Utjecaj neuropatske boli na kvalitetu života bolesnika sa šećernom bolešću

Đermanović Dobrota, Vesna

Doctoral thesis / Disertacija

2015

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

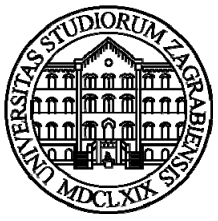
Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:387819

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Vesna Đermanović Dobrota

UTJECAJ NEUROPATSKE BOLI NA KVALITETU ŽIVOTA BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2015.

UNIVERSITY OF ZAGREB
SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Vesna Đermanović Dobrota

INFLUENCE OF NEUROPATHIC PAIN ON QUALITY OF LIFE IN DIABETIC PATIENTS

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Vesna Đermanović Dobrota

UTJECAJ NEUROPATSKE BOLI NA KVALITETU ŽIVOTA BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU

DOKTORSKI RAD

Mentorica: izv. prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes

Zagreb, 2015.

Zahvaljujem roditeljima i obitelji na podršci i razumijevanju tijekom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Vanji Bašić Kes na pomoći, suradnji i susretljivosti tijekom izrade doktorskog rada.

Doktorski rad izrađen je na Katedri za neurologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i u KB Merkur, Sveučilišnoj klinici „Vuk Vrhovac“, Referalnom centru za dijabetes Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske i suradne ustanove WHO.

Mentorica rada: prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, spec. neurolog
Lektorica hrvatskoga jezika: Ingrid Lončar, prof. hrvatskog jezika
Lektorica engleskoga jezika: Ana Babić, prof. engleskog jezika i književnosti

Rad sadrži:

90 stranica
55 tablica
7 slika
1 CD

Sažetak

Dijabetička polineuropatija (DPN) najčešća je komplikacija dijabetesa, a može biti prisutna s i bez neuropatke boli uz poznatu pojavu depresivnih simptoma u dijabetičara. Kvaliteta života ključan je parametar na osnovi koje je moguće dati objektivnu procjenu stanja bolesnika, ali i predvidjeti daljnji tijek bolesti kao i uspjeh liječenja.

Cilj ovog istraživanja je ispitati da li bolna dijabetička polineuropatija i prisutna depresija značajno utječu na smanjenje kvalitete života bolesnika sa šećernom bolešću.

Ispitanici i metode

Istraživanje je provedeno u KB Merkur- Sveučilišnoj klinici „Vuk Vrhovac“. U istraživanje je uključeno 240 bolesnika – od kojih 80 bolesnika ima bolnu dijabetičku neuropatiju, 80 bolesnika dijabetičku neuropatiju bez boli, a 80 ispitanika su bolesnici koji su liječeni u KB Merkur zbog križobolje, ali bez dijabetesa. Kvaliteta života ispitanika ispitivana je SF – 36 (Short Form Health Survey) upitnikom. Za procjenu simptoma i znakova neuropatske boli u ispitanika korištene su dvije ljestvice VAS (visual analogue scale) i LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) ljestvica, a za probir depresivnosti upotrijebljen je BDI -II (Beck Depression Inventory) upitnik.

Rezultati

Vidljivo je da postoji izrazita negativna linearna korelacija jačine boli i kvalitete života u svim promatranim slučajevima. Korelacija je bila statistički značajna za sve dimenzije SF-36 i za sva tri načina evaluacije boli, kao i za prisutnost depresivnih simptoma.

Zaključak

U skupini dijabetičara s bolnom DPN statistički je značajno jače prisutna bol kao i depresivni poremećaji, što omogućuje donošenje zaključka da su upravo bol i depresivni poremećaji uzrokom konstantno niže kvalitete života u ovih bolesnika.

UTJECAJ NEUROPATSKE BOLI NA KVALITETU ŽIVOTA BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU

Sažetak

Neuropatska bol je po definiciji IASP-a bol koja nastaje kao izravna posljedica lezije ili bolesti koja zahvaća somatosenzorni sustav. Dijabetička polineuropatija (DPN) najčešća je komplikacija dijabetesa, a može biti prisutna s i bez neuropatske boli te se povećava s dužinom trajanja dijabetesa. Također je poznata pojava depresivnih simptoma u dijabetičara. Kvaliteta života ključan je parametar na osnovi koje je moguće dati objektivnu procjenu stanja bolesnika, ali i predvidjeti daljnji tijek bolesti kao i uspjeh liječenja.

Cilj rada

Cilj ovog istraživanja je ispitati da li bolna dijabetička polineuropatija i prisutna depresija značajno utječu na smanjenje kvalitete života bolesnika sa šećernom bolešću.

Ispitanici i metode

Istraživanje je provedeno u KB Merkur- Sveučilišnoj klinici „Vuk Vrhovac“, Referalnom centru za dijabetes Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske i suradne ustanove WHO. U istraživanje je uključeno 240 bolesnika od kojih je 80 bolesnika imalo dijagnozu šećerne bolesti s bolnom dijabetičkom neuropatijom (skupina B), 80 bolesnika dijabetičku neuropatiju bez boli (skupina D). Preostalih 80 ispitanika (kao kontrolna skupina K) bili su bolesnici koji su liječeni u KB Merkur zbog križobolje, a kod kojih je isključena dijagnoza DPN.

Uz kompletan neurološki pregled u Općem upitniku o ispitaniku prikupljeni su demografski podaci. Učinjen je EMNG ruku i nogu, Doppler arterija nogu, CDFI karotidnih arterija te po potrebi rendgenska, CT ili MR pretraga lumbosakralne kralježnice. Kvaliteta života ispitanika ispitivana je SF – 36 (Short Form Health Survey) upitnikom. Za procjenu simptoma i znakova neuropatske boli u ispitanika korištene su dvije ljestvice VAS (visual analogue scale) trenutno, kao i proteklih mjesec dana i LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) ljestvica, a za probir depresivnosti upotrijebljen je BDI -II (Beck Depression Inventory) upitnik.

Rezultati

Srednja dob ispitanika iznosila je 60,8 godina (59,4 +/- 62,2 g). U istraživanje je bilo uključeno 128 žena i 112 muškaraca. Najveći dio ispitanika s dijagnozom dijabetesa (skupine B i D) bolovao je od dijabetesa tipa II (87,4 %). Prosječno trajanje bolesti iznosilo je 18 godina. Ispitanici s dijabetesom tipa I bili su statistički značajno mlađi (49,5 godina) od ispitanika s dijabetesom tipa II (64,2 godina). U ispitanika s dijabetesom tipa I bolest je trajala u prosjeku dulje (23,6 godine) od bolesti u ispitanika s dijabetesom tipa II (17,2 godina). Dijabetičari bez bolne DPN češće su bolovali od dijabetesa tipa I u usporedbi s ispitanicima koji su imali bolnu DPN. Prema terapiji koju su uzimali, većina ispitanika 50,6%, bila je na inzulinu, oko jedne četvrtine ispitanika bilo je ili na kombinaciji peroralne terapije i inzulina (22,2%) ili na samoj peroralnoj terapiji (27,2%).

Razlike ispitanika prema tipu polineuropatije bile su statistički značajne prema dobi ispitanika, tj. s težim oblicima koji su se uočavali u starijih ispitanika. U 90,4 % ispitanika bol se pojavila prije nekoliko godina. U proteklih mjesec dana, najveći dio ispitanika (47,1 %) imao je bolove svakodnevno, a potom slijede oni koji su imali bolove nekoliko puta tjedno (33,8%), odnosno nekoliko puta mjesečno. Prema parametru trenutne jačine boli, najviše vrijednosti uočene su u skupini B 5,9 bodova VAS, a najmanje 3,1 boda VAS u skupini D. Jačina boli unazad mjesec dana pokazuje slične vrijednosti, s najvišom vrijednošću od 7,1 bodova VAS u skupini B, a najnižom vrijednošću od 3,9 boda VAS u skupini D. Prema spolu, žene su svoju bol doživljavale statistički značajno jačom nego muškarci. To vrijedi, kako za trenutnu bol (4,8 prema 3,8 bodova), tako i za bol u proteklih mjesec dana (6,5 prema 4,7 bodova). Trenutna bol bila je statistički značajno i linearno povezana s dobi ispitanika, dok za bol u zadnjih mjesec dana to nije bio slučaj. Gledajući LANNS ljestvice ispitanici su u istraživanju imali prosječno 12,2 bodova. Prema Beckovoj ljestvici (revizija II) ispitanici su ostvarili srednju vrijednost od 13,4 bodova. U obje promatrane ljestvice žene su pokazale u prosjeku statistički značajno više vrijednosti boli, odnosno depresije u odnosu na muškarce. Što je bila jača bol koju su ispitanici osjećali, to je izrazitiji bio i stupanj depresije. Zanimljivo je primijetiti da je najjača korelacija nađena između stupnja boli unazad mjesec dana prema VAS ljestvici. Može se zaključiti da je upravo tako određen stupanj boli najbolji prediktor razine depresije u ispitanika.

Najveći udio ispitanika kontrolirao je stolicu i mokrenje (84,5%), dok ih je samo vrlo mali dio kontrolirao djelomično ili nije uopće bio u mogućnosti kontrolirati. U žena je kontrola stolice i mokrenja bila statistički značajno slabija no u muškaraca. Slično vrijedi i za san, gdje su u žena uočeni lošiji rezultati. Tako je u skupini D uočeno najviše ispitanika (čak 85%) koji su

svoj san opisali kao dobar, sasvim suprotno od skupine B gdje je taj udio iznosio svega 18,75%. Prosječan broj lijekova, analgetika, najviši je u skupini B (2,1), slijedi skupina K (1,7), dok su prosječno najmanje lijekova po ispitaniku uzimale osobe iz skupine D (1,2).

Promatrajući vrijednosti svih 8 dimenzija ljestvice SF-36 vidljivo je da su ispitanici iz opće populacije imali prosječno više vrijednosti svih dimenzija. Na osnovi takve komparacije moguće je zaključiti da su ispitanici u ovom istraživanju imali u prosjeku nižu kvalitetu života no što bi se očekivalo promatrajući vrijednosti za opću populaciju. U svim dimenzijama s izuzetkom dimenzije GH (percepcija općeg zdravlja), najniža prosječna vrijednost uočena je u skupini B, a najviša u skupini D. Ispitanici u skupini K po rezultatima smjestili su se između ovih dvaju skupina. Zanimljivo je i uočiti da u četiri dimenzije (VT, SF, RE i MH) ispitanici iz skupine D pokazuju prosječno više srednje vrijednosti od onih nađenih u općoj populaciji. Potvrđena je korelacija svih 8 dimenzija ljestvice SF-36 sa sve tri varijable korištene za procjenu jačine boli tijekom istraživanja s rezultatima ljestvice BDI. Vidljivo je da postoji izrazita negativna linearna korelacija jačine boli i kvalitete života u svim promatranim slučajevima. Korelacija je bila statistički značajna za sve dimenzije SF-36 i za sva tri načina evaluacije boli, kao i za prisutnost depresivnih simptoma.

Zaključak

Potvrđena je primarna hipoteza istraživanja – bol i depresivni simptomi značajno utječu na kvalitetu života u bolesnika s bolnom dijabetičkom polineuropatijom. Pozitivna i statistički visoko značajna korelacija obaju parametara, depresije i boli sa svih 8 promatranih dimenzija kvalitete života SF 36 upitnika omogućava donošenje zaključka da su upravo bol i depresivni poremećaji uzrokom konstantno niže kvalitete života u ovih bolesnika.

INFLUENCE OF NEUROPATHIC PAIN ON QUALITY OF LIFE IN DIABETIC PATIENTS

Abstract

Neuropahtic pain is defined by IASP as pain that occurs as a direct result of lesions or disease affecting somatosensory system. Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN) is the most common complication of diabetes and may be found with and without neurophatic pain. It increases with duration of diabetes. There is also occurrence of depressive symptoms with persons with diabetes. Quality of life is a key parameter on which to base an objective assessment of the patient's condition but also to predict the future course of the disease and the success of treatment.

Objective The aim of this study was to examine whether Diabetic Peripheral Neuropathy and present depression significantly impact reduction in quality of life in diabetic patients.

Subjects and Methods The study was conducted in Clinical Hospital Merkur- University Clinic "Vuk Vrhovac" Reference centre for health care of persons with diabetes of Croatian Ministry of Health and WHO collaborating institution. The study included 240 patients, 80 of which had been diagnosed with painful diabetic neuropathy (group B), 80 patients with diabetic neuropathy without pain (group D). The remaining 80 patients (control group K) were the patients who were treated in Clinical Hospital Merkur because of back pain and the diagnosis of DPN was excluded.

In addition to a complete neurological examination included in the General Questionnaire on the Subject, demographic data was also collected. The EMNG tests of arms and legs were conducted, Doppler Ultrasound of leg artery, CDFI of carotid arteries and, when necessary, X-ray, CT or MRI test of lumbosacral spine. The quality of life of the subjects was questioned using the SF - 36 (Short Form Health Survey). For the assessment of symptoms and signs of neuropathic pain in patients two VAS (visual analogue scale) scales were used for current pain and pain during the past month and LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) scale. Breakthrough of depression was tested by BDI-II (Beck Depression Inventory) survey.

Results The average age of the subjects was 60.8 years (59.4 +/- 62.2 y). The study included 128 women and 112 men. Most of the subjects diagnosed with diabetes (group B and D) suffered from type II diabetes (87.4%). The average duration of disease was 18 years. Subjects with type I diabetes were significantly younger (49.5 years of age) than patients with type II diabetes (64.2 years of age). In subjects with type I diabetes the average duration of disease was longer (23.6 years) than in subjects with type II diabetes (17.2 years). Persons with diabetes without painful DPN suffered more often from type I diabetes compared to the subjects with painful DPN. As regards to the therapy they were taking, the majority of subjects (50.6%) were on insulin therapy, around one quarter of the subjects were either on a combination of peroral and insulin therapy (22.2%) or on a peroral therapy alone (27.2%).

There were statistically significant differences of subjects by type of polyneuropathy according to the age, i.e. more severe forms were noticed in the older subjects. In 90.4% of subjects pain occurred couple of years before. In the past month, most of the subjects (47.1%) had pain every day, followed by those who had pain several times a week (33.8%) or several times a month. According to the parameter of the current intensity of pain, the highest figures were found in group B - 5.9 points VAS, and the lowest - 3.1 points VAS in Group D. The test of degree of pain during the previous month recorded similar results; the highest amount of 7.1 points VAS found in group B, and the lowest of 3.9 points VAS found in group D. By gender, women experienced pain significantly stronger than men. This applies both to current pain (4.8 versus 3.8 points), and pain during the previous month (6.5 versus 4.7 points). Current pain was significantly and linearly related to age, but not as regards to the pain during the past month. LANNS scale showed that the subjects of the study had an average of 12.2 points. According to Beck scale (revision II), the subjects got an average of 13.4 points. In both observed scales women showed on average statistically much higher figures of pain and depression than men. The stronger the pain that the subjects felt the stronger level of depression was found. It is interesting to note that the strongest correlation was found between the degree of pain during the past month according to the VAS scale. It can be concluded that the degree of pain determined in this manner is the best predictor of the level of depression in patients.

The largest share of the subjects controlled defecation and urination (84.5%), while only a very small proportion of subjects controlled it partially or had not at all been able to control it.

In women, the defecation and urination control was significantly weaker than in men. The same was found for sleep, whereas the women showed worse results. Accordingly, in group D, it was found that the highest number of subjects (85%) described their sleep as good, quite the opposite of group B with only 18.75% of subjects describing their sleep as good. The average number of medication, analgesics, was the highest in Group B (2.1), followed by the group K (1.7), while the lowest average number of persons taking medication was found in the subjects from the group D (1,2).

By observing the results in all eight dimensions of the SF-36 scale, it is evident that the subjects from the general population had higher average results in all dimensions. On the basis of such comparison it is possible to conclude that the subjects of this study had on average lower quality of life than would be expected by observing the figures recorded in the general population. In all dimensions except for GH (general health perceptions), the lowest average figures were found in group B, and the highest in group D and the subjects from the Group K showed middle result figures compared to these two groups. It is also interesting to note that in four dimensions (VT, SF, RE and MH), the subjects of Group D showed higher average figures when compared to those found in the general population. The correlation of all 8 dimensions of the SF-36 scale with all three variables used to assess the degree of pain during the study with the results of the BDI scale was confirmed. It is evident that there is a strong negative linear correlation between intensity of pain and quality of life in all observed cases. The correlation was statistically significant for all dimensions of the SF-36, and for all three methods of pain evaluation, and the presence of depression symptoms.

Conclusion The primary hypothesis - pain and depressive symptoms significantly impact the quality of life in patients with painful diabetic polyneuropathy was confirmed. The positive and statistically significant correlation between the two parameters, depression and pain, with all eight of the observed dimensions of quality of life of SF 36 survey lead to the conclusion that pain and depression caused a constantly lower quality of life in these patients.

Ključne riječi: dijabetes, bolna dijabetička polineuropatija, depresija, kvaliteta života

Keywords: diabetes, painful diabetic polyneuropathy, depression, health – related quality of life

Sadržaj

1. Uvod 1
1.1 Bol 1
1.2 Kvaliteta života i načini mjerenja 7
1.3 Dijabetes 11
1.4 Hipoteza 15
1.5 Ciljevi rada 16
2. Ispitanici i postupci 18
2.1 Ispitanici i način pregleda 18
2.2 Upitnici 19
2.3 Statistička obrada 21
3. Rezultati 22
3.1 Demografski podatci 22
3.2 Karakteristike bolesti 30
3.3 Vrijednosti ljestvica korištenih u istraživanju 46
3.4 Komorbiditeti i drugi pokazatelji 56
4. Rasprava 63
5. Zaključak 72
7. Životopis autora i popis objavljenih radova 74
6. Literatura 80

POPIS OZNAKA I SKRAĆENICA

Skupine ispitanika

„B“	Ispitanici s bolnom dijabetičkom neuropatijom
„D“	Dijabetičari s bezbolnom dijabetičkom neuropatijom
„K“	Kontrolna skupina
ACI	Arteria carotis interna
ANOVA	Analysis of Variance
BDI	Beck Depression Inventory
CDFI	Color Doppler Flow Imaging
CNS	Central Nervous System
CT	Computerized Tomography
CŽS	Centralni živčani sustav
DK	Donji kvartil
DPN	Dijabetička polineuropatija
DQOL	Diabetes Quality of Life
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
EMNG	Elektromioneurografija
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GK	Gornji kvartil
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Human immunodeficiency virus
HRQOL	Health-Related Quality of Life
IASP	International Association for the Study of Pain
IP	Interval pouzdanosti
ITM/BMI	Indeks tjelesne mase/Body Mass Index
LANSS	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
LASA	Linear Analogue Self Assessment
LDL	Low Density Lipoprotein
LEN	Level of Expressed Needs questionnaire
LS	Lumbosakralno
MCP	Mental Component Summary
MOS	Medical Outcomes Study

MPQ	McGill Pain Questionnaire
MR	Magnetic Resonance
N	Broj opažanja
NHP	Nottingham Health Profile
NPS	Neuropathic Pain Scale
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
PACIS	Perceived Adjustment to Chronic Illness Scale
PAID	Problem Areas in Diabetes
PAQLQ	Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire
Parametri SF-36	
PF	physical functioning
RP	role physical
BP	bodily pain
GH	general health
RE	role emotional
VT	vitality
MH	mental health
SF	social functioning
PCS	Physical Component Summary
PGI	Patient General Index
SD	Standardna devijacija
SEIQol	Schedule for Evaluation of Individual Quality of Life
SF-36	Short form 36
SIP	Sickness Impact Profile
VAS	Visual Analogue Scale
WHO	World Health Organization

1. Uvod

Predmet ovoga rada je utjecaj neuropatske boli na kvalitetu života u dijabetičara, stoga će u uvodnom dijelu zasebno biti opisani osnovni elementi rada – bol s posebnim osvrtom na neuropatsku bol, koncept kvalitete života i načini njenog objektivnog utvrđivanja te, naposljetku, dijabetes kao uzrok neuropatske boli koja je predmet proučavanja, ali i kao rastući javnozdravstveni problem u svijetu i Hrvatskoj.

1.1 Bol

Bol je jedna od najčešćih manifestacija bolesti i vrlo često prvi razlog zašto bolesnici traže pomoć liječnika. U nekim stanjima, kao što je infarkt miokarda, bol može biti vodeći simptom bolesti, odnosno oštećenja tkiva. Međutim, čak i u takvim situacijama percepcija boli je vrlo subjektivna te je poznato da pacijenti koji prema objektivnim parametrima imaju vrlo slične kliničke slike, pomoć liječnika traže nakon različitog vremenskog perioda. Pokazano je i da mjere kojima se populacija educira o opasnostima ovog stanja te se promovira što brže javljanje liječniku nakon prvih simptoma ne doprinose znatno skraćivanju vremena nakon kojega pacijenti dolaze u bolnicu ili pozivaju hitnu medicinsku pomoć[1]. Ova osobina boli – njena subjektivnost, koja može biti modulirana elementima kao što su spol, dob, prethodna iskustva bolnih podražaja i pažnja bolesnika[2], čini ju teškom za objektivnu procjenu i kvantifikaciju. Integracija senzoričkih, afektivnih i kognitivnih čimbenika u objektivizaciji boli jedan je od problema s kojima smo se suočili u izradi ovoga rada.

Neuroanatomski, informacija o boli s periferije do centralnog živčanog sustava (CŽS/CNS) prenosi se posebnim sustavom koji se sastoji od receptora (nociceptora), odgovarajućih uzlaznih vlakana kojima putuje podražaj te njihovih završetaka u strukturama CNS-a. Nociceptori reagiraju na prijeteće ili postojeće oštećenje tkiva. Važna osobina nociceptora po kojima se oni razlikuju od ostalih receptora je mala ili nikakva mogućnost adaptacije tako da bol uz jednolik podražaj može trajati dugo vremena (danima i dulje), dok kod drugih vrsta receptora dolazi do atenuacije ili čak inaktivacije. Dvije osnovne vrste nociceptora su

mehanički koji prenose osjet „brze“ odnosno „prve“ boli pomoću Aδ vlakana i polimodalni nociceptori koji prenose „sporu“ ili „drugu“ bol pomoću C vlakana. „Prva“ bol, tj. ona koju prenose mehanički nociceptori Aδ vlaknima jasno je lokalizirana, provodi se brzinom do 40 m/s i prestaje nakon prestanka djelovanja podražaja. „Spora“, žareća, pekuća bol prenosi se znatno sporijim, nemijeliniziranim C-vlaknima (brzinom oko 1 m/s), teže ju je lokalizirati i ne prestaje odmah nakon djelovanja podražaja pa osjećaj boli može potrajati dulje vremena. Konačno, utrobna, tupa, difuzna bol koju percipiraju duboki nociceptori C-vlakana često je projicirana na površinu tijela pa time predstavlja dijagnostički problem, osobito kod manje iskusnih liječnika na početku karijere. Prijenos osjeta boli vezan je uz neurotransmiter glutamat, iako su prisutni i neuropeptidi kao npr. tvar P. Kroz kralježničku moždinu signali iz nociceptora putuju uzlaznim putovima koji završavaju u talamusu, retikularnoj formaciji moždanog debla, mezencefalonu i gornjim kolikulima. Zanimljivo je uočiti da je modulacija osjeta boli („subjektivnost boli“ spomenuta ranije) moguća na najmanje dva načina. Na razini spinalnog segmenta utjecajem na funkciju inhibicijskih interneurona (npr. istodobnom stimulacijom mehanoreceptora) moguće je umanjiti utjecaj boli. Ovo implicira da na ovoj razini, osjet boli ne ovisi samo o djelovanju nociceptora, već i drugih impulsa koji se istodobno prenose iz ostalih receptora u bolnom području. Također, postoji i sustav endogene analgezije koji se temelji na tri skupine opioidnih peptida koji su prisutni u moždanom tkivu u ljudi – encefalina, endorfina i dinorfina. Djelujući na tri glavne vrste opioidnih receptora (μ, δ i κ), gusto raspoređenih kroz CNS, umanjuju osjet boli ostavljajući nedirnutim druge osjete kao što su temperatura ili dodir[3].

Iz opisanog sustava detekcije i prijenosa boli jasno je da pored boli koja je uzrokovana podražajem nociceptora te aktivacijom nocicepcijskog sustava, bol može nastati i zbog poremećaja samog sustava. Uistinu, ovakvu vrstu boli prepoznala je i definirala Međunarodna udruga za proučavanje boli (engl. International Association for the Study of Pain – IASP), a nazvana je neuropatskom boli[4]. Koncept neuropatske boli relativno je novijeg datuma pa se tako npr. ne spominje u prvom izdanju priručnika za klasifikaciju kronične boli iz 1986., već je pojam uveden tek u drugo izdanje[5], 1994. i to kao praktički jedini izvorno novi koncept koji ranije nije opisan. U navedenom priručniku, neuropatska bol bila je definirana kao „bol koja nastaje ili je uzrokovana primarnom lezijom, disfunkcijom ili privremenim smetnjama prisutnima u perifernom ili centralnom živčanom sustavu“. S obzirom na mnogobrojne kritike koje je ova definicija doživjela tijekom primjene, novija definicija IASP-a formulira neuropatsku bol kao „bol koja nastaje kao izravna posljedica lezije ili bolesti koja zahvaća

somatosenzorni sustav“. U spomenutoj taksonomiji izričito se navodi da je neuropatska bol klinički entitet, odnosno opis određenog kliničkog stanja, a ne dijagnoza. Upotreba ovog naziva dozvoljena je zato samo u situacijama kada postoji jasna lezija ili bolest koju je moguće dokazati neurološkim dijagnostičkim postupcima, a za koje se smatra da mogu biti uzrokom neuropatske boli. Nadalje, razmatrajući pozornije navedenu definiciju, jasno je da neuropatska bol može imati periferni ili centralni uzrok[6], da taj uzrok može biti jasno definirana lezija poput ozljede, metabolička bolest poput dijabetesa, ali i da uzrok može biti nepoznat. Također, isti uzrok može dovesti do pojave obiju oblika boli – nociceptivne i neuropatske, što dalje komplicira dijagnostiku i evaluaciju ovog stanja[7]. Kako bi se dijagnoza ipak mogla postaviti s razumnom razinom sigurnosti, IASP definira četiri kriterija pomoću kojih je moguće procijeniti koliko je ovakva dijagnoza vjerojatna. Kako bi bol bila dijagnosticirana kao neuropatska u idealnom slučaju, morala bi zadovoljavati ove kriterije:

1. neuroanatomski vjerodostojnu distribuciju

2. pacijent u anamnezi ima leziju ili bolest koja zahvaća centralni ili periferni živčani sustav i može uzrokovati ovaj tip boli

3. prisutnost pozitivnih ili negativnih neuroloških znakova u neurološkim pretragama, a koji odgovaraju distribuciji boli

4. dokaz lezije ili bolesti najmanje jednim testom

Prema svom mehanizmu nastanka, neuropatska bol može nastajati na nivou receptora ili prvog senzornog neurona općenito, na nivou vlakana u kralježničkoj moždini ili zbog nesklada između uzlazne (ekscitatorne) aktivnosti i silazne neuronske aktivnosti koja djeluje analgetički. Ne ulazeći detaljnije u mehanizme nastanaka ove vrste boli, ovdje je dovoljno napomenuti da u prvu skupinu pripadaju poremećaji spontanog podražaja nociceptora ili snižavanja razine njihove ekscitabilnosti, kao i različiti poremećaji ekspresije gena na ovoj razini. U drugu skupinu pripadaju poremećaji glutamatne transmisije u dorzalnim rogovima kralježničke moždine, aktivacija mikroglije kao i određene promjene u samim sinapsama. Konačno, u treću skupinu pripadaju poremećaji na višoj razini CNS-a koji mogu poremetiti ekvilibrij između ekscitatornih i inhibitornih impulsa i tako uzrokovati prolazni ili češće perzistentni osjećaj boli[7,8].

