



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Јелена Б. Милошевић

**УТИЦАЈ КВАЛИТЕТА МЕТАБОЛИЧКЕ  
КОНТРОЛЕ НА ИСХОД ЛЕЧЕЊА  
ФИЗИКАЛНИМ ПРОЦЕДУРАМА  
БОЛЕСНИКА СА ГОНАРТРОЗОМ И  
ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ ТИП 2**

докторска дисертација

Крагујевац, 2022.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU  
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Jelena B. Milošević

**UTICAJ KVALITETA METABOLIČKE  
KONTROLE NA ISHOD LEČENJA  
FIZIKALNIM PROCEDURAMA BOLESNIKA  
SA GONARTROZOM I DIJABETES  
MELITUSOM TIP 2**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2022.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Jelena B. Milosevic

***THE INFLUENCE OF THE QUALITY OF  
METABOLIC CONTROL ON THE OUTCOME  
OF TREATMENT WITH PHYSICAL  
PROCEDURES OF PATIENTS WITH  
GONARTHROSIS AND TYPE 2 DIABETES  
MELITUS***

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2022

## ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b>Аутор</b>
Име и презиме: Јелена Б. Милошевић
Датум и место рођења: 01.09.1987. Крагујевац
Садашње запослење: Универзитетски клинички центар Крагујевац, Клиника за ортопедију и трауматологију; Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, Катедра за физикалну медицину и рехабилитацију
<b>Докторска дисертација</b>
Наслов: „Утицај квалитета метаболичке контроле на исход лечења физикалним процедурама болесника са гонартрозом и дијабетес мелитусом тип 2”
Број страница: 107
Број слика: 12
Број табела: 31
Број графикана: 23
Број библиографских података: 106
Установа и место где је рад израђен: Универзитетски клинички центар Крагујевац
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: проф. др Александра Јуришић-Шкевин, ванредни професор за научну област Физикална медицина и рехабилитација, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
<b>Оцена и одбрана</b>
Датум пријаве теме:
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-97/33 од 07.02.2018.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:  1. проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник; 2. проф. др Милан Петронијевић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан; 3. доц. др Тања Зечевић-Луковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физикална медицина и рехабилитација, члан;
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: 1. 2. 3.
Датум одбране дисертације:

**IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE (latinica)**

<b>Autor</b>
Ime i prezime: Jelena B. Miošević
Datum i mesto rođenja: 01.09.1987. godine u Kragujevcu
Sadašnje zaposlenje: Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Klinika za ortopediju i truamatologiju; Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Katedra za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
<b>Doktorska disertacija</b>
Naslov: Uticaj kvaliteta metaboličke kontrole na ishod lečenja fizikalnim procedurama bolesnika sa gonartrozom i dijabetes melitusom tip 2
Broj stranica: 107
Broj slika: 12
Broj tabela: 31
Broj grafikona: 23
Broj bibliografski podataka: 106
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Univerzitetski klinički centar Kragujevac
Naučna oblast (UDK): Medicina
<b>Mentor:</b> prof. dr Aleksandra Jurišić-Škevin, vanredni profesor za naučnu oblast Fizikalna medicina i rehabilitacija, Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
<b>Ocena i odbrana</b>
Datum prijave teme:
Broj odluke I datum prihvatanja teme doktorske disertacije: IV-03-97/33 од 07.02.2018.
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenost uslova kandidata:  1. Prof. dr Aleksandar Đukić, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Interna medicina, predsednik; 2. Prof. dr Milan Petronijević, redovni profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta u Beogradu za užu naučnu oblast Interna medicin, član; 3. Doc. dr Tanja Zečević-Luković, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Fizikalna medicina i rehabilitacija, član;
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacija: 1. 2. 3
Datum odbrane disertacije

**IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE NA ENGLSKOM JEZIKU**

<b>Author</b>
Name and surname: Jelena B. Milosevic
Date and place of birth: 01.09.1987. Kragujevac
Current employment: University Clinical Center Kragujevac, Clinic for Orthopedics and Traumatology; University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Physical Medicine and Rehabilitation
<b>Doctoral Dissertation</b>
Title: The influence of the quality of metabolic control on the outcome of treatment with physical procedures of patients with gonarthrosis and type 2 diabetes melitus
No. of pages: 107
No. of images: 12
No. of table: 31
No. of graph: 23
No. of bibliographic data: 106
Institution and place of work: University clinical center Kragujevac
Scientific area (UDK): Medicine
<b>Mentor:</b> prof. Dr. Aleksandra Jurišić-Škevin, associate professor for the scientific field of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
<b>Grade and Dissertation Defense</b>
Topic Application Date:
Decision number and date of acceptance of the doctoral: IV-03-97/33 from the 07.02.2018
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: 1. prof. dr. Aleksandar Đukić, full professor of the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac for the narrow scientific field of Internal Medicine, president; 2. prof. dr. Milan Petronijević, full professor of the Medical Faculty of the Military Medical Academy of the University of Defense in Belgrade for the narrow scientific field of Internal Medicine, member; 3. Asst. dr. Tanja Zečević-Luković, assistant professor of the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac for the narrow scientific field of Physical Medicine and Rehabilitation, member;
Commission for evaluation and defense of doctoral: 1. 2. 3
Date of Dissertation Defense:

## **ЗАХВАЛНИЦА**

*Првенствено хвала професорки др Александри Јуришић-Шкевин, на менторству, бескрајном оптимизму, упорности, истрајности.*

*Захваљујем се свом куму Александру Илићу и мојим колегама, Микробиолошке лабораторије Факултета Медицинских наука на омогућеном експерименталном раду. Хвала на дивној сарадњи и разумевању и лепим заједничким тренуцима.*

*Хвала проф. др Драгану Миловановићу на сугестијама, подршци и несебичној стручној помоћи.*

*Хвала доц. Емилији Станковић на несебичној стручној помоћи, упорности и истрајности, хвала на огромној помоћи.*

*Посебну захвалност дугујем мојим родитељима и брату који су ми највећа подршка током целог мог живота. Хвала што сте ме увек гурали напред и били ветар у леђа.*

*Највећу захвалност дугујем свом супругу, на гласу разума бескрајној подршци, рзумевању и стрпљењу*

*Докторску дисертацију посвећујем свом сину Петру*

*Јелена*

## САЖЕТАК

**УВОД:** Гонартроза и *DM* тип 2 су две болести које све чешће коегзистирају, што због велике преваленције, што због бројних заједничких фактора ризика. Примена физикалне терапије заузима значајно место у лечењу како пацијената са гонартрозом, тако и пацијената са *DM* тип 2. Магнетотерапија и кинезитерапија су агенси који се најчешће користе за лечење пацијената са гонартрозом.

