tijek bolesti.

Pascoe i suradnici s Klinike Mayo su u retrospektivnoj analizi (koja je obuhvatila vremensko razdoblje od 1983.-1995. godine) usporedili 12 bolesnika s PDN-om liječenih prednisonom, i.v.imunoglobulinima (IVIg) ili plazmaferezom, s 29 bolesnika s PDN-om koji nisu bili liječeni imunoterapijski te zaključili da imunoterapijski liječeni bolesnici pokazuju značajniji oporavak (71).

Said i suradnici su prednisonom liječili 2 bolesnika s evidentiranim vaskulitisom u bioptičkom materijalu senzornih kutanih femoralnih živaca oboljelih od PDN-a, te uočili poboljšanje kliničkog stanja (58). Krendl i suradnici (70) su imunoterapijski tretirali 15 bolesnika s PDN-om, od kojih je sedam liječeno kombinacijom IVIg-a i prednizona, pet samo



IVIg-om, dvoje kombinacijom prednizona i ciklofosfamida te jedan samo prednizonom. Svi bolesnici su pokazali znakove poboljšanja kliničke slike.

Rezultati našeg kliničkog istraživanja, koje obuhvaća 21 bolesnika sa subakutnom dijabetičkom neuropatijom, potvrđuju učinkovitost imunomodulacijske i imunosupresivne terapije.

- U odnosu na provedeno istraživanje važno je istaknuti da među skupinama nije bilo statistički značajne razlike po spolu niti dobi bolesnika, trajanju šećerne bolesti, trajanju simptoma dijabetičke polineuropatije, i trajanju simptoma subakutne PDN (Tablica 11.).
- Osim toga, nije postojala statistički značajna razlika između terapijskih skupina, interakcija između terapijskih skupina i vizita za manualne mišićne testove natkoljениčnih mišića, VAS natkoljenice te motorne brzine provodljivosti femoralnog živca (Tablica 14). Unutar pojedinih skupina postoji statistički značajna razlika svih navedenih ciljnih varijabli po pojedinim vizitama.
- Rezultati izmjerenih vrijednosti glikoziliranog hemoglobina pokazuju da postoji statistički značajna razlika u vrijednostima glikoziliranog hemoglobina između terapijskih skupina (Tablica 12.). Vrijednosti glikoziliranog hemoglobina u V1 i V2 su bile značajno veće u skupini bolesnika liječenih imunosupresijom. Kod ove skupine postoji i statistički značajna razlika između nulte, druge, treće i četvrte vizite, kao i između prve, druge, treće i četvrte vizite.

Porast koncentracije hemoglobina u skupini 2 na V2 i V3, ipak se čini vjerojatnijom

uslijed utjecaja kortikosteroida na razinu koncentracije glukoze u krvi.

Također treba istaknuti da razina glikoliziranog hemoglobina u obje skupine u nultoj viziti svojom koncentracijom nije bila izrazito visoka, što neizravno pokazuje da regulacija glikemije nije presudna u razvoju PDN-a. Značajno više razine glikoziliranog hemoglobina nalaze se, primjerice, u bolnoj dijabetičkoj polineuropatiji.

- Iako razine kolesterola između terapijskih skupina nisu bile statistički značajne, statistički je značajna razlika između prve dvije vizite u odnosu na V3 i V4 u skupini bolesnika liječenih imunosupresijom (Tablica 12.).

Porast razine kolesterola u skupini 2, po svemu sudeći, posljedica je utjecaja kortikosteroida.

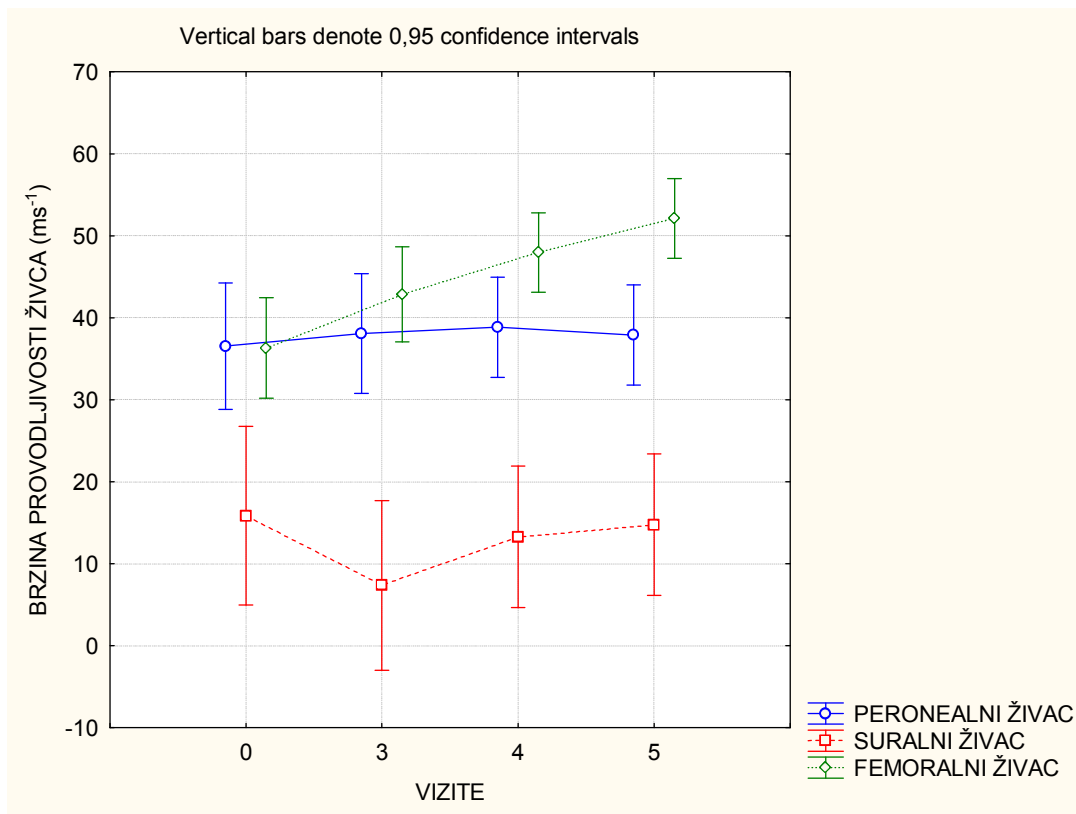
U distinkciji subakutne proksimalne dijabetičke neuropatije u odnosu na distalnu dijabetičku polineuropatiju treba ukazati na nekoliko činjenica koje se temelje i na rezultatima ovog ispitivanja:

- Subakutna PDN je najčešće superponirana distalnoj dijabetičkoj polineuropatiji.

Od 21 bolesnika uključenog u ispitivanje 20 ih je imalo simptome dijabetičke polineuropatije prosječnog trajanja 27,43 mjeseci, dok je prosječno trajanje simptoma subakutne PDN bilo 4,86 mjeseci.

- Provedena imunoterapija nije imala terapijski učinak na dijabetičku polineuropatiju, što ukazuje na različite patofiziološke mehanizme distalne dijabetičke polineuropatije i proksimalne dijabetičke neuropatije.

Rezultati analize varijance za brzine provodljivosti peronealnog i suralnog živca ne pokazuju statistički značajne razlike između terapijskih skupina, kao ni između vizita (Tablica 14., Slika 20.).