Jedan od problema koji se nameće u proučavanju neuropatske boli je i manjak dobro strukturiranih presječnih istraživanja kojima bi se procijenila prevalencija ove vrste boli. Broj istraživanja koja omogućuju procjenu realnog stanja u populaciji nije velik, a rezultati se mogu okvirno svrstati u dvije skupine – radove koji nalaze višu prevalenciju, tipično iznad 5 %, i radove koji nalaze prevalenciju ispod 4 %. Prvo će se kratko razmotriti rezultati iz prve skupine. Skupina škotskih autora provela je ispitivanje na slučajnom uzorku od 6000 odraslih osoba u sustavu primarne zdravstvene skrbi u tri velika grada u Ujedinjenom Kraljevstvu – Aberdeenu, Leedsu i Londonu. Pronašli su prevalenciju neuropatske boli od 8 %. Multiplom regresijskom analizom identificirali su predisponirajuće faktore za nastanak neuropatske boli kao ženski spol, višu dob, niži socioekonomski status i pušenje. Istraživanje je ambiciozno zamišljeno te je temeljeno na validiranim i pažljivo izabranim upitnicima – Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs score (S-LANSS), Level of Expressed Needs questionnaire (LEN), i Neuropathic Pain Scale (NPS). Uključen je značajan uzorak ispitanika, a izborom triju spomenutih gradova pokušalo se dobiti reprezentativan uzorak populacije. Ipak, ispitivanje je imalo i određene mane – ispitanicima su upitnici poslani putem pošte, a odgovor je bio relativno skroman – svega 52 % osoba je odgovorilo na poslani upitnik, što dovodi u pitanje reprezentativnost populacije[9]. Slično francusko istraživanje[10] uspješno je zaobišlo neke od problema koji su opisani kod engleskog istraživanja. Autori su tako poslali upitnike skupini od 4554 osoba izdvojenih iz većeg uzorka prethodnog nacionalnog istraživanja o kroničnoj boli koje je bilo provedeno na 30155 osoba. Koristeći upitnike Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI), SF-12 i Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) autori su uspjeli dobiti znatno bolji odgovor ispitivane populacije – čak 85,6 % osoba vratilo je ispunjene upitnike. Prevalencija neuropatske boli prema ovom istraživanju iznosila je 6,9 %, uz vrlo slične prediktivne faktore kao i u engleskoj studiji. Konačno, u jednom od najnovijih istraživanja na temu neuropatske boli raspoloživih u trenutku pisanja ovog rada Smith i Torrance[11] promatrali su uzorak od 10000 osoba u sustavu primarne zdravstvene skrbi u Velikoj Britaniji. Od 4451 osoba koje su ispunile i vratile poslani upitnik, njih 399 ili 8,9 % imalo je karakteristike neuropatske boli. Slične rezultate opisuje i skupina američkih autora[12], koji su na uzorku od 3575 osoba ispitanih kombinacijom upitnika poslanog poštom, anamnestičkih podataka dobivenih tijekom kliničkog pregleda i usporedbom medicinske dokumentacije došli do raspona prevalencije od 3 % (prema Bergerovim kriterijima), preko 8,8 % (prema ljestvici S-LANSS), do 12,4 % (osobna procjena ispitanika). Kanadsko ispitivanje na 1207 osoba intervjuiranih putem telefona pronašlo je pak iznimno visoku prevalenciju od čak 17,9 % prema definiciji „kronične boli s parametrima neuropatske boli“[13].

Važno je uočiti da su se opisana istraživanja uglavnom fokusirala na populaciju za koju se ne može smatrati da predstavlja pravi slučajni uzorak opće populacije, na osnovi koje bi bilo moguće donijeti objektivan zaključak o prevalenciji neuropatske boli. Čak i u Velikoj Britaniji, gdje su od spomenutih istraživanja provedena dva i gdje je oko 96 % populacije registrirano u općoj medicinskoj praksi[14], ovaj uzorak se ne može smatrati reprezentativnim zbog polovičnog odaziva promatrane populacije. Može se pretpostaviti da će na poslani upitnik u manjoj mjeri odgovoriti mlade, zdrave i zaposlene osobe s manjkom slobodnog vremena, a da će upitnik biti zanimljiviji starijim osobama s određenim tegobama, koji češće posjećuju liječnika i koji mogu izdvojiti vrijeme za popunjavanje upitnika. Uzevši u obzir broj pitanja u nekima od korištenih upitnika, ova pretpostavka nije neutemeljena. Zaista, promatrajući istraživanja koja su nastojala otkloniti ovu vrstu pogreške uzimajući u obzir generalnu populaciju, dolazi se do znatno manjeg udjela od 1-2 % opće populacije Velike Britanije[15] i Sjedinjenih Američkih Država[16]. U ovu, uvjetno nazvano „drugu skupinu" istraživanja, koja pronalazi značajno manju prevalenciju neuropatske boli, svakako pripada i nekoliko europskih istraživanja od kojih će biti spomenuta dva relativno recentna. Gustorff i suradnici[17] su na 7707 ispitanika koji su prema navodima autora adekvatno predstavljali opću populaciju pronašli neuropatsku bol u njih 3,3 %, dok je nizozemska skupina istraživača[18] na uzorku od 9311 osoba pronašla svega 0,8 % neuropatske boli. Uzevši u obzir da u spomenutim istraživanjima iz „druge skupine", tj. onima koja su pronašla niže postotke, autori navode kako opisani postotak vjerojatno značajno podcjenjuje realnu prevalenciju, moguće je donijeti konzervativnu procjenu o prevalenciji neuropatske boli u općoj populaciji od 4-5 %.

Raspravi o incidenciji neuropatske boli namjerno je pridano mnogo prostora u ovom uvodnom dijelu. Naime, iako je tema ovog rada utjecaj neuropatske boli na kvalitetu života u populaciji kojom se bavi naša ustanova, tj. u dijabetičara s relativno specifičnom anamnezom i patologijom, smatramo da će rezultati biti primjenjivi na znatno širu populaciju osoba s neuropatskom boli koji ne moraju nužno bolovati od dijabetesa. Stoga je vrlo važno utvrditi barem približnu prevalenciju ovog stanja. Smith i Torrance[19] su, vođeni sličnim razmišljanjem, definirali smjernice u određivanju epidemioloških parametara neuropatske boli. S obzirom da je nastanak neuropatske boli posljedica određenih etiopatoloških čimbenika, procjenom prevalencije tih čimbenika moguće je procijeniti i prevalenciju ishodišnog entiteta, u ovom slučaju neuropatske boli. Problem s ovim pristupom je da je neuropatska bol u određenim slučajevima sasvim sigurno uzrokovana i idiopatskim čimbenicima koji su u ovakvoj procjeni zanemareni pa je prevalencija procijenjena nižom od

realne prevalencije u populaciji[20]. Nadalje, poznata je raširenost u populaciji bolesti i sindroma koji su uzročnici neuropatske boli - dijabetesa[21], herpes zostera[22], HIV-a[23] i drugih, a poznata je i učestalost pojave neuropatske boli u svakoj od tih pa i za druge bolesti. Tako je ova vrsta boli prisutna u npr. oko četvrtine bolesnika s dijabetesom tipa 2[24] i čak blizu dvije petine osoba s boli u donjem dijelu leđa[25]. U općoj populaciji, prediktori prisutnosti neuropatske boli definirani su u nekoliko opsežnih studija i uključuju ženski spol, stariju dob i niz faktora koji ukazuju na niži socioekonomski i obrazovni status osoba koje doživljavaju ovo stanje[26]. Uvođenjem većeg broja različitih procjenskih ljestvica, od kojih se neke spominju i u daljnjem tekstu ovog rada, postalo je moguće procijeniti prisutnost neuropatske boli u pacijenata brzo i objektivno. Implikacija ovoga je da je u ispitivanjima koja uključuju reprezentativni uzorak bilo koje populacije (npr. dijabetičara) moguća objektivna procjena prevalencije.

Ipak, unatoč svim navedenim parametrima, studije spomenute u prethodnim odlomcima daju relativno širok raspon vrijednosti kao odgovor na prevalenciju neuropatske boli, što je moguće objasniti metodološkim i populacijskim razlikama između istraživanja i promatranih populacija. S obzirom na evidentnu proširenost ovog stanja kao i njegove ozbiljne implikacije na kvalitetu života u populacijama kroničnih bolesnika, ali i u općoj populaciji, svako istraživanje koje doprinosi razumijevanju epidemioloških i inih parametara neuropatske boli potencijalno je važan javnozdravstveni i stručni doprinos.

1.2 Kvaliteta života i načini mjerenja

Kvaliteta života subjektivni je parametar u većoj mjeri nego bol pa je metoda njene objektivne procjene problem koji je dugo zaokupljao znanstvenike, osobito medicinare i psihologe. Već u Nikomahovoj etici[27] (oko 350. g prije Krista) Aristotel spominje koncept „dobroga života" (ευδαιμονια) koji ugrubo izjednačava sa srećom[28]. Aristotel uočava da je sreća u životu različita stvar za različite ljude pa primjećuje da je za oboljeloga sreća zdravlje, a za zdravoga je sreća novac. Očigledno, u posljednjih 24 stoljeća u ljudskoj se prirodi nije mnogo toga promijenilo. U moderno vrijeme, među prvim instrumentima za procjenu kvalitete života je ljestvica po Karnofskom[29] (Karnofsky Performance Scale) koja s mogućim vrijednostima od 0 („mrtav") do 100 („normalno stanje, bez primjedbi ili znakova bolesti") daje grubu procjenu stanja ispitanika. Također, bitno je primijetiti da je u doba objavljivanja ovog instrumenta (1947.) najveći naglasak stavljen na objektivnost procjene pa je tako predviđeno da ocjenu donosi liječnik, medicinska sestra ili druga educirana osoba koja vodi brigu o ispitaniku. Iako se ovaj instrument pokazao kao vrlo upotrebljivo oruđe u rukama iskusnog kliničara[30] te su iz njega nastale mnoge druge ljestvice, brzo je uočeno da je ovakva procjena kvalitete života nedostatna[31] te da daje ocjenu samo jednog aspekta varijable koja je mnogo kompleksnija. Ovo je rezultiralo „drugim valom" mjera kvalitete života u 70-im i 80-im godinama 20. stoljeća kakve su SIP (Sickness Impact Profile[32]), NHP (Nottingham Health Profile[33]) ili LASA (Linear Analogue Self Assessment[34]). Ovi instrumenti uzimaju u obzir parametre kao što su fizički aspekti svakodnevnog funkcioniranja ispitanika, psihološki čimbenici, učinak bolesti i stres, a uvode i koncept vizualne analogne ljestvice (VAS, prema engl. Visual Analogue Scale). Prepoznati su i drugi koncepti poput kauzalnosti, očekivanja i potreba u kontekstu kvalitete života. Kauzalnost se odnosi na situacije u kojima pojedini aspekti funkcioniranja osobe narušavaju kvalitetu njezinog života, ali ne moraju biti izravnim povodom koji dovodi do smanjenja kvalitete života. Jasno je da će svakodnevna perzistentna bol značajno utjecati na kvalitetu života u ispitanika. Ukoliko se kvaliteta života ispituje parametrima koji su precizni, ali ne uzimaju u obzir bol (npr. „Imam poteškoća u pisanju ili tipkanju", ljestvica SIP), lako je moguće propustiti osnovni, kauzalni uzrok ispitanikovih problema. Značajan napor istraživača krajem 20. stoljeća bio je uložen upravo u definiranje ključnih elemenata kojima bi se pokrili osnovni kauzalni čimbenici koji utječu na kvalitetu života te kako bi se isti formulirali u minimalnom broju pitanja razumljivih ispitaniku.

Koncept očekivanja[35] definirao je kvalitetu života u kontekstu razlika između ciljeva i postignuća u životu ispitanika. Bitne elemente ovog koncepta uključuju instrumenti poput SEIQol (Schedule for Evaluation of Individual Quality of Life[36]) i PGI (Patient General Index[37]). Koncept potreba usmjeren je na kvalitetu života u kontekstu ispunjenja određenih potreba koje su zajedničke većini osoba, a Hunt i McKenna razvili su nekoliko mjera kvalitete života[38,39] upravo utemeljenih na ovom pristupu.

Tijekom 1990-ih godina tragom spomenutih istraživanja razvijeno je više pristupa u procjeni kvalitete života koji su bili znanstveno utemeljeni i dostatno validirani na odgovarajućem broju ispitanika. Ipak, Gill i Feinstein u radu objavljenom 1994. uočili su da se među znanstvenim radovima iz područja medicinskih znanosti koji istražuju kvalitetu života ovaj parametar jasno definira u njih samo 15 %. Ciljane dimenzije kvalitete života jasne su u 47 % publikacija, 36 % autora objasnilo je zašto su izabrali određeni instrument za procjenu kvalitete života, a ni jedan članak nije jasno razdvojio općenitu kvalitetu života od kvalitete života povezane sa zdravstvenim stanjem (HRQOL; engl. health-related quality of life)[40]. Iz rasprave u ovoj publikaciji, kao i iz drugih sličnih radova, vidljivo je da je mnoštvo instrumenata i pristupa u procjeni kvalitete života dovelo do određene konfuzije kod većine autora. Temeljno neslaganje postojalo je između instrumenata koji procjenjuju određene aspekte kvalitete života kao što je emotivni ili zdravstveni aspekt i onih koje kvalitetu života shvaćaju kao multidimenzionalni konstrukt, tj. kao nekoliko više ili manje separatnih kategorija koje zajedno čine jedinstveni parametar. Dodatno, važno je uočiti distinkciju između kvalitete života kao odgovora na jedno strukturirano pitanje i kvalitete života kao rezultata dobivenog primjenom odgovarajućih validiranih upitnika. Primjer prve vrste upitnika, tj. onoga koji se oslanja na jedno pitanje je PACIS (Perceived Adjustment to Chronic Illness Scale)[41]. Pitanje glasi „Koliko napora ulažete kako biste se nosili s Vašom bolešću'", a odgovor varira od „nimalo napora" do „izrazito veliki napor". Gotovo svi drugi upitnici sadržavaju neko slično pitanje koje o kvaliteti života pita izravno, ali uvijek u kontekstu drugih pitanja koja se bave određenim aspektima poput emocija, bavljenja fizičkom aktivnošću ili socioekonomskog statusa. Primjer instrumenta PACIS također ilustrira drugi važan aspekt koji su uočili mnogi autori – opširni upitnici, iako procjenjuju kvalitetu života kvalitetnije od onih s jednim ili samo nekoliko pitanja, imaju ozbiljan nedostatak upravo u svojoj dužini pa u situacijama kada imaju mogućnost izbora, mnogi ispitanici izbjegavaju popunjavanje tako složenih upitnika.

U ovom kontekstu važno je dati odgovor na pitanja zašto i kako mjeriti kvalitetu života. Fayers i Machin[42] daju odgovor na gornja pitanja u kontekstu različitih kliničkih i bazičnih scenarija. Tako je uočeno da u kliničkim ispitivanjima lijekova kvaliteta života može biti parametar koji postaje odlučujući. Ukoliko se uspoređuju dva tretmana slične učinkovitosti, kvaliteta života može biti čimbenik koji odlučuje koje liječenje će se primijeniti u budućnosti. Obrnuto, mali pozitivni pomaci u liječenju kroničnih bolesti mogu biti potpuno anulirani značajnim pogoršanjem kvalitete života ispitanika kao posljedice nuspojava lijekova ili drugih čimbenika. U palijativnoj skrbi razvojem objektivnih, validiranih i lako primjenjivih instrumenata za procjenu kvalitete života, zdravstvenom osoblju je omogućeno da se koncentrira na ovaj parametar kao ključni, osobito u pacijenata kod kojih vodeće simptome bolesti nije moguće odgovarajuće liječiti. U bolesnika s kompleksnim skupom simptoma ili u postupcima rehabilitacije, korisno je znati koji simptom najviše utječe na kvalitetu života. Identificiranjem takvih simptoma moguće ih je selektivno tretirati, postižući na taj način maksimalan učinak na kvalitetu života uz minimaliziranje nuspojava. Konačno, Coates i suradnici[34] pokazali su da je kvaliteta života u ranim stadijima bolesti bitan prediktor kasnije uspješnosti liječenja. Iako priroda ove korelacije nije jasna, očigledno je da mjerenje kvalitete života može imati značajnu ulogu u donošenju kliničkih odluka o vrsti ili intenzitetu liječenja u osoba koje bi po objektivnim parametrima primale identičan tretman.

Odgovori na pitanje kako mjeriti kvalitetu života nisu ništa jednostavniji. Spomenuti autori[42] navode nekoliko važnih elemenata. Kao prvo, važno je o tome pitati pacijenta, jer kako je navedeno ranije, kvaliteta života vrlo je subjektivna kategorija i procjena zdravstvenih djelatnika ne mora adekvatno odražavati prioritete bolesnika. Poznavaijući objektivne mogućnosti izliječenja i raspon nuspojava, liječnik ili medicinska sestra može dati informaciju pacijentu, ali samo pacijent moći odrediti hoće li „mijenjati“ određeni stupanj kvalitete života za često minimalan pozitivan ishod. Obrnuto, moguće je da klinički ishod koji je stručno promatrano vrlo značajan, ima minoran ili nikakav učinak na kvalitetu života bolesnika. Kada se u ovu svrhu koriste generički upitnici, oni omogućuju procjenu kvalitete života u općoj populaciji, tj. mogu se koristiti kod promatrane skupine (u slučaju ovog ispitivanja dijabetičara), ali i kontrolne skupine ispitanika. Na ovaj način rezultati se stavljaju u međuodnos koji je nemoguć upotrebom instrumenata specifičnih za određenu bolest. Specifični upitnici, u smislu upitnika koji se koriste za određenu bolest (npr. Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire – PAQLQ) ili za skupinu bolesti (npr. European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC) imaju očitu manu što nisu

primjenjivi na opću populaciju pa tako donose informaciju o kvaliteti života ekskluzivno za bolesnike od određene bolesti. Prednost im je, međutim, što u okviru određene bolesti omogućavaju praćenje manjih promjena koje nastaju progresijom ili remisijom bolesti ili primjenom određenih terapijskih protokola. Ovakav pristup u stvari prepoznaje različite aspekte simptoma i različiti učinak u osoba koje istu razinu simptoma (npr. poteškoća u gutanju) mogu smatrati različito teškom u kontekstu drugih promatranih varijabli. Opći upitnici često nemaju ovu kvalitetu nego jednostavno podrazumijevaju da prisutnost određenog simptoma automatski implicira nižu kvalitetu života. Osim općenite kvalitete života, istraživači često žele promotriti samo jedan od njenih aspekata. U ovom istraživanju tako se koristi specifični instrument za procjenu prisutnosti i težine depresije – Beck Depression Inventory (BDI). Slični instrument je i Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) koji je značajno nadrastao svoju početnu namjenu – procjenu anksioznosti i depresije u psihijatriji i danas se koristi u gotovo svim granama kliničke medicine. U kontekstu ovog istraživanja bitna je procjena boli – neuropatske i općenite, a upitnika za procjenu je više u rutinskoj kliničkoj primjeni, npr. McGill Pain Questionnaire (MPQ) ili Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS). U ovom istraživanju korišten je potonji upitnik koji će u više detalja biti opisan u dijelu Materijali i metode.

Zaključno, kvaliteta života je visoko subjektivna kategorija u objektiviziranju koje se susrećemo s mnogobrojnim preprekama. To je također kategorija s mnogim aspektima, odnosno različitim dimenzijama o kojima treba voditi računa u izboru testa i pristupu ispitivanju. Literatura pokazuje da je pri dizajnu istraživanja potrebno voditi računa o tome kod koga i na koji način treba pratiti kvalitetu života kao i koji instrument koristiti. U većini istraživanja, a tako je slučaj i u ovom radu, autori se odlučuju za kombinaciju općeg (generičkog) i specifičnog upitnika pri čemu potonji može biti specifičan za promatranu bolest ili za promatrani simptom. Konačno, valja voditi računa o vrsti i broju pitanja (čestica) i vremenu potrebnom za odgovor na njih jer pogrešan izbor pitanja i predugi upitnik mogu narušiti kvalitetu dobivenih informacija.

1.3 Dijabetes

S obzirom na ključnu ulogu dijabetesa u kontekstu našeg istraživanja, dat će se pregled novijih saznanja, primarno u smislu epidemiologije i komorbiditeta jer su to područja od najveće važnosti za ovaj rad.

Prevalencija dijabetesa u stalnom je porastu te se smatra da će se do 2025. broj oboljelih udvostručiti. Dijabetes je trenutačno šesti vodeći uzrok smrtnosti u Americi[43,44,45]. King i suradnici[43] opisuju očekivane trendove porasta prevalencije dijabetesa u periodu od 1995. do 2025. godine. Očekuje se porast s 4,0 na 5,4 % globalno, s gotovo dvostruko većim porastom u zemljama u razvoju (osobito Kini i Indiji) u usporedbi s razvijenim zemljama. Također, predviđa se znatniji porast u radno sposobnoj populaciji srednje dobi, starosti od 45 do 64 godina.

Dijabetes ima niz kratkotrajnih komplikacija kao što su npr. hipoglikemija te dugotrajne komplikacije – dijabetičku polineuropatiju (DPN), kardiovaskularne bolesti, nefropatiju i retinopatiju[46]. Uz navedene dugotrajne komplikacije, prisutan je i čitav niz manje poznatih pa je tako opisan porast rizika za depresiju[47]. Približno 1 od 5 dijabetičara ima depresivne simptome, koji su udruženi s varijabilnim komorbiditetom. Utjecaj depresivnih simptoma ili potpuno izraženog depresivnog poremećaja na kvalitetu života nije potrebno detaljnije elaborirati, ali jedna od premisa kojom smo se vodili u osmišljavanju ovog rada bila je i mogućnost da kombinacija dijabetesa i depresije ima još pogubniji utjecaj na kvalitetu života, što potvrđuju i drugi autori[48]. Ovu mogućnost prepoznao je niz istraživača iz oba područja – psihijatrije i endokrinologije pa je u stručnoj literaturi vidljiv porast istraživanja u kojima se kod bolesnika s dijabetesom, osobito s kroničnim komorbiditetima, rutinski ispituje prisutnost depresivnih simptoma[49]. Iako je instrumenata za procjenu depresivnih simptoma ili punog depresivnog poremećaja mnogo, u ovom istraživanju korišten je BDI (vidjeti raniju raspravu u ovom poglavlju kao i opis instrumenta u dijelu Materijali i metode).

Među komorbiditetima i komplikacijama dijabetička polineuropatija (DPN) ističe se kao najčešća. Može biti prisutna s i bez neuropatske boli. Najčešće prvo zahvaća stopala i donje ekstremitete, a kasnije šake. Simptomi su simetrični po principu čarapa i rukavica. Prisutnost

DPN s i bez neuropatske boli se povećava s dužinom trajanja dijabetesa. Pojavnost DPN varira u različitim ispitivanjima, ali je poznato da je češća u tipu II šećerne bolesti – svaki drugi pacijent ima barem jedan neuropatski simptom, nego u tipu I – svaki treći pacijent ima jedan simptom neuropatije. Posebna podskupina je bolna DPN čiju je prevalenciju u dijabetičara nemoguće točno procijeniti, ali se najčešće spominje da ukupno do jedne petine dijabetičara ima bolne simptome. Početak bolne DPN često je nagao sa simptomima jakih bolova po tipu žarenja koji se često pogoršavaju noću. Simptomi se često javljaju nakon perioda loše metaboličke kontrole ili naglih promjena glikemije, a vraćanje u normoglikemiju rezultira popuštanjem bolnih simptoma[50,51,52].

Algoritmi u liječenju neuropatske boli te konzekventno u liječenju bolne DPN značajno su se mijenjali u zadnjem desetljeću što odražava dinamiku pristizanja novih saznanja u ovom području. Prve preporuke izdao je IASP, a pojavile su se 2005. godine[53] na temelju analize više od 100 kontroliranih kliničkih pokusa. Ubrzo se pojavila i druga verzija[54] u obliku smjernica koje su preporučale pristup prve, druge i treće linije liječenja, ovisno o terapijskom odgovoru i (pod)vrsti bolesti. Pod utjecajem ovih smjernica i u kontekstu vlastitih iskustava izdane su francuske[55], kanadske[56], australske[57], hrvatske[58] i druge[59] smjernice. Ipak, unatoč jasnim smjernicama, bolna DPN se vrlo teško liječi te oko 30-40 % bolesnika ne odgovara na nikakvo terapijsko liječenje. Donja shema predstavlja skraćene smjernice u liječenju neuropatske boli prema IASP-u.[54]

1. **korak**

    - Ustanoviti dijagnozu neuropatske boli.
    - Utvrditi uzrok neuropatske boli.
    - Utvrditi prisutnost komorbiditeta, utvrditi je li moguće pogoršanje bilo kojeg komorbiditeta kao posljedice liječenja neuropatske boli.
    - Educirati pacijenta o mogućnostima liječenja.