**ЦИЉ:** Основни циљ овог рада био је да се испита утицај *DM* тип 2 на исход лечења физикалном терапијом пацијената са гонартрозом.

**МЕТОДЕ:** Експериментална студија којом је обухваћено 66 пацијената, подељени у две групе у односу на присуство *DM* тип 2. Експерименталну групу су чинили пацијенти са гонартрозом и *DM* тип 2, а контролну групу пацијенти са гонартрозом. Током анализе података експериментална група је подељена на пацијенте са гонартрозом и регулисаним *DM* тип 2 и групу са гонартрозом и нерегулисаним *DM* тип 2. Варијабле праћене у истраживању су биохемијски параметри, цитокини (*TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-17*, *IL-10*, *INF- $\gamma$* , *IL-12*, *IL-23*, *TGF- $\beta$* , *IL-33*, *Gal-3*)), *WOMAC* упитник, *Mc-Gill* упитник, *VAS* скала, *EQ5D* упитник, *Lequesne* индекс, тест монофиламента, *MNSI*, *NSS*, *NDS*, *MMT*, мерење обима покрета у зглобу.

**РЕЗУЛТАТИ:** Резултати показују да физикална терапија има позитиван ефекат код пацијената са гонартрозом и *DM* тип 2, као и код пацијента са гонартрозом, мерено кроз скор *WOMAC* индекса. *DM* тип 2 има негативан ефекат на физикалну терапију код пацијената са гонартрозом.

**ЗАКЉУЧАК:** На основу добијених резултата можемо закључити да лоша гликорегулација може имати негативан утицај на исход лечења физикалном терапијом пацијента са гонартрозом.

**КЉУЧНЕ РЕЧИ:** Гонартроза, дијабетес мелитус, *WOMAC* упитник, физикална терапија, магнетотерапија, кинезитерапија, цитокини, полинеуропатија



## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Gonarthrosis and *DM* type 2 are two diseases that coexist more and more often, due to their high prevalence and due to numerous common risk factors. The application of physical therapy occupies an important place in the treatment of both patients with gonarthrosis and patients with *DM* type 2. Magnetotherapy and kinesitherapy are the agents most often used to treat patients with gonarthrosis.

**AIM:** The main goal of this work was to examine the impact of *DM* type 2 on the outcome of physical therapy treatment of patients with gonarthrosis.

**METHODS:** An experimental study that included 66 patients, divided into two groups in relation to the presence of *DM* type 2. The experimental group consisted of patients with gonarthrosis and *DM* type 2, and the control group consisted of patients with gonarthrosis. During data analysis, the experimental group was divided into patients with gonarthrosis and regulated *DM* type 2 and a group with gonarthrosis and unregulated *DM* type 2. The variables monitored in the study were biochemical parameters, cytokines (*TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-17*, *IL-10*, *INF- $\gamma$* , *IL-12*, *IL-23*, *TGF- $\beta$* , *IL-33*, *Gal-3*)), *WOMAC* questionnaire, *Mc-Gill* questionnaire, *VAS* scale, *EQ5D* questionnaire, *Lequesne* index, monofilament test, *MNSI*, *NSS*, *NDS*, *MMT*, wrist range of motion measurement.

**THE RESULTS:** The results show that physical therapy has a positive effect in patients with gonarthrosis and *DM* type 2, as well as in patients with gonarthrosis, as measured by the *WOMAC* index score. *DM* type 2 has a negative effect on physical therapy in patients with gonarthrosis.

**CONCLUSION:** Based on the obtained results, we can conclude that poor glycoregulation can have a negative impact on the outcome of physical therapy treatment of a patient with gonarthrosis.

**KEY WORDS:** Gonarthrosis, diabetes mellitus, *WOMAC* questionnaire, physical therapy, magnetotherapy, kinesitherapy, cytokines, quality of life, polyneuropathy

Скраћеница	Појашњење
ACR	(енг. <i>American College of Rheumatology</i> )
ADA	(енг. <i>American Diabetes Association</i> )
AST	Аспартат аминотрансфераза (енг. <i>Aspartate aminotransferase</i> )
ALT	Аланин аминотрансфераза (енг. <i>Alanine Aminotransferase</i> )
BMI	Индекс телесне масе (енг. <i>Body mass index</i> )
CRP	Ц- реактивни протеин (енг. <i>C reactiv protein</i> )
DM	Дијабетес мелитус (енг. <i>Diabetes mellitus</i> )
EULAR	(енг. <i>The European Alliance of Associations for Rheumatology</i> )
EMF	Електромагнетно поље (енг. <i>Electromagnetic field</i> )
EQ5D	(енг. <i>European Quality of Life – EuroQol</i> )
ELISA	(енг. <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> )
Gal-3	Галектин 3 (енг. <i>Galectin 3</i> )
HbA1c	Гликозилирани хемоглобин А1с (енг. <i>Glycosylated hemoglobin</i> )
HDL	Липопротеин високе густине (енг. <i>High-density lipoproteins</i> )
IL	Интерлеукин (енг. <i>Interleukin</i> )
IL- 1 $\beta$	Интерлеукин 1 $\beta$ (енг. <i>Interleukin 1<math>\beta</math></i> )
IL- 2	Интерлеукин 2 (енг. <i>Interleukin 2</i> )
IL- 4	Интерлеукин 4 (енг. <i>Interleukin 4</i> )
IL- 6	Интерлеукин 6 (енг. <i>Interleukin 6</i> )
IL- 8	Интерлеукин 8 (енг. <i>Interleukin 8</i> )
IL- 10	Интерлеукин 10 (енг. <i>Interleukin 10</i> )
IL- 11	Интерлеукин 11 (енг. <i>Interleukin 11</i> )
IL- 12	Интерлеукин 12 (енг. <i>Interleukin 12</i> )
IL- 13	Интерлеукин 13 (енг. <i>Interleukin 13</i> )
IL- 17	Интерлеукин 17 (енг. <i>Interleukin 17</i> )
IL- 23	Интерлеукин 23 (енг. <i>Interleukin 23</i> )
IFN- $\gamma$	Интерферон гама (енг. <i>Interferon-gama</i> )
KL	(енг. <i>Kellgren Lawrence classification</i> )
LDL	Липопротеин ниске густине (енг. <i>Low-density lipoprotein</i> )
LCL	Бочни колатерални лигамент (лат. <i>Lateral collateral ligament</i> )
McGill	(енг. <i>McGill Pain Questionnaire (MPQ)</i> )
MNSI	(енг. <i>Michigan neuropathy screening instrument</i> )
MMP	Металопротеиназе матрикса (енг. <i>Matrix Metalloproteinase</i> )
MMT	Мануелни мишићни тест (енг. <i>Manual Muscle Testing</i> )
MLC	Унутрашњи колатерални лигамент (лат. <i>Medial collateral ligament</i> )
MR	Магнетна резонанца (енг. <i>Magnetic resonance</i> )
NSS	(енг. <i>Neuropathy symptom score</i> )
NDS	(енг. <i>Neuropathy disability score</i> )
NK	Природне ћелије убице (енг. <i>Natural Killer Cells</i> )
OGTT	Тест оптерећења глукозом (енг. <i>Oral Glucose Tolerance Test</i> )
OA	Остеоартроза (енг. <i>Osteoarthritis</i> )