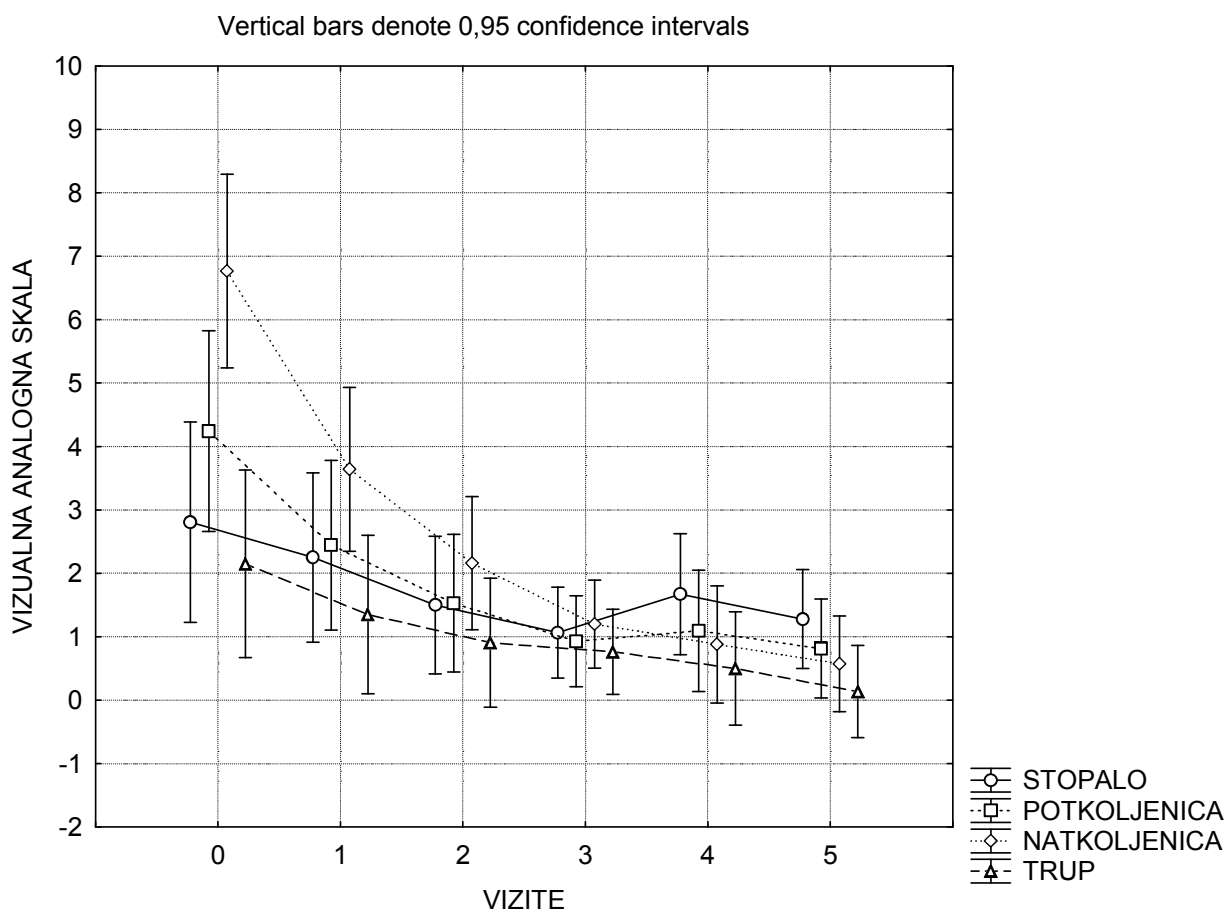
Slika 20. Prikaz aritmetičkih sredina i 95%-tnog intervala pouzdanosti PER-CV, SUR-CV i FEM-CV po skupinama i vizitama.

- Motorna brzina provodljivosti femoralnog živca najvažniji je dijagnostički elektroneurografski parametar PDN-a te objektivan pokazatelj oporavka neuropatskog oštećenja (Tablica14, Tablica 15., Slika 20.).

Tablica 15. Prikaz aritmetičkih sredina i postotaka promjene prema nultoj viziti ciljnih varijabli po grupama i vizitama

vizita	skupina	MMT		VAS-NATK		FEM-CV	
		arit.sred.	% poboljšanja MMT prema V0	arit.sred.	% VAS prema V0	arit.sred.	% FEM-CV prema V0
V0	ukupno	15,93		6,77		36,32	
	1	17,69		6,18		33,30	
	2	14,66		7,44		38,52	
V1	ukupno	19,64	23,29	3,64	-46,21		
	1	19,44	9,89	3,24	-47,57		
	2	19,80	35,04	4,10	-44,91		
V2	ukupno	20,92	31,30	2,16	-68,08		
	1	21,00	18,73	2,58	-58,30		
	2	20,86	42,33	1,69	-77,35		
V3	ukupno	22,62	41,95	1,20	-82,27	42,86	18,01
	1	22,31	26,15	1,50	-75,71	36,10	8,41
	2	22,84	55,81	0,86	-88,48	47,78	24,05
V4	ukupno	23,62	48,22	0,88	-87,00	47,96	32,05
	1	23,53	33,04	1,63	-73,68	43,59	30,89
	2	23,68	61,55	0,03	-99,62	51,15	32,78
V5	ukupno	23,93	50,21	0,57	-91,53	52,12	43,50
	1	24,03	35,87	0,40	-93,52	53,43	60,44
	2	23,86	62,79	0,77	-89,64	51,17	32,85

- Smanjenje bolnosti u području natkoljenice je najraniji znak oporavka u PDN-u. Regresija neuropatske boli natkoljenice najizrazitija je tijekom prvog mjeseca imunoterapije (prosječno 46 % na V1), s daljnom tendencijom smanjenja (prosječno 68% na V2, 82 % na V3, 87% na V4, 92% na V5) (Tablica 15., Slika 21.).



Slika 21. Prikaz aritmetičkih sredina i 95%-tnog intervala pouzdanosti VAS-STOP, VAS-POTK, VAS-NATK i VAS-TRUP po skupinama i vizitama.

- Oporavak snage mišića natkoljenice značajan je već u prvom mjesecu imunoterapije (prosječno 23% na V1) s tendencijom daljnjeg poboljšanja (prosječno 31% na V2, 42% na V3 i 48 % na V4, sve u odnosu na V0) (Tablica 15).

- U prilog imunološkog poremećaja u nastanku subakutne PDN govori promptni terapijski odgovor na primijenjenu imunomodulacijsku i imunosupresivnu terapiju.

Imajući u vidu sve navedeno, imunoterapijsko liječenje treba primjenjivati kod težih oblika PDN-a u akutnoj i subakutnoj fazi bolesti. Prije početka takvog liječenja bolesnika s PDN-om treba razmotriti mogućnost spontanog povoljnog ishoda PDN-a kod nekih bolesnika, cijenu liječenja intravenskim imunoglobulinom i neravnotežu u regulaciji dijabetesa izazvanu kortikosteroidima. Kod bolesnika s kroničnom PDN-om (op. na liječenje se obično upućuju mjesecima nakon početnih simptoma), smanjeni su izgledi poboljšanja slabosti zbog dugotrajne atrofije denerviranih mišića. Stoga je važnost pravovremenog prepoznavanja simptoma i kliničkih znakova presudna za odluku o vrsti liječenja.

## 6. ZAKLJUČAK

1. Imunomodulacijska i imunosupresivna terapija su jednako učinkovite u liječenju subakutne proksimalne dijabetičke neuropatije.
2. Smanjenje neuropatske boli u području natkoljenice je najraniji znak poboljšanja kliničke slike subakutne proksimalne dijabetičke neuropatije.
3. Oporavak snage pelvifemorale muskulature značajan je već u prvom mjesecu imunoterapije s tendencijom daljnjeg neprekidnog oporavka do zadnje vizite.
4. Motorna brzina provodljivosti femoralnog živca najvažniji je dijagnostički elektroneurografski parametar za PDN te objektivan pokazatelj oporavka neuropatskog oštećenja.
5. Subakutna proksimalna dijabetička neuropatija se javlja kod osoba oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti, najčešće starijih od pedeset godina.
6. Subakutna PDN je najčešće superponirana distalnoj dijabetičkoj polineuropatiji.

## 7. SAŽETAK

Proksimalna dijabetička neuropatija (PDN) se javlja kod osoba oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti, poglavito u dobi iznad 50 godina. Rezultati patohistoloških studija ukazuju na to da su neuropatska oštećenja u PDN-u uzrokovana imunološkim poremećajima. Karakterističnu kliničku sliku subakutne PDN-a čine jaka bol natkoljenice, nagla slabost i hipotrofija natkoljeničnih mišića, slabljenje ili gubitak patelarnog refleksa i usporenje motorne brzine provodljivosti femoralnog živca. PDN se najčešće javlja unilateralno, obično superponirana na distalnu dijabetičku polineuropatiju.

Temeljni cilj disertacije bio je procijeniti učinak imunomodulacijske i imunosupresijske terapije u liječenju subakutne PDN. Istraživanje je obuhvatilo 21 bolesnika sa subakutnom PDN koji su randomizirani u 2 skupine: 9 bolesnika u S1 liječenih i.v. humanim imunoglobulinima (2,0 g/kgTT na V0, te po 0,8 g/kgTT na V1,V2,V3) i 12 bolesnika u S2 liječenih imunosupresijom (prednizon per os 1 mg/kgTT svako jutro 4 tjedna, 0,5 mg/kgTT 4 tjedna, 0,25mg/kgTT 4 tjedna, 10 mg/kgTT 12 tjedana + azatioprin per os 100 mg ujutro prvih 12 tjedana). Ispitivane skupine bolesnika bile su usporedive u odnosu na životnu dob, spol, trajanje šećerne bolesti, simptoma subakutne dijabetičke neuropatije i simptoma dijabetičke polineuropatije. Procjena terapijske učinkovitosti se temeljila na boli u području natkoljenice (VAS-NATK) i mišićnoj snazi natkoljenice (MMT) mjerenih na nultoj viziti (V0), nakon 4 tj (V1), 8 tj (V2), 12 tj (V3), 24 tj (V4) i 52 tj (V5) te motornoj brzini provodljivosti femoralnog živca (FEM-CV) na V0, V3, V4 i V5. Nije bilo statistički značajne razlike između terapijskih skupina, interakcija između terapijskih skupina i vizita za VAS-NATK, MMT i FEM-CV, dok je unutar pojedinih terapijskih skupina postojala statistički značajna razlika svih navedenih ciljnih varijabli po pojedinim vizitama.