2. **korak**

    - Liječiti inicijalnu bolest.

- Započeti simptomatsko liječenje sljedećim redoslijedom:

  - triciklički antidepresivi ili inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (duloksetin, venlafaksin)

  - lijekovi koji se vežu na α2δ-podjedinicu kalcijskih kanala kao gabapentin ili pregabalin

  - topikalna primjena lidokaina kao monoterapije ili u kombinaciji s drugim lijekovima prve linije, u bolesnika s jasno lokaliziranom perifernom boli

  - opioidni analgetici ili samo tramadol ili u kombinaciji s drugim lijekovima prve linije u pacijenata s akutnom neuropatskom boli ili epizodnim egzacerbacijama neuropatske boli

- Procijeniti je li potrebna psihoterapija.

3. korak

- Redovito provjeravati intenzitet boli i kvalitetu života

- Nastaviti s liječenjem ukoliko je došlo do značajnog popuštanja boli (smanjenje boli na ≤3/10 prema VAS ljestvici) i ako nema klinički bitnih nuspojava liječenja.

- Dodati drugi lijek prve linije ako je došlo do djelomičnog popuštanja boli (bol ostaje na ≥4/10 prema VAS ljestvici) nakon liječenja prvim lijekom propisanom dozom lijeka propisano vrijeme.

- U slučaju neodgovarajućeg popuštanja boli (smanjenje boli od <30 %) nakon liječenja propisanom dozom lijeka propisano vrijeme, prebaciti pacijenta na alternativni lijek prve linije.

4. korak

- U slučaju kada liječenje lijekovima prve linije nije učinkovito, razmotriti lijekove druge ili treće linije ili daljnju obradu u referalnom centru.

Kao i sve druge kronične bolesti, i šećerna bolest značajno utječe na kvalitetu života. Ovo je posebno izraženo u slučajevima višegodišnjeg ili višedesetljetnog trajanja bolesti gdje se s trajanjem povećava učestalost komorbiditeta, a osobito bolne DPN[60,61]. Često se javljaju smetnje u svim fazama spavanja (uspavljivanje, san), a bolesnici opisuju kako se bude noću zbog bolova koje najčešće opisuju kao žarenje, pečenje ili probadanje. Gubitak sna često uzrokuje anksioznost i depresiju, a ova dva stanja, u svojevrsnom začaranom krugu, dalje pogoršavaju smetnje spavanja. Daljnja negativna posljedica manjka sna je i smanjenje energije i osjećaj umora što umanjuje sposobnost samostalnog funkcioniranja pacijenta zbog smanjene pokretljivosti i neovisnosti u svakodnevnim aktivnostima. Već i letimičnim pogledom na vrstu pitanja u upitnicima koji određuju kvalitetu života jasno je da ovo presudno utječe na kvalitetu života pacijenta i to kroz nekoliko različitih i djelomično neovisnih mehanizama. Iako to izlazi iz opsega ovog rada, važno je napomenuti i da gubitak sna može utjecati na prognozu mnogih bolesti, a smetnje sna uzrokuju povećanu intoleranciju glukoze i dijabetes[62].

Postoji pozitivan trend u razumijevanju šećerne bolesti. Prepoznali smo da dijabetes može utjecati na kvalitetu života bolesnika i da percepcija vlastite kvalitete života bolesnika snažno utječe na njegovo prihvaćanje i liječenje dijabetesa, tj. da su u pozitivnoj korelaciji[60]. Većina studija navodi lošiju kvalitetu života dijabetičara u usporedbi s općom populacijom, dok su u usporedbi s drugim kroničnim bolestima stvari manje jasne. Generalno gledano, dobiveni rezultati kvalitete života dijabetičara s bolnom DPN u usporedbi s kontrolama su lošiji, ali i ovdje postoje razlike. Vinik[63] u svom istraživanju navodi da rezultati kvalitete života koreliraju s jačinom dijabetičke neuropatije, a druga ispitivanja navode značajnu povezanost jačine boli s kvalitetom života. Postoji i značajna povezanost jačine neuropatske boli s pokretljivošću. Ronchester Diabetic Neuropathy Study pokazuje značajnu povezanost retinopatije i nefropatije s DPN na kvalitetu života i svakodnevne aktivnosti[64,65]. Većina studija pokazuje umjerenu do značajno lošiju kvalitetu života u dijabetičara s depresivnom simptomatologijom, dok neka ispitivanja (npr. Stewart[66]) demonstriraju i prisutnost kognitivnih simptoma u ovih bolesnika. Također se navodi da dijabetičari s depresivnim simptomima imaju 41- 89 % povećan rizik za razvoj funkcionalnih ograničenja. Depresivni

bolesnici su manje zadovoljni svojim liječenjem, imaju veća očekivanja u liječenju i pokazuju veću razinu zabrinutosti u smislu utjecaja dijabetesa na njihovu budućnost[67,68].

Prema vrsti bolesti dijabetičari s bolešću tipa I bolje fizički funkcioniraju i imaju više energije, a dijabetičari tip II češće imaju smanjenu kvalitetu života. I određeni demografski parametri su povezani s kvalitetom života u dijabetičara – muškarci imaju bolju kvalitetu života nego žene, mlađi ljudi također nego stariji, a obrazovaniji bolju kvalitetu života od osoba s nižim stupnjem obrazovanja. Polonsky čak ide toliko daleko da sugerira kako prognozu dijabetesa treba sagledavati kroz kvalitetu života[69]. Aktivni i efikasan način prihvaćanja bolesti zaista može biti pokretač pozitivne kaskade u unapređenju blagostanja, aktivnijem pristupu liječenju dijabetesa, bolje kontrole glikemije i smanjenju komplikacija. U tom kontekstu Rubin i suradnici[70] navode rezultate petodnevnih edukacija izvanbolničkih pacijenata u tipu Dnevne bolnice koja funkcionira kod nas, a u smislu značajnog poboljšanja samopouzdanja i emocionalnog blagostanja u šestomjesečnom praćenju. Talijanski ispitivači navode da kvaliteta života nije pogođena samom prisutnošću neuropatije nego prisutnošću i intenzitetom boli. MCS (zbroj mentalnih komponenti kvalitete života ispitanika) rezultat SF-36 upitnika jedino korelira s boli, a PCS (zbroj fizičkih komponenti kvalitete života ispitanika) blisko korelira s boli i jačinom neuropatije. Bol *per se* pogoršava kvalitetu života u pacijenata s neuropatskom boli bez obzira na ozbiljnost bolesti. Pogoršanje kvalitete života može povećati nesposobnost bolesnika što opisuje Padua i Merkies. Bolesnici s neuropatskom boli imaju veći komorbiditet, imaju reduciranu sposobnost za rad i reduciranu pokretljivost zbog boli. Bol nije povezana s višim HbA1C nego je snažno povezana s MCS i PCS rezultatima i depresivnošću[71,72].

1.4 Hipoteza

S povećavanjem prevalencije dijabetesa u općoj populaciji i općenitim trendom starenja populacije, komplikacije i komorbiditeti dijabetesa postaju sve veći javnozdravstveni problem. Dijabetička polineuropatija je među najčešćim komplikacijama dijabetesa, a može biti bolna ili bezbolna. Dobro je poznat i opisan trend pojave depresivnih simptoma ili potpuno izraženog depresivnog poremećaja u kroničnih bolesti pa tako i dijabetesa. Kvaliteta

života ključan je parametar na osnovi koje je moguće dati objektivnu procjenu stanja bolesnika, ali i predvidjeti daljnji tijek bolesti kao i uspjeh liječenja.

Hipoteza ovog istraživanja je da neuropatska bol i depresivni simptomi, kada su prisutni u bolesnika s dijabetesom, značajno narušavaju njihovu kvalitetu života.

1.5 Ciljevi rada

Opći cilj rada

Cilj ovog istraživanja je ispitati da li bolna dijabetička polineuropatija i prisutna depresija značajno utječu na smanjenje kvalitete života bolesnika sa šećernom bolešću.

Specifični ciljevi

Koliko je poznato iz literature, do sada u Hrvatskoj nije učinjeno ni jedno istraživanje o povezanosti neuropatske boli i depresije i kvalitete života bolesnika sa šećernom bolešću. Time se omogućava uspostava dijagnostičkog algoritma za neuropatsku bol dijabetičara i otvaraju nove mogućnosti za primjenu novih preventivnih i terapijskih strategija u multidisciplinarnom liječenju neuropatske boli s ciljem poboljšanja kvalitete života bolesnika sa šećernom bolešću. Specifični ciljevi u tom smislu su:

- utvrditi demografske karakteristike dijabetičara s DPN
- utvrditi karakteristike osnovne bolesti i stupanj kontrole bolesti
- utvrditi broj i vrstu komplikacija osnovne bolesti
- procijeniti vrstu i količinu lijekova koje bolesnici uzimaju kako bi liječili osnovnu bolest i njene komplikacije
- utvrditi postojanje dodatnih pokazatelja razvoja bolesti kao što su promjene hodne pruge ili problemi sa snom

- ispitati postoje li značajne razlike između populacije dijabetičara i bolesnika s drugim kroničnim bolestima, svrstanih u kontrolnu skupinu

- ispitati postojanje i vrstu korelacije između depresivnih i bolnih simptoma u svim promatranim skupinama.

2. Ispitanici i postupci

2.1 Ispitanici i način pregleda

Istraživanje je provedeno u KB Merkur- Sveučilišnoj klinici „Vuk Vrhovac“, Referalnom centru za dijabetes Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske i suradne ustanove WHO. U istraživanju je uključeno 240 bolesnika od kojih je 80 bolesnika imalo dijagnozu šećerne bolesti s bolnom dijabetičkom neuropatijom, a 80 bolesnika dijabetičku neuropatiju bez boli. Preostalih 80 ispitanika uključeno je kako bi se definirala kontrolna skupina. Ipak, s obzirom na nemogućnost uključivanja zdravih dobrovoljaca, uključeni su ispitanici koji su dolazili u bolnicu u posjet ili na kontrolne preglede. Kako se nastojalo održavati usporedivu dobnu i spolnu strukturu ispitanika, jasno je da ova kontrolna skupina nije mogla biti potpuno zdrava već se sastojala od osoba koje su često imale neku drugu kroničnu bol. S obzirom da je usporedba primarnog cilja ispitivanja, tj. kvalitete života mjerene instrumentom SF-36, s općom populacijom moguća na temelju literaturnih referenci, nije bilo potrebno uključivati skupinu zdravih ispitanika.

Bolesnici sa šećernom bolešću podijeljeni su u dvije skupine. U prvoj skupini (skupina B) nalazili su se bolesnici s dijagnozom neuropatske boli – javljaju probadajuću bol, žarenje i pečenje, bol na dodir, npr. plahte na donjim ekstremitetima, najjače na stopalima i potkoljenicama i/ili u šakama što se pogoršava noću i u mirovanju te često remeti san bolesnika. Bol može biti izazvana stimulusom ili je neovisna o stimulusu, može trajati stalno ili samo povremeno. U drugoj skupini (D) nalazili su se bolesnici sa šećernom bolešću s neuropatijom, ali bez neuropatske boli. Kao kontrolna skupina (K) bili su ispitani bolesnici koji su liječeni u KB Merkur zbog križobolje, a kod kojih je isključena dijagnoza dijabetesa i DPN. Kako je već spomenuto, pri tumačenju rezultata važno je imati na umu da kontrolnu skupinu nisu činili isključivo zdravi ispitanici nego osobe koje u anamnezi imaju bolne simptome. Kriteriji isključenja bili su trudnoća, anamneza maligne bolesti, trenutno liječenje antidepresivima ili slično liječenje u posljednja tri mjeseca te akutna protruzija i. v. diska.

Kod ispitanika sa šećernom bolešću uzeta je detaljna anamneza, somatski i neurološki status u svrhu otkrivanja motoričke slabosti – ispitivanje GMS ekstremiteta i ispitivanje vlastitih refleksa, smetnji osjeta dodira na donjim ekstremitetima upotrebom 10g Semmnes – Weinstein monofilamenta na palcu stopala, 1, 3 i 5 metatarzalnoj kosti stopala, za procjenu vibracije na donjim ekstremitetima upotrebom 128 Hz glazbene viljuške na potkoljenicama, na oba maleola i palčevima stopala, vata za procjenu osjeta dodira i procjenu abnormalne boli na nebolni stimulus.

2.2 Upitnici

U Općem upitniku o ispitaniku prikupljeni su demografski podaci – dob, spol, BMI, zaposlenje, bračni status, obrazovanje, pušenje, alkohol, aktivnost na poslu, tjelesna aktivnost u slobodno vrijeme, tip dijabetesa i dužina trajanja dijabetesa te vrsta terapije, prisutnost komorbiditeta – hipertonije, hiperlipidemije, retinopatije uz moguću sljepoću, kardiovaskularne komplikacije, nefropatija uz eventualnu dijalizu, hodna pruga te aterosklerostke promjene arterija nogu, opis boli, dužina prisutnosti boli, pojavnost i jačina boli, područje najjače boli, san, kontrola sfinktera, lijekovi koje koristi ispitanik za ublažavanje boli, financijska situacija ispitanika uz dodatnu obradu – EMNG ruku i nogu, Doppler arterija nogu, CDFI karotidnih arterija te po potrebi rendgenska, CT ili MR pretraga lumbosakralne kralježnice.

Kvaliteta života ispitanika ispitivana je instrumentom SF – 36 (Short Form Health Survey[73]). Ovaj instrument sastoji se od ukupno 36 pitanja, a mjeri ukupno 8 koncepata (dimenzija) kvalitete života ispitanika – fizičko funkcioniranje, limitirajuća uloga fizičkog zdravlja, bol, percepcija općeg zdravlja, vitalnost, socijalno funkcioniranje, limitirajuća uloga emocija te psihičko zdravlje (kratice vidjeti u dijelu VIII.). Ponuđeni odgovori na pitanja formulirani su u obliku Likertove ljestvice s 2, 3, 5 ili 6 opcija. Rezultati svake od dimenzija imaju najvišu teoretsku vrijednost od 100 (veći rezultat znači višu kvalitetu života u navedenoj dimenziji). Instrument SF-36 postao je svojevrsni standard u određivanju kvalitete života, pa je tako prošle godine publicirano čak 1200 znanstvenih radova koji se u većoj ili manjoj mjeri dotiču SF-36. Kao predstavniku općeg upitnika, prednost mu je što se može koristiti i u kod zdravih

ispitanika i kod osoba koje boluju od određenih bolesti. Instrument je preveden na više od 40 jezika, a hrvatsku verziju upitnika validirao je Jureša i suradnici[78]. Vrijednosti opisane u navedenoj publikaciji korištene su u usporedbi ispitivanih skupina u ovom radu s vrijednostima za opću populaciju.

Za prisutnost simptoma i znakova neuropatske boli korištena je LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) ljestvica boli. Ljestvica je validirana za procjenu boli u osoba sa simptomima kronične boli[74]. Instrument se sastoji od dva dijela – upitnika koji ispituje prisutnost boli testirajući osjet topline, autonomne promjene, dizesteziju, paroksizmalnu i evociranu bol i dijela koji pomoću dvaju čestica ispituje alodiniju i osjet dodira. Popunjavanje upitnika jednostavno je za ispitanika jer su ponuđeni odgovori samo da ili ne. Najviši mogući krajnji zbroj je 24 (veća vrijednost znači jači intenzitet boli), a svaka vrijednost jednaka ili veća od 12 znači da najvjerojatnije postoje neuropatski mehanizmi koji doprinose osjećaju boli[75].

Za probir depresivnosti upotrijebljen je BDI (Beck Depression Inventory[76]), instrument u kojem viši rezultat znači veću prisutnost depresivnih simptoma. Instrument je u svojem prvom obliku razvijen početkom 60-ih godina prošlog stoljeća i predstavljao je značajan odmak od do tada ukorijenjenog psihodinamskog promatranja depresije. Instrument se sastoji od 21 pitanja (čestice), s najvećom teoretski mogućom vrijednošću od 63. Vrijednosti ljestvice do 13 bodova smatraju se znakom minimalne depresije, 14 do 19 bodova označava blagu depresiju, 20 do 28 umjereno izraženu depresiju, a 29 i više bodova tešku depresiju. U ispitivanju je korištena novija verzija instrumenta publicirana 1996. godine[77] koja uključuje izmjene vezane uz procjenu apetita, sna, hipohondrije i teškoća na poslu.

Istraživanje je provedeno prema etičkim načelima medicinske struke navedenim u Helšinskoj deklaraciji te prema Dobroj kliničkoj praksi nakon odobrenja nadležnog etičkog povjerenstva. Svi ispitanici bili su unaprijed upoznati s postupcima koji će se primjenjivati tijekom ovog istraživanja i potpisali su pismeni informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

2.3 Statistička obrada

U statističkoj obradi podataka korišten je softverski paket Statistica (StatSoft, USA, 2014, verzija 12). Granica statističke značajnosti postavljena je na 0,05. Vrijednosti nominalnih varijabli kao i varijabli mjerenih ordinalnom ljestvicom prikazane su kontingencijskim tablicama s apsolutnim brojevima i postotcima opažanja u svakoj kategoriji. Razlike između dviju skupina testirane su hi-kvadrat testom (nominalne varijable) ili Mann-Whitneyevim U-testom (ordinalne varijable). Usporedba više od dviju skupina provedena je hi-kvadrat testom ili neparametrijskom (Kruskal-Wallis) ANOVA-om. Kod kontinuiranih varijabli prvo je provedeno testiranje normalnosti razdiobe Kolmogorov-Smirnovljevim testom, a ovisno o rezultatima razlike među skupinama testirane su Studentovim t-testom ili Mann-Whitneyevim U-testom (dvije skupine), odnosno parametrijskom ili neparametrijskom ANOVA-om (više od dvije skupine). Korelacije među skupinama ispitivane su ovisno o normalnosti distribucije Pearsonovom ili Spearmanovom korelacijom.

3. Rezultati

3.1 Demografski podatci

Prije razmatranja rezultata istraživanja bit će prikazani demografski podatci ispitanika uključenih u istraživanje.

Tablica 1 prikazuje raspodjelu ispitanika po spolu. Vidljivo je da je u istraživanje bio uključen podjednak udio ispitanika ženskog (128 osoba) i muškog (112 osoba) spola. Promatrano po skupinama, u skupini dijabetičara bez bolne DPN bilo je značajno više muških ispitanika nego u preostale dvije skupine.

Udio muških i ženskih ispitanika po skupini statistički se značajno razlikovao među skupinama B i D ($p<0,001$), te među skupinama D i K ($p<0,001$). Među skupinama B i K, razlika nije bila statistički značajna ($p=0,743$, hi-kvadrat test u svim slučajevima).

Tablica 1 – Spol ispitanika

	spol	B*	D*	K*	Ukupno
N	**M**	31	52	29	112
%		38,75 %	65,00 %	36,25 %	-
N	**Ž**	49	28	51	128
%		61,25 %	35,00 %	63,75 %	-
Ukupno		**80**	**80**	**80**	**240**

* B = ispitanici s bolnom DPN; D = ispitanici s dijabetesom, ali bez bolne DPN; K = kontrolna skupina. Ove kratice koristit će se u cijelom poglavlju.

Sljedeća tablica (Tablica 2) prikazuje deskriptivne vrijednosti dobi ispitanika. Srednja dob iznosila je 60,8 godina. Relativno uski intervali pouzdanosti od 59,4 i 62,2 godina upućuju na koherentnost ispitivane populacije po ovom kriteriju unatoč širokom rasponu od 66 godina između najmlađeg i najstarijeg ispitanika. Dob ispitanika nije se statistički značajno razlikovala po spolu (Studentov t-test, $p=0,136$).

Naprotiv, promatrano prema skupini ispitanika, razlike u dobi bile su statistički značajne (p=0,002, ANOVA). Post-hoc analiza (Tukey-ev HSD test) otkriva da je uzrok tome statistički značajna razlika dobi među skupinama B i K, dok preostale razlike (B <-> D, D <-> K) nisu bile statistički značajne.

Tablica 2 – Deskriptivne vrijednosti dobi (g)

Skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Medijan	GK
B	63,7	80	34,0	85,0	8,4	61,8	65,5	58,0	63,0	69,5
D	61,0	80	22,0	78,0	10,6	58,6	63,3	57,0	61,0	69,0
K	57,7	80	19,0	81,0	12,5	54,9	60,5	48,5	57,0	68,5
Sve skupine	60,8	240	19,0	85,0	10,8	59,4	62,2	55,0	61,0	69,0

Tablica 3 – Deskriptivne vrijednosti dobi (g)
Post-hoc analiza

	B	D	K
B		0,245	0,001
D	0,245		0,121
K	0,001	0,121	

Tablica 4 prikazuje vrijednosti indeksa tjelesne mase (ITM/BMI). „Prosječni“ ispitanik u ovom istraživanju je sa srednjom vrijednosti ITM-a od 28,0 kg/m2 pripadao u kategoriju ispitanika prekomjerne tjelesne mase. Razlike u ITM-u među spolovima nisu bile statistički značajne (Mann-Whitney U test, p=0,216).

Razlike među promatranim skupinama bile su statistički značajne u svim mogućim kombinacijama.

Tablica 4 – Deskriptivne indeksa tjelesne mase (kg/m^2)										
Skupina	**Sr.**	**N**	**Min**	**Maks**	**SD**	**-95% IP**	**+95% IP**	**DK**	**Medijan**	**GK**
B	29,9	80	19,6	49,5	5,69	28,6	31,2	25,6	29,3	33,2
D	28,1	80	20,7	39,2	4,26	27,2	29,1	25,0	27,3	30,9
K	25,9	80	17,6	38,9	3,96	25,1	26,8	23,3	25,7	28,4
Sve skupine	28,0	240	17,6	49,5	4,95	27,4	28,6	24,4	27,1	31,0

Tablica 5 – Deskriptivne indeksa tjelesne mase (kg/m^2) *Post-hoc analiza*			
	B	**D**	**K**
B		0,048	0,000
D	0,048		0,009
K	0,000	0,009	

Sljedeće tablice prikazuju dodatne demografske parametre razmatrane u istraživanju kao i osnovne navike ispitanika. Tako se može zaključiti da je u vrijeme provođenja istraživanja najveći dio ispitanika (160/240=66,7 %) bio u mirovini (Tablica 6) te da je oko tri četvrtine ispitanika (73,8 %, Tablica 7) bilo u braku ili je živjelo u izvanbračnoj zajednici.

Razlike među trima promatranim skupinama i ovdje su bile izrazite, što je vjerojatno posljedica prije opisanih razlika u srednjoj dobi po skupinama.

Razlike u zaposlenju bile su statistički značajne u svim razmatranim kombinacijama (B <->D; B<->K; D<->K), s vrijednostima p ispod granice 0,01 (hi-kvadrat test u svim slučajevima).

Tablica 6 – Zaposlenje					
	zaposlenje	**B**	**D**	**K**	**Ukupno**
N	zaposlen	5	19	43	67
%		6,25 %	23,75 %	53,75 %	
N	nezaposlen	5	3	5	13
%		6,25 %	3,75 %	6,25 %	
N	u mirovini	70	58	32	160
%		87,50 %	72,50 %	40,00 %	
Ukupno		80	80	80	240

Razlike među ispitivanim skupinama po bračnom statusu također su pokazivale određene statistički značajne razlike. Razlike su bile značajne između skupina B i D (p=0,004), B i K (p=0,029), dok između skupina D i K razlike nisu bile statistički značajne (p=0,575, hi-kvadrat test u svim slučajevima).

Tablica 7 – Bračni status					
	u braku	**B**	**D**	**K**	**Ukupno**
N	da	52	61	64	177
%		65,00 %	76,25 %	80,00 %	
N	ne	2	8	5	15
%		2,50 %	10,00 %	6,25 %	
N	rastavljen/a	10	1	3	14
%		12,50 %	1,25 %	3,75 %	
N	udovac/ica	16	10	8	34
%		20,00 %	12,50 %	10,00 %	
Ukupno		80	80	80	240

Prema stručnoj spremi najveći dio ispitanika (55,4 %, Tablica 8) imao je srednju stručnu spremu, što donekle odgovara stručnoj spremi u općoj populaciji. Razlike među skupinama i

ovdje su bile uočljive pa je tako najveći udio osoba s visokom stručnom spremom uočen u kontrolnoj skupini, dok je skupina dijabetičara s bolnom DPN bila u prosjeku najslabije obrazovana.

Statističko testiranje razlika među skupinama prema kriteriju stručne spreme pokazuje da razlike u stručnoj spremi nisu bile statistički značajne između skupina B i D (p=0,283), kao ni između skupina D i K (p=0,224), ali su bile značajne između skupina B i K (p=0,021, hi-kvadrat test u svim slučajevima).

Tablica 8 – Stručna sprema

	stručna sprema	B	D	K	Ukupno
N	oš	12	6	9	27
%		15,00 %	7,50 %	11,25 %	
N	sss	48	48	37	133
%		60,00 %	60,00 %	46,25 %	
N	všs	13	13	12	38
%		16,25 %	16,25 %	15,00 %	
N	vss	7	13	22	42
%		8,75 %	16,25 %	27,50 %	
Ukupno		80	80	80	240

Prema kriteriju stanovanja, velika većina ispitanika (92,4 %, Tablica 9) imalo je vlastiti stan ili kuću.

Razlike prema uvjetima stanovanja nisu bile statistički značajne ni za jednu od promatranih kombinacija skupina.

Tablica 9 – Stanovanje					
	stanovanje	**B**	**D**	**K**	**Ukupno**
N	podstanar	2	1	2	5
%		2,53 %	1,27 %	2,50 %	
N	s roditeljima	3	5	5	13
%		3,80 %	6,33 %	6,25 %	
N	vlastiti stan	74	73	73	220
%		93,67 %	92,41 %	91,25 %	
Ukupno		79	79	80	238

Prosječni broj članova obitelji, odnosno kućanstva nije se značajno razlikovao među promatranim skupinama (Tablica 10).