<i>PEMF</i>	Импулсним електромагнетним пољем (енг. <i>Pulsed electromagnetic field</i> )
<i>RIVM</i>	(енг. <i>Dutch Institute for Public Health</i> )
<i>RTG</i>	Радиографија (енг. <i>Radiography</i> )
<i>SD</i>	Стандардна девијација (енг. <i>Standard deviation</i> )
<i>TENS</i>	(енг. <i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i> )
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	Фактор некрозе тумора (енг. <i>Tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i> )
<i>Th ћелије</i>	Th ћелије помоћнице (енг. <i>T helper cells</i> )
<i>TGF-<math>\beta</math></i>	Трансформишући фактор раста бета (енг. <i>Transforming growth factor <math>\beta</math></i> )
<i>VAS</i>	Визелно аналогна скала (енг. <i>Visual Analogue Scale</i> )
<i>WHO</i>	Светска здравствена организација (енг. <i>World Health Organization</i> )
<i>WOMAC</i>	(енг. <i>Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index</i> )

## САДРЖАЈ

1	УВОД.....	1
1.1	АНАТОМИЈА ЗГЛОБА КОЛЕНА.....	2
1.2	БИОМЕХАНИКА ЗГЛОБА КОЛЕНА.....	8
1.3	ГОНАРТРОЗА.....	8
1.3.1	Епидемиологија гонартрозе.....	9
1.3.2	Фактори ризика за настанак гонартрозе.....	9
1.3.3	Патогенеза гонартрозе.....	11
1.3.4	Клиничка слика гонартрозе.....	11
1.3.5	Дијагноза гонартрозе.....	12
1.3.6	Терапија гонартрозе.....	14
1.4	ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС.....	19
1.4.1	Фактори ризика за настанак ДМ тип 2.....	20
1.4.2	Компликације дијабетес мелитуса.....	20
1.5	ПОВЕЗАНОСТ ГОНАРТРОЗЕ И ДМ ТИП 2.....	21
1.6	ЦИТОКИНИ.....	24
1.6.1	Фактор некрозе тумора алфа.....	24
1.6.2	Интерлеукин 6.....	24
1.6.3	Интерлеукин 17.....	25
1.6.4	Интерлеукин 10.....	25
1.7	ПОВЕЗАНОСТ ИНТЕРЛЕУКИНА, ГОНАРТРОЗЕ И ДМ ТИП 2.....	26
2	ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА.....	28
3	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	30
3.1	ПОПУЛАЦИЈА ИСПИТАНИКА УКЉУЧЕНИХ У ИСТРАЖИВАЊЕ.....	31
3.2	ОПШТИ ПРОТОКОЛ ИСТРАЖИВАЊА.....	32
3.3	ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СУ МЕРЕНЕ.....	33
3.4	СТАТИСТИЧКА ОБРАДА И ПРЕЗЕНТАЦИЈА РЕЗУЛТАТА.....	37
4	РЕЗУЛТАТИ.....	38
4.1	ОПШТЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ УЗОРКА.....	39
4.2	ОПШТЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА ПО ГРУПАМА.....	44
4.3	ИСХОД ПРИМЕЊЕ ФИЗИКАЛНЕ ТЕРАПИЈЕ.....	49
4.3.1	WOMAS упитник.....	49
4.4	ПРОЦЕНА БОЛА И КВАЛИТЕТ ЖИВОТА ПАЦИЈЕНАТА.....	50
4.4.1	Mc-Gill упитник.....	50
4.4.2	VAS скала.....	50
4.4.3	EuroQoL упитник.....	51
4.4.4	Lequesne индекс.....	51
4.5	ДИЈАБЕТЕСНА ПОЛИНЕУРОПАТИЈА.....	52
4.5.1	Тест монофиламента.....	52
4.5.2	Michigan neuropathy screening instrument.....	53