U obje skupine se VAS-NATK u V0 statistički značajno razlikuje od svih ostalih vizita ( $p<0,001$ ), a V1 od V3, V4 i V5 ( $p<0,001$ ). U prvoj skupini VAS-NATK u V1 se statistički značajno razlikuje od V3, V4 i V5 ( $p<0,001$ ), te u V2 od V5 ( $p<0,001$ ). U drugoj skupini VAS-NATK u V1 se statistički značajno razlikuje od svih kasnijih vizita ( $p<0,001$ ). Smanjenje boli u području natkoljenice je najraniji znak oporavka subakutne PDN-e. Regresija neuropatske boli natkoljenice bila je najizrazitija tijekom prvog mjeseca imunoterapije (prosječno 46 % na V1), s daljnom tendencijom smanjenja (prosječno 68% na V2, 82 % na V3, 87% na V4, 92% na V5).

U obje skupine MMT se u V0 statistički razlikovao od svih ostalih vizita ( $p<0,001$ ), a V1 od V3, V4 i V5 ( $p<0,001$ ). Oporavak snage pelvifemorale mišićne mase značajan je već u



prvom mjesecu imunoterapije (prosječno 23% na V1) s tendencijom daljnjeg poboljšanja (prosječno 31% na V2, 42% na V3 i 48 % na V4, sve u odnosu na V0).

U obje skupine statistički značajno poboljšanje FEM-CV se bilježi u V4 i V5 u odnosu na V0 ( $p < 0,001$ ), te u V5 u odnosu na V3 ( $p < 0,001$ ).

Rezultati istraživanja potvrđuju jednaku učinkovitost imunomodulacijske i imunosupresivne terapije u liječenju subakutne proksimalne dijabetičke neuropatije.

## 8. SUMMARY

### **Immunotherapy in subacute proximal diabetic neuropathy**

Proximal diabetic neuropathy (PDN) affects patients with type 2 diabetes, predominantly those older than 50 yrs. Results of pathohistologic studies have shown that immune mechanisms cause neuropathic lesions in PDN. PDN typically presents with intense pain in the upper legs, sudden weakness and upper leg muscle hypotrophy, weakness or loss of patellar reflex and a reduction in femoral nerve motor conduction velocity. PDN is most often unilateral, usually superimposed to distal diabetic polyneuropathy.

The basic aim of the thesis was to evaluate the effect of immunomodulation and immunosuppression therapy in the treatment of subacute PDN. The study included 21 patient with subacute PDN randomised into 2 groups: 9 patients in Group 1 (S1) treated with i.v. human immunoglobulin (2.0 g/kgBW at V0, and 0.8 g/kgBW at V1,V2,V3) and 12 patients in Group 2 (S2) treated by immunosuppression (prednisone per os 1 mg/kgBW every morning for 4 weeks, 0.5 mg/kgBW / 4 weeks, 25mg/kgBW / 4 weeks, 10 mg/kgBW / 12 weeks + azathioprine per os 100 mg in the morning for the first 12 weeks). The studied groups were comparable in age, sex, and the duration of diabetes, subacute diabetic neuropathy and diabetic polyneuropathy. The assessment of therapeutic effectiveness was based on: upper leg pain (VAS-NATK) and muscle strength (MMT) measured at visit 0 (V0), and after 4 weeks (V1), 8 wk (V2), 12 wk (V3), 24 wk (V4) and 52 wk (V5), as well as on femoral nerve motor conduction velocity (FEM-CV) at V0, V3, V4 and V5. No statistically significant differences in VAS-NATK, MMT and FEM-CV were observed between the groups, interactions between the groups, nor visits, whereas all above target variables revealed statistically significant difference within the groups at individual visits.

Both groups showed statistically significant difference in VAS-NATK at V0 as compared to all other visits ( $p < 0.001$ ), and at V1 in comparison with V3, V4 and V5 ( $p < 0.001$ ). In S1, VAS-NATK at V1 statistically significantly differed from that at V3, V4 and V5 ( $p < 0.001$ ), and V2 from V5 ( $p < 0.001$ ). In S2, VAS-NATK at V1 statistically significantly differed from all subsequent visits ( $p < 0.001$ ). Reduction in the upper leg pain was observed to be the earliest sign of recovery from subacute PDN. Regression of upper leg neuropathic pain was most marked during the first month of immunotherapy (mean 46% at V1), with a tendency of further reduction (mean 68% at V2, 82% at V3, 87% at V4, 92% at V5).

In both groups, MMT at V0 was statistically different from all other visits ( $p < 0.001$ ), and V1 was different from V3, V4 and V5 ( $p < 0.001$ ). Pelvifemoral muscle strength improved significantly already in the first month of immunotherapy (mean 23% at V1) with a tendency of further improvement (mean 31% at V2, 42% at V3 and 48 % at V4, all compared to V0).

All groups showed a statistically significant improvement in FEM-CV at V4 and V5 in comparison with V0 ( $p < 0.001$ ), and at V5 compared to V3 ( $p < 0.001$ ).

The results obtained confirm the effectiveness of immunomodulation and immunosuppression therapy in the treatment of subacute proximal diabetic neuropathy.

## 9. LITERATURA:

1. Cameron NE Structure and Function of the Nervous System. U: Gries FA, Cameron NE, Low PhA, Ziegler D, urednici. Textbook of diabetic neuropathy. Stuttgart: Thieme; 2003. str. 64-79.
2. International Association for Study of Pain. IASP pain terminology [Internet]. Seattle, WA: International Association for the Study of Pain; 2007 [datum pristupa 22.04.2009.]. Dostupno na: [http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain\\_Definitions&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=1728](http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Definitions&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=1728)
3. Perezović D. Patofiziološka podloga boli. U: Gamulin S, Marušić M, Krvavica S, urednici. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 1998. str. 437-452.
4. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70:1630–35.
5. Matzner O, Devor M. Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na<sup>+</sup> channels. *J Neurophysiol*. 1994;72:349-59.
6. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain*. 2002;6A:61-68.
7. Terman WG, Bonica JJ. Spinal mechanisms and their modulation. U: Loeser JD, urednik. *Bonica's management of pain*. Philadelphia: Lippincot Williams-Wilkins; 2001. str. 73-142.
8. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on NMDA receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991;44:293-299.

9. Inoue K, Tsuda M, Koizumi S. ATP- and adenosine-mediated signaling in the central nervous system: chronic pain and microglia: involvement of the ATP receptor P2X4. *J Pharmacol Sci.* 2004;94:112-114.
10. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132:237-51.
11. Holtman J, Wala E. Characterization of the antinociceptive and pronociceptive effects of methadone in rats. *Anesthesiology.* 2007;106:563-571.
12. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology.* 1997;49:229-239.
13. Arezzo JC. New developments in diagnosis of diabetic neuropathy. *Am J Med.* 1999;107 (2B):9-16.
14. Behse F, Buchtal F, Carlsen F. Nerve biopsy and conduction studies in diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1977;40:1072.
15. Dauble JR. Nerve conduction studies. U: Arnihoff MJ, urednik. *Electrodiagnosis in clinical neurology.* New York: Churchill Livingstone; 1980. str. 229-264.
16. Valensi P, Atalli JR, Cagant S and the French group for research and study of diabetic neuropathy. Reproducibility of parameters for assessment of diabetic neuropathy. *Diabetic Med.* 1993;10:933-939.
17. American Diabetes Association. Consensus statement: standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1995;18(Suppl 1):59-82.
18. Suarez GA, Dyck PJ. Quantitative sensory assessment. U: Dyck PJ, Thomas PK, urednici. *Diabetic neuropathy.* 2. izd. Philadelphia: W.B.Sunders; 1999. str. 151-170.

19. Wasner GL, Brock JA. Determinants of thermal pain thresholds in normal subjects. *Clin Neurophysiol.* 2008;119: 2389-2395.
20. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede R-D, Beyer A et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123: 231-243.
21. Quattrini C, Tesfay S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19:2-8.
22. World Health Organisation (WHO) Consultation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Geneva: WHO; 2006.
23. Alberti KGMM. The Classification and diagnosis of diabetes. U: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, urednici. *Textbook of diabetes.* 4. izd. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010. str. 24-30.
24. He Z, Rask-Madsen C, King GL (2004) Pathogenesis of diabetic microvascular complications. U: Defronzo RA, Ferannini E, Keen H, Zimmet P, (ed.) *International Textbook of Diabetes Mellitus 3th ed.,* Chichester, Wiley, 1135- 1159.
25. Taylor BV, Dyck PJ. Classification of the diabetic neuropathies. U: Dyck PJ, Thomas PK, urednici. *Diabetic neuropathy.* 2. izd. Philadelphia: W.B.Saunders; 1999. str. 407-414.
26. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D. Epidemiology of diabetic neuropathy. U: Gries FA, Cameron NE, Low PhA, Ziegler D, urednici. *Textbook of diabetic neuropathy.* Stuttgart: Thieme; 2003. str. 64-79.
27. Said G. Diabetic neuropathy – a review. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(6):331-340.
28. Scherens A, Maier C, Haussleiter IS, Schwenkreis P, Vlckova-Moravcova E, Baron R et al. Painful or painless lower limb dysesthesias are highly predictive of peripheral