Tablica 10 – Broj članova obitelji/kućanstva										
Skupina	**Sr.**	**N**	**Min**	**Maks**	**SD**	**-95 % IP**	**+95 % IP**	**DK**	**Medijan**	**GK**
B	2,8	80	1	7	-	-	-	-	2,0	-
D	3,0	80	1	10	-	-	-	-	2,0	-
K	3,0	80	1	7	-	-	-	-	3,0	-
Sve skupine	2,9	240	1	10	-	-	-	-	2,0	-

Većina ispitanika u vrijeme provođenja istraživanja nije pila alkohol (84,2 %) ni pušila (80,0 %, Tablica 11). Razlike među skupinama bile su izraženije kod ispitanika koji su konzumirali alkohol nego kod pušača. Očekivano, statističko testiranje razlika među skupinama (hi-kvadrat test u svim slučajevima), pokazalo je da razlike ne postoje ni u jednoj kombinaciji promatranih skupina. Prema kriteriju konzumacije alkohola, statistički značajne razlike pronađene su među skupinama B i D (p=0,013), te među skupinama B i K (p=0,035), dok među skupinama D i K nije bilo statističke značajnosti (p=0,692).

Tablica 11 – Navike									
		pušenje				**alkohol**			
		B	**D**	**K**	**Ukupno**	**B**	**D**	**K**	**Ukupno**
N	da	15	15	18	48	6	17	15	38
%		18,75 %	18,75 %	22,50 %		7,50 %	21,25 %	18,75 %	
N	ne	65	65	62	192	74	63	65	202
%		81,25 %	81,25 %	77,50 %		92,50 %	78,75 %	81,25 %	
Ukupno		80	80	80	240	80	80	80	240

Većina ispitanika (163/239=68,2 %, Tablica 12) svakodnevno ili gotovo svakodnevno bavila se nekim vidom tjelesne aktivnosti. Ukupno 89,9 % ispitanika ((130+85)/239, ista tablica) tjelesnom aktivnošću bavilo se do 2 sata na dan.

Statistička značajnost razlika među trima promatranim skupinama ispitana je odvojeno za tjednu i dnevnu količinu tjelesne aktivnosti. Hi-kvadrat test korišten je u svim slučajevima.

Prema kriteriju tjedne tjelesne aktivnosti, nije bilo statistički značajnih razlika između skupina B i D (p=0,246), dok su među skupinama B i K i D i K uočene statistički značajne razlike (p=0,002 odnosno p=0,044).

Prema kriteriju dnevne tjelesne aktivnosti statistički značajne razlike nisu uočene ni u jednom od parova promatranih skupina.

Tablica 12 – Tjelesna aktivnost

		tjedno					dnevno			
		B	**D**	**K**	**Ukupno**		**B**	**D**	**K**	**Ukupno**
N	nikada	1	0	4	5	<1 sat	46	38	46	130
%		1,25 %	0,00 %	5,06 %			57,50 %	47,50 %	58,23 %	
N	1-2 dana	11	13	18	42	1-2 sata	30	30	25	85
%		13,75 %	16,25 %	22,78 %			37,50 %	37,50 %	31,65 %	
N	3-4 dana	4	10	15	29	2-4 sata	3	11	7	21
%		5,00 %	12,50 %	18,99 %			3,75 %	13,75 %	8,86 %	
N	5-7 dana	64	57	42	163	>4 sata	1	1	1	3
%		80,00 %	71,25 %	53,16 %			1,25 %	1,25 %	1,27 %	
Ukupno		80	80	79	239		80	80	79	239

Konačno, samo je nešto više od jedne četvrtine ispitanika (27,5 %) bilo zadovoljno svojom financijskom situacijom (Tablica 13), dok je daljnjih 58,8 % bilo osrednje zadovoljno. Najmanje zadovoljni financijskom situacijom bili su ispitanici u skupini dijabetičara s bolnom DPN. U prosjeku, ispitanici koji su bili zadovoljni svojom financijskom situacijom bili su značajno mlađi od ispitanika koji nisu bili zadovoljni ili su bili samo osrednje zadovoljni.

Prema stupnju zadovoljstva financijskom situacijom, statistički značajne razlike uočene su među skupinama B i D ($p<0,001$), te među skupinama B i K ($p<0,001$), dok razlike nije bilo među skupinama D i K ($p=0,437$, hi-kvadrat test u svim slučajevima).

Tablica 13 – Zadovoljstvo financijskom situacijom

	zadovoljstvo	B	D	K	Ukupno
N	osrednje	47	51	43	141
%		58,75 %	63,75 %	53,75 %	
N	da	9	25	32	66
%		11,25 %	31,25 %	40,00 %	
N	ne	24	4	5	33
%		30,00 %	5,00 %	6,25 %	
Ukupno		80	80	80	240

3.2 Karakteristike bolesti

U ovom dijelu teksta bit će riječi o karakteristikama osnovne bolesti, kao i o laboratorijskim vrijednostima, simptomima i terapiji koju su ispitanici uzimali za vrijeme trajanja istraživanja.

Najveći dio ispitanika s dijagnozom dijabetesa (skupine B i D), bolovao je od dijabetesa tipa II (139/159=87,4 %). Prosječno trajanje bolesti (Tablica 15) iznosilo je 18 godina. Očekivano, ispitanici s dijabetesom tipa I bili su statistički značajno mlađi (49,5 godina) od ispitanika s dijabetesom tipa II (64,2 godina, Studentov t-test, $p<0,001$). U ispitanika s dijabetesom tipa I bolest je trajala u prosjeku dulje (23,6 godine) od bolesti u ispitanika s dijabetesom tipa II (17,2 godina), a razlika je također bila statistički značajna (Studentov t-test, $p=0,004$).

Ukoliko se svi ispitanici grupiraju prema kriteriju prisutnosti, odnosno odsutnosti bolne DPN, razlike u trajanju bolesti odgovaraju onima prikazanim na donjoj tablici (Tablica 15), tj. 17 prema 19 godina. Ipak, razlike među skupinama nisu bile statistički značajne ($p=0,179$, t-test).

Dijabetičari bez bolne DPN češće su bolovali od dijabetesa tipa I u usporedbi s ispitanicima koji su imali bolnu DPN, a razlika u učestalosti pokazala se statistički značajnom (p=0,018, hi-kvadrat test).

Tablica 14 – Tip dijabetesa

	tip	B	D	K	Ukupno
N	I	5	15	0	20
%		6,33 %	18,75 %	0,00 %	
N	II	74	65	0	139
%		93,67 %	81,25 %	0,00 %	
Ukupno		79	80	0	159

Tablica 15 – Trajanje dijabetesa (g)

Skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95 % IP	+95 % IP	DK	Medijan	GK
B	17,0	80	3,00	51,0	9,38	14,9	19,1	9,5	17,0	22,0
D	19,0	80	2,00	45,0	9,24	16,9	21,0	12,5	18,5	24,5
K		0								
Sve skupine	18,0	160	2,00	51,0	9,34	16,5	19,4	11,0	18,0	23,0

Prema terapiji koju su uzimali, većina je ispitanika (50,6 %, Tablica 16) bila na inzulinu. Oko jedne četvrtine ispitanika bilo je ili na kombinaciji peroralne terapije i inzulina (22,2%) ili na samoj peroralnoj terapiji (27,2%). Razlike u vrsti terapije bile su statistički značajne između promatranih skupina (p=0,008, hi-kvadrat test).

Tablica 16 – Terapija					
	terapija	**B**	**D**	**K**	**Ukupno**
N	per os	22	21	0	43
%		27,85 %	26,58 %	0,00 %	
N	inzulin	32	48	0	80
%		40,51 %	60,76 %	0,00 %	
N	per os + inzulin	25	10	0	35
%		31,65 %	12,66 %	0,00 %	
Ukupno		79	79	0	158

Tablice koje slijede prikazuju deskriptivne vrijednosti krvnih parametara mjerenih u istraživanju. Statističko testiranje razlika u vrijednostima krvnih parametara među promatranim skupinama rezultira vrijednostima koje nisu statistički značajne za HbA1c (p=0,342, t-test), kolesterol (p=0,087, ANOVA), HDL (p=0,943, ANOVA) i trigliceride (p=0,856, ANOVA). Razine LDL kolesterola statistički su se značajno razlikovale među skupinama (p=0,016, ANOVA). Pri tome su vrijednosti u kontrolnoj skupini bile statistički značajno više nego u preostale dvije skupine.

Tablica 17 – Deskriptivne vrijednosti krvnih parametara – HbA1c										
Skupina	**Sr.**	**N**	**Min**	**Maks**	**SD**	**-95 % IP**	**+95 % IP**	**DK**	**Medijan**	**GK**
B	7,14	80	5,10	10,9	1,03	6,91	7,37	6,45	6,90	7,80
D	7,30	79	5,20	10,4	1,07	7,06	7,54	6,50	7,40	8,00
K		0								
Sve skupine	7,22	159	5,10	10,9	1,05	7,05	7,38	6,50	7,10	7,90

Tablica 18 – Deskriptivne vrijednosti krvnih parametara – Kolesterol										
Skupina	**Sr.**	**N**	**Min**	**Maks**	**SD**	**-95 % IP**	**+95 % IP**	**DK**	**Medijan**	**GK**
B	4,90	80	2,37	8,28	1,19	4,64	5,17	4,01	4,89	5,53
D	4,76	80	2,12	7,08	1,06	4,52	4,99	4,04	4,81	5,40
K	5,47	15	4,00	9,11	1,35	4,72	6,22	4,50	5,10	6,30
Sve skupine	4,89	175	2,12	9,11	1,15	4,71	5,06	4,05	4,87	5,56

Tablica 19 – Deskriptivne vrijednosti krvnih parametara – HDL										
Skupina	**Sr.**	**N**	**Min**	**Maks**	**SD**	**-95 % IP**	**+95 % IP**	**DK**	**Medijan**	**GK**
B	1,42	80	0,78	3,74	0,41	1,32	1,51	1,12	1,40	1,59
D	1,41	80	0,65	2,65	0,42	1,32	1,50	1,12	1,33	1,72
K	1,38	15	0,90	2,25	0,37	1,17	1,58	1,00	1,30	1,60
Sve skupine	1,41	175	0,65	3,74	0,41	1,35	1,47	1,12	1,37	1,60

Tablica 20 – Deskriptivne vrijednosti krvnih parametara – LDL										
Skupina	**Sr.**	**N**	**Min**	**Maks**	**SD**	**-95 % IP**	**+95 % IP**	**DK**	**Medijan**	**GK**
B	2,72	80	0,89	5,64	0,96	2,51	2,94	2,05	2,68	3,36
D	2,59	80	0,89	4,28	0,78	2,41	2,76	2,04	2,61	3,09
K	3,31	15	2,00	5,80	0,96	2,78	3,84	2,70	3,40	3,80
Sve skupine	2,71	175	0,89	5,80	0,90	2,58	2,84	2,07	2,68	3,25

Tablica 21 – Deskriptivne vrijednosti krvnih parametara – LDL *Post-hoc analiza*			
	B	**D**	**K**
B		0,588	0,048
D	0,588		0,010
K	0,048	0,010	

Tablica 22 – Deskriptivne vrijednosti krvnih parametara – Trigliceridi										
Skupina	**Sr.**	**N**	**Min**	**Maks**	**SD**	**-95 % IP**	**+95 % IP**	**DK**	**Medijan**	**GK**
B	1,83	80	0,48	7,93	1,31	1,53	2,12	1,02	1,44	2,07
D	1,75	80	0,46	7,43	1,19	1,49	2,02	0,95	1,51	2,11
K	1,65	15	0,70	4,08	1,04	1,08	2,23	0,90	1,20	2,10
Sve skupine	1,78	175	0,46	7,93	1,23	1,59	1,96	0,99	1,43	2,09

Kako bi se dalje ispitala razlika u vrijednostima krvnih parametara između promatranih skupina, provedeno je odvojeno ispitivanje statističke značajnosti razlika među skupinama prema kriteriju jesu li ispitanici uzimali statine. Rezultati su prikazani u donjoj tablici (Tablica 23).

U skupini koja nije uzimala statine, gubi se statistički značajno viša razina LDL-a uočena u kontrolnoj skupini, dok su ostale razlike usporedive s ukupnim uzorkom.

U skupini osoba koje su uzimale statine, navedena razlika se zadržava, a uočena je i statistički značajna razlika u razinama kolesterola. Razine kolesterola koje su i u cijelom uzorku bile više u kontrolnoj skupini u usporedbi s preostalim dvama skupinama, u uzorku ispitanika koji su uzimali statine još više se razlikovala od dvaju skupina dijabetičara. Srednje razine kolesterola prema skupinama iznosile su B=4,91, D=4,77 i K=6,11.

Tablica 23 – Statistička značajnost razlika vrijednosti krvnih parametara *Prema uzimanju statina*			
	Cijeli uzorak	**Statini=ne**	**Statini=da**
HbA1c	0,342	0,767	0,318
Kolesterol	0,087	0,801	0,031
HDL	0,944	0,373	0,940
LDL	0,016	0,366	0,032
Trigliceridi	0,856	0,865	0,603

Tablica 24 prikazuje strukturu ispitanika prema mogućnosti čitanja. Očekivano s obzirom na dob, većina ispitanika čita s naočalama (91,3 %), dok je udio onih koji čitaju uz pomoć povećala manji. Osamnaestoro je ispitanika u trenutku provođenja istraživanja bilo slijepo.

Statistički značajne razlike uočene su samo između skupina B i K (p=0,003), dok među skupinama B i D (p=0,159) te D i K (p=0,187) statistički značajne razlike nisu uočene (hi-kvadrat test u svim slučajevima).

Tablica 24 – Čitanje

	čitanje	B	D	K	Ukupno
N	s naočalama	62	63	74	199
%		82,67 %	92,65 %	98,67 %	
N	uz povećalo	8	4	1	13
%		10,67 %	5,88 %	1,33 %	
N	slijep	5	1	0	6
%		6,67 %	1,47 %	0,00 %	
Ukupno		75	68	75	218

Prosječno trajanje smetnji vida bilo je 15,3 godina (Tablica 25). Trajanje smetnji vida nije se statistički razlikovalo među promatranim skupinama (p=0,098, ANOVA). Ipak, uočljivo je odstupanje kontrolne skupine od preostalih dvaju skupina.

Tablica 25 – Trajanje smetnji vida (g)										
Skupina	**Sr.**	**N**	**Min**	**Maks**	**SD**	**-95 % IP**	**+95 % IP**	**DK**	**Medijan**	**GK**
B	13,1	73	1,00	62,0	12,3	10,3	16,0	5,00	8,0	20,0
D	15,2	72	1,00	63,0	12,3	12,3	18,1	7,50	10,0	20,0
K	17,7	73	1,00	58,0	13,0	14,6	20,7	8,00	15,0	25,0
Sve skupine	15,3	218	1,00	63,0	12,6	13,6	17,0	5,00	10,0	20,0

Prema parametru sluha (Tablica 26), ispitanici su u najvećem dijelu imali normalan sluh (48,5 %), nešto manje (40,1 %) svoj sluh je označilo lošim, a svega 18 ispitanika opisalo je šum u ušima. Razlike među dvjema skupinama ispitanika s dijabetesom nisu bile statistički značajne, dok razliku prema kontrolnoj skupini nije moguće izračunati zbog malog broja osoba za koje je ovaj parametar bio na raspolaganju.

Tablica 26– Sluh					
	sluh	**B**	**D**	**K**	**Ukupno**
N	normalan	39	40	1	80
%		48,75 %	50,00 %	20,00 %	
N	loš	33	30	4	67
%		41,25 %	37,50 %	80,00 %	
N	šum u ušima	8	10	0	18
%		10,00 %	12,50 %	0,00 %	
Ukupno		80	80	5	165

Tablica 27 prikazuje udio ispitanika koji uz osnovnu bolest imaju i različite druge bolesti i stanja. Sva promatrana stanja bila su češća u skupinama osoba koje su bolovale od dijabetesa, u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Tablica 27 – Stanja i zahvati								
Skupina	**B**		**D**		**K**		**Ukupno**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Infarkt srca	4	5,00	9	11,25	4	5,00	17	7,08
Angina pectoris	20	25,00	13	16,25	3	3,75	36	15,00
Koronarni stent	3	3,75	11	13,75	2	2,50	16	6,67
Koronarni bypass	3	3,75	3	3,75	1	1,25	7	2,92
Moždani udar	9	11,25	4	5,00	1	1,25	14	5,83
Suženje ACI	20	25,00	10	12,50	2	2,50	32	13,33
Op zahvat ACI	4	5,00	3	3,75	0	0,00	7	2,92
Nefropatija	8	10,00	16	20,00	1	1,25	25	10,42
Dijaliza	5	6,25	10	12,50	1	1,25	16	6,67
Transplantacija	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Otvorena rana stopala	7	8,97	2	2,60	0	0,00	9	3,93
Operativni zahvat nogu	4	5,13	4	5,19	1	1,35	9	3,93
Amputacija	6	7,69	2	2,60	0	0,00	8	3,49

Tablica koja slijedi prikazuje statističku značajnost razlika među promatranim skupinama. U većini je parametara uočljiva sličnost učestalosti promatranih stanja i zahvata između skupina B i D te razlike između tih dvaju skupina i kontrolne skupine.

Tablica 28 – Stanja i zahvati *Statistička značajnost razlika među skupinama*			
	B i D	B i K	D i K
Infarkt srca	0,147	-	0,147
Angina pectoris	0,171	<0,001	0,008
Koronarni stent	0,025	0,649	0,009
Koronarni bypass	-	0,311	0,311
Moždani udar	0,147	0,008	0,172
Suženje ACI	0,042	<0,001	0,016
Op zahvat ACI	0,699	0,042	0,080
Nefropatija	0,076	0,016	<0,001
Dijaliza	0,175	0,096	0,004
Transplantacija	-	-	-
Otvorena rana stopala	0,089	0,008	0,162
Operativni zahvat nogu	0,985	0,191	0,187
Amputacija	0,151	0,014	0,162

Donja tablica (Tablica 29) prikazuje rezultate ispitivanja hodne pruge u ispitanika. Vrlo mali udio ispitanika (5,8 %) imao je vrijednosti testiranja hodne pruge iznad 500 m dok su svi ostali imali lošije vrijednosti. Najveći udio ispitanika s hodnom prugom iznad 500 m uočen je u kontrolnoj skupini, gdje je bilo i najmanje osoba s vrlo kratkom hodnom prugom (50-100 m). Preostale dvije skupine pokazale su, očekivano, znatno lošije rezultate.

Razlike među promatranim skupinama bile su statistički značajne ($p<0,01$) u svim promatranim kombinacijama (hi-kvadrat test).

Tablica 29 – Hodna pruga					
	duljina	**B**	**D**	**K**	**Ukupno**
N	50-100 m	16	6	4	26
%		20,00 %	7,50 %	5,00 %	
N	100-300 m	40	66	64	170
%		50,00 %	82,50 %	80,00 %	
N	300-500 m	19	8	3	30
%		23,75 %	10,00%	3,75%	
N	> 500 m	5	0	9	14
%		6,25 %	0,00 %	11,25 %	
Ukupno		80	80	80	240

Tablica 30 prikazuje raspodjelu ispitanika prema tipu polineuropatije koja je dijagnosticirana. Razlike su bile statistički značajne prema dobi ispitanika, s težim oblicima koji su se uočavali u starijih ispitanika (ANOVA, p=0,025). Statističke razlike nisu uočene prema tipu dijabetesa (hi-kvadrat test, p=0,633). Ipak, promatrano prema spolu, teži oblici polineuropatije češće se uočavaju u muškaraca, a rjeđe u žena (hi-kvadrat test, p<0,001). Razlike među skupinama također su statistički značajne, pri čemu se značajnost ne nalazi između dvaju dijabetičkih skupina (B i D, p=0,298, Kruskal-Wallis ANOVA), ali je prisutna između skupina B i K, kao i između skupina D i K (p<0,001 u oba slučaja).

Tablica 30 – Polineuropatija					
	stupanj	**B**	**D**	**K**	**Ukupno**
N	ne	0	1	77	78
%		0,00 %	1,25 %	97,47 %	
N	I	11	15	1	27
%		14,10 %	18,75 %	1,27 %	
N	IIa	55	56	0	111
%		70,51 %	70,00 %	0,00 %	
N	IIb	6	3	1	10
%		7,69 %	3,75 %	1,27 %	
N	III	6	5	0	11
%		7,69 %	6,25 %	0,00 %	
Ukupno		78	80	79	237

U znatne većine ispitanika (90,4 %, Tablica 31) bol se pojavila prije nekoliko godina. Prema kriteriju prve pojave boli, razlike nisu bile statistički značajne između skupina B i D te između skupina B i K, dok je između skupina D i K razlika bila statistički granično značajna (p=0,084, hi-kvadrat test u svim slučajevima).

Tablica 31 – Prva pojava boli					
	prije	**B**	**D**	**K**	**Ukupno**
N	nekoliko mjeseci	2	1	5	8
%		2,50 %	1,25 %	6,25 %	
N	1 godina	4	8	3	15
%		5,00 %	10,00 %	3,75 %	
N	nekoliko godina	74	71	72	217
%		92,50 %	88,75 %	90,00 %	
Ukupno		80	80	80	240

U proteklih mjesec dana najveći dio ispitanika (47,1 %) imao je bolove svakodnevno, a potom slijede oni koji su imali bolove nekoliko puta tjedno (33,8 %), odnosno nekoliko puta mjesečno (Tablica 32).

Statistička značajnost uočena je u intenzitetu boli u proteklih mjesec dana. Kod te varijable razlike su pronađene između svih promatranih skupina (B i K, D i K te B i D, $p<0,01$ u svim slučajevima, hi-kvadrat test). Tako je najviše osoba sa svakodnevnim bolovima uočeno u skupini B, dok ih je najmanje bilo u skupini D.

Tablica 32 – Bol u proteklih mjesec dana					
	bol	**B**	**D**	**K**	**Ukupno**
N	svakodnevno	55	21	37	113
%		68,75 %	26,25 %	46,25 %	
N	nekoliko x tjedno	21	34	26	81
%		26,25 %	42,50 %	32,50 %	
N	nekoliko x mjesečno	4	23	16	43
%		5,00 %	28,75 %	20,00 %	
N	ne u zadnjih mjesec dana	0	2	1	3
%		0,00 %	2,50 %	1,25 %	
Ukupno		80	80	80	240

Prema parametru trenutne jačine boli (Tablica 33) najviše su vrijednosti uočene u skupini B (5,9 bodova VAS), a najmanje (3,1 boda VAS) u skupini D.

Tablica 33 – Trenutna jačina boli

Skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95 % IP	+95 % IP	DK	Medijan	GK
B	5,9	80	0	10	2,3	5,4	6,4	5,0	6,0	7,0
D	3,1	80	0	8	2,3	2,6	3,6	0,0	3,0	5,0
K	4,0	80	0	10	2,6	3,4	4,6	2,0	4,0	5,0
Sve skupine	4,3	240	0	10	2,7	4,0	4,7	2,5	5,0	6,0

Tablica 34 – Trenutna jačina boli

Post-hoc analiza

	B	D	K
B		0,000	0,000
D	0,000		0,048
K	0,000	0,048	

Jačina boli unazad mjesec dana (Tablica 35) pokazuje slične vrijednosti kao i u prethodno razmatranoj varijabli s najvišom vrijednosti od 7,1 bodova VAS u skupini B, a najnižom vrijednosti od 3,9 boda VAS u skupini D.

U oba slučaja (trenutna jačina boli i jačina boli unazad mjesec dana) razlike su među svim promatranim skupinama bile statistički značajne ($p<0,001$, ANOVA).

Tablica 35 – Jačina boli unazad mjesec dana

Skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95 % IP	+95 % IP	DK	Medijan	GK
B	7,1	80	1,0	10	2,0	6,7	7,5	6,0	7,0	8,5
D	3,9	80	0,0	8	2,0	3,5	4,4	3,0	4,0	5,0
K	6,0	80	0,0	10	2,7	5,4	6,6	4,0	6,0	8,0
Sve skupine	5,7	240	0,0	10	2,6	5,3	6,0	4,0	6,0	8,0

Tablica 36 – Trenutna jačina boli *Post-hoc analiza*			
	B	**D**	**K**
B		0,000	0,006
D	0,000		0,000
K	0,006	0,000	

Tablice koje slijede (Tablica 37 i Tablica 38) prikazuju smetnje sna kao i smetnje pri mokrenju i stolici u ispitanika. Tako je najveći udio ispitanika kontrolirao stolicu i mokrenje (84,5 %), dok ih je samo vrlo mali dio kontrolirao djelomično ili uopće nije bio u mogućnosti kontrolirati. U žena je kontrola stolice i mokrenja bila statistički značajno slabija no u muškaraca (hi-kvadrat test, $p<0,001$). Slično vrijedi i za san (hi-kvadrat test, $p<0,001$) gdje su u žena uočeni lošiji rezultati.

Razlike među skupinama bile su također statistički značajne u oba slučaja (san i kontrola stolice). U smislu post-hoc testiranja, razlike su bile značajno izraženije kod problema sa snom nego u slučaju kontroliranja mokrenja i stolice. Tako je u skupini D uočeno najviše ispitanika (čak 85 %) koji su svoj san opisali kao dobar, sasvim suprotno od skupine B gdje je taj udio iznosio svega 18,75 %. Kontrolna skupina imala je rezultate između dvaju prije navedenih skupina. Razlike su bile statistički značajne među svim promatranim skupinama ($p<0,001$, hi-kvadrat test u svim slučajevima).