4.5.3	Neuropathy symptom score.....	56
4.5.4	Neuropathy disability score.....	56
4.6	ИСХОД ФИЗИКАЛНЕ ТЕРАПИЈЕ ПО ГРУПАМА ПАЦИЈЕНАТА .....	56
4.6.1	WOMAC упитник .....	56
4.7	СКАЛЕ ПРОЦЕНЕ БОЛА И КВАЛИТЕТА ЖИВОТА ПО ГРУПАМА ПАЦИЈЕНАТА .....	59
4.7.1	Mc-Gill упитник пре и након физикалне терапије.....	59
4.7.2	VAS скала пре и након физикалне терапије .....	61
4.7.3	EuroQoI упитник пре и након физикалне терапије .....	63
4.7.4	Lequesne индекс пре и након физикалне терапије.....	65
4.8	ПАЦИЈЕНТИ СА КОНТРОЛИСАНИМ И НЕКОНТРОЛИСАНИМ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ.....	68
4.8.1	Дијабетесна полинеуропатија.....	68
4.8.2	WOMAC, VAS, EQ-5D код пацијента са полинеуропатијом пре и након терапије.....	74
4.8.3	Однос WOMAC, VAS, EQ-5D упитника по групама .....	75
4.9	ТЕСТОВИ ФУНКЦИОНАЛНЕ ПРОЦЕНЕ .....	76
4.9.1	Активна флексија подколенице са опруженом натколеницом .....	76
4.9.2	Активна екстензија подколенице са опруженом натколеницом.....	76
4.9.3	Обим колена.....	77
5	ДИСКУСИЈА.....	79
5.1	ДМ ТИП 2 УТИЧЕ НА ИСХОД ФИЗИКАЛНОГ ЛЕЧЕЊА ПАЦИЈЕНАТА СА ГОНАРТРОЗОМ.....	80
5.2	БОЉИ КВАЛИТЕТ ЖИВОТА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ГОНАРТРОЗОМ, НЕГО КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ГОНАРТРОЗОМ И ДМ ТИП 2 .....	83
5.3	ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСА ТИП 2 УТИЧЕ НА КОНЦЕНТРАЦИЈУ ЦИТОКИНА КОД БОЛЕСНИКА СА ГОНАРТРОЗОМ.....	85
5.4	ЛОШЕ РЕУЛИСАНИ ДМ ТИП 2 УТИЧЕ НА БОЛ, КВАЛИТЕТ ЖИВОТА И ФУНКЦИОНАЛНОСТ.....	89
5.5	ЛИПОРЕГУЛАЦИЈА НЕ УТИЧЕ НА ИСХОДЕ ЛЕЧЕЊА ФИЗИКАЛНОМ ТЕРАПИЈОМ И КОНЦЕНТРАЦИЈУ ЦИТОКИНА КОД БОЛЕСНИКА СА ГОНАРТРОЗОМ.....	89
5.6	НЕРЕГУЛИСАНИ ДМ И ПОЛИНЕУРОПАТИЈА ИМАЈУ ЛОШИЈИ ОДГОВОР НА ТЕРАПИЈУ ОД РЕГУЛИСАНОГ ДМ И ПОЛИНЕУРОПАТИЈЕ .....	91
6	ЗАКЉУЧЦИ .....	92
7	ЛИТЕРАТУРА.....	94

# ***1 УВОД***

Остеоартроза (енг. *Osteoarthritis* - *OA*) је болест која је први пут описана пре 100 милиона година на кичменом стубу диносауруса. Постојање *OA* забележено је и код неандерталаца, кромањонаца, а пре 3000 година и код Египћана (1).

Прво је сматрано да *OA* доводи до прогресивног оштећења хрскавице само на кичменом стубу. Почетком 21. века дошло се до нових сазнања, која објашњавају да *OA* не доводи до промена само на хрскавици већ напада и кост, тако што захвата субхондрални део кости, а након тога настају промене и на свим осталим структурама које учествују у изградњи зглоба (кост, хрскавица, лигамнети, синовијална течност, мишићи) (2,3,4).

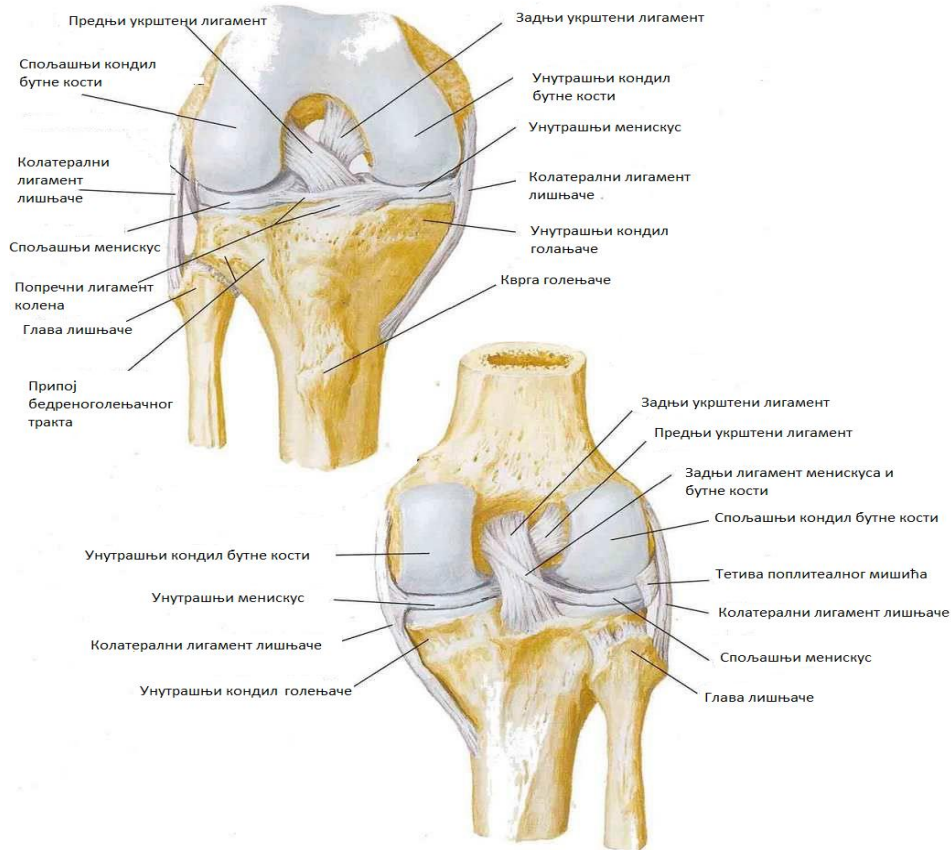
*OA* представља дегенеративно реуматско обољење периферних зглобова. Било који зглоб може бити захваћен *OA*, а најчешће захваћен зглоб јесте зглоб колена, гонартроза (лат. *Gonarthrosis*) (3). Учесталост гонартроза је 3,6% од укупног становништва што је око 250 милиона људи (5). Ова болест повезана је са значајним морбидитетом, трошковима и инвалидитетом, представља шести водећи узрок инвалидитета широм света (5).

Шећерна болест (енг. *Diabetes mellitus* - *DM*) је једна од најчешћих хроничних болести. Карактерише се хроничном хипергликемијом и поремећајем метаболизма угљених хидрата, липида и протеина. *DM* је најраспрострањенија болест међу ендокриним болестима и представља један од најактуелнијих медицинских и друштвених проблема (6).