- neuropathy: Comparison of different diagnostic modalities. *Eur J Pain*. 2009;13: 711-718.
29. Yasuda H, Terada M, Maeda K, Kogawa S, Sanada M, Haneda M, et al. Diabetic neuropathy and nerve regeneration. *Prog Neurobiol*. 2003;69:229-285.
30. He Z, Rask-Madsen C, King GL. Pathogenesis of diabetic microvascular complication. U: Defronzo RA, Ferannini E, Keen H, Zimmet P, urednici. *International textbook of diabetes mellitus*. 3. izd. Chichester: Wiley; 2004. str. 1035-1159.
31. Witzke KA, Vinik AI. Diabetic neuropathy in older adults. *Rev Endocr Metab Disord*. 2005;6:117-127.
32. Greene DA, Stevens MJ, Obrosova I, Feldman EL. Glucose-induced oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Eur J Pharmacol*. 1999;375:217-223.
33. Thomas PK, Tomlinson DR. Diabetic and hypoglycemic neuropathy. U: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW et al, urednici. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders; 1993. str. 1219.
34. Said G, Slama G, Salva J. Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic polyneuropathy. *Brain*. 1983;106:791.
35. Brown MJ, Martin JR, Asbury AK. Painful diabetic neuropathy: a morphometric study. *Arch Neurol*. 1976;33:164-71.
36. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006;13:1153-69.
37. Bruns L. Uber neuritische Lahmungen beim Diabetes mellitus. *Berl Klin Wochenschr*. 1890;27:509.

38. Buzzard T. Illustrations of some less known forms of peripheral neuritis, especially alcoholic monoplegia and diabetic neuritis. *BMJ*. 1990;1:1419.
39. Calverley JR, Mulder DW. Femoral neuropathy. *Neurology*. 1981;10:963.
40. Root HF, Rogers MH. Diabetic neuritis with paralysis. *N Engl J Med*. 1930;202:1049.
41. Alderman JE. Anterior neuropathy in diabetics. *Arch Neurol Psychiatry*. 1938;39:194.
42. Garland HT, Tavernor D. Diabetic myelopathy. *BMJ*. 1953;2:1405.
43. Garland H. Diabetic amyotrophy. *BMJ* 1955; 2:1287.
44. Garland H. Diabetic amyotrophy. U: Williams D, urednik. *Modern trends in neurology*. New York: Paul C Hoeber; (series 2)1957. str. 229-239.
45. Garland H. Neurological complications of diabetes mellitus: clinical aspects. *Proc R Soc Med*. 1960; 53:137.
46. Chopra JS, Hurtwitz LJ. Femoral conduction in diabetes and chronic occlusive vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1968;31:28.
47. Gillartt RW, Willison RG. Peripheral nerve condition in diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1962; 25:11.
48. Lamontagne A, Buchthal F. Electrophysiological studies in diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1970; 33:442.
49. Raff MC, Sangalang V, Asbury AK. Ischemic mononeuropathy multiplex associated with diabetes mellitus. *Arch Neurol*. 1968; 18:487.
50. Skanse B, Gydell K. A rare type of femoral-sciatic neuropathy in diabetes mellitus. *Acta Med Scand*. 1996; 1:463.



51. Coppack SW, Watkins PJ. The natural history of diabetic femoral neuropathy. *Q J Med.* 1991; 79:307.
52. Goodman JJ. Femoral neuropathy in relation to diabetes mellitus: Report of 17 cases. *Diabetes.* 1954; 3:266.
53. Asbury AK. Proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol.* 1977; 2:179-180.
54. Williams IR, Mayer RF. Subacute proximal diabetic neuropathy. *Neurology* 1976;26:108-116.
55. Chokroverty S. Proximal nerve dysfunction in diabetic proximal amyotrophy. *Arch Neurol* 1982;39:403.
56. Bischoff A. *Zur diabetische Neuropathie.* Stuttgart: Thieme; 1965.
57. Locke S, Lawrence DG, Legg MA. Diabetic amyotrophy. *Am J Med.* 1963;34:775.
58. Said G, Goulen-Goeau C, Lacroix C, Moulouguet A. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol.* 1994;35:559-569.
59. Said G, Elgrably F, Lacroix C, Planté V, Talamon C, Adams D, et al. Painful proximal diabetic neuropathy: inflammatory nerve lesions and spontaneous favorable outcome. *Ann Neurol.* 1997;41:662.
60. Llewelyn JG, Thomas PK, King RMM. Epineurial microvasculitis in proximal diabetic neuropathy. *J Neurol.* 1998;245:159.
61. Dyck PJB, Norell JE, Dyck PJ. Microvasculitis and ischaemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology.* 1999;53:2113-2121.
62. Kelkar PM, Masood M, Parry GJ. Distinctive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy). *Neurology.* 2000;55:83-88.

63. Chokroverty S, Reyes MG, Rubino FA, Tonaki H. The syndrome of diabetic amyotrophy. *Ann Neurol.* 1977;2:181-191.
64. Casey EB, Harrison MJG. Diabetic amyotrophy: A follow-up study. *BMJ.* 1992;1:656.
65. Fry IK, Hardwick C, Stott GW. Diabetic neuropathy: A survey and follow up of 66 cases. *Guys Hosp Rep.* 1962;3:113.
66. Wilbourn AJ. Diabetic neuropathies. U: Brown WF, Bolton CF, urednici. *Clinical electromyography.* 2. izd. Boston: Butterworth-Heinemann; 1993. str. 477-516.
67. Hirson C, Fienmann EL, Wade HJ. Diabetic neuropathy. *BMJ.* 1956;1:1409.
68. Baston JA, Thomas JE. Diabetic polyradiculopathy. *Mayo Clin Proc.* 1981;56:725.
69. Elenberg M. Diabetic neuropathy precipitating after institution of diabetic control. *Am J Med Sci.* 1958;234:466.
70. Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC. Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol.* 1995;52:1053-1061.
71. Pascoe MK, Low PA, Windebank AJ, Litchy WJ. Subacute diabetic proximal neuropathy. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:1123-1132.
72. Majkić M. *Kineziometrija za fizioterapeute.* 2. izm. i dop. izd. Viša medicinska škola Sveučilišta u Zagrebu: Zagreb; 1983.
73. Kosinac Z. *Kineziterapija: tretmani poremećaja i bolesti organa i organskih sustava.* Split: Sveučilište u Splitu; 2006.

74. SAS Institute Inc.: Cary, NC, USA: SAS Online Doc; 1999  
<http://v8doc.sas.com/sashtml/> . Clausen S.E. (1998) Applied Correspondence Analysis: An Introduction, Sage Publication Inc.
75. Electronic Statistics Textbook [Internet]. Tulsa, OK: StatSoft, Inc.; 2007. Dostupno na: <http://www.statsoft.com/textbook/stathome.html>
76. Chokroverty S, Reyes MG, Rubino FA. Bruns Garland syndrome of diabetic amyotrophy. Trans Am Neurol Ass. 1977;102:1-4.
77. Subramony SH, Wilbourn AJ. Diabetic proximal neuropathy. J Neurol Sci. 1982;53:501-509.
78. Subramony SH, Wilbourn AJ. Diabetic proximal neuropathy: Clinical and electromyographic studies. J Neurol Sci. 1982;3:293.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 14. prosinca 1958. godine u Splitu. Osnovnu školu i gimnaziju završio sam u Trogiru. Na Sveučilištu u Zagrebu sam 1977. godine upisao Medicinski fakultet, na kojem sam diplomirao 1982. godine. Dobitnik sam Rektorove nagrade za školsku godinu 1980./81. Nakon studija radio sam kao liječnik opće medicine u Domu zdravlja u Trogiru. Specijalizaciju iz neurologije započeo sam 1988. godine u KBC Split i iste godine upisao poslijediplomski studij neurologije na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Od 1990. godine sam specijalistički staž nastavio u KBC Zagreb. Godine 1992. položio sam specijalistički ispit iz neurologije te završio poslijediplomski studij. Otada radim u Sveučilišnoj klinici za dijabetes Vuk Vrhovac u Zagrebu, gdje se bavim neurofiziološkom dijagnostikom perifernog živčanog sustava u kliničkom radu i kliničko-znanstvenim istraživanjima. Od 1999. godine sam voditelj Odsjeka za neurologiju Sveučilišne klinike.

Status magistra znanosti stekao sam 2001. godine obranivši rad na temu *Simpatički kožni odgovor u ocjeni stupnja oštećenja nemijeliniziranih živčanih vlakana bolne i bezbolne dijabetičke polineuropatije*. Naslov primarijusa sam stekao 2008. godine.

Član sam Hrvatskih društava za liječenje boli, medicinska vještačenja, neurologiju, neuromuskularne bolesti i kliničku elektromioneurografiju, EEG i kliničku neurofiziologiju, vertebrologiju, te Društva za dijabetes i bolesti metabolizma HLZ-a. Za doprinos radu HLZ-a mi je dodijeljena Diploma HLZ-a 2004. godine.