Tablica 37 – San					
		B	**D**	**K**	**Ukupno**
N	dobar	15	68	42	125
%		18,75 %	85,00 %	52,50 %	
N	otežano zaspim	10	1	4	15
%		12,50 %	1,25 %	5,00 %	
N	budim se	22	11	19	52
%		27,50 %	13,75 %	23,75 %	
N	otežano zaspim + budim se	33	0	15	48
%		41,25 %	0,00 %	18,75 %	
Ukupno		80	80	80	240

Tablica 38 – Smetnje mokrenja i stolice					
	smetnje	**B**	**D**	**K**	**Ukupno**
N	nema	62	76	64	202
%		77,50 %	95,00 %	81,01 %	
N	hitno na wc	11	3	13	27
%		13,75 %	3,75 %	16,46 %	
N	djelomično kontroliram	5	0	2	7
%		6,25 %	0,00 %	2,53 %	
N	ne kontroliram	2	1	0	3
%		2,50 %	1,25 %	0,00 %	
Ukupno		80	80	79	239

Smetnje mokrenja i stolice bile su, s druge strane, odsutne u velike većine svih ispitanika pa su razlike, iako statistički značajne, ipak nešto manje izražene. Prema smetnjama mokrenja i stolice, razlike su bile statistički značajne ($p<0,01$) između skupina B i D, kao i među skupinama D i K. Razlike među skupinama B i D nisu bile statistički značajne ($p=0,323$, hi-kvadrat test).

Tablica 39 prikazuje udio ispitanika koji su u vrijeme provođenja ispitivanja uzimali neki od navedenih analgetika. Iz tablice je vidljiva značajna razlika među skupinama u vrsti i broju lijekova koji su ispitanici uzimali. U tom kontekstu, zanimljivo je pogledati i prosječni broj lijekova koje su ispitanici uzimali. Prosječni broj lijekova najviši je u skupini B (2,1), slijedi skupina K (1,7), dok su prosječno najmanje lijekova po ispitaniku uzimale osobe iz skupine D (1,2).

Također, s obzirom da je najveći dio ispitanika uključenih u istraživanje (210 osoba ili 87,5 %) uzimao najmanje jedan analgetik ili lijek koji može imati analgetsko djelovanje, analiza utjecaja analgetika na jačinu boli ovdje nije smislena.

Tablica 39 – Lijekovi						
	B		**D**		**K**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
NSAR	31	38,7	30	37,5	63	78,8
Tramadol	64	80,0	33	41,3	12	15,0
Aniepileptici	7	8,8	1	1,3	3	3,75
Antidepresivi	50	62,5	30	37,5	38	47,5
Spazmolitici	5	6,3	2	2,5	2	2,5
Drugi lijekovi	8	10,0	2	2,5	20	25,0

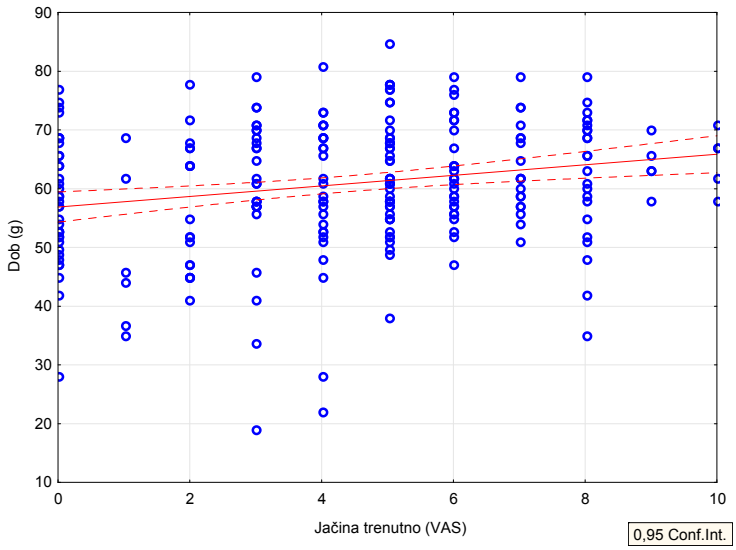
Tablica 40 prikazuje udio ispitanika po skupinama prema tome jesu li smatrali da im je potreban jači lijek za kontrolu boli. Razlike među skupinama bile su statistički značajne u svim promatranim kombinacijama (p<0,05m hi kvadrat test).

Tablica 40 – Potreba za jačim lijekom					
	Treba li jači lijek	**B**	**D**	**K**	**Ukupno**
N	ne	44	77	57	178
%		55,70 %	96,25 %	71,25 %	
N	nisam siguran/na	13	2	13	28
%		16,46 %	2,50 %	16,25 %	
N	da	22	1	10	33
%		27,85 %	1,25 %	12,50 %	
N	**Ukupno**	79	80	80	239

3.3 Vrijednosti ljestvica korištenih u istraživanju

Za procjenu boli u ispitanika su korištene dvije samoocjenske ljestvice s vrijednostima od 0 do 10 (engl. VAS – „visual analogue scale“). Rezultati prosječne vrijednosti boli trenutno, kao i u proteklih mjesec dana, prikazane su u prethodnom poglavlju (Tablica 33 i Tablica 35).

Od maksimalne vrijednosti od 10 bodova na navedenoj ljestvici, ispitanici su u trenutku provođenja istraživanja svoju bol ocijenili s prosječno 4,3 boda, dok je prosječna vrijednost u proteklih mjesec dana bila 5,7 bodova. Prema spolu, žene su svoju bol doživljavale statistički značajno jačom nego muškarci. To vrijedi, kako za trenutnu bol (4,8 prema 3,8 bodova, Mann Whitney U test, p=0,003), tako i za bol u proteklih mjesec dana (6,5 prema 4,7 bodova, Mann Whitney U test, p<0,001). Trenutna bol bila je statistički značajno i linearno povezana s dobi ispitanika (r=0,218, p<0,001, Spearmanova korelacija), dok za bol u zadnjih mjesec dana to nije bio slučaj. Donji grafikon prikazuje korelaciju trenutne jačine boli s dobi ispitanika.



Slika 1 – Korelacija trenutne jačine boli s dobi ispitanika

Tablica 41 prikazuje spomenute razlike u trenutnoj jačini boli prema spolu.

Tablica 41 – Vrijednosti trenutne jačine boli (VAS)

Prema spolu ispitanika

Spol	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95 % IP	+95 % IP	DK	Medijan	GK
ž	4,78	128	0	10,0	2,80	4,29	5,27	3,00	5,00	7,00
m	3,82	112	0	10,0	2,42	3,37	4,28	2,00	4,00	5,00
Sve skupine	4,33	240	0	10,0	2,67	3,99	4,67	2,50	5,00	6,00

Pored dviju navedenih samoocjenskih ljestvica, korištena je i modificirana verzija LANNS ljestvice za procjenu boli, kao i Beckova ljestvica depresije II. Srednje vrijednosti ljestvica za sve ispitanike prikazane su u donjim tablicama (Tablica 42 i Tablica 43). Tako su od maksimalno mogućeg skora od 24 boda modificirane LANNS ljestvice ispitanici u istraživanju imali prosječno 12,2 bodova. Prema Beckovoj ljestvici (revizija II), ispitanici su ostvarili srednju vrijednost od 13,4 bodova. To je vrijednost koja se nalazi na granici između minimalno izražene depresije (0-13 bodova) i blage depresije (14-19 bodova).

Tablica 422 – Vrijednosti ljestvice LANSS

Skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95 % IP	+95 % IP	DK	Medijan	GK
B	20,0	80	13,0	24,0	3,47	19,2	20,8	19,0	19,0	24,0
D	6,5	80	1,0	11,0	1,93	6,1	6,9	5,5	6,0	8,0
K	10,1	80	2,0	24,0	6,39	8,7	11,5	7,0	7,0	13,0
Sve skupine	12,2	240	1,0	24,0	7,17	11,3	13,1	7,0	8,0	19,0

Tablica 43 – Vrijednosti ljestvice BECK

Skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95 % IP	+95 % IP	DK	Medijan	GK
B	19,1	80	4,00	50,0	10,7	16,7	21,5	11,0	16,0	25,5
D	9,6	80	0,00	38,0	6,6	8,1	11,0	5,0	9,0	12,5
K	11,6	80	0,00	41,0	9,6	9,5	13,8	4,0	9,5	16,5
Sve skupine	13,4	240	0,00	50,0	10,0	12,2	14,7	6,0	11,0	18,0

U obje promatrane ljestvice žene su pokazale u prosjeku statistički značajno više vrijednosti boli, odnosno depresije u odnosu na muškarce (Tablica 44 i Tablica 45). Donje tablice prikazuju razlike u srednjim vrijednostima boli prema spolu (p<0,001 u oba slučaja).

Tablica 44 – Vrijednosti ljestvice LANSS

Prema spolu ispitanika

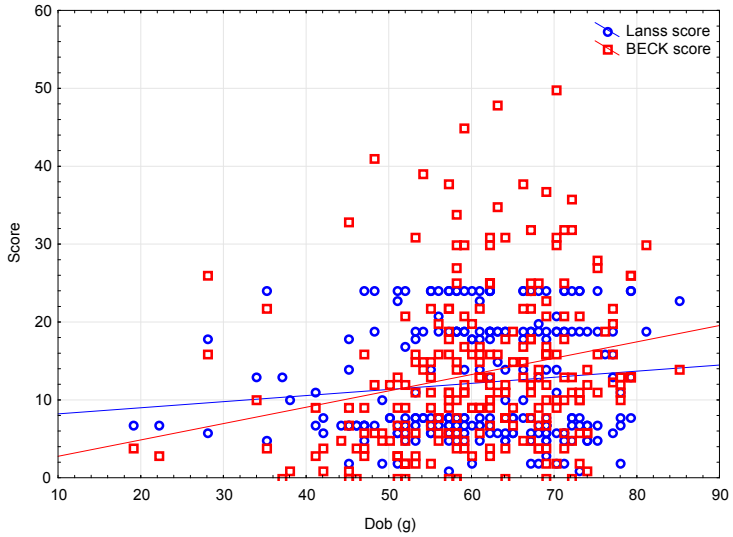
Skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95 % IP	+95 % IP	DK	Medijan	GK
ž	13,83	128	1,00	24,00	7,628	12,49	15,16	7,000	14,00	19,00
m	10,33	112	1,00	24,00	6,127	9,18	11,48	6,000	8,00	14,00
Sve skupine	12,20	240	1,00	24,00	7,170	11,28	13,11	7,000	8,00	19,00

Tablica 45 – Vrijednosti ljestvice BECK

Prema spolu ispitanika

Skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95 % IP	+95 % IP	DK	Medijan	GK
ž	15,46	128	0	50,00	11,22	13,50	17,43	7,000	12,65	22,00
m	11,09	112	0	34,00	7,69	9,65	12,53	5,500	11,00	15,00
Sve skupine	13,42	240	0	50,00	9,96	12,16	14,69	6,000	11,00	18,00

Stariji ispitanici imali su granično značajno više razine boli prema LANSS ljestvici (r=0,119, p=0,067, Pearsonova korelacija) te statistički značajno više razine depresije prema Beckovoj ljestvici (r=0,229, p<0,001, Pearsonova korelacija). Korelacije su prikazane na sljedećoj slici.



Slika 2 – Korelacija dobi ispitanika (horizontalna os) s vrijednostima Beckove ljestvice (crveni kvadratići) i ljestvice LANSS (plavi kružići)

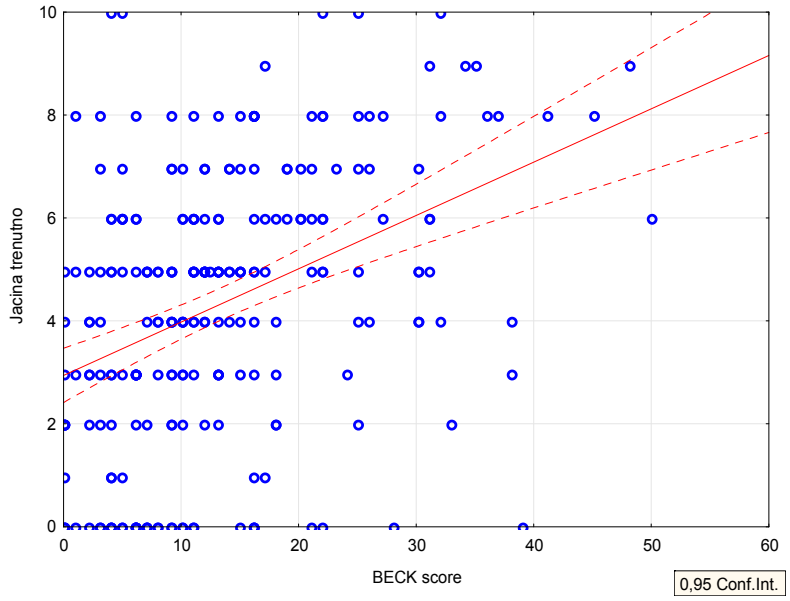
Kako je bol u istraživanju ispitivana trima ljestvicama (dvije vizualne analogne ljestvice i modificirana ljestvica LANNS), prvo će se usporediti vrijednosti tih ljestvica sa stupnjem depresije određenim Beckovom ljestvicom. Tablica 46 prikazuje rezultate korelacije. Vidljiva je pozitivna linearna korelacija (Pearsonova korelacija) između svih triju ljestvica kojima je ocjenjivana razina boli i stupnja depresije. Drugim riječima, što je jača bila bol koju su ispitanici osjećali, to je izrazitiji bio i stupanj depresije. Zanimljivo je primijetiti da je najjača korelacija nađena između stupnja boli unazad mjesec dana prema VAS ljestvici (vizualna analogna ljestvica, prema engleskom originalu „visual analogue scale“). Može se zaključiti da je upravo tako određen stupanj boli najbolji prediktor razine depresije u ispitanika.

Tablica 46 – Korelacija stupnja depresije s razinom boli

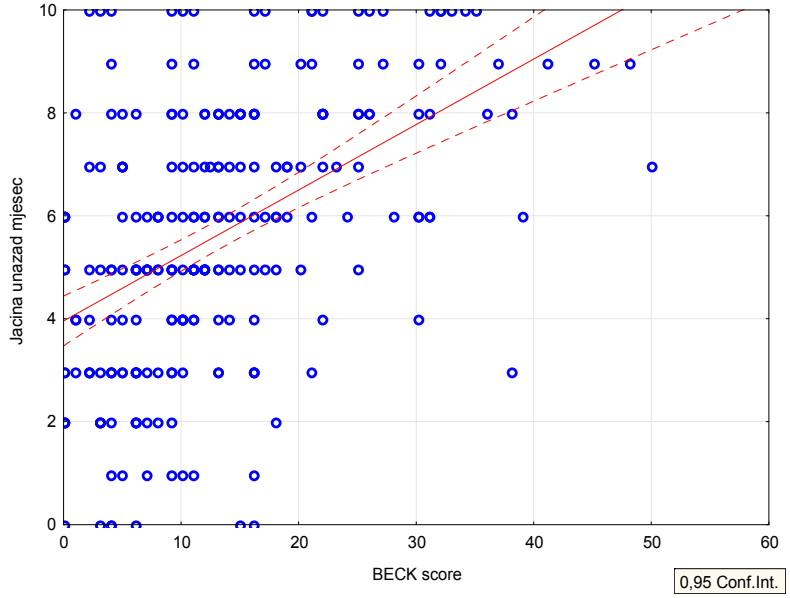
	LANNS	**VAS unazad mjesec dana**	**VAS trenutno**
r	0,501	0,489	0,386
N		240	
p	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Donji grafikoni slikovno prikazuju navedene korelacije. Strmiji nagib linije u korelaciji stupnja depresije s vrijednostima ljestvice LANNS i ljestvice VAS za jačinu boli unazad

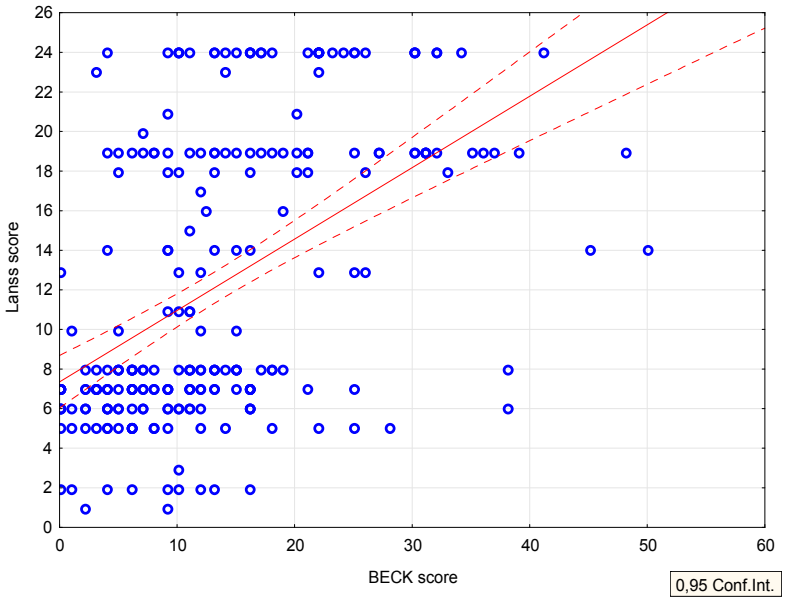
mjesec dana ilustrira jaču povezanost tih varijabli sa stupnjem depresije prema Beckovoj ljestvici.



Slika 3 – Korelacija vrijednosti ljestvice BECK (horizontalna os) s trenutnom jačinom boli



Slika 4 – Korelacija vrijednosti ljestvice BECK (horizontalna os) s jačinom boli unazad mjesec dana



Slika 5 – Korelacija vrijednosti ljestvice BECK (horizontalna os) s vrijednostima ljestvice LANSS

Donja tablica (Tablica 47) prikazuje korelacije već opisane u prethodnoj tablici (Tablica 46), ali raščlanjene prema promatranim skupinama ispitanika. Zanimljivo je primijetiti da su primijećene korelacije uočljive u cijelosti samo u kontrolnoj skupini, dok ih u skupini D uopće nema. U skupini B korelacije su prisutne za trenutnu bol i bol unazad mjesec dana, ali u cijelosti izostaju za korelaciju s ljestvicom LANNS.

Tablica 47 – Korelacija stupnja depresije s razinom boli

	B			D			K		
	LANNS	**VAS m.***	**VAS t.****	**LANNS**	**VAS m.**	**VAS t.**	**LANNS**	**VAS m.**	**VAS t.**
r	0,085	0,368	0,243	0,080	0,208	0,103	0,543	0,518	0,368
p	0,450	0,001	0,029	0,477	0,062	0,363	0,000	0,000	0,001

* Bol unazad mjesec dana prema VAS ljestvici; ** Trenutna bol prema VAS ljestvici

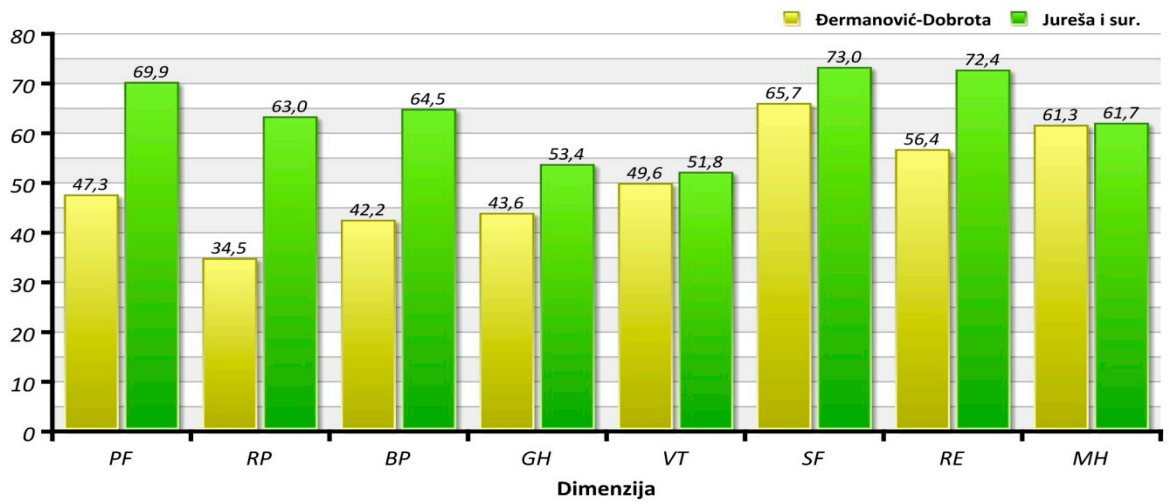
Tablica koja slijedi prikazuje deskriptivne vrijednosti svih 8 dimenzija ljestvice SF-36. Skraćeni nazivi dimenzija navedeni su prema izvornim engleskim nazivima, dok su hrvatski nazivi navedeni prema Jureši i suradnicima[78].

Tablica 48 – Vrijednosti dimenzija ljestvice SF-36										
Skupina	**Sr.**	**N**	**Min**	**Maks**	**SD**	**-95 % IP**	**+95 % IP**	**DK**	**Medijan**	**GK**
PF*										
B	28,0	80	0,0	95	21,2	23,3	32,7	10,0	25,0	42,5
D	61,9	80	10,0	100	26,6	55,9	67,8	35,0	70,0	85,0
K	51,9	80	0,0	100	28,1	45,7	58,2	30,0	55,0	75,0
Sve skupine	47,3	240	0,0	100	29,1	43,6	51,0	20,0	45,0	70,0
RP										
B	13,4	80	0	100	30,0	6,8	20,1	0	0,0	0
D	55,9	80	0	100	42,5	46,5	65,4	0	50,0	100
K	34,1	80	0	100	43,6	24,4	43,8	0	0,0	88
Sve skupine	34,5	240	0	100	42,7	29,0	39,9	0	0,0	88
BP										
B	30,8	80	0,0	84,0	18,0	26,8	34,8	22,0	22,0	41,0
D	57,0	80	12,0	90,0	18,0	53,0	61,0	41,0	52,0	72,0
K	38,7	80	0,0	84,0	23,1	33,5	43,8	22,0	41,0	61,5
Sve skupine	42,2	240	0,0	90,0	22,6	39,3	45,0	22,0	41,0	62,0
GH										
B	28,5	80	0,0	76,0	17,8	24,5	32,5	15,0	25,0	39,5
D	46,8	80	5,0	89,0	18,8	42,6	51,0	30,0	48,0	59,0
K	55,5	80	10,0	97,0	22,9	50,4	60,6	37,0	54,0	74,0
Sve skupine	43,6	240	0,0	97,0	22,8	40,7	46,5	25,0	43,0	59,0
VT										
B	39,9	80	0,0	85	17,9	36,0	43,9	30,0	40,0	50,0
D	61,0	80	20,0	100	18,1	57,0	65,0	45,0	60,0	75,0
K	47,8	80	0,0	95	19,9	43,4	52,2	35,0	50,0	65,0
Sve skupine	49,6	240	0,0	100	20,5	47,0	52,2	35,0	50,0	65,0
SF										
B	53,3	80	0,0	100	27,5	47,2	59,4	37,5	50,0	75
D	79,8	80	25,0	100	20,6	75,3	84,4	75,0	87,5	100

Tablica 48 – Vrijednosti dimenzija ljestvice SF-36										
Skupina	**Sr.**	**N**	**Min**	**Maks**	**SD**	**-95 % IP**	**+95 % IP**	**DK**	**Medijan**	**GK**
K	64,1	80	0,0	100	24,1	58,7	69,4	50,0	75,0	75
Sve skupine	65,7	240	0,0	100	26,5	62,4	69,1	50,0	75,0	88
RE										
B	43,3	80	0	100	46,7	32,9	53,7	0,0	17	100
D	74,2	80	0	100	40,0	65,3	83,1	33,3	100	100
K	51,7	80	0	100	47,4	41,1	62,2	0,0	50	100
Sve skupine	56,4	240	0	100	46,5	50,5	62,3	0,0	83	100
MH										
B	52,9	80	4,0	92	20,7	48,2	57,5	40,0	54,0	64,0
D	71,9	80	28,0	100	17,6	68,0	75,8	56,0	76,0	88,0
K	59,1	80	4,0	100	21,7	54,3	63,9	48,0	64,0	76,0
Sve skupine	61,3	240	4,0	100	21,5	58,5	64,0	48,0	64,0	76,0

* fizičko funkcioniranje (PF), ograničenje zbog fizičkih teškoća (RP), tjelesni bolovi (BP), percepcija općeg zdravlja (GH), vitalnost i energija (VT), socijalno funkcioniranje (SF), ograničenje zbog emocionalnih teškoća (RE), psihičko zdravlje (MH), promjena zdravlja (HT)

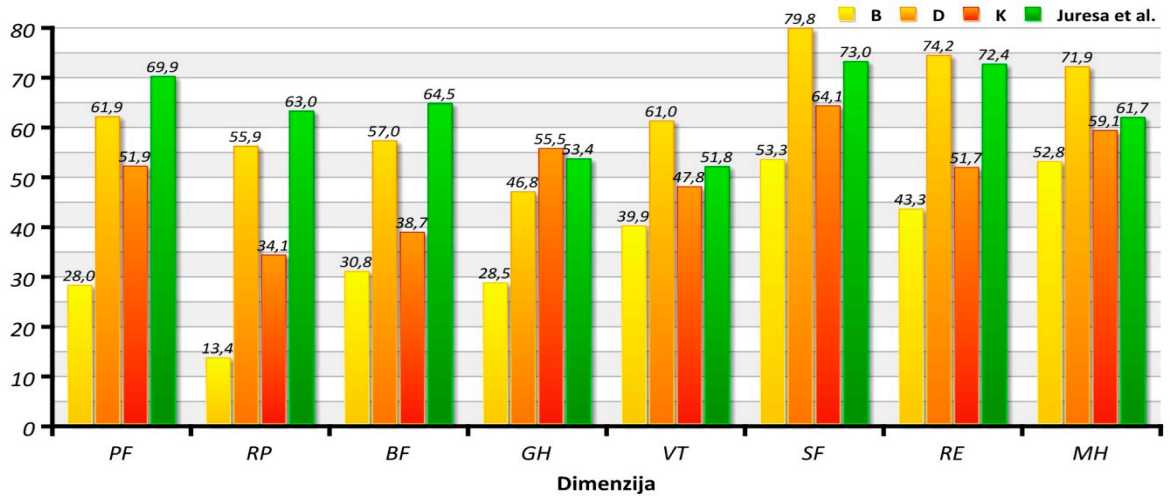
Slika 6 prikazuje odnos srednjih vrijednosti nađenih u ovom istraživanju (Đermanović Dobrota) prema srednjim vrijednostima koje su na uzorku od 5048 ispitanika u Republici Hrvatskoj pronašli Jureša i suradnici. Vidljivo je da su ispitanici iz opće populacije imali prosječno više vrijednosti svih dimenzija. Na osnovi takve komparacije moguće je zaključiti da su ispitanici u ovom istraživanju imali u prosjeku nižu kvalitetu života no što bi se očekivalo promatrajući vrijednosti za opću populaciju.