Бројна истраживања су показала повезаност између *DM* и *OA* (7, 8, 9). Доказано је да је преваленца *OA* већа код особа са *DM* него код особа са нормалним вредностима гликемије (8) и то са посебном учесталошћу на коленима и куковима (10).

## 1.1 АНАТОМИЈА ЗГЛОБА КОЛЕНА

Зглоб колена (лат. *articulatio genus*) је велики зглоб и један од најсложенијих зглобова у људском телу (11). У његовој грађи учествују три кости: бутна кост (лат. *femur*) својим доњим крајком, голењача (лат. *tibia*) својим горњим крајком и чашица (лат. *patella*) (12). Лишњача (лат. *fibula*) не учествује у грађи зглоба колена, она је само везана за голењачу (13). Зглобне површине чине латерални и медијални кондил бутне кости, и на горњем крајку голењаче две зглобне површине које одговарају кондилима бутне кости. Ове зглобне површине прекривене су зглобном хрскавицом. Чашица својом задњом страном налаже на бутну кост. Између чашице и бутне кости у горњем делу налази се дебео слој зглобне хрскавице, а у доњем делу се налази масно јастуче зглоба колена (лат. *corpus adiposum genus*) (13) (Слика 1).

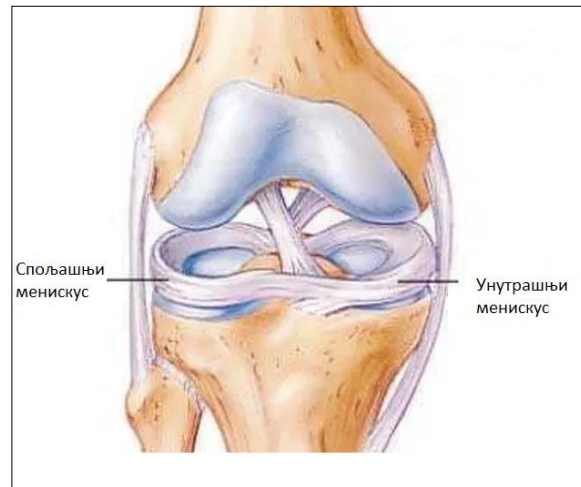


Слика 1. Зглоб колена  
 (Преузето са сајта и модификовано: [https://sr-m.iliveok.com/health/zglob-kolena\\_109649i16008.html](https://sr-m.iliveok.com/health/zglob-kolena_109649i16008.html))

Стабилност колена је обезбеђена помоћу мекоткивних структура зглоба: менискуса, зглобне капсуле, лигамената, мишића колена, бурзи (11).

Менискуси представљају везивно-хрскавичаве творевине које леже на горњем полу платоа голењаче. Имају улогу амортизера, еластичних ублаживача, током активности значајно ублажавају стрес на зглобну хрскавицу. Разликују се спољашњи и унутрашњи менискус. Спољашњи менискус је више затворен и има облик слова О, док унутрашњи има облик слова С. Крвни судови се налазе у спољашњој трећини менискуса, због чега је боље зарастање код руптуре спољашњих делова него унутрашњих (14,15) (Слика 2).

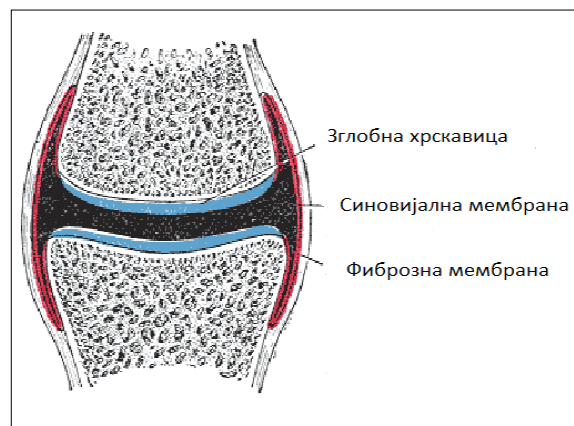




Слика 2. Менискуси

(Преузето са сајта и модификовано: <https://kiropraktika.me/povrede-meniskusa>)

Чахура (лат. *capsula*) зглоба колена састоји се из спољашњег фиброзног и унутрашњег синовијалног слоја. Фиброзни слој обухвата кондиле бутне кости и дистално се припаја на рубу горње зглобне површине голењаче. Синовијална мембрана припаја се дуж зглобне хрскавице покривајући кондиле бутне кости и голењаче, задњу површину чашице и поплитеалну површину бутне кости (12, 16) (Слика 3).



Слика 3. Капсула зглоба колена

(Преузето са сајта и модификовано: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4a/Gray299.png>)

Лигаменти колена могу да се поделе на екстракапсуларне (спољашње) и интракапсуларне (унутрашње). Спољашњи лигаменти су пателарни (лат. *ligament patelle*) који представља завршну тетиву четвороглавог мишића бута, унутрашњи колатерални лигамент (лат. *medial collateral ligament - MLC*), спољашњи колатерални лигамент (лат. *lateral collateral ligament - LCL*), затколена веза (лат. *lig. popliteum obliquum*) и лучна затколена веза (лат. *lig. popliteum arcuatum*). Унутрашњи лигаменти су укрштене везе, предња укрштена веза (лат. *lig. cruciatum anterius*), задња укрштена веза (лат. *lig. cruciatum posterius*) (11, 16) (Слика 4).

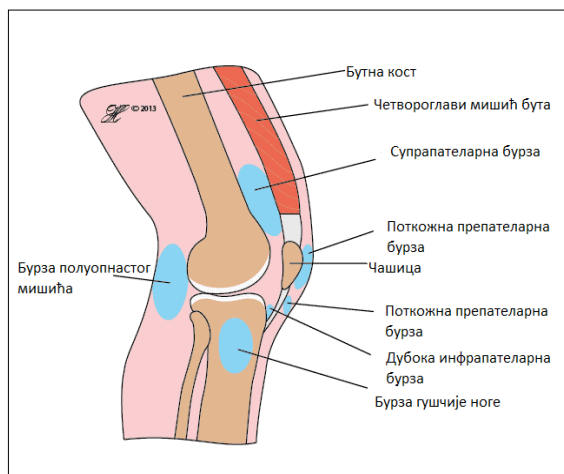


Слика 4. Лигаменти колена

(Преузето са сајта и модификовано: <https://healthclub.rs/saveti/povreda-kolena-povreda-i-licenje-prednjih-ukrstenih-ligamenata/>)