Aktivni sam član ENS-a (Europskog neurološkog udruženja), IASP-a (Međunarodne organizacije za izučavanje boli) te Ekspertne grupe za neuropatsku bol EFNS-a (Europske federacije neuroloških društava).

Kontinuirano sudjelujem u trajnoj edukaciji liječnika u svojstvu predavača na tečajevima usavršavanja liječnika 1. kategorije u organizaciji medicinskih fakulteta u Osijeku, Rijeci, Splitu i Zagrebu te na Međunarodnom tečaju o boli.

Aktivno sam sudjelovao na više kongresa i simpozija u Hrvatskoj i inozemstvu te u organizaciji Drugog hrvatskog kongresa iz liječenja boli s međunarodnim sudjelovanjem održanog u Osijeku 2010. godine.

Autor sam 63 objavljenih rada: članaka, poglavlja u knjigama i kongresnih priopćenja.

## Popis objavljenih radova

1. Pintarić I, Reić P, Barada A. Kolesterol i trigliceridi kao faktori rizika u nastanku ishemijskog cerebrovaskularnog infarkta. *Med An* 1989;15(2) 117-23.
2. Jerkunica L, Ivelja P, Barada A. Učestalost i oblik epileptičkih napada kao inicijalnih simptoma kod cerebrovaskularnog infarkta. U: V simpozij o cerebrovaskularnim bolestima; Uvodna izlaganja i sažeci izlaganja. Zagreb: [s.n.]; 1990. str. 79.
3. Pintarić I, Reić P, Barada A. Kolesterol i trigliceridi kao čimbenici rizika u nastanku ishemijskog cerebrovaskularnog infarkta. U: V simpozij o cerebrovaskularnim bolestima; Uvodna izlaganja i sažeci izlaganja. Zagreb: [s.n.]; 1990. str. 98.
4. Janković S, Reić P, Buća A, Lahman M, Barada A. Vrednovanje kliničko-laboratorijskih i neuroradioloških nalaza u bolesnika sa cerebrovaskularnim infarktom. U: V simpozij o cerebrovaskularnim bolestima; Uvodna izlaganja i sažeci izlaganja. Zagreb: [s.n.]; 1990. str. 103.
5. Barada A, Reljanović M, Metelko Ž. Simpatički kožni odgovor u bolnoj i bezbolnoj dijabetičkoj polineuropatiji. *Acta Clinica Croatica* 1997;36(Suppl. 1):69.
6. Barada A, Reljanović M, Metelko Ž. Simpatički kožni odgovor (SSR) u bolnoj i bezbolnoj dijabetičkoj polineuropatiji : Sympathetic skin response in painful and painless diabetic neuropathy. *Lijec Vjesn* 1997;119(Suppl. 1):74.
7. Barada A, Reljanović M, Miličević Z, Car N, Ljubić S, Profozić V, Bilić R, Vranešić M, Benko B, Metelko Ž. Proksimalna dijabetička neuropatija – klinički znaci i neurofiziološki parametri = Proximal diabetic neuropathy – clinical signs and neurophysiological parameters. *Lijec Vjesn* 1997;119(Suppl. 1):75.
8. Barbir A, Reljanović M, Roglić G, Barada A, Metelko Ž. Simptomi autonomne dijabetičke neuropatije i testovi kardiovaskularne autonomne disfunkcije. *Liječ Vjesnik* 1997;119(Suppl. 1):73.

9. Barada A, Reljanović M, Miličević Z, Car N, Ljubić S, Profozić V, Bilić V, Vranešić M, Benko B, Metelko Ž. Proksimalna dijabetička neuropatija- klinički znaci i neurofiziološki parametri. *Liječ Vjesnik* 1997;119(Suppl. 1):75.
10. Kos J, Reljanović M, Barada A, Metelko Ž. Magnetoterapija u liječenju simptomatske dijabetičke polineuropatije. *Liječ Vjesnik* 1997;119(Suppl. 1):76.
11. Barada A, Reljanović M, Miličević Z, Car N, Ljubić S, Profozić V, Metelko Ž. Proximal diabetic neuropathy – clinical signs and neurophysiological parameters. *J Neurol* 1998;245:A563.
12. Barada A, Reljanović M, Miličević Z, Malik R, Car N, Croatian Group for the Study of Proximal Diabetic Neuropathy (Barada A, Benko B, Bilić R, Car N, Ljubić S, Čavlović Naglić M, Reljanović M, Metelko Ž, Mišur I, Stenzel M, Vranešić Đ). Proximal diabetic neuropathy – clinical signs and neurophysiological parameters. *NEURODIAB VIII, Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD, Sitges, Španjolska, 1998. 78-78.*
13. Miličević Z, Barada A, Reljanović M, Car N, Malik R, Walker D, Ghani M, Boulton A, Croatian Group for the Study of Proximal Diabetic Neuropathy (Barada A, Benko B, Bilić R, Car N, Čavlović-Naglić M, Ljubić S, Reljanović M, Metelko Ž, Miličević Z, Mišur I, Stenzel M, Vranešić Đ). Humoral immunologic mechanisms predominate in proximal diabetic neuropathy. *NEURODIAB VIII, Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD, Sitges, Španjolska, 1998. 96-96*
14. Reljanović M, Barada A, Bilić R, Kovjanić J, Metelko Ž. Discriminative values of clinical and neurophysiological parameters in carpal tunnel syndrome in diabetics. *Diabetologia* 1998;41(Suppl. 1):A 272.
15. Brkljačić B, Ljubić S, Renar IP, Metelko Ž, Barada A, Roglić G. Doppler ultrasonography data precede albumin excretion rate in diabetic patients? *Diabetologia* 1998;41(Suppl. 1):A289.

16. Car N, Mišur I, Barada A, Reljanović M, Malik R, Miličević Z, Metelko Ž and the Croatian Group for the Study of Proximal Diabetic Neuropathy. Immunologic mechanisms in proximal diabetic neuropathy. *Diabetes* 1998;47(Suppl. 1):A376.
17. Malik R, Ghani M, Walker D, Reljanović M, Barada A, Miličević Z, Boulton AJM and the Croatian Study Group for Diabetic Amyotrophy. Pathological studies in diabetic amyotrophy. *Diabetes* 1998;47(Suppl. 1):A64.
18. Walker D, Malik R, Reljanović M, Barada A, Miličević Z, Boulton A, Barada A, Benko B, Bilić R, Car N, Čavlović-Naglić M, Ljubić S, Reljanović M, Metelko Ž, Miličević Z, Mišur I, Stenzel M, Vranešić Đ. A neuropathological basis for pain in diabetic amyotrophy. *Diabetologia* 1998;41:A42.
19. Barada A, Reljanović M, Miličević Z, Car N, Ljubić S, Metelko Ž. Proximal diabetic neuropathy - Immunotherapeutic possibilities. *J Neurol* 1999;246(Suppl.1):A 550.
20. Barada A, Reljanović M, Miličević Z, Ljubić S, Car N, Benko B, Vinik A, Metelko Ž. Proximal diabetic neuropathy – response to immunotherapy. *Diabetes* 1999;48(Suppl. 1):A148.
21. Kos J, Barada A, Reljanović M. Neurofiziološka obrada kod kompresivne neuropatije n. medianusa u karpalnom kanalu = Neurophysiologic work-up in compression neuropathy of n. medianus. U: Mjerenje i dokumentacija u fizioterapiji : 1. tematska konferencija, Lovran, 9. - 10. prosinca 1999. Zagreb : Hrvatska udruga fizioterapeuta, 1999. ([Zagreb] : "Kasanić"); str. 132-139.
22. Metelko Ž, Barada A. Moždani udar u osoba sa šećernom bolešću. *Acta Clin Croat* 38(Suppl.1) 18-9, 1999.
23. Walker D, Malik RA, Reljanović M, Barada A, Miličević Z, Boulton AJM. A neuropathological basis for pain in diabetic amyotrophy. *Diabetologia*; 1999;42(Suppl. 1):A42.