Slika 6 – Srednje vrijednosti dimenzija ljestvice SF-36 pronađenih u ovom istraživanju te objavljenih od strane Jureše i suradnika[78]

Slikovni prikaz vrijednosti iz tablice (Tablica 48) prikazane su na slici koja slijedi (Slika 7). Uočljiva su različite vrijednosti parametara kvalitete života u različitim promatranim skupinama. U svim dimenzijama, s izuzetkom dimenzije GH (percepcija općeg zdravlja), najniža prosječna vrijednost uočena je u skupini B, a najviša u skupini D. Ispitanici u skupini K po rezultatima su se smjestili između ovih dvaju skupina. Zanimljivo je i uočiti da u četiri dimenzije (VT, SF, RE i MH) ispitanici iz skupine D pokazuju prosječno više srednje vrijednosti od onih nađenih u općoj populaciji.

Razlike među skupinama bile su statistički značajne u svim promatranim dimenzijama ($p<0,001$, ANOVA u svim slučajevima).



Slika 7 – Srednje vrijednosti dimenzija ljestvice SF-36 pronađenih u ovom istraživanju (prema skupinama ispitanika) te objavljenih od strane Jureše i suradnika[78]

Konačno, donja tablica (Tablica 49) prikazuje korelaciju jačine boli i depresivnih simptoma s kvalitetom života. Prikazana je korelacija svih 8 dimenzija ljestvice SF-36 sa sve tri varijable korištene za procjenu jačine boli tijekom istraživanja i rezultatima ljestvice BDI. Vidljivo je da postoji izrazita negativna linearna korelacija jačine boli i kvalitete života u svim promatranim slučajevima. Korelacije su bile statistički značajne u većini promatranih slučajeva (označeno crvenim u donjoj tablici) uz iznimku korelacije ljestvice LANSS s parametrima kvalitete života u dijabetičara bez bolne polineuropatije (korelacije koje nisu bile statistički značajne označene su crno u donjoj tablici).

Tablica 49 – Korelacija razine boli i depresivnih simptoma s kvalitetom života

bol	Skupina	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Unazad mjesec dana	**B**	-0,476	-0,388	-0,669	-0,301	-0,368	-0,430	-0,301	-0,336
	D	-0,402	-0,355	-0,473	-0,360	-0,437	-0,339	-0,123	-0,338
	K	-0,669	-0,541	-0,838	-0,460	-0,514	-0,443	-0,327	-0,515
Trenutna jačina boli	**B**	-0,371	-0,315	-0,568	-0,232	-0,373	-0,493	-0,239	-0,400
	D	-0,278	-0,264	-0,407	-0,214	-0,327	-0,335	-0,106	-0,240
	K	-0,579	-0,416	-0,571	-0,469	-0,395	-0,307	-0,199	-0,348
Lanss score	**B**	-0,379	-0,259	-0,420	-0,171	-0,222	-0,194	-0,329	-0,129
	D	-0,107	-0,118	-0,110	-0,176	-0,174	-0,072	-0,155	-0,181
	K	-0,653	-0,433	-0,600	-0,467	-0,560	-0,431	-0,395	-0,468
BDI score	**B**	-0,361	-0,299	-0,363	-0,463	-0,625	-0,547	-0,367	-0,783
	D	-0,474	-0,391	-0,432	-0,557	-0,574	-0,383	-0,483	-0,523
	K	-0,698	-0,463	-0,596	-0,764	-0,802	-0,630	-0,375	-0,825

3.4 Komorbiditeti i drugi pokazatelji

Tijekom istraživanja ispitivano je i eventualno prisustvo drugih bolesti i stanja, tj. komorbiditeta. Komorbiditet je razmatran u slijedeće 4 kategorije:

- srčani komorbiditet – infarkt miokarda, angina pectoris, stent, bypass,
- neurološki komorbiditet – moždani udar, suženje ili operacija karotidnih arterija,
- nefrološki komorbiditet – nefropatija, dijaliza, transplantacija bubrega
- komorbiditet nogu – otvorene rane stopala, operativni zahvati nogu, amputacija nogu.

Donja tablica prikazuje broj i udio ispitanika u istraživanju, prema skupini kojoj su pripadali (B, D ili K, kao i ranije u ovom dokumentu) te prema broju kategorija komorbiditeta. Kao što je vidljivo iz tablice, ni jedan od promatranih 240 ispitanika nije imao sve 4 kategorije komorbiditeta, a broj onih s 3 kategorije je također relativno mali (ukupno 11 osoba ili 4,58 % promatranog uzorka). Najveći udio osoba s 2 ili 3 kategorije komorbiditeta nađen je u skupini B, a najmanji u kontrolnoj skupini. Konzekventno, najveći udio osoba bez prisustva komorbiditeta nađen je u kontrolnoj skupini, a najmanji u skupini B.

Tablica 50 – Komorbiditet

	komorbiditet	B	D	K	Ukupno
N	**ne**	35	43	70	**148**
%		43,75 %	53,75 %	87,50 %	**61,67 %**
N	**1**	25	24	10	**59**
%		31,25 %	30,00 %	12,50 %	**24,58 %**
N	**2**	16	6	0	**22**
%		20,00 %	7,50 %	0,00 %	**9,17 %**
N	**3**	4	7	0	**11**
%		5,00 %	8,75 %	0,00 %	**4,58 %**
Ukupno		**80**	**80**	**80**	**240**

Gornju tablicu moguće je dalje pojednostaviti stavljanjem svih triju uočenih kategorija komorbiditeta iz prethodne tablice u samo jednu kategoriju. Tako Tablica 51 prikazuje prisutnost ili odsutnost komorbiditeta u promatranih ispitanika, prema skupini kojoj su pripadali.

Tablica 51 – Komorbiditet (da/ne)

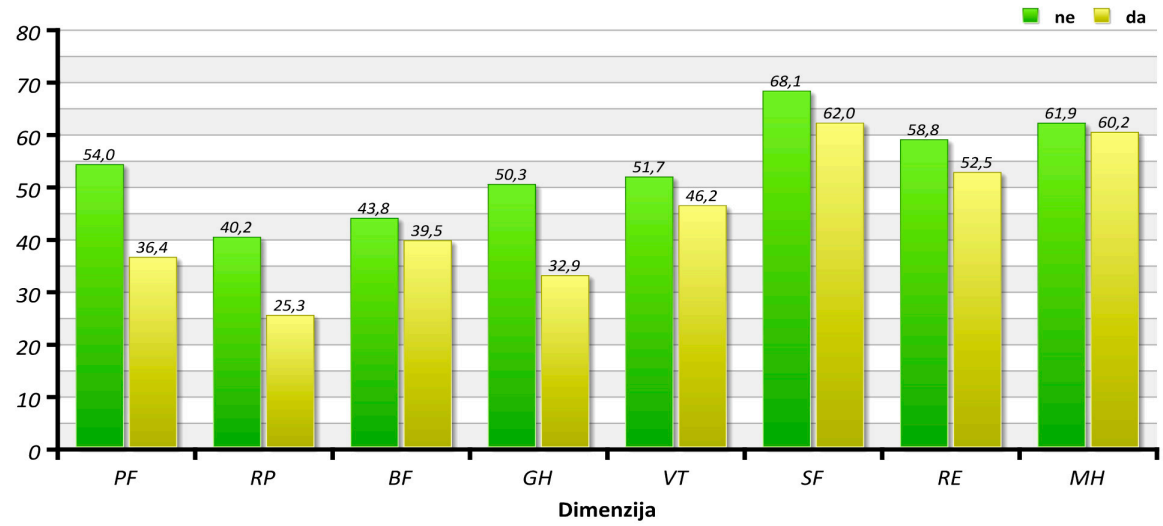
	komorbiditet	B	D	K	Ukupno
N	**ne**	35	43	70	**148**
%		43,75%	53,75%	87,50%	**61,67%**
N	**da**	45	37	10	**59**
%		56,25%	46,25%	12,50%	**38,33%**
Ukupno		**80**	**80**	**80**	**240**

Prema kriteriju prikazanom gore (Tablica 51), moguće je analizirati kvalitetu života prema kategorijama ljestvice SF-36. Iz tablice koja slijedi (Tablica 52), kao i iz pripadajućeg grafikona moguće je uočiti da je kvaliteta života u osoba s prisutnim komorbiditetom niža nego u onih bez komorbiditeta. Razlike među promatranim skupinama bile su statistički značajne za dimenzije PF, RP, GH, VT i SF (za posljednju kategoriju je pronađena statistički granična značajnost). U preostalim dimenzijama (BF, RE i MH) razlike, iako prisutne, nisu bile statistički značajne.

Tablica 52 – Vrijednosti kategorija ljestvice SF-36

Prema prisustvu komorbiditeta

	PF		**RP**		**BF**		**GH**		**VT**		**SF**		**RE**		**MH**	
komorbiditet	**Sr.**	**SD**	**Sr.**	**SD**	**Sr.**	**SD**	**Sr.**	**SD**	**Sr.**	**SD**	**Sr.**	**SD**	**Sr.**	**SD**	**Sr.**	**SD**
ne	54,05	27,76	40,20	44,19	43,80	22,95	50,26	21,55	51,69	19,57	68,07	25,22	58,78	46,39	61,95	20,41
da	36,36	28,03	25,27	38,78	39,54	22,00	32,86	20,73	46,20	21,58	61,96	28,10	52,54	46,68	60,22	23,30
p	<0,001		0,008		0,157		<0,001		0,043		0,082		0,312		0,546	



Slika 8 – Srednje vrijednosti dimenzija ljestvice SF-36 u ispitanika s komorbiditetima (žuti stupci; „da“) i bez komorbiditeta (zeleni stupci; „ne“)

Dužina hodne pruge već je prikazana pa će ovdje biti razmotren utjecaj dvaju dodatnih elemenata na tu vrijednost. Dužina hodne pruge analizirat će se prema ishodima nalaza EMNG i ultrazvučne (Doppler) pretrage arterija nogu. Kategorije koje se koriste u opisu ishoda pretraga su kako slijedi.

EMNG ruku i nogu:

a) uredan nalaz,

b) dijabetička polineuropatije (DPN),

c) DPN uz radikulopatiju,

d) radikulopatija,

e) sindrom karpalog kanala.

Doppler arterija nogu:

a) uredan nalaz,

b) ats promjene bez suženja,

c) ats promjene uz suženja,

d) okluzije.

Tablica 53 prikazuje rezultate pretrage EMNG. Broj opservacija u kontrolnoj skupini nešto je manji nego u dvije promatrane skupine dijabetičara jer kategorija urednog nalaza nije uvijek bila označavana na upitniku koji se koristio u istraživanju.

Tablica 53 – Rezultati pretrage EMNG					
	EMNG	**B**	**D**	**K**	**Ukupno**
N	**c,e**	22	16	0	**38**
%		27,50 %	20,00 %	0,00 %	
N	**b**	13	37	0	**50**
%		16,25 %	46,25 %	0,00 %	
N	**b,e**	13	19	0	**32**
%		16,25 %	23,75 %	0,00 %	
N	**c**	32	7	1	**40**
%		40,00 %	8,75 %	1,89 %	
N	**a,e**	0	1	0	**1**
%		0,00 %	1,25 %	0,00 %	
N	**d**	0	0	46	**46**
%		0,00 %	0,00 %	86,79 %	
N	**a**	0	0	2	**2**
%		0,00 %	0,00 %	3,77 %	
N	**e**	0	0	1	**1**
%		0,00 %	0,00 %	1,89 %	
N	**d,e**	0	0	3	**3**
%		0,00 %	0,00 %	5,66 %	
Ukupno		**80**	**80**	**53**	**213**

Za potrebe promatranja utjecaja na dužinu hodne pruge rezultate nalaza EMNG moguće je reducirati na manji broj kategorija, tj. samo na kategorije koje potencijalno mogu utjecati na dužinu hodne pruge. U slučaju gornje pretrage, radi se o kategorijama dijabetičke neuropatije te radikulopatije (naravno, kao i kombinaciji tih dvaju kategorija). Iz gornje tablice vidljivo je da su svi ispitanici u skupini B, 79 od ukupno 80 ispitanika u skupini D, te 50 od ukupno 53 ispitanika u skupini K imali neko od ovih stanja. Stoga analiza dužine hodne pruge prema kriteriju rezultata pretrage EMNG nije opravdana.

Slično prethodno razmatranoj pretrazi, Tablica 54 prikazuje rezultate ultrazvučne Doppler pretrage arterija nogu. Razlike između skupina B i D nisu bile statistički značajne (p=0,325, hi-kvadrat test), dok su značajne bile razlike između skupine B i K, kao i između skupina D i K (p<0,001 u oba slučaja).

Tablica 54 – Rezultati pretrage UZV

	UZV	B	D	K	Ukupno
N	**b**	49	50	6	**105**
%		61,25 %	62,50 %	37,50 %	
N	**d**	11	9	0	**20**
%		13,75 %	11,25 %	0,00 %	
N	**c**	15	10	0	**25**
%		18,75 %	12,50 %	0,00 %	
N	**a**	5	11	10	**26**
%		6,25 %	13,75 %	62,50 %	
Ukupno		**80**	**80**	**16**	**176**

Za kategorije a i b iz prethodne tablice ne smatra se da mogu imati utjecaja na dužinu hodne pruge pa su od primarnog interesa kategorije c i d. Prema tom kriteriju prikazana je dužina hodne pruge u donjoj tablici (Tablica 55). Uočljiva je značajna razlika među skupinama (p<0,001, hi-kvadrat test). Ovako kategorizirani nalaz hodne pruge daje naoko paradoksalne rezultate po kojim ispitanici sa suženjem ili okluzijom imaju dužu hodnu prugu od onih s urednim nalazom ultrazvučne pretrage. Razlog tome je vjerojatno nepreciznost u mjerenju u srednje dvije kategorije (100-300 m i 300-500 m). Moguće je da je značajan udio ispitanika pogrešno svrstan u nižu ili višu kategoriju zbog granične vrijednosti testa dužine hodne pruge. Naime, zbrajanjem tih dvaju kategorija u jednu, dobiva se očekivana slika. U tom slučaju je broj ispitanika koji pripadaju u tu srednju skupinu usporediv s 84,73 % u skupini s urednim nalazom i 82,22 % u skupini s okluzijom ili stenozom. U skupini a/b nalaze se svi ispitanici s hodnom prugom iznad 500 m, a udio onih s najkraćom hodnom prugom veći je u skupinama c i d, što je očekivani nalaz.

Tablica 55 – Dužina hodne pruge *Prema rezultatima pretrage UZV*				
	Hodna pruga	**UZV nogu a/b**	**UZV nogu c/d**	**Ukupno**
N	50-100 m	14	8	**22**
%		10,69 %	17,78 %	
N	100-300 m	101	19	**120**
%		77,10 %	42,22 %	
N	300-500 m	10	18	**28**
%		7,63 %	40,00 %	
N	> 500 m	6	0	**6**
%		4,58 %	0,00 %	
Ukupno		**131**	**45**	**176**

4. Rasprava

U mom istraživanju dokazana je hipoteza koju smo postavili, da bolna DPN i depresija utječu na kvalitetu života što je opisano već u raniji stranim studijama ali nitko nije proveo takvo ispitivanje u Republici Hrvatskoj. Pitanje kvalitete života u osoba s dijabetesom nipošto nije novi koncept u medicinskim specijalizacijama koje su uključene u zbrinjavanje ove bolesti. Pri tome se misli i na zbrinjavanje osnovne bolesti s endokrinološko-dijabetološkog aspekta, a u posljednje vrijeme čak i više s aspekta struka koje se bave zbrinjavanjem brojnih komorbiditeta kao što su kardiologija, neurologija ili interna medicina uopće. Prve publikacije u ovom području (npr. Stearns, 1953.[79]) pojavile su se nakon II. svjetskog rata prateći snažan razvoj medicinskih znanosti i odražavajući poslijeratni optimizam reflektiran između ostaloga i u poznatoj definiciji zdravlja Svjetske zdravstvene organizacije iz 1948. godine gdje zdravlje više nije samo odsustvo bolesti već stanje potpunog tjelesnog, duševnog i socijalnog blagostanja[80]. Rane studije[81] u tom kontekstu daju važan uvid u razvoj koncepta kvalitete života općenito, ali i vezano za različite (najčešće kronične) bolesti[82,83]. Razvojem upitnika osmišljenih na znanstvenim osnovama i validiranih u realnim kliničkim uvjetima kao i upotrebom tada novih statističkih metoda poput one opisane od Cronbacha[84], ispitivanje kvalitete života dobilo je zamah u 70-im godinama 20. st. Ipak, veliki broj upitnika, kako općih, tako i onih specifičnih (više o tome napisano je u uvodu ovog rada), rezultiralo je značajnim neskladom u metodologiji istraživanja i opisivanju rezultata pa su rezultati studija u periodu od oko 1970. do 1995., iako rastući brojem, vrlo ograničene korisnosti u današnjem kontekstu. Ovaj problem dobro je opisan u literaturi (npr. već spomenuti rad Gilla i Feinmana, citiran više od 1200 puta[40]) pa je pri osmišljavanju ovog istraživanja jedan od osnovnih ciljeva bio bazirati rad na instrumentima koji se u stručnoj literaturi smatraju mjerodavnima. U istraživanju kvalitete života dijabetičara većina autora koristi najmanje dva različita instrumenta – jedan općeniti i drugi specifičan za dijabetes ili komorbiditet koji se istražuje[60]. Na ovaj način iskorištavaju se pozitivne strane obaju pristupa – općeniti upitnik daje informacije koje je moguće komparirati s općom populacijom ili kontrolnom skupinom bez bolesti, a specifični upitnik daje preciznije informacije o promatranom stanju (detaljnije vidjeti u Uvodu). U vezi općeg upitnika nema sumnje da je SF-36 jedan od najkorištenijih instrumenata danas. Ovaj upitnik nastao je kao rezultat istraživanja Medical Outcomes Study i izvrsno je prilagođen upravo bolesnicima s kroničnim bolestima[85], a istodobno primjenjiv i na opću populaciju. Pretragom baze Medline vidljiv je značajan rast broja publiciranih radova

koji koriste ovaj instrument – od samo 19 u 1993. godini do više od 1200 radova 2014. godine. Iako su s vremenom uočene i mane instrumenta[86], raširenost njegove upotrebe u kliničkoj medicini, a tako i u recentnom istraživanju dijabetesa, s[87] ili bez[88,89] popratnih komorbiditeta, nameće ovaj instrument kao logičan izbor. Iskustva drugih istraživača pokazuju da je u istraživanju dijabetesa uz općí instrument potrebno primijeniti i barem jedan specifični instrument jer se na taj način dobivaju dodatne i često komplementarne informacije o ispitanicima i bolesti[90]. Najčešće korišteni upitnik specifičan za dijabetes je svakako DQOL (Diabetes Quality of Life[91]) koji mjeri 5 dimenzija: zadovoljstvo liječenjem, učinak liječenja; zabrinutost o posljedicama dijabetesa u budućnosti, zabrinutost u socijalnom funkcioniranju i na poslu te općenito blagostanje. S obzirom da se u ovom istraživanju već koristi mjera blagostanja, odnosno opće kvalitete života kroz instrument SF-36 kao i da fokus nije postavljen na dijabetes općenito nego na komorbiditete, odnosno depresiju i neuropatsku bol, ovaj instrument, kao ni slični instrumenti derivirani iz njega poput Diabetesa-39[92] ili novijih PAID (Problem Areas in Diabetes[93]) i DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire[94]), nisu se pokazali prikladnima. S obzirom na cilj istraživanja stoga su izabrani specifični instrumenti – VAS i LANSS za mjerenje boli i BDI za procjenu depresivnih simptoma. Iako su se u prošlosti češće rabili u drugim kliničkim strukama poput psihijatrije, oba instrumenta se posljednjih godina ekstenzivno koriste baš u istraživanju dijabetesa[95,96,97]. Izborom upravo ovih instrumenata uspjelo se prikupiti maksimum informacija uz minimaliziranje napora za ispitanike. Nakon što su korišteni instrumenti stavljeni u širi kontekst recentnih i starijih, seminalnih ispitivanja, razmotrit će se dobiveni rezultati u usporedbi s rezultatima publiciranima u dostupnoj literaturi.

Promatrana populacija

S obzirom na tip istraživanja iz prikazanih podataka nije moguće izvoditi zaključke o prevalenciji dijabetesa u populaciji (koja se procjenjuje na oko 6,1 % u dobnoj skupini 18-65 godina, odnosno na oko 8,9 % u odraslih starijih od 18 godina[98]). Također, nije realno očekivati da će bolesnici koji dolaze u ustanovu tercijarne razine (kakva je klinika gdje je istraživanje provedeno) predstavljati odgovarajući presjek populacije s dijabetesom. Prosječna dob ispitanika tako je iznosila 60,8 godina (medijan=61), što je nešto iznad srednje dobi opisane u sličnim tercijarnim centrima u zemljama u razvoju[99,100], ali gotovo identično podatcima opisanima u nedavnoj litvanskoj studiji[101]. Valja uzeti u obzir da se srednja dob razlikovala za ispitanike s dijabetesom (bolna skupina=63,7 godina, skupina bez boli=61,0 godina) i kontrolnu skupinu (57,7 godina). Evidentno je da u tercijarni centar dolazi

populacija s većim brojem komplikacija (o čemu će još biti riječi). S obzirom da je za nastanak komplikacija potrebno određeno vrijeme, čak i u slučajevima kada je bolest loše kontrolirana, očekivano je da populacija s komplikacijama dijabetesa bude u prosjeku starija od „prosječnog“ bolesnika od dijabetesa. Razlike prema zemljama u razvoju mogu se objasniti određenim razlikama u funkcioniranju zdravstvenog sustava u smislu obima zaštite na koju pacijenti imaju prava, ali ta rasprava izlazi iz opsega ovoga rada. Također, populacija zemalja u razvoju u prosjeku je mlađa u usporedbi s europskim zemljama, a zbog nižeg prosječnog socioekonomskog statusa očekivana je lošija kontrola bolesti i pojava komorbiditeta i komplikacija u ranijoj životnoj dobi. Prema spolu, a uzimajući u obzir dob ispitanika, očekivan nalaz je blago izražena predominacija žena. Boyle i suradnici[102] opisuju omjer ženskih prema muškim dijabetičarima od 1,06 u dobnoj skupini 45-64 i 65-74 godina, a čak 1,16 u dobnoj skupini iznad 74 godine. Omjer pronađen u našem istraživanju, a koji iznosi 128/112, odnosno 1,14, uklapa se u ove procjene. Indeks tjelesne mase također se razlikovao među promatranim skupinama i kretao se od 25,9 kg/m² (kontrolna skupina) do 29,9 kg/m² (dijabetičari s bolnom DPN). Ovi rezultati vrlo se blisko poklapaju s američkim istraživanjem u kojemu je srednji ITM u populacije dijabetičara tipa 2 srednje dobi od 66 godina iznosio 30,0 kg/m²[103]. Ostali promatrani demografski parametri – zaposlenje, bračni status, razina obrazovanja i stanovanje primarna su posljedica relativno visoke srednje dobi ispitanika i pokazuju razlike među skupinama. U skupinama s dijabetesom većina ispitanika bila je u mirovini i imala je najvećim dijelom srednju stručnu spremu. U kontrolnoj je skupini, pretpostavlja se zbog niže dobi i odsustva komplikacija vezanih za dijabetes, više od polovice ispitanika bilo zaposleno. Također, više od dvije petine ovih ispitanika imalo je višu ili visoku stručnu spremu. Promatrane navike (pušenje i konzumacija alkohola) teško je smjestiti u širi kontekst jer je poznato da je raširenost ovih navika u općoj populaciji uvelike pod utjecajem kulturnih i povijesnih čimbenika. U usporedbi s turskom populacijom dijabetičara[104], konzumacija alkohola je usporediva, ali je pušenje znatno raširenije u turskih dijabetičara. S obzirom da nije ispitivana povijest konzumacije alkohola (što može biti važno jer je poznato da umjerena konzumacija alkohola smanjuje rizik od nastanka dijabetesa[105]), već trenutačno stanje, moguće je zaključiti da sve ispitivane skupine konzumiraju manje alkohola od nacionalnog prosjeka za Republiku Hrvatsku[106]. Osobito važnim nalazom smatramo bavljenje tjelesnom aktivnošću. Rezultati ovog istraživanja upućuju da su se dijabetičari u obje skupine (s i bez bolne DPN) češće bavili tjelesnom aktivnošću u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika. Ovaj podatak, kao i niža prosječna potrošnja alkohola i pušenje u usporedbi s nacionalnim prosjekom[107], vjerojatno je posljedica dobre edukacije koju dijabetičari dobivaju

tijekom boravka u Dnevnoj bolnici u tercijarnom centru gdje je provođeno ispitivanje. Nalaz svakodnevne tjelesne aktivnosti u kombinaciji s visokim srednjim vrijednostima ITM u dijabetičara naoko je paradoksalan, ali pokazano je da tjelesna aktivnost u ovoj skupini ima pozitivan učinak na smanjenje glikemije, ali ne i na smanjenje ITM[108].