Зглоб колена је по облику по типу шарке, па покрети који се изводе у зглобу колена су савијање (лат. *flexio*), опружање (лат. *extensio*), спољашња и унутрашња ротација. Распон покрета између крајње флексије и екстензије је 140-150°. Приликом стајања унутрашња ротација је могућа до 5°, док спољашња ротација при истом положају је могућа до 15-20°. Мишић који представља главни стабилизатор колена је четвороглави мишић бута (лат. *musculus quadriceps femoris*), његова функција је да врши екстензију у зглобу колена. У покрету флексије колена учествују мишићи задње ложе бута (лат. *musculi hamstrings*). За унутрашњу ротацију су одговорни полуопнасти, полужиласти мишић, поплитеални мишић, унутрашњи прави мишић бута, терзијски мишић (лат. *musculus semitendinosus, semimembranosus, popliteus, gracilis, sartorius*), док је за спољашњу ротацију одговоран двоглави мишић бута (лат. *musculus biceps femoris*) (12, 17).

Бурзе или слузне кесе представљају структуре испуњене течношћу. Њихова улога је да смањују трење при покретању зглоба. Много бурзи је смештено око зглоба колена, могу се поделити на групу бурзи које окружују чашицу и другу групу где спадају све остале бурзе. Око чашице се налазе три бурзе: препателарна, инфрапателарна и супрапателарна бурза. Од осталих бурзи клинички су значајне *bursa anserina* која након претеране физичке активности може да буде упаљена, и поплитеална бурза (лат. *bursa poplitea*) или Бекерова циста која код реуматолошких пацијената може бити увећана (18) (Слика 5).



Слика 5. Бурсе колена

(Преузето са сајта и модификовано: <http://www.orthoanswer.org/knee-leg/knee-bursitis/>)

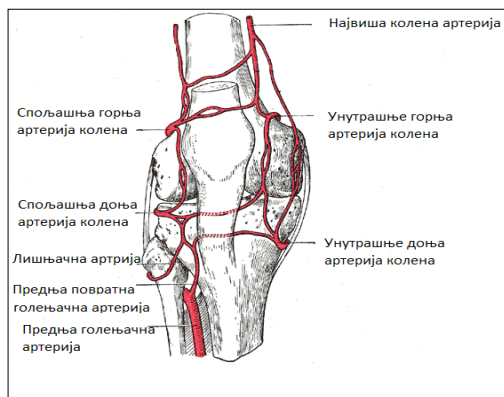
Зглобне површине колена прекривене су слојем хијалине хрскавице, која игра важну улогу при кретању. Приликом микроскопског прегледа хрскавице могу се видети ћелије хондроцити и хијалина интраћелијска супстанција или матрикс. Хондроцити се налазе у малим ћелијама или лакунама које пливају у интерстицијалној течности. Ектраћелијски матрикс састоји се од воде (70-80% хрскавице), колагена (50-90% суве тежине хрскавице), протеогликана (15-20% суве тежине хрскавице), гликопротеина, и мање количине липида и минералних соли. У хрскавичавом ткиву нема крвних судова, нерава ни лимфотока. Хрскавица се исхрањује дифузијом из синовијалне течности. При дужем застоју циркулације синовијалне течности може доћи до развоја дегенеративних промена услед недовољне исхране. Регенеративна способност хрскавице је таква да хрскавица врло мало или уопште не регенерише (19).

За инервацију зглоба колена одговорни су заборни, бутни, голењачни живац (лат. *nervus obturatorius, femoralis, tibialis*) као и огранци заједничког фибуларног живаца (лат. *nervus fibularis*). За сензитивну инервацију колена влакна крећу од бутног живца, само је за унутрашњи део колена одговоран унутрашњи кожни живац ноге (лат. *nervus saphenus*) (12, 20) (Слика 6).



Слика 6. Инерација колена  
 (Преузето са сајта и модификовано: <https://www.alamy.com/stock-photo-the-nerve-supply-of-the-knee-13174588.html>)

Око зглоба колена многи крвни судови формирају анастомозе, тако да граде артеријску мрежу колена (лат. *rete articulare genus*). Главна артерија са задње стране колена је поплитеална артерија. Анастомозе око зглоба колена граде феморална артерије, циркумфлексна фибуларна артерија, предња и задња тибјална рекурентна артерија. Вене око зглоба колена прате артерије и уливају се у поплитеалну и феморалну вену (21) (Слика 7).



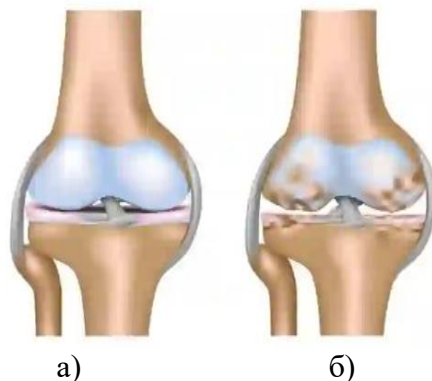
Слика 7. Васкуларизација колена  
 (Преузето са сајта и модификовано: [https://en.wikipedia.org/wiki/Patellar\\_network#/media/File:Gray552.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Patellar_network#/media/File:Gray552.png))

## 1.2 **БИОМЕХАНИКА ЗГЛОБА КОЛЕНА**

Биомеханика је наука која се бави проучавањем кретања. Кретање је сложена радња у којој заједно учествују мишићи, кости, тетиве и лигаменти. При покретању у зглобу колена кондили бутне кости се ваљају на кондилима голењаче, а да не би склизнули са голањаче кондили бутне кости клизе уназад, па се тако врше покрети флексије и екстензије. Покрет активне флексије износи 130°, а пасивне до 150°. Екстензија колена износи 0°. У току флексије бочни лигаменти се опуштају и омогућавају покрете ротације. Покрет спољне ротације износи 10-15°, док је унутрашња ротација износи 5°. Менискуси (спољашњи и унутрашњи) при покретима колена увек су на местима где је највећи притисак при покрету. При екстензији њихови предњи крајеви су укљештени између кондила бутне кости и голењаче, а приликом флексије они се крећу ка назад. Стабилност колена дају: укрштене, предње, бочне и задње везе колена. Укрштени лигаменти колена дају стабилност колена у сагиталној равни Колатерални лигаменти колена дају стабилност колена у фронталној равни. Покрет флексије у зглобу колена врше: *musculus biceps femoris*, *semimembranosus*, *semitendinosus*, *sartorius*, *gracillis*, *popliteus*, *gastrocnemius*, *plantaris*; док је за екстензију одговоран: *musculus quadriceps femoris*. Спољашњу ротацију врши: *musculus biceps femoris*, а унутрашњу: *musculus popliteus*, *semimembranosus*, *semitendinosus*, *sartorius*, *gracillis* (22, 23).