24. Walker D, Malik RA, Reljanović M, Barada A, Milicević Z, Boulton AJM. A neuropathological basis for pain in diabetic amyotrophy. *Diabetes* 1999;48(Suppl. 1):A150.
25. Barada A, Reljanović M, Bilić R, Kovljanić J, Metelko Ž. One year follow up in diabetic patients after surgical treatment of carpal tunnel syndrome. *J Neurol* 2000;247(Suppl. 3):A753.
26. Mišur I, Turk Z, Miličević Z, Barada A and the Croatian Group for the Study of Proximal Diabetic Neuropathy. Immunohistochemical detection of advanced glycation endproducts on peripheral nerves in NIDDM Patients with proximal diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50(Suppl. 1):S363.
27. Barada A. Simpatički kožni odgovor u ocjeni stupnja oštećenja nemijeliniziranih živčanih vlakana bolne i bezbolne dijabetičke polineuropatije : magistarski rad. Zagreb: Medicinski fakultet, 2001.
28. Barada A, Reljanović M, Bilić R, Kovljanac J, Metelko Ž. Rezultati operativnog liječenja karpalnog sindroma u oboljelih od šećerne bolesti = One year follow-up in diabetic patients after surgical treatment of Carpal tunnel syndrome. *Lijec Vjesn* 2001;123(Suppl. 1):63.
29. Mišur I, Turk Z, Barada A, Miličević Z, Metelko Z. Advanced glycation endproducts in human diabetic peripheral nerve. *Diabetologia* 2001;44(Suppl. 1):1220.
30. Mišur I, Turk Z, Barada A, Miličević Z, Metelko Ž. Završni proizvodi neenzimskog glikoziliranja proteina u dijabetičkoj neuropatiji = Advanced glycation endproducts in diabetic neuropathy. *Lijec Vjesn* 2001;123(Suppl. 1):31.
31. Vučković-Rebrina S, Smirčić Duvnjak L, Barada A, Car N, Zmajević M, Metelko Ž. Distalna polineuropatija u normotenzivnih osoba s inzulin-ovisnim oblikom šećerne bolesti = Distal polyneuropathy in normotensive insulin-dependent diabetic patients. *Lijec Vjesn* 2001;123(Suppl. 1):32.



32. Barada A. Dijabetička polineuropatija. U: Hančević J, Coce F, Božikov V, urednici. Dijabetičko stopalo. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. p. 81-92.
33. Barada A. Dijabetička neuropatija. U: Žagar M, Bilić E, urednici. Polineuropatije – dijagnostika i terapija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2006. str. 12-18.
34. Barada A, Reljanović M, Vučković-Rebrina S, Metelko Ž. Clinical and neurophysiological differences in painful and painless diabetic polyneuropathy. *J Neurol* 2002, 249 (Suppl. 1): A 704.
35. Vučković-Rebrina S, Duvnjak L, Barada A, Car N, Reljanović M, Metelko Ž. Distal polyneuropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *J Neurol* 2002, 249 (Suppl. 1): A 572.
36. Ljubić S, Rogulja-Pepeonik Z, Pavlić Renar I, Barada A, Metelko Ž. Lung complications compared to other late complications in type 1 diabetes: Is one predicted by others? *Diabetes* 2002; 51(Suppl. 2):2167.
37. Zmajević-Schonwald M, Barada A, Vučković S, Metelko Z, Car N, Coce F. Ischaemia in chronic diabetic neuropathy: Case report. *J Neurol Sci* 2002;199(Suppl. 1):P70.
38. Mišur I, Žarković K, Barada A, Batelja L, Turk Z. Advanced glycation endproducts in peripheral nerve in type 2 diabetes with neuropathy. *Diabetes* 2003;52(Suppl. 1): A196.
39. Vučković-Rebrina S, Duvnjak L, Pepeonik Ž, Barada A. Clinical significance of autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients. *J Neurol* 2004;251(Suppl. 3):106.
40. Mišur I, Žarković K, Barada A, Batelja L, Miličević Z, Turk Z. Advanced glycation endproducts in peripheral nerve in type 2 diabetes with neuropathy. *Acta Diabetologica* 2004;41:158-166.

41. Barada A. Dijagnostika i liječenje proksimalne dijabetičke neuropatije. *Liječ Vjesn* 2005;127(Suppl. 1):21.
42. Barada A. Dijagnostika neuropatske boli. U: Šakić K, Fingler M, Braš M, i sur. *Dijagnostika i liječenje neuropatske boli - poslijediplomski tečaj*. Osijek: Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera 2005. str. 28-32.
43. Barada A. Liječenje dijabetičke neuropatije. U: Šakić K, Fingler M, Braš M, i sur. *Dijagnostika i liječenje neuropatske boli - poslijediplomski tečaj*. Osijek: Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera 2005. str. 122-124.
44. Ljubić S, Balachandran A, Pavlić-Renar I, Barada A, Metelko Z. Pulmonary infections in diabetes mellitus. *Diabetologia Croatica*. 2005;33(4):115-24.
45. Bielen I, Baraba R, Barada A. Neuropatska bol: Osnove patofiziologije i kliničke dijagnostike. *Liječ Vjesn* 2006;128(Supl. 5):15-18.
46. Ljubić S, Barada A, Car N, Metelko Z. Lung function tests might be affected in diabetic patients and correlated with other late complications. *Diabetes* 2006;55(Suppl. 1):A506.
47. Barada A. Mononeuropatije u šećernoj bolesti. U: Žagar M, Bilić E, urednici. *Fokalne neuropatije – dijagnostike i liječenje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 43-47.
48. Bumči I, Vrdoljak J, Župančić B, Leko M, Žganjer M, Barada A. Ozljede, 10-godišnje iskustvo Referentnog centra za dječju traumatologiju Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH. *Paediatr Croat* 2007;51(Supl. 1):203-211.
49. Vidjak V, Hebrang A, Brkljačić B, Barada A, Brajša M, Brnić Z, Novačić K, Grga A, Hlevnjak D, Flegar-Meštrić Z, Vrhovski-Hebrang D. Stenotic occlusive lesions of internal carotid artery in diabetic patients. *Collegium Anthropologicum* 2007;31(3):775-780.

50. Vidjak V, Hebrang A, Brkljačić B, Brajša M, Novačić K, Barada A, Škopljanac A, Erdelez L, Crnčević M, Kučan D, Flegar-Meštrić Z, Vrhovski-Hebrang D, Roić G. Atherosclerotic lesions of supra-aortic arteries in diabetic patients. *Collegium Anthropologicum* 2007;31(3):723-732.
51. Barada A. Dijagnostika neuropatske boli. U: Fingler M, Braš M, urednici. *Neuropatska bol: patofiziologija, dijagnostika i liječenje*. Osijek : Grafika, 2006. str. 55-61.
52. Barada A. Dijabetička neuropatija. U: Fingler M, Braš M, urednici. *Neuropatska bol: patofiziologija, dijagnostika i liječenje*. Osijek : Grafika, 2006. str. 201-204.
53. Barada A. Dijabetička polineuropatija. *Diabetes* 2007;15(3):9-11.
54. Gnjidić Ž, Barada A. Vještačenje posljedica ozljeda perifernih živaca. U: Gnjidić Ž, Bilić R I sur., urednici. *Uvod u medicinsko vještačenje u građanskim parnicama*. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 170-7.
55. Barada A. Akutna bolna leđa. U: Majerić Koger V, ur. *Suvremeni pristup liječenju akutne boli: poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja 1. kategorije*; 2009 rujana 18.-19.; Zagreb, Hrvatska. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet: Katedra za anesteziologiju I reanimatologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu: Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju I intenzivno liječenje KBC Zagreb: Hrvatsko društvo za liječenje boli HLZ; 2009. str.184-6.
56. Barada A. Bolna leđa. U: *Suvremeni pristup liječenju mišićno-koštane boli: poslijediplomski tečaj 1. kategorije*. [s.l.]: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci: Klinički bolnički centar Rijeka: Hrvatsko društvo za liječenje boli HLZ; 2009. str. 177-184.
57. Barada A. Neurofiziološka dijagnostika periferne neuropatske boli. *Neurol Croat* 2009;58(Supl. 3):18.

58. Barada A. Neurofiziološka dijagnostika neuropatske boli. U: Fingler M, Braš M, urednice. Neuropatska bol: patofiziologija, dijagnostika i liječenje. 2. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2009. str.53-60.
59. Barada A, Fingler M, Bielen I, urednici. Smjernice Europske federacije neuroloških društava (EFNS) za farmakološko liječenje neuropatske boli. Prijevod izvornika: Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wifien P; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Medix* 2009;15:195-210.
60. Barada A, Vučković Rebrina S. Neurološke komplikacije u šećernoj bolesti. *Medix* 2009;15:158-163.
61. Barada A. Bolne periferne neuropatije. U: Jukić M, Majerić-Kogler M, Fingler M, urednici. Bol, uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
62. Barada A. Bolne periferne neuropatije. U: Knjiga sažetaka. 2. hrvatski kongres iz liječenja boli s međunarodnim sudjelovanjem; 2010 listopad 7.-9.; Osijek, Hrvatska. [s.l.]: [s.n.]; 2010. str. 29.
63. Barada A. Dijabetička neuropatija. U: Hančević J i sur. Dijabetičko stopalo: priručnik. Naklada Slap: Jastrebarsko; 2011. str. 55-77.

## **11. POPIS PRILOGA**

Tablica 16. Rezultati Duncanovog post hoc testa za HbA1c.