Zaključno, populacija uključena u istraživanje bila je u značajnoj mjeri uvjetovana tipom centra u kojem je istraživanje provedeno. Uzimajući ovo u obzir, ispitanici su bili usporedivi po osnovnim demografskim parametrima s ispitanicima u drugim razvijenim zemljama. Po navikama – pušenju, konzumaciji alkohola i bavljenju tjelesnom aktivnošću – ispitanici su imali rezultate bolje od očekivanih s obzirom na nacionalne prosjeke i kontrolnu skupinu što se pripisuje pozitivnom učinku edukacije dijabetičara u Dnevnoj bolnici.
Istraživana populacija, a samim time i karakteristike primarne bolesti – dijabetes mellitusa, bile su u značajnoj mjeri određene vrstom institucije gdje je istraživanje provedeno. Većina ispitanika (87,4 %), bolovalo je od dijabetesa tipa 2, a srednje trajanje bolesti iznosilo je 18 godina. S obzirom da (sub)specijalističku skrb uglavnom traže osobe s težim komplikacijama bolesti, ovakva situacija je očekivana i opisali su je i drugi autori u sličnim centrima[109,110,111]. Posljedično trajanju bolesti, očekivan je i nalaz gdje se svega nešto više od četvrtine ispitanika liječilo peroralnom terapijom, dok su preostali primjenjivali inzulin i to sam ili u kombinaciji s peroralnim lijekovima. Prema vrijednostima HbA1C i lipidnom profilu, ispitanici s dijabetesom nalazili su se u prosjeku iznad vrijednosti koje preporučuje Američka udruga kliničkih endokrinologa[112]. Smjernice preporučuju razine HbA1C ispod 6,5 %, trigliceride ispod 1,7 mmol/l, LDL kolesterol ispod 2,6 mmol/l, a HDL kolesterol iznad 1,1 mmol/l. U ispitanika uključenih u istraživanje vrijednosti HbA1C kretale su se oko 7,2 %, dok su vrijednosti kolesterola bile bliže preporučenim granicama – LDL je prosječno iznosio 2,65 mmol/l a HDL 1,4 mmol/l. Zanimljivo je primijetiti da su ispitanici u kontrolnoj skupini imali nešto niže vrijednosti triglicerida (srednja vrijednost od 1,65 mmol/l), ali također i niži HDL i viši LDL od dijabetičara. Ovo se najvjerojatnije može pripisati promjeni životnih navika dijabetičara kao posljedici dobre edukacije i poznavanja bolesti.

Smetnje vida, sluha, niz ostalih stanja i zahvata, smetnje sna i uzimanje lijekova ispitani su u svih osoba uključenih u istraživanje. Očekivano, skupina bolne DPN imala je najlošije pokazatelje za većinu ovih varijabli. Imala je u prosjeku lošiji sluh i vid, više stanja poput angine pectoris, moždanih udara i suženja aa. carotis internae te češće smetnje mokrenja i

stolice. Statističko testiranje razlika detaljno je prikazano u poglavlju Rezultati, ovdje je dovoljno napomenuti da su ove razlike očekivane s obzirom na stariju dob ovih ispitanika u usporedbi s preostale dvije promatrane skupine. Iznenađujući rezultat je duljina hodne pruge koja je neočekivano bila veća u bolnoj skupini u usporedbi s preostale dvije skupine. Upravo suprotno, dijabetes s[113] ili bez[114] polineuropatije u pravilu je uvijek bio združen s kraćom hodnom prugom. Ovakav paradoksalni nalaz može se objasniti pomoću dvaju mehanizama od kojih je jedan već spominjan. Ranije spominjani mehanizam odnosi se na edukaciju bolesnika u Dnevnoj bolnici kao i na kontinuiranu komunikaciju sa specijalistima i putem posebnih materijala. Iako imaju simptome bolne neuropatije, ispitanici su svjesni važnosti tjelesne aktivnost pa ustraju u hodanju čak i nakon pojave bolnih simptoma. Bolja edukacija ovih bolesnika tako bi imala izravni pozitivni učinak kroz produljenje hodne pruge. Drugi mogući mehanizam zasniva se na rezultatima Dingwella i suradnika[115]. Autori su uočili da dijabetičari s perifernom neuropatijom razvijaju kompenzatorne mehanizme u održavanju ravnoteže u hodu. Naime, zbog oštećene senzorne komponente perifernih živaca, ovi bolesnici češće gube ravnotežu u hodu od osoba kojima je senzorna komponenta intaktna. Kako bi ovo kompenzirali, dijabetičari s perifernom neuropatijom hodaju sporije čime ponovno postižu dinamičku stabilnost u gornjem dijelu tijela i reduciraju mogućnost pada. U budućim istraživanjima pored duljine hodne pruge svakako treba obratiti pažnju i na trajanje hoda, kako bi se u obzir uzela mogućnost usporavanja kao kompenzatornog mehanizma. Također, ispitanici koji hodaju s pomagalom (štap, štake, hodalica) mogu imati određenu prednost pred ispitanicima bez pomagala što treba uzeti u obzir u eventualnim budućim studijama.

Zanimljivi su, iako očekivani, i rezultati ispitivanja kvalitete sna. Iako je ovo važan problem u procjeni kvalitete života, u ovom istraživanju kvaliteta sna nije mjerena odvojenim upitnikom kako bi se smanjilo opterećenje ispitanika različitim upitnicima. Najviše problema sa snom imali su ispitanici s bolnom DPN. Na vrlo sličnom uzorku dijabetičara s perifernom neuropatijom (srednja dob=61 godina, udio žena=51,4 %, trajanje dijabetesa dulje od 10 godina), Gore i suradnici[116,117] pokazali su rezultate usporedive s rezultatima prikazanima u ovom radu. Također, očekivano s obzirom na simptome i smjernice u njihovom liječenju[118], ispitanici s bolnom DPN uzimali su u prosjeku više lijekova, što je osobito uočljivo kod tramala i antidepresiva. U ovoj skupini bilo je i najviše osoba koje su smatrale da im je potreban jači lijek, što je u korelaciji s vodećim bolnim simptomom i ostalim smetnjama.
Karakteristike osnovne bolesti izravno su ovisile o uključenoj populaciji pa su tako prevladavale starije osobe s dijabetesom 2 i duljom anamnezom bolesti. Većina parametara

bolesti zadovoljavajuće je kontrolirana što ponovno pripisujemo dobroj edukaciji bolesnika. Smetnje sna i povećana konzumacija lijekova uočene su u skupini s bolnom DPN što je očekivan nalaz. Neočekivano, ovi bolesnici imali su dulju hodnu prugu od drugih skupina što može biti posljedica naučenih ili urođenih kompenzatornih mehanizama.

Korelacija boli i depresivnih simptoma s kvalitetom života

Prva analiza na koju je potrebno obratiti pozornost je kvaliteta života mjerena instrumentom SF-36. Rezultati koje su objavili Jureša i suradnici[78] omogućuju usporedbu rezultata dobivenih u ovom istraživanju s općom populacijom Republike Hrvatske. Kada se promatraju sve tri skupine zajedno – bolesnici s bolnom DPN, bolesnici s bezbolnom DPN i kontrolna skupina, vrijednosti svih 8 dimenzija instrumenta SF-36 niže su u ispitanika iz ovog istraživanja. Imajući na umu da se kontrolna skupina sastojala od osoba koje nisu bolovale od dijabetesa, ali su mogle imati niz drugih kroničnih bolesti, ovakav rezultat je očekivan i prikazali su ga i drugi istraživači[119]. Tri dimenzije u kojima je uočena najveća razlika bile su PF (physical functioning), RP (role physical) i BP (bodily pain). Razlike su vidljive i u dimenzijama GH (general health) i RE (role emotional), iako su nešto manje izražene. Ispitivana skupina bolesnika s dijabetesom i drugim kroničnim bolestima imala je značajno nižu kvalitetu života od opće populacije primarno u dimenzijama koje se odnose na fizičke aspekte funkcioniranja, dok su parametri poput VT (vitality) i MH (mental health) bili minimalno narušeni. Parametar SF (social functioning) bio je umjereno niži u ispitivane skupine. Moguće je donijeti preliminarni zaključak da je kod kroničnih bolesnika najviše pogođen fizički aspekt, potom socijalno funkcioniranje, a psihološki parametri vrlo malo.

Raščlambom rezultata po skupinama ispitanika pokazuje se međutim nešto drugačija slika. Ispitanici s bolnom DPN očekivano imaju konstantno nižu kvalitetu života od svih preostalih promatranih skupina – od dijabetičara s bezbolnom DPN, od kontrolne skupine kao i od uzorka opće populacije. Kontrolna skupina ima kvalitetu života višu od bolesnika s bolnom DPN, ali nižu od opće populacije (s iznimkom parametra GH), što se također uklapa u očekivanja. Ipak, neočekivan je rezultat u ispitanika s bezbolnom DPN. Ova skupina ima konstantno više vrijednosti dimenzija SF-36 (ponovno uz iznimku dimenzije GH) od kontrolne skupine, što je moguće objasniti činjenicom da kontrolnu skupinu nisu činili zdravi i mladi ispitanici nego osobe s nizom kroničnih bolesti za koje su očekivane i opisane niže vrijednosti svih dimenzija ljestvice[120]. Teže je objasniti zašto ovi ispitanici u 4 dimenzije koje se tiču subjektivnih i psihičkih aspekata (VT, SF, RE, MH), imaju više srednje vrijednosti od

opće populacije. Ovakav nalaz opisan je i ranije u literaturi (npr. Schlenk i suradnici[121]), ali bez jasnijeg obrazloženja koji bi bili njegovi uzroci. S obzirom da praktično svi literaturni navodi o utjecaju dijabetičke neuropatije drugog porijekla govore o značajno narušenoj kvaliteti života[122,123], kao i da je taj učinak neovisan o mjernom instrumentu koji se koristi[124], naša hipoteza jest da se radi o nalazu specifičnom za hrvatsku populaciju osoba s DPN. U tom smislu specifična razlika između hrvatske populacije ovih bolesnika i uzoraka bolesnika s kojima su radili drugi autori leži u postojanju sustavne edukacije ovih bolesnika na najmanje tri razine. Prvo, u razgovoru sa specijalistom ili subspecijalistom pacijent dobiva relevantne informacije koje mu olakšavaju nošenje s bolešću te praktične savjete za svakodnevno funkcioniranje. Ovaj faktor nije nevažan jer specijalistička skrb može izostati u drugim zdravstvenim sustavima koji su organizirani na drugačiji način od hrvatskog. U bogatijim zemljama poput SAD-a, odakle i dolazi veliki broj publikacija, specijalistička skrb je skupa i koristi se samo kad je neophodno potrebna. U siromašnijim zemljama specijalista nema dovoljno jer ih sustav ne može producirati u odgovarajućem broju, a postoji i odljev specijalista u bogatije zemlje. U oba slučaja, bolesnici često komuniciraju s medicinskom sestrom ili tehničarem koji nemaju usporedivu razinu edukacije. Hrvatski sustav koji omogućava svakom pacijentu pristup specijalističkoj skrbi očigledno ima prednosti u smislu edukacije pacijenta. Drugo, pacijenti primaju rutinsku petodnevnu edukaciju u Dnevnoj bolnici što smo opisali i u nedavno publiciranom radu na ovu temu[125]. Važnost ovakvog modela edukacije već je spominjana u ovom radu i opravdano je očekivati da ima pozitivni učinak na stavove i kvalitetu života ispitanika. Treće, bolesnici primaju savjete i putem vrlo dobro organiziranih udruga dijabetičara koje su okupljene u Hrvatski savez dijabetičkih udruga[126] i to putem web-stranica, glasnika i tiskanih materijala druge vrste. Na ovaj način oformljena je jedinstvena informacijska infrastruktura koja pacijentima pruža potporu u liječenju i svakodnevnom životu. Naše iskustvo pokazuje da ovaj sustav najviše koriste dvije vrste pacijenata – oni koji se tek upoznaju sa svojom bolešću, dakle mlađe osobe koje nisu obuhvaćene ovim istraživanjem i stariji bolesnici s duljim trajanjem bolesti i većim brojem nuspojava i komorbiditeta. S obzirom da ovo istraživanje okuplja potonju skupinu ispitanika, opaženi učinak može se objasniti boljom edukacijom. Uzorak uočenih razlika – niža kvaliteta života u dimenzijama fizičkog zdravlja (PF, RP, BF, GH), a viša kvaliteta u dimenzijama koje se tiču mentalnih i psiholoških aspekata (VT, SF, RE, MH) objašnjiva je u ovom kontekstu. Objektivni fizički čimbenici kao što su problemi sa sluhom, vidom i hodnom prugom utječu na kvalitetu života tako da smanjuju odgovarajuće dimenzije, što je ujedno i dokaz da rezultat nije posljedica metodološke pogreške u prikupljanju ili obradi podataka. S druge strane,

spomenuti sustav edukacije omogućava bolesnicima da se nose sa svojom bolešću na odgovarajući način što povećava kvalitetu života u drugoj skupini parametara. Kontrolnu skupinu koju su činili bolesnici s različitim kroničnim bolnim stanjima, uglavnom nemaju ovako dobro organizirani sustav potpore pa pokazuju konstantno niže vrijednosti u usporedbi s općom populacijom.

Promatrajući bol u ispitanika koji su sudjelovali u istraživanju, vidljivo je da su žene imale u prosjeku višu razinu boli od muškaraca. S obzirom na mnoge literaturne navode[127,128,129] koji dokumentiraju viši rizik pojave kronične boli u žena, više razine boli u žena u kliničkim ispitivanjima, višu osjetljivost na bol, pojačanu facilitaciju i slabiju inhibiciju boli u žena, ovaj nalaz je očekivan. Razlozi ovog učinka objašnjavaju se stereotipnim spolnim ulogama kroz edukaciju i kasniji život, utjecajem spolnih hormona i drugim mehanizmima, ali rasprava o tome izlazi iz opsega ovog rada. Slično se može utvrditi i za prisutnost depresivnih simptoma koji su prema ljestvici BDI u ovom istraživanju bili jače izraženi u žena. Recentni sistematični pregled literature[130] pokazuje razine i prevalenciju depresivnih simptoma općenito u dijabetičara, kao i po spolu usporedive s onima nađenima u ovom istraživanju. Zanimljivo je, međutim, uočiti da su dijabetičari s bezbolnom PDN imali niže vrijednosti ljestvice LANSS i BDI od dijabetičara s bolnom PDN (što je očekivano), ali i od kontrolne skupine, što je nalaz koji se može objasniti ranije predloženom hipotezom sustavne edukacije dijabetičara. Nadalje, utvrđena je negativna i statistički značajna ($p<0,001$) korelacija između boli i svih 8 dimenzija kvalitete života. Ovo je vrijedilo za sva tri parametra boli koji su promatrani u istraživanju – bol mjerenu ljestvicom LANNS, kao i bol mjerenu vizualnom analognom ljestvicom (VAS – Visual Analogue Scale), trenutno i unatrag mjesec dana. Isti nalazi pronađeni su i za razinu depresije mjerene instrumentom BDI. Uzevši u obzir dvije statistički dokazane činjenice – prvo, da su simptomi boli i depresije jače izraženi u ispitanika s bolnom DPN u usporedbi s ostalim ispitivanim skupinama i drugo, da su bol i depresivni simptomi povezani s nižom kvalitetom života, moguće je zaključiti da su bol i simptomi depresije uzrokom niže kvalitete života u ispitanika s bolnom DPN, ali također i kod bolesnika s kroničnim bolestima općenito. Zaključno, pronađeno je da promatrani uzorak u cjelini ima prosječno nižu kvalitetu života u usporedbi s općom populacijom, što je očekivani nalaz. Također, razine boli i depresivnih simptoma bile su jače izražene u bolesnika s DPN u usporedbi s preostale dvije skupine, kao i u žena u usporedbi s muškarcima. Neočekivano visoka kvaliteta života u određenim dimenzijama SF-36 nađena je u ispitanika s DPN bez bolnih simptoma, što objašnjavamo

boljom edukacijom ovih osoba. Konačno, djelovanjem boli i depresivnih simptoma moguće je objasniti nižu kvalitetu života u ispitanika s bolnom DPN.

Komorbiditet

Pored opisanih parametara koji su bili razlogom provođenja istraživanja, dodatno su analizirani i drugi parametri, primarno u smislu komorbiditeta. Ispitanici s bolnom DPN imali su veći broj različitih komorbiditeta u usporedbi s drugim promatranim skupinama. Prisutnost komorbiditeta utjecala je i na kvalitetu života statistički značajno je snižavajući u 3 od ukupno 8 dimenzija.

5. Zaključak

Populacija uključena u istraživanje bila je u značajnoj mjeri uvjetovana tipom centra u kojem je istraživanje provedeno. Uzimajući ovo u obzir, ispitanici su bili usporedivi po osnovnim demografskim parametrima s ispitanicima u drugim razvijenim zemljama. Po navikama – pušenju, konzumaciji alkohola i bavljenju tjelesnom aktivnosti ispitanici su imali rezultate bolje od očekivanih s obzirom na nacionalne prosjeke i kontrolnu skupinu što se pripisuje pozitivnom učinku edukacije dijabetičara koju provode specijalisti u Klinici, kao i u Dnevnoj bolnici.

Karakteristike osnovne bolesti izravno su ovisile o uključenoj populaciji pa su tako prevladavale starije osobe s dijabetesom 2 i duljim trajanjem bolesti. Većina parametara bolesti zadovoljavajuće je kontrolirana što ponovno pripisujemo dobroj edukaciji bolesnika. Vrijednosti HbA1C kretale su se nešto iznad preporučenih vrijednosti s prosječnom vrijednošću od 7,2 %, a pronađene su i nešto više vrijednosti LDL u populaciji dijabetičara. Smetnje sna i povećana konzumacija lijekova uočene su u skupini s bolnom DPN što je očekivan nalaz. Neočekivano, ovi bolesnici imali su dulju hodnu prugu od drugih skupina što može biti posljedica naučenih (potreba da se nadvlada fizička bol kako bi se postigla preporučena razina fizičke aktivnosti) ili urođenih (usporavanje kretanja kako bi se stabilizirao gornji dio tijela i smanjila mogućnost gubitka ravnoteže) kompenzatornih mehanizama.

Pronađeno je da promatrani uzorak u cjelini ima prosječno nižu kvalitetu života u usporedbi s općom populacijom, što je očekivano. Također, razine boli i depresivnih simptoma bile su jače izražene u bolesnika s bolnom DPN u usporedbi s preostale dvije skupine, kao i u žena u usporedbi s muškarcima. Ovi nalazi poznati su iz literature, a ovdje je potvrđeno njihovo prisustvo u populaciji hrvatskih pacijenata s dijabetesom i drugim kroničnim bolestima. Neočekivano visoka kvaliteta života u određenim dimenzijama SF-36 nađena je u ispitanika s DPN bez bolnih simptoma, što ponovno objašnjavamo boljom edukacijom ovih osoba. Hrvatski sustav zdravstvenog osiguranja omogućuje ovim ispitanicima izravan pristup specijalističkoj skrbi, uključuje ih u edukaciju u Dnevnoj bolnici, a dodatno postoji i dobro organizirani sustav potpore udruga dijabetičara. Osobe s DPN bez bolnih simptoma imaju

bazičnu kvalitetu života višu od dijabetičara s bolnom DPN, a spomenuti sustav edukacije omogućuje im bolje nošenje s bolešću i svakodnevnim funkcioniranjem.

Zaključno, analizom pronađenih rezultata potvrđena je primarna hipoteza istraživanja – bol i depresivni simptomi značajno utječu na kvalitetu života u bolesnika s bolnom dijabetičnom polineuropatijom. Ovi ispitanici imali su statistički značajno nižu kvalitetu života u usporedbi s preostalim promatranim skupinama – dijabetičarima s bezbolnom DPN, kontrolnom skupinom ispitanika s drugim kroničnim bolestima kao i u usporedbi s kvalitetom života opisanom za opću populaciju Republike Hrvatske koja je raspoloživa u literaturi. Nadalje je pokazano da je u skupini dijabetičara s bolnom DPN statistički značajno jače prisutna bol kao i depresivni poremećaji. Pozitivna i statistički visoko značajna korelacija obaju parametara, depresije i boli, sa svih 8 promatranih dimenzija kvalitete života omogućava donošenje zaključka da su upravo bol i depresivni poremećaji uzrokom konstantno niže kvalitete života u ovih bolesnika.

7. Životopis autora i popis objavljenih radova

Rođena je 27. srpnja 1964. u Zagrebu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je 1983. te diplomirala 19. svibnja 1989.

Nakon provedenog pripravničkog staža položila je stručni ispit 27. rujna 1990. u DZ studenata Sveučilišta u Zagrebu. Nakon toga radila je u Zaboku kao liječnik opće medicine u ambulanti opće prakse.

Tijekom 1989./1990. upisala je poslijediplomski studij iz Onkologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Magistrirala je radom "Reakcija djeteta na malignu bolest" pod mentorstvom prof. dr. sc. Vesne Vidović 12. ožujka 1997.

Specijalizaciju iz neurologije za Opću bolnicu Zabok započela je 1996. na Klinici za neurologiju KB „Sestre milosrdnice". Tijekom specijalizacije završila je 1997./1998. poslijediplomski studij iz Kliničke neurologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Specijalistički ispit položila je 5. travnja 2000. te je nakon toga radila u OB Zabok kao neurolog na Odjelu neurologije.

Od 2007. radi kao spec. neurolog u Sveučilišnoj klinici Vuk Vrhovac, Poliklinici za komplikacije dijabetesa, sada KB Merkur – Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac.

Tijekom 2010./2011. upisala je sveučilišni poslijediplomski doktorski studij na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom Domovinskog rata radila je kao liječnica u DZ Županja 1994. te 1995. u DZ Kreševo u Bosni i Hercegovini. Nositeljica je Spomenice Domovinskog rata.

Udana je i majka jednog djeteta.

POPIS OBJAVLJENIH STRUČNIH I / ILI ZNANSTVENIH RADOVA

Magisterij:

1. Reakcija djeteta na malignu bolest (12. 3.1997.) Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, mentor prof. dr. sc. V. Vidović.

CC rad:

2. V. Dermanovic Dobrota; P. Hrabac; R. Smiljanic; S. Dobrota; I. Prkacin; N. Brkljacic; K. Peros; M. Tomic; V. Lukinovic-Skudar; V. Basic Kes. The Impact of Neuropathic Pain and Other Comorbidities on the Quality of Life in Patients With Diabetes. Health Qual Life Outcomes. 2014, 12:171

Radovi u međunarodno indeksiranim publikacijama:

3. Đermanović V, Vidović V. The child and malignant disease. Acta Clin Croat. 1998; 37:185-9.
4. Thaller N, Đermanović V, Čop- Blažić N, Demarin V. Diagnostic and clinical characteristics of cerebellar processes. Acta Clin Croat. 1998; 37:303-6.
5. V. Bašić Kes, V. Đermanović Dobrota, M. Cesarik, L. Zadro Matovina, Z. Madžar, I. Zavoreo, V. Demarin. Peripheral Facial Weakness (Bell's Palsy). Acta Clin Croat 2013; 52: 195-202.
6. I. Prkačin; D. Balenović; V. Ćorić-Martinović; G. Cavrić, V. Đermanović Dobrota, N. Dabo. Hiponatrijemija u Hitnoj službi. Liječ Vjesn (Supl 2) 2014; 136: 114-116.
7. I. Prkacin; D. Balenovic; V. Djermanovic Dobrota; I. Lukac; P. Drazic; I- K. Pranjic. Resistant Hypertension and Chronotherapy. Mater Sociomed 2015; 27(2): 118-121.
8. Prkačin I, Ćorić Martinović V, Đermanović Dobrota V, Legović A, Vrhovec B, Cavrić G, Dražić P. Incidence of hyponatraemia in the emergency unit. Signa Vitae 2015; 10 (Suppl 1): 29-31.
9. Prkačin I, Cavrić G, Vrhovec B, Legović A, Dražić P, Đermanović Dobrota V, Boras I, Vidjak V. Renal denervation in patients with resistant hypertension- single centre report.

Signa Vitae 2015; 10 (Suppl 1): 32-34.

10. I. Prkačin; V. Čorić- Martinović, T. Bulum, G. Cavrić, V. Đermanović Dobrota, V.Vidjak. Circadian rhythm of blood pressure restoration and nephrotic proteinuria allevation in patient with chronic kidney disease after renal sympathetic denervation. Acta Clin Croat 2015; 54 (prihvaćen za objavu – potvrda)
11. K. Peroš, D. Majić Milotić, M. Šunjić Stakor, V. Đermanović Dobrota. Subacute granulomatosus thyroiditis. Diabetol. Croat. 2013; 42 (4) (prihvaćen za objavu – potvrda)

Ostali radovi:

12. I. Prkačin, V. Đermanović Dobrota. Etička načela liječničkog pristupa u obradi bolesnika u Hitnoj službi, XV. Proljetni simpozij medicinske etike HLZ, Zagreb, 02.06.2015., Knjiga izlaganja, 25-27.
13. Đermanović Dobrota V, Dobrota S, Lukinović- Škudar V. Na ultrazvuk, nema druge. Diabetes. 2009; (2): 22-24.
14. V. Đermanović Dobrota. Ultrazvučna dijagnostika aterosklerotskih promjena karotidnih arterija u bolesnika sa šećernom bolešću. Diabetes. 2015; (4): 10.