## 1.3 **ГОНАРТРОЗА**

Гонартроза представља дегенеративно реуматско обољење зглоба колена, које карактерише неуравнотеженост дегенеративних и репаративних процеса у целом зглобу са секундарним инфламаторним променама, посебно у синовији и зглобној хрскавици (2, 3). На Слици број 8. приказан је здрав зглоб колена (Слика 8.а) и зглоб колена са дегенеративним оштећењем (Слика 8.б). Иако је гонартроза примарно обољење зглобне хрскавице, не сме се заборавити да се као рани знаци болести јављају промене на синовији и субхондралном делу кости (2). Постоје бројни узроци који могу довести до настанка гонартроза. У појединим ситуацијама узрок болести може бити непознат и тада говоримо о примарној гонартроза (3). Примарна гонартроза углавном је повезана са старењем (24). Други облик гонартроза јесте секундарна гонартроза која може настати под утицајем различитих болести и стања (повредом коленог зглоба, гојазности, наслеђе такође може утицати на развој гонартроза) (3).



Слика 8. Зглоб колена: а) здрав зглоб колена; б) зглоб колена са дегенеративним оштећењем

(Преузето са сајта и модификовано:

<https://patient.practicalpainmanagement.com/conditions/osteoarthritis/knee-osteoarthritis/knee-osteoarthritis-diagnosis>)

### 1.3.1 Епидемиологија гонартрозе

Стопа учесталости гонартроза коју је објавио холандски институт за јавно здравље (енг. *Dutch Institute for Public Health - RIVM*) 2000. године била је 1,18 на 1000 мушкараца годишње и 2,8 на 1000 жена годишње (25). Гонартроза је знатно чешћа код жена и то са 31,6% док је учесталост код мушкараца 28,1%. Учесталост гонартроза расте са годинама живота, па тако скоро 45% жена старијих од 65 година има симптоме гонартроза, док се код 70% старијих од 65 година дијагностикују радилошки знаци гонартрозе (24). У односу на пол познато је да се гонартроза код жена јавља најчешће после 45-те године, док се код мушкараца јавља пре 45-те године. Такође је познато да је учесталост гонартрозе већа код особа са повећаним индексом телесне масе (енг. *Body mass index -BMI*) па тако у групи пацијената са норалним *BMI* учесталост гонартроза је 28%, док је у групи са високим *BMI* 33%.

### 1.3.2 Фактори ризика за настанак гонартрозе

Фактори ризика за развој гонартрозе су многобројни, могу се поделити на локалне и опште факторе ризика (25, 26).

У локалне факторе ризика убрајамо осетљивост и реакцију зглоба на повреду, где директним оштећењем било ког дела коленог зглоба може доћи до настанка реакције која последично узрокује настанак гонартрозе (25). Повреда зглоба колена је јако битан фактор у настанку гонартрозе. Од озбиљности повреде зависи колико ће оштећење настати. Приликом повреде може настати смрт ћелија, нагомилавање течности или крви у зглобу,

пуцање лигамената или менискуса, оштећење хрскавице и настанак остеофита. Доказано је да је чак 12% симптоматских гонартроза узроковано траумом (27).

Општи фактори ризика су најчешће биомеханички. Они негативно утичу на зглоб колена и доводе до настанка гонартрозе. У ове факторе убрајамо: гојазност, старост, пол, генетику, мишићну функцију, занимање (25, 28). И поред постојања ове поделе, у највећем броју случајева гонартроза настаје интеракцијом генетских, метаболичких, биохемијских, биомеханичких фактора (29).

Гојазност је добро дефинисан фактор ризика, један од најчешћих и најбоље описаних фактора ризика за развој гонартрозе (30). Повезаност гонартрозе и гојазности првенствено се објашњава механичким оперећењем на хрскавицу зглоба колена (28), такође је јако значајно и трајање оптерећења зглоба повећаном телесном масом (31). Код гојазних особа вишак масног ткива доводи до повећане производње хуморалних фактора који утичу на промену метаболизма у самој хрскавици што последично узрокује настанак гонартрозе (26). Чак 69% случајева артропластике колена може се приписати гојазности.

Старост је важан фактор ризика за развој гонартрозе. Учесталост гонартрозе повећава се са годинама старости (25). Са старењем појављују се још бројни фактори који помажу настанак гонартрозе. Један од фактора јесте то да се са старењем ремети одржавање хомеостазе у ћелијама и ткивима што доводи до повећаног трошења хрскавице и настанка гонартрозе (24, 25).

Пол је један од фактора ризика за настанак гонартрозе. Јавља се 1,84 пута чешће код жена него код мушкараца. Учесталост код особа женског пола је већа јер жене у организму имају већу концентрацију масног ткива која може утицати на поремећај метаболизма хрскавице зглоба колена (24, 26).

Генетика је значајан фактор за развој гонартрозе (31). Чак половина *OA* може се објаснити генетским факторима, у чак 39 до 65% свих гонартроза узрок је генетика (31). Улога генетике показана је у студијама близанаца. Аберације хромозома као што су увећање хромозома 5 и 7 утврђене су и анализирани из синовије болесника са гонартрозом (32).

Када говоримо о повезаности између гонартрозе и расне припадности занимљиво да је пронађена већа учесталост појаве гонартрозе код црнаца него белаца (33).

Занимања која захтевају дуго клечање или чучање за време радног времена представљају важан фактор ризика за развој гонартрозе. Пријављено је да је код 40% мушкараца и 68% жена старости 25 година који су проводили више од сат времена дневно у чучењем положају, дијагностикована гонартроза (26).