Duncan test; Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between; Within; Pooled MS = 1,8602, df = 20,492												
Cell No.	GRUPA	VIZITA	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}
1	1	HBA1C_0	6,8817	6,0833	6,0900	6,3217	6,6950	7,7720	7,9580	8,8900	8,9880	8,4160
2	1	HBA1C_1	0,209391	0,209391	0,202701	0,349780	0,739135	0,293675	0,231557	0,038894	0,033239	0,102270
3	1	HBA1C_2	0,202701	0,990600		0,679508	0,324515	0,083354	0,058638	0,007166	0,005865	0,021763
4	1	HBA1C_3	0,349780	0,690167	0,990600	0,679508	0,312624	0,080318	0,056901	0,006900	0,005686	0,021016
5	1	HBA1C_4	0,739135	0,324515	0,312624	0,506332	0,506332	0,121542	0,088421	0,011623	0,009668	0,034176
6	2	HBA1C_0	0,293675	0,083354	0,080318	0,121542	0,231275		0,740032	0,072851	0,056555	0,282647
7	2	HBA1C_1	0,231557	0,058638	0,056901	0,088421	0,175356	0,740032		0,121433	0,098093	0,415633
8	2	HBA1C_2	0,038894	0,007166	0,006900	0,011623	0,027003	0,072851	0,121433		0,861174	0,399691
9	2	HBA1C_3	0,033239	0,005865	0,005686	0,009668	0,022744	0,056555	0,098093	0,861174		0,339601
10	2	HBA1C_4	0,102270	0,021763	0,021016	0,034176	0,073910	0,282647	0,415633	0,399691	0,339601	

Tablica 17. Rezultati Duncanovog post hoc testa za kolesterol.

Duncan test; Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between; Within; Pooled MS = 5,8024, df = 8,8393												
Cell No.	GRUPA	VIZITE	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}
1	1	KOL_0	5,6940	5,1000	5,1440	5,3900	6,0380	6,6600	6,3000	8,5750	10,530	10,485
				0,641438	0,656166	0,793817	0,767479	0,663263	0,780330	0,218183	0,057445	0,058238
2	1	KOL_1	0,641438		0,969912	0,814331	0,471711	0,488434	0,592357	0,148714	<b>0,038709</b>	<b>0,039743</b>
3	1	KOL_2	0,656166	0,969912		0,832484	0,484407	0,501419	0,605560	0,153142	<b>0,039715</b>	<b>0,040621</b>
4	1	KOL_3	0,793817	0,814331	0,832484		0,600156	0,571197	0,681548	0,179902	<b>0,046842</b>	<b>0,047732</b>
5	1	KOL_4	0,767479	0,471711	0,484407	0,600156		0,774713	0,899611	0,268713	0,072243	0,072688
6	2	KOL_0	0,663263	0,488434	0,501419	0,571197	0,774713		0,757016	0,110758	<b>0,004957</b>	<b>0,004491</b>
7	2	KOL_1	0,780330	0,592357	0,605560	0,681548	0,899611	0,757016		0,073910	<b>0,002864</b>	<b>0,002708</b>
8	2	KOL_2	0,218183	0,148714	0,153142	0,179902	0,268713	0,110758	0,073910		0,121508	0,111633
9	2	KOL_3	0,057445	<b>0,038709</b>	<b>0,039715</b>	<b>0,046842</b>	0,072243	<b>0,004957</b>	<b>0,002864</b>	0,121508		0,969229
10	2	KOL_4	0,058238	<b>0,039743</b>	<b>0,040621</b>	<b>0,047732</b>	0,072688	<b>0,004491</b>	<b>0,002708</b>	0,111633	0,969229	

Tablica 18. Rezultati Duncanovog post hoc testa za MMT.

Duncan test; Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between; Within; Pooled MS = 13,165, df = 24,772														
Cell No.	skupina	VIZITE	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
1	1	MMT_0	17,688	19,438	21,000	22,313	23,531	24,031	14,659	19,795	20,864	22,841	23,682	23,864
2	1	MMT_1	0,026272	0,026272	0,000141	0,000025	0,000017	0,000017	0,084792	0,248916	0,095721	0,011745	0,004405	0,003643
3	1	MMT_2	0,000141	0,067301	0,067301	0,093412	0,000835	0,000018	0,011926	0,833720	0,433126	0,085577	0,037388	0,031554
4	1	MMT_3	0,000025	0,000835	0,000835	0,093412	0,140696	0,053023	0,000370	0,507461	0,936284	0,312941	0,166282	0,145866
5	1	MMT_4	0,000017	0,000023	0,002777	0,140696	0,562971	0,060059	0,000086	0,168485	0,425888	0,756714	0,466521	0,419572
6	1	MMT_5	0,000017	0,000018	0,000562	0,053023	0,562971	0,000051	0,000051	0,039161	0,115552	0,534914	0,847358	0,921718
7	2	MMT_0	0,084792	0,011926	0,000562	0,000370	0,000086	0,000051	0,000048	0,000048	0,000030	0,000017	0,000018	0,000017
8	2	MMT_1	0,248916	0,833720	0,507461	0,184026	0,060059	0,039161	0,000048	0,170879	0,170879	0,000416	0,000030	0,000020
9	2	MMT_2	0,095721	0,433126	0,936284	0,425888	0,168485	0,115552	0,000030	0,170879	0,000030	0,019914	0,001215	0,000641
10	2	MMT_3	0,011745	0,085577	0,312941	0,756714	0,685845	0,534914	0,000017	0,000416	0,019914	0,310436	0,310436	0,234428
11	2	MMT_4	0,004405	0,037388	0,166282	0,466521	0,929657	0,847358	0,000018	0,000030	0,001215	0,310436	0,310436	0,814778
12	2	MMT_5	0,003643	0,031554	0,145866	0,419572	0,854739	0,921718	0,000017	0,000020	0,000641	0,234428	0,814778	0,814778



Tablica 19. Rezultati Duncanovog post hoc testa za VAS-STOP.

Duncan test; Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between; Within; Pooled MS = 6,2123, df = 20,273														
Cell No.	GRUPA	VIZITE	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
1	1	vas_stop_0	2,9143	2,0714	1,9857	1,3286	1,7714	1,6429	2,7000	2,4286	1,0143	,80000	1,5714	,91429
2	1	vas_stop_1		0,288258	0,253685	0,062313	0,166849	0,128791	0,873919	0,734850	0,230007	0,185362	0,388144	0,208306
3	1	vas_stop_2	0,288258		0,904691	0,370660	0,695047	0,590150	0,661298	0,791471	0,493146	0,414522	0,740925	0,455769
4	1	vas_stop_3	0,253685	0,904691		0,420208	0,764620	0,654116	0,629766	0,757449	0,525521	0,444887	0,779790	0,487405
5	1	vas_stop_4	0,062313	0,370660	0,420208		0,577749	0,681297	0,378327	0,476042	0,815999	0,721200	0,857290	0,772668
6	1	vas_stop_5	0,166849	0,695047	0,764620	0,577749		0,857418	0,539071	0,657324	0,616156	0,528552	0,889336	0,575051
7	2	vas_stop_0	0,128791	0,590150	0,654116	0,681297	0,857418		0,489992	0,602944	0,671278	0,581386	0,957873	0,629509
8	2	vas_stop_1	0,873919	0,661298	0,629766	0,378327	0,539071	0,489992		0,704521	<b>0,047159</b>	<b>0,026943</b>	0,178306	<b>0,036665</b>
9	2	vas_stop_2	0,734850	0,791471	0,757449	0,476042	0,657324	0,602944	0,704521		0,094154	0,057343	0,301193	0,075364
10	2	vas_stop_3	0,230007	0,493146	0,525521	0,815999	0,616156	0,671278	<b>0,047159</b>	0,094154		0,779606	0,466369	0,888878
11	2	vas_stop_4	0,185362	0,414522	0,444887	0,721200	0,528552	0,581386	<b>0,026943</b>	0,057343	0,779606		0,343620	0,873114
12	2	vas_stop_5	0,388144	0,740925	0,779790	0,857290	0,889336	0,957873	0,178306	0,301193	0,466369	0,343620		0,408233
	2	vas_stop_5	0,208306	0,455769	0,487405	0,772668	0,575051	0,629509	<b>0,036665</b>	0,075364	0,888878	0,873114	0,408233	

Tablica 20. Rezultati Duncanovog post hoc testa za VAS-POTK.

Duncan test; Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between; Within; Pooled MS = 4,7588, df = 45,749														
Cell No.	GRUPA	VIZITE	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
1	1	vas_potk_0	3,9714	1,8429	1,3000	1,1000	1,3571	1,3571	4,5143	3,0429	1,7571	,75714	,82857	,27143
2	1	vas_potk_1	0,036644	0,036644	0,015364	0,009779	0,014670	0,016327	0,643860	0,430090	0,088556	0,022143	0,024233	0,008763
3	1	vas_potk_2	0,015364	0,617685	0,617685	0,501965	0,633586	0,646776	0,039972	0,308947	0,941805	0,433784	0,460451	0,260951
4	1	vas_potk_3	0,009779	0,501965	0,833770	0,833770	0,956310	0,952233	0,020035	0,198554	0,725767	0,676839	0,706901	0,440636
5	1	vas_potk_4	0,014670	0,633586	0,956310	0,808937		1,000000	0,019404	0,194936	0,733264	0,659345	0,817092	0,524465
6	1	vas_potk_5	0,016327	0,646776	0,952233	0,800941	1,000000		0,020994	0,205791	0,749732	0,653249	0,684881	0,423616
7	2	vas_potk_0	0,643860	0,039972	0,020035	0,014271	0,019404	0,020994		0,148267	0,010000	0,000859	0,001008	0,000185
8	2	vas_potk_1	0,430090	0,308947	0,198554	0,157049	0,194936	0,205791	0,148267		0,206563	0,043170	0,048208	0,014348
9	2	vas_potk_2	0,088556	0,941805	0,725767	0,622540	0,733264	0,749732	0,010000	0,206563		0,371983	0,400883	0,188199
10	2	vas_potk_3	0,022143	0,433784	0,676839	0,784596	0,659345	0,653249	0,000859	0,043170	0,371983		0,940285	0,610460
11	2	vas_potk_4	0,024233	0,460451	0,706901	0,817092	0,692515	0,684881	0,001008	0,048208	0,400883	0,940285		0,584497
12	2	vas_potk_5	0,008763	0,260951	0,440636	0,524465	0,429411	0,423616	0,000185	0,014348	0,188199	0,610460	0,584497	

Tablica 21. Rezultati Duncanovog post hoc testa za VAS-NATK.