Priopćenja u CC časopisu:

15. V. Dermanovic Dobrota, I. Prkacin, S. Dobrota, P. Hrabac, V. Lukinovic-Skudar. The incidence of atherosclerotic complications in patients with diabetes mellitus. 20 th Meeting of the ESNCH 2015, Cerebrovasc Dis 39 (suppl 1) 1- 52 (2015): 34. (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)
16. V. Dermanovic Dobrota, I. Prkacin, S. Dobrota, P. Hrabac, V. Lukinovic- Skudar. Cardiovascular risk in patients with systemic lupus erythematosus. 20 th Meeting of the ESNCH 2015, Cerebrovasc Dis 39 (suppl 1) 1- 52 (2015): 35. (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)
17. Tomić M, Vrabec R, Dermanovic Dobrota V, Ljubić S. Imflammation and visceral obesity in the pathogenesis of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Congress SOE, European journal of Ophthalmology 2015; (suppl. 1) EP-RET- 0884 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)

18. V. Dermanovic Dobrota, P.Hrabac, I. Prkacin, S.Dobrota, P.Hrabac, V.Lukinovic- Skudar, D. Skegro. Risk factors for atherosclerotis complications in well- controled diabetes patients: a cohort study, 9 th International Congress on Vascular Dementia- ICVD 2015, BMC, (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni) in print

Priopćenja na međunarodnim skupovima:

19. Čop-Blažić N, Đermanović V, Thaller N, Demarin V. Characteristics of cerebellar pathologic processes. 12. CONFERENCE OF THE SOUTH- EAST EUROPEAN SOCIETY FOR NEUROLOGY AND PSYCHIATRY-12th THESSALONIKI CONFERENCE, 30.09.-03-10.1998. South- East European Society for Neurology and Psychiatry. Thessaloniki, 1998; 21.
20. Čop-Blažić N, Thaller N, Đermanović V, Demarin V. Smoking cessation program as a part of therapeutic treatment in smokers with cerebrovascular disease", 12. CONFERENCE OF THE SOUTH- EAST EUROPEAN SOCIETY FOR NEUROLOGY AND PSYCHIATRY-12th THESSALONIKI CONFERENCE, 30.09.-03-10.1998. South-East European Society for Neurology and Psychiatry. Thessaloniki, 1998; 22.
21. Đermanović V, Thaller N, Huzjan-Lovrenčić A, Blažić-Čop N, Demarin V, Dobrota S. Ultrasonografski i hemodinamski status bolesnika u cerebrovaskularnoj bolesti arterije cerebri posterior (ACP). CONGRESS AND SONONET 2000 - 2nd international seminar in diagnostic and interventional ultrasonography, Dubrovnik, 04.- 07.06.2000., Abstract book, 73(predavanje, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)
22. V. Dermanovic Dobrota, I. Prkacin, S. Dobrota, P. Hrabac, V. Lukinovic- Skudar, V. Basic Kes. The quality of life in patients with diabetic polyneuropathy. 55th Internatonal Neuropsychiatric Congress INPC Pula, 27.-30.05.2015. Abstract book,73. (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni).
23. V. Dermanovic Dobrota, I. Prkacin, S. Dobrota, P. Hrabac, V. Lukinovic- Skudar, V. Basic Kes. The impact of neuropatic pain on the quality of life in patients with diabetic polyneuropathy, 9 th Congress of the EFIC 2015, Pain in Erope IX- Programme book, 200, EFIC5-1112, (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni),

Ostala priopćenja:

24. Thaller N, Demarin V, Blažić- Čop N, Đermanović V. Cerebellar processes. DRUGI HRVATSKI NEUROLOŠKI KONGRES, Zagreb, 14.-17.05.1997.g. Acta Clin Croat. 1997; 36 (Suppl): 75, 185.
25. Thaller N, Demarin V, Blažić-Čop N, Đermanović V. Procesi stražnje lubanjske jame s osvrtom na vaskularne uzroke. PRVI HRVATSKI KONGRES O ATEROSKLEROZI- Brijuni, 30.09.-03.10.1997.g. Liječ. Vjesn. 1997; 119 (Suppl.2): 100.
26. Thaller N, Đermanović V, Huzjan-Lovrenčić A, Blažić-Čop N, Demarin V. Učestalost hiperlipidemije kod ekstrakranijske okluzije arterija karotis interne. DRUGI HRVATSKI KONGRES O ATEROSKLEROZI- Opatija, 21.-24.05.1999.g. Liječ. Vjesn.1999; 1: 81.
27. Čop-Blažić N, Đermanović V, Thaller N, Demarin V. Specifične nefarmakološke mjere u prevenciji i liječenju cerebrovaskularne bolesti. DRUGI HRVATSKI KONGRES O ATEROSKLEROZI- Opatija, 21.-24.05.1999.g.Liječ Vjesn. 1999;1:82.
28. Đermanović V, Thaller N, Čop-Blažić N, Lovrenčić- Huzjan A, Demarin V. Occlusion of internal carotid artery in ischemic cerebrovascular disease. PRVI KONGRES HRVATSKOG DRUŠTVA ZA PREVENCIJU MOŽDANOG UDARA- Zagreb, 21.-24.10.1999.g. Acta ClinCroat.1999; 38(Suppl.1):67.
29. Thaller N, Đermanović V, Čop-Blažić N, Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A. Role of posterior cerebral artery in cerebrovascular disease. PRVI KONGRES HRVATSKOG DRUŠTVA ZA PREVENCIJU MOŽDANOG UDARA- Zagreb, 21.-24.10.1999.g. Acta Clin Croat. 1999; 38 (Suppl.1):68.
30. Čop-Blažić N, Thaller N, Silconi F-I, Đermanović V. The role of physician in the process of patient's acception the disease. PRVI KONGRES HRVATSKOG DRUŠTVA ZA PREVENCIJU MOŽDANOG UDARA- Zagreb, 21.-24.10.1999.g. Acta Clin Croat.1999; 38 (Suppl.1):52.
31. Thaller N, Đermanović- Dobrota V, Čop- Blažić N, Demarin V. Dobrota S. Characteristics of basal ganglia lesion. TREĆI HRVATSKI NEUROLOŠKI KONGRES – Rijeka, 10-13.10.2001.g. Neurol Croat. 2001;50 (Suppl. 4): 14, 144.
32. Đermanović Dobrota V. Cerebrovaskularne promjene u šećernoj bolesti. 9. KONGRES OSOBA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU HRVATSKE, Primošten, 02.-05.04.2009.

Zbornik sažetaka 9. Kongres osoba sa šećernom bolešću Hrvatske 2009; 27 (predavanje)

33. Đermanović Dobrota V. Aterosklerotske promjene karotida u osoba sa šećernom bolešću. 9. KONGRES OSOBA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU HRVATSKE, Primošten, 02.-05.04. 2009.g. Zbornik sažetaka 9. Kongres osoba sa šećernom bolešću Hrvatske 2009;33 (predavanje)
34. V. Đermanović Dobrota, P. Hrabač, R. Smiljanić, S. Dobrota: Is neuropathic pain the real cause of walking distance reduction in diabetic patients?. 4. HRVATSKI KONGRES – DILEME U NEUROLOGIJI, 3. HRVATSKI KONGRES IZ INTENZIVNE NEUROLOGIJE s međunarodnim sudjelovanjem, 30.09.- 05.10.2014. Neurol. Croat. 2014; 63 (Suppl.1): 33. (Workshop- oralna prezentacija)
35. Đermanović Dobrota V. Dijabetes i aterosklerotske promjene karotidnih arterija, 12. KONGRES OSOBA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU HRVATSKE Mali Lošinj, 16.-19.04-2015.g. Zbornik sažetaka 12. Kongres osoba sa šećernom bolešću Hrvatske , 2015; 7-8. (predavanje)
36. I. Prkacin, V. Đermanović Dobrota, L.Kotrunja. The incidence of masked hypertension in patients with systemic lupus erythematosus, 2. Kongres hrv društva za alergologiju i kliničku imunologiju, HLZ, s međunarodnim sudjelovanjem, 21.-23.05.2015, Knjiga sažetaka, 51.
37. Prkačin I., Balenović D., Đermanović Dobrota V., Lukač I., Dražić P., Cavrić G. Hyponatremia in emergency unit, 4 th Congress of nephrology of BIH, 22.- 25.04.2015 Knjiga sažetaka, 8.
38. Prkačin I., Balenović D., Đermanović Dobrota V., Lukač I., Dražić P., Cavrić G. Treatment of resistant hypertension in predialysis chronic kidney disease patients, 4 th Congress of nephrology of BIH, 22.- 25.04.2015, Knjiga sažetaka, 71.

6. Literatura

[1] Ho MT, Eisenberg MS, Litwin PE, Schaeffer SM, Damon SK. Delay between onset of chest pain and seeking medical care: the effect of public education. Ann Emerg Med. 1989; 18 (7): 727-31.

[2] Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. J Clin Neurophysiol. 2000 ; 17(6): 592-603.

[3] Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti. 1. izdanje. Zagreb: MD; 1997.

[4] IASP Taxonomy [web stranica]. IASP Press, Seattle [zadnja izmjena 22. svibnja 2012; pristupljeno 19. ožujka 2015.]. Dostupno na: http://www.iasp-pain.org/Taxonomy

[5] Merskey H, Bogduk N, editors. Classification of chronic pain, 2nd editions. Seattle: IASP; 1994.

[6] Attal N, Bennet D, Treede RD. Neuropathic pain update: from basic mechanisms to clinical management. In: Tracey I, editor. Pain 2012 – refresher courses 14th World Congress on Pain. Seattle: IASP Press; 2012. p. 85–110.

[7] Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stępień A, Krajnik M, Leppert W, Woroń J, Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Janecki M, Adamczyk A, Malec-Milewska M. Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society - Part Two. Neurol Neurochir Pol. 2014; 48 (6): 423-35.

[8] Basbaum A, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell 2009; 139: 267–84.

[9] Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. J Pain. 2006; 7 (4): 281-9.

[10] Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. Pain. 2011; 152 (12): 2836-43.

[11] Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM, Smith BH. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? Pain. 2013; 154 (5): 690-9.

[12] Yawn BP, Wollan PC, Weingarten TN, et al. The prevalence of neuropathic pain: clinical evaluation compared with screening tools in a community population. Pain Med. 2009; 10: 586–93.

[13] Toth C, Lander J, Wiebe S. The prevalence and impact of chronic pain with neuropathic pain symptoms in the general population. Pain Med. 2009; 10: 918–29.

[14] NHS. The Information Centre for health and social care. Attribution dataset GP registered populations 2010–2011, <http://www.ic.nhs.uk/statistics-and-data-collections/population-and-geography/gp-registered-populations/attribution-dataset-gp-registered-populations-2010>; [pristupljeno 19. ožujka 2015.].

[15] Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management. Br Med Bull. 1991; 47: 644–66.

[16] Bennett GJ. Neuropathic pain: an overview. In: Borsook D, editor. Molecular biology of pain. Seattle: IASP Press; 1997. p. 109–13.

[17] Gustorff B, Dorner T, Likar R, et al. Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: a prospective representative survey. Acta Anaesthesiol Scand. 2008; 52: 132–6.

[18] Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, et al. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain. 2008; 137: 681–8.

[19] Smith BH, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. Curr Pain Headache Rep. 2012; 16 (3): 191-8.

[20] Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. Clin J Pain. 2002; 18: 343–9.

[21] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004; 27: 1047–53.

[22] Bowsher D. The lifetime occurrence of Herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia: a retrospective survey in an elderly population. Eur J Pain. 1999; 3: 335–42.

[23] Beyrer C, Abdool Karim Q. The changing epidemiology of HIV in 2013. Curr Opin HIV AIDS. 2013; 8 (4): 306-10.

[24] Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006; 29: 1518–22.

[25] Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin. 2006; 22: 1911–20.

[26] Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, et al. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. Pain. 2011; 152: 2836–43.

[27] Aristotel, Nikomahova etika (preveo T. Ladan), Hrvatska sveučilišna naklada, Zagreb 1992.

[28] Ryff CD. Self Realization and Meaning Making in the Face of Adversity: A Eudaimonic Approach to Human Resilience. J Psychol Afr. 2014; 24 (1): 1-12.

[29] Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. Cancer. 1980; 15; (8): 2220-4.

[30] Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984; 53 (9): 2002-7.

[31] Hutchinson TA, Boyd NF, Feinstein AR, Gonda A, Hollomby D, Rowat B. Scientific problems in clinical scales, as demonstrated in the Karnofsky index of performance status. J Chronic Dis. 1979; 32 (9-10): 661-6.

[32] Gilson BS, Gilson JS, Bergner M, Bobbit RA, Kressel S, Pollard WE, Vesselago M. The sickness impact profile. Development of an outcome measure of health care. Am J Public Health. 1975; 65 (12): 1304-10.

[33] Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. Soc Sci Med A. 1981; 15 (3 Pt 1): 221-9.

[34] Coates A, Dillenbeck CF, McNeil DR, Kaye SB, Sims K, Fox RM, Woods RL, Milton GW, Solomon J, Tattersall MH. On the receiving end--II. Linear analogue self-assessment (LASA) in evaluation of aspects of the quality of life of cancer patients receiving therapy. Eur J Cancer Clin Oncol. 1983; 19 (11): 1633-7.

[35] Calman KC. Quality of life in cancer patients--an hypothesis. J Med Ethics. 1984 ; 10 (3): 124-7.

[36] O'Boyle CA. The Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life (SEIQoL): The Concept of Quality of Life in Clinical Research. Int. J. Mental Health. 1994; 23 (3): 3-23.

[37] Halioua B, Beumont MG, Lunel F. Quality of life in dermatology. Int J Dermatol. 2000 ; 39 (11): 801-6.

[38] Hunt SM, McKenna SP. The QLDS: a scale for the measurement of quality of life in depression. Health Policy. 1992; 22 (3): 307-19.

[39] McKenna SP, Hunt SM, McEwen J. Weighting the seriousness of perceived health problems using Thurstone's method of paired comparisons. Int J Epidemiol. 1981; 10 (1): 93-7.

[40] Gill TM, Feinstein AR. A Critical Appraisal of the Quality of Quality-of-Life Measurements. JAMA. 1994; 272 (8): 619-626.

[41] Hürny C, Bernhard J, Bacchi M, van Wegberg B, Tomamichel M, Spek U, Coates A, Castiglione M, Goldhirsch A, Senn HJ, et al. The Perceived Adjustment to Chronic Illness

Scale (PACIS): a global indicator of coping for operable breast cancer patients in clinical trials. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Support Care Cancer. 1993; 1 (4): 200-8.

[42] Fayers PM, Machin D. Quality of Life - Analysis & Interpretation. Chichester: John Wiley & Sons; 2000.

[43] King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. 1998; 21 (9): 1414-31.

[44] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004; 27 (5): 1047-53.

[45] van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010; 17 (Suppl 1): S3-8.

[46] Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, LaPorte RE, Kuller LH. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. Diabetes. 1990; 39 (9): 1116-24.

[47] Eaton WW. Epidemiologic evidence on the comorbidity of depression and diabetes. J Psychosom Res. 2002; 53 (4): 903-6.

[48] Filipcić I, Margetić B, Simunović I, Jakovljević M. Depression treatment and its impact upon the quality of life in patients with diabetes type 2 - the Croatian study. Psychiatr Danub. 2010; 22 (2): 231-5.

[49] de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. Psychosom Med. 2001; 63 (4): 619-30.

[50] Clements RS Jr. Diabetic neuropathy--new concepts of its etiology. Diabetes.1979; 28 (6): 604-11.

[51] Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. Diabetes Res Clin Pract. 2000; 47 (2): 123-8.

[52] Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006; 29 (7): 1518-22.

[53] Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 2005; 118 (3): 289–305.

[54] 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 (3): 237–51

[55] Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lanteri-Minet M. Chronic neuropathic pain: diagnosis, evaluation and treatment in outpatients service. Guidelines for clinical practice of the French Society of the Study and Treatment of Pain. Douleur Analg 2010; 23: 51–66.

[56] Moulin DE, Clark AJ, Girlon J, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. Pain Res Manage 2007; 12: 13–21.

[57] National Pain Strategy for all Australian; Australian and New Zealand College of Anaesthetists, Faculty of Pain Medicine, Australian Pain Society, and Chronic Pain Australia in collaboration with inaugural supporters, the MBF Foundation and the University of Sydney Pain Management Research Institute; National Pain Summit March 2010.

[58] Basić-Kes V, Zavoreo I, Rotim K, Bornstein N, Rundek T, Demarin V. Recommendations for diabetic polyneuropathy treatment. Acta Clin Croat. 2011; 50 (2): 289-302.

[59] Chetty S, Baalbergen E, Bhigjee AI, Kamerman P, Ouma J, Raath R, et al. Clinical practice guidelines for management of neuropathic pain: expert panel recommendations for South Africa. S Afr Med J 2012; 102 (5): 312–25.

[60] Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 1999; 15 (3): 205-18.

[61] Benbow SJ, Wallymahmed ME, MacFarlane IA. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. QJM. 1998; 91 (11): 733-7.

[62] Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2006; 166 (16): 1768-74.

[63] Vinik A, Emir B, Cheung R, Whalen E. Relationship between pain relief and improvements in patient function/quality of life in patients with painful diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia treated with pregabalin. Clin Ther. 2013; 35 (5): 612-23.

[64] 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 (1): 229-39.

[65] Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, Karnes JL, Melton LJ 3rd, O'Brien PC, Litchy WJ, Windebank AJ, Smith BE, Low PA, et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design,

criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. Neurology. 1991; 41 (6): 799-807.

[66] Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. Diabet Med. 1999 ; 16 (2): 93-112.

[67] Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2001; 24 (6): 1069-78.

[68] Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. J Diabetes Complications. 2005; 19 (2): 113-22.

[69] Polonsky WH. Emotional and quality-of-life aspects of diabetes management. Curr Diab Rep. 2002; 2 (2): 153-9.

[70] Rubin RR, Peyrot M, Saudek CD. Effect of diabetes education on self-care, metabolic control, and emotional well-being. Diabetes Care. 1989; 12 (10): 673-9.

[71] Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, Fallucca S, Alessi E, Fallucca F, Pugliese G; Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). Arch Intern Med. 2010; 170 (20): 1794-803.

[72] Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, Lapolla A, Musacchio N, Leotta S, Vitali L, Bulotta A, Nicoziani P, Coronel G; QuoLITy Study Group. Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009; 19 (1): 45-53.

[73] Ware JE, Sherbourne, CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. Medical Care 1992; 30, 473-83.

[74] Bennett MI. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain. 2001; 92 (1–2): 147–157

[75] Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Agar M, Currow D. Can the LANSS scale be used to classify pain in chronic cancer pain trials? Support Care Cancer. 2013; 21 (12): 3387-91.

[76] Beck AT. Depression: Causes and Treatment. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1972.

[77] Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. J Pers Assess. 1996; 67 (3): 588-97.

[78] Juresa V, Ivanković D, Vuletić G, Babić-Banaszak A, Srcek I, Mastilica M, Budak A. The Croatian Health Survey--SF-36: I. General quality of life assessment. Coll Antropol. 2000; 24 (1): 69-78.

[79] Stearns S. Some Emotional Aspects of the Treatment of Diabetes Mellitus and the Role of the Physician. N Engl J Med 1953; 249: 471-476.

[80] Constitution of the World Health Organization. In Handbook of Basic Documents, World Health Organization, 5th edn. Geneva: Palais des Nations, 1952; 3-20.

[81] Elkinton JR. Medicine and the quality of life. Ann Int Med. 1966; 64 (3): 711-714.

[82] Klarman HE, Francis JO, Rosenthal GD. Cost Effectiveness Analysis Applied to the Treatment of Chronic Renal Disease. Medical Care. 1968; 6 (1): 48-54.

[83] Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease. A prospective study of 200 patients. N Engl J Med. 1969; 280 (8): 397-404.

[84] Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. Psychometrika. 1951; 16 (3): 297–334.

[85] Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions: results from the Medical Outcomes Study. JAMA 1989; 262: 907-913.

[86] Tucker G, Adams R, Wilson D. Observed agreement problems between sub-scales and summary components of the SF-36 version 2 - an alternative scoring method can correct the problem. PLoS One. 2013; 8 (4): 234-44.

[87] Bergmann N, Ballegaard S, Holmager P, Bech P, Hjalmarson A, Gyntelberg F, Faber J. Diabetes and ischemic heart disease: double jeopardy with regard to depressive mood and reduced quality of life. Endocr Connect. 2014; 3 (4): 156-60.

[88] Marrero D, Pan Q, Barrett-Connor E, de Groot M, Zhang P, Percy C, Florez H, Ackermann R, Montez M, Rubin RR; DPPOS Research Group. Impact of diagnosis of diabetes on health-related quality of life among high risk individuals: the Diabetes Prevention Program outcomes study. Qual Life Res. 2014; 23 (1): 75-88.

[89] Väätäinen S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Saramies J, Uusitalo H, Tuomilehto J, Martikainen J. Quality of life along the diabetes continuum: a cross-sectional view of health-related quality of life and general health status in middle-aged and older Finns. Qual Life Res. 2014; 23 (7): 1935-44.

[90] Jacobson AM, de Groot M, Samson JA. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. Diabetes Care. 1994; 17 (4): 267-74.

[91] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Influence of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 1996; 19: 195-203.

[92] Boyer JG, Earp JL. The development of an instrument for assessing the quality of life of people with diabetes. Med Care 1997; 35: 440-453.

[93] Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, et al. Assessment of diabetes-related distress. Diabetes Care 1995; 18: 754-760.

[94] Lewis KS, Bradley C, Knight G, Boulton AJM, Ward D. A measure of treatment satisfaction designed specifically for people with insulin-dependent diabetes. Diabet Med 1988; 5: 235-242.

[95] Syngle A, Verma I, Krishan P, Garg N, Syngle V. Minocycline improves peripheral and autonomic neuropathy in type 2 diabetes: MIND study. Neurol Sci. 2014; 35 (7): 1067-73.

[96] Liberman O, Peleg R, Shvartzman P. Chronic pain in type 2 diabetic patients: a cross-sectional study in primary care setting. Eur J Gen Pract. 2014; 20 (4): 260-7.

[97] Marrero DG, Ma Y, de Groot M, Horton ES, Price DW, Barrett-Connor E, Carnethon MR, Knowler WC; Diabetes Prevention Program Research Group. Depressive symptoms, antidepressant medication use, and new onset of diabetes in participants of thediabetes prevention program and the diabetes prevention program outcomes study. Psychosom Med. 2015; 77 (3): 303-10.

[98] Poljičanin T, Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. Medix. 2009; 80-81: 82-88.

[99] Raval A, Dhanaraj E, Bhansali A, Grover S, Tiwari P. Prevalence & determinants of depression in type 2 diabetes patients in a tertiary care centre. Indian J Med Res. 2010; 132: 195-200.

[100] Lerman I, Lozano L, Villa AR, Hernández-Jiménez S, Weinger K, Caballero AE, Salinas CA, Velasco ML, Gómez-Pérez FJ, Rull JA. Psychosocial factors associated with poor diabetes self-care management in a specialized center in Mexico City. Biomed Pharmacother. 2004; 58 (10): 566-70.

[101] Mikaliūkštienė A, Žagminas K, Juozulynas A, Narkauskaitė L, Sąlyga J, Jankauskienė K, Stukas R, Šurkienė G. Prevalence and determinants of anxiety and depression symptoms in patients with type 2 diabetes in Lithuania. Med Sci Monit. 2014; 20: 182-90.

[102] Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, Thompson TJ. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. Diabetes Care. 2001; 24 (11): 1936-40.

[103] Brandle M, Zhou H, Smith BR, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, Brown MB, Herman WH. The direct medical cost of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2003; 26 (8): 2300-4.

[104] Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002; 25 (9): 1551-6.

[105] Djoussé L, Biggs ML, Mukamal KJ, Siscovick DS. Alcohol consumption and type 2 diabetes among older adults: the Cardiovascular Health Study. Obesity (Silver Spring). 2007; 15 (7): 1758-65.

[106] Rehm J, Rehn N, Room R, Monteiro M, Gmel G, Jernigan D, Frick U. The global distribution of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking. Eur Addict Res. 2003; 9 (4): 147-56.

[107] Goel RK, Budak J. Smoking patterns in Croatia and comparisons with European nations. Cent Eur J Public Health. 2007; 15 (3): 110-5.

[108] Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA. 2001; 286 (10): 1218-27.

[109] Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, Franciosi M, De Berardis G, Nicolucci A, Kaplan SH. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. Ann Intern Med. 2009; 151 (12): 854-60.

[110] Okosun IS, Chandra KM, Choi S, Christman J, Dever GE, Prewitt TE. Hypertension and type 2 diabetes comorbidity in adults in the United States: risk of overall and regional adiposity. Obes Res. 2001; 9 (1): 1-9.

[111] Struijs JN, Baan CA, Schellevis FG, Westert GP, van den Bos GA. Comorbidity in patients with diabetes mellitus: impact on medical health care utilization. BMC Health Serv Res. 2006 ; 6: 84-88.

[112] AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association Of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines For Clinical Practice For The Management Of Diabetes Mellitus. End Pract. 2007; 13 (S1): 1-69.

[113] Menz HB, Lord SR, St George R, Fitzpatrick RC. Walking stability and sensorimotor function in older people with diabetic peripheral neuropathy. Arch Phys Med Rehabil. 2004; 85 (2): 245-52.

[114] Dolan NC, Liu K, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Chan C, Schneider JR, Mandapat AL, Martin G, McDermott MM. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. Diabetes Care. 2002; 25 (1): 113-20.

[115] Dingwell JB, Cusumano JP, Sternad D, Cavanagh PR. Slower speeds in patients with diabetic neuropathy lead to improved local dynamic stability of continuous overground walking. J Biomech. 2000; 33 (10): 1269-77.

[116] Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. J Pain Symptom Manage. 2005; 30 (4): 374-85.

[117] Zelman DC, Brandenburg NA, Gore M. Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. Clin J Pain. 2006; 22 (8): 681-5.

[118] Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. BMJ. 2007; 335 (7610):87.

[119] Aaronson NK, Muller M, Cohen PD, Essink-Bot ML, Fekkes M, Sanderman R, Sprangers MA, te Velde A, Verrips E. Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease populations. J Clin Epidemiol. 1998; 51 (11): 1055-68.

[120] Buchwald D, Pearlman T, Umali J, Schmaling K, Katon W. Functional status in patients with chronic fatigue syndrome, other fatiguing illnesses, and healthy individuals. Am J Med. 1996; 101 (4): 364-70.

[121] Schlenk EA, Erlen JA, Dunbar-Jacob J, McDowell J, Engberg S, Sereika SM, Rohay JM, Bernier MJ. Health-related quality of life in chronic disorders: a comparison across studies using the MOS SF-36. Qual Life Res. 1998; 7 (1): 57-65.

[122] Aslam A, Singh J, Rajbhandari S. The impact of painful diabetic neuropathy on quality of life: An observational study. Diabetes & Primary Care. 2014; 16: 212–9.

[123] Zelman DC, Gore M, Dukes E, Tai KS, Brandenburg N. Validation of a modified version of the Brief Pain Inventory for painful diabetic peripheral neuropathy. JVasc Nurs. 2005; 23 (3): 97-104.

[124] Quattrini C, Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. Diabetes Metab Res Rev. 2003; 19 (Suppl 1): S2-8.

[125] Dermanovic Dobrota V, Hrabac P, Skegro D, Smiljanic R, Dobrota S, Prkacin I, Brkljacic N, Peros K, Tomic M, Lukinovic-Skudar V, Basic Kes V. The impact of neuropathic pain and other comorbidities on the quality of life in patients with diabetes. Health Qual Life Outcomes. 2014;12:171.

[126] Hrvatski savez dijabetičkih udruga [web stranica]. HSDU, Zagreb [pristupljeno 19. ožujka 2015.]. Dostupno na: http://www.diabetes.hr

[127] Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception - part 1: are there really differences between women and men? Pain. 2012; 153 (3): 602-18.

[128] Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? Pain. 2012; 153 (3): 619-35.

[129] Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. Br J Anaesth. 2013; 111 (1): 52-8.

[130] Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. J Affect Disord. 2012; 142 (Suppl 1): S8-21.