Duncan test; Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between; Within; Pooled MS = 3,3812, df = 43,203														
Cell No.	GRUPA	VIZITE	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
1	1	vas_natk_0	6,1750	3,2375	2,5750	1,5000	1,6250	,40000	7,4429	4,1000	1,6857	,85714	,02857	,77143
2	1	vas_natk_1	0,000295	0,000295	0,000062	0,000021	0,000026	0,000018	0,189870	0,034824	0,000090	0,000024	0,000018	0,000021
3	1	vas_natk_2	0,000062	0,371714	0,371714	0,036958	0,047917	0,000900	0,000171	0,369939	0,130513	0,031162	0,004855	0,027500
4	1	vas_natk_3	0,000021	0,036958	0,189425	0,189425	0,229195	0,010739	0,000051	0,137227	0,355399	0,114087	0,024270	0,102896
5	1	vas_natk_4	0,000026	0,047917	0,229195	0,865824	0,865824	0,179235	0,000019	0,018572	0,856185	0,503096	0,176061	0,476529
6	1	vas_natk_5	0,000018	0,000900	0,010739	0,179235	0,144102	0,144102	0,000023	0,022789	0,949504	0,453115	0,148978	0,421626
7	2	vas_natk_0	0,189870	0,000171	0,000051	0,000019	0,000023	0,000018	0,000018	0,001193	0,245302	0,655034	0,698369	0,698369
8	2	vas_natk_1	0,034824	0,369939	0,137227	0,018572	0,022789	0,001193	0,000090	0,000090	0,000026	0,000017	0,000011	0,000018
9	2	vas_natk_2	0,000090	0,130513	0,355399	0,856185	0,949504	0,245302	0,000026	0,003001	0,312782	0,312782	0,054145	0,277299
10	2	vas_natk_3	0,000024	0,031162	0,114087	0,503096	0,453115	0,655034	0,000017	0,000148	0,312782	0,312782	0,312782	0,907791
11	2	vas_natk_4	0,000018	0,004855	0,024270	0,176061	0,148978	0,698369	0,000011	0,000021	0,054145	0,312782	0,312782	0,347361
12	2	vas_natk_5	0,000021	0,027500	0,102896	0,476529	0,421626	0,698369	0,000018	0,000111	0,277299	0,907791	0,347361	0,347361

Tablica 22. Rezultati Duncanovog post hoc testa za VAS-TRUP.

Duncan test; Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between; Within; Pooled MS = 3,7311, df = 43,436														
Cell No.	GRUPA	VIZITE	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
1	1	vas_trup_0	2,8750	1,9750	1,2500	1,4500	1,0000	,22500	1,4250	,72500	,56250	,07500	0,0000	,05000
2	1	vas_trup_1	0,220433		0,371830	0,067503	0,024573	0,001808	0,178483	0,058446	0,043928	0,016245	0,014752	0,015981
3	1	vas_trup_2	0,048391	0,371830		0,798330	0,240728	0,041281	0,596347	0,265721	0,214307	0,100963	0,092286	0,098861
4	1	vas_trup_3	0,067503	0,473203	0,798330		0,580105	0,152452	0,979574	0,511650	0,429492	0,231272	0,213134	0,226457
5	1	vas_trup_4	0,024573	0,240728	0,732370	0,580105		0,339570	0,682323	0,777328	0,673511	0,402279	0,379241	0,397715
6	1	vas_trup_5	0,001808	0,041281	0,217164	0,152452	0,339570		0,285331	0,630151	0,728566	0,877390	0,835569	0,866413
7	2	vas_trup_0	0,178483	0,596347	0,857165	0,979574	0,682323	0,285331		0,388634	0,299965	0,114076	0,101963	0,111461
8	2	vas_trup_1	0,058446	0,265721	0,613140	0,511650	0,777328	0,630151	0,388634		0,824080	0,423574	0,393158	0,418111
9	2	vas_trup_2	0,043928	0,214307	0,523684	0,429492	0,673511	0,728566	0,299965	0,824080		0,532870	0,500260	0,528486
10	2	vas_trup_3	0,016245	0,100963	0,295498	0,231272	0,402279	0,877390	0,114076	0,423574	0,532870		0,924113	0,972796
11	2	vas_trup_4	0,014752	0,092286	0,276389	0,213134	0,379241	0,835569	0,101963	0,393158	0,500260	0,924113		0,945507
12	2	vas_trup_5	0,015981	0,098861	0,291413	0,226457	0,397715	0,866413	0,111461	0,418111	0,528486	0,972796	0,945507	

Tablica 23. Rezultati Duncanovog post hoc testa za FEM-CV.

Duncan test; Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between; Within; Pooled MS = 101,28, df = 42,726										
Cell No.	GRUPA	VIZITE	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}
			34,200	36,100	43,587	53,425	38,518	47,782	51,145	51,173
1	1	FEMCV_0		0,588285	0,015535	0,000023	0,390661	0,011108	0,001902	0,002082
2	1	FEMCV_3	0,588285		0,046312	0,000048	0,607845	0,025532	0,005010	0,005567
3	1	FEMCV_4	0,015535	0,046312		0,012973	0,284533	0,374899	0,133962	0,146128
4	1	FEMCV_5	0,000023	0,000048	0,012973		0,006101	0,279556	0,650263	0,632633
5	2	FEMCV_0	0,390661	0,607845	0,284533	0,006101		0,014089	0,001255	0,001456
6	2	FEMCV_3	0,011108	0,025532	0,374899	0,279556	0,014089		0,339369	0,365547
7	2	FEMCV_4	0,001902	0,005010	0,133962	0,650263	0,001255	0,339369		0,993887
8	2	FEMCV_5	0,002082	0,005567	0,146128	0,632633	0,001456	0,365547	0,993887	

Tablica 24. Rezultati Duncanovog post hoc testa za PER-CV.

Duncan test; Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between; Within; Pooled MS = 31,200, df = 13,424										
Cell No.	GRUPA	VIZITE	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}
			34,750	36,725	38,175	37,400	37,475	38,775	39,200	38,163
1	1	PERCV_0		0,192746	0,048744	0,100412	0,474432	0,309260	0,264619	0,379752
2	1	PERCV_3	0,192746		0,391389	0,652143	0,838658	0,596652	0,525259	0,704184
3	1	PERCV_4	0,048744	0,391389		0,638974	0,849336	0,863503	0,780861	0,997245
4	1	PERCV_5	0,100412	0,652143	0,638974		0,982940	0,720471	0,641822	0,836011
5	2	PERCV_0	0,474432	0,838658	0,849336	0,982940		0,431821	0,308426	0,646150
6	2	PERCV_3	0,309260	0,596652	0,863503	0,720471	0,431821		0,776349	0,700784
7	2	PERCV_4	0,264619	0,525259	0,780861	0,641822	0,308426	0,776349		0,530145
8	2	PERCV_5	0,379752	0,704184	0,997245	0,836011	0,646150	0,700784	0,530145	

Tablica 25. Rezultati Duncanovog post hoc testa za SUR-CV.

Duncan test; Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between; Within; Pooled MS = 515,78, df = 9,2548										
Cell No.	GRUPA	VIZITE	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}
			12,500	0,0000	8,9250	11,100	22,600	22,100	22,000	22,100
1	1	SURCV_0		0,424067	0,812711	0,922155	0,643831	0,651659	0,640480	0,657777
2	1	SURCV_3	0,424067		0,536109	0,465742	0,314366	0,325552	0,326027	0,325475
3	1	SURCV_4	0,812711	0,536109		0,879292	0,533250	0,548311	0,548288	0,548847
4	1	SURCV_5	0,922155	0,465742	0,879292		0,599744	0,612378	0,608819	0,614969
5	2	SURCV_0	0,643831	0,314366	0,533250	0,599744		0,975064	0,969795	0,972244
6	2	SURCV_3	0,651659	0,325552	0,548311	0,612378	0,975064		0,994541	1,000000
7	2	SURCV_4	0,640480	0,326027	0,548288	0,608819	0,969795	0,994541		0,995012
8	2	SURCV_5	0,657777	0,325475	0,548847	0,614969	0,972244	1,000000	0,995012	