Многе судије су испитивале повезаност гонартрозе и метаболичког синдрома где су уврстили гојазност, хипергликемију, дислипидемију и хипертензију. Метаболички синдром доводи до стварања хроничног запаљења ниског степена који може утицати на настанак и прогресију гонартрозе (28, 34, 35). *OA* која настаје под утицајем метаболичког синдрома јавља се најчешће у узрасту од 45-65 године живота и то са највећом инциденцом на зглобу колена (35).

### 1.3.3 Патогенеза гонартрозе

У настанку гонартрозе учествује више механичких, ензимских и биолошких фактора, који заједно делују на хрскавицу зглоба и околзглобне структуре (36). Промене доводе до ремоделације субхондралне кости (микрофрактура). Микрофрактуре зарастају, а новонастала кост је мекша па не обезбеђује довољну потпору хрскавици. Услед наведених промена долази до оштећења хрскавице и даљег пропадања субхондралне кости, формирања остеофита (37).

Код здравих особа постоји равнотежа између трошења и обнављања хрскавице, ова равнотежа јако брзо може да се наруши повредом, или повећаним оптерећењем зглоба колена. Ако се равнотежа наруши природно долази до настанка запаљења, када долази до стварања одређених ензима који оштећују хрскавицу (38). Верује се да је за настанак гонартрозе највише одговорно запаљење које је присутно чак и у раним фазама настанка болести. У стању запаљења хондроцити постају мета катаболичких цитокина, укључујући интерлеукина-1 $\beta$  (енг. *Interleukin 1 $\beta$  – IL-1 $\beta$* ), фактор некрозе тумора (енг. *Tumor necrosis factor  $\alpha$ - TNF-  $\alpha$* ), интерлеукина-6 (енг. *Interleukin 6 – IL-6*). Верује се да *IL-1 $\beta$*  игра кључну улогу као главни катаболички фактор у дегенерацији хрскавице (39).

### 1.3.4 Клиничка слика гонартрозе

Три најзначајнија клиничка симптома гонартрозе јесу бол, укоченост и смањена функционална способност колена (26). Поред њих може се јавити оток, крепитације (шкрипање), ограничени покрети у колону, контрактура у зглобу колена, а касније атрофија мишића (26, 40).

Бол је основни и иницијални симптом гонартрозе. Карактеристике бола зависе од узрапредовалости клиничке слике. Бол може бити различитог интензитета, дужине трајања, времена јављања (41). На почетку болести током мировања бол није присутан, тек након већих оптерећења зглоб је болан. Бол је најинтензивнији ујутру да би након два сата интензитет опао, поподне долази поново до појаве бола који се увече смањује (40). Како болест прогредира чак и благо оптерећење и покретање зглоба колена узрокује бол. Када је гонартроза пуно узрапредовала бол је интензиван и може бити стално присутан. Ноћни бол се јавља код узрапредовалих гонартроза, може утицати на расположење пацијената и реметити сан (40, 42). Сматра се да ноћна бол потиче углавном од промена на субхондралној кости (40). Бол код гонартрозе не само да доприноси функционалним ограничењима и смањеном квалитету живота, већ је један од водећих узрока смањене функционалне способности у старијој популацији (43).

Јутарња укоченост код пацијената са гонартрозом изражена је и може трајати 20-30 минута. Укоченост може да се јави и при првим покретима након мировања у току дана (пример током првих неколико корака након устајања) (44).

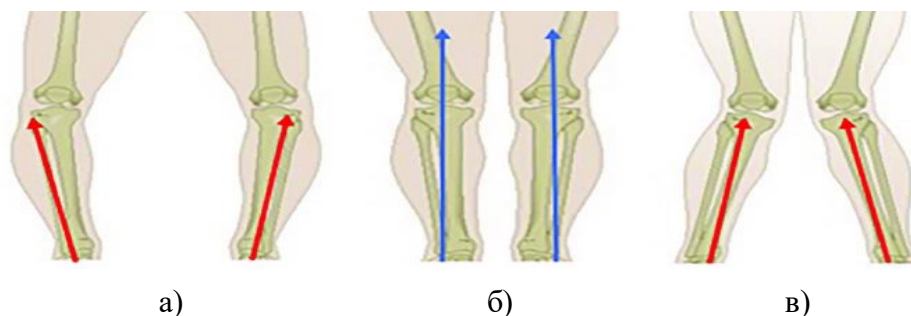


Смањена покретљивост која је пре свега последица бола, доводи до атрофије мишића и смањеног ангажовања у активностима дневног живота (45). Због болова болесници избегавају оптерећење и напрезање зглоба колена услед чега долази до слабљења мишићне снаге, због чега колена постаје нестабилно (46). Смањење снаге мишића огледа се у слабљењу *musculus quadriceps*-а који је главни стабилизатор и екстензор зглоба колена (17, 41).

Често су у зглобу колена присутне крепитације, могу се осетити при палпацији колена приликом покретања колена, понекад се могу и чути. Присуство крепитација указује на постојање рубних остеофита на крајцима костију (47).

Код неких болесника колена може бити отечено, топло и осетљиво на палпацију. То су акутне епизоде гонартрозе, које могу настати након повреде или могу бити последица присуства кристала калијум пирофосфата или апатита у зглобу колена. Када настане акутизација гонартрозе зглоб је отечен, болан, локално повишене температуре, смањене покретљивости. Може бити присутан позитиван феномен „*ballotment patellae*“ или Kellgren-ов знак којим можемо утврдити постојање течности у колenu (46, 47). Изводи се тако што се једном руком обухвати чашица, а другом руком се изводи притисак на чашицу у антериорно-постериорном смеру, када због присуства течности чашица потоне и након попушања притиска се врати у почетни положај (46, 47).

Гонартроза често може бити праћена и поремећајем осовине доњих екстремитета. Ако артротичне промене захватају латерални компартман настаје деформитет колена у виду X ногу (лат. *genu valgum*), а ако је захваћен медијални онда настаје деформитет колена у виду O ногу (лат. *genu varum*) (46) (слика 9).



Слика 9. Зглоб колена: а) деформитет колена – O ноге; б) здрав зглоб колена; в) деформитет колена – X ноге

(Преузето са сајта и модификовано: <https://www.researchgate.net/figure/Tibia-alignment-Varus-1a-normal-1b-and-varus-1c-knee-Red-arrows-represent-fig1-340109696>)

### 1.3.5 Дијагноза гонартрозе

Дијагноза гонартрозе се поставља на основу клиничког прегледа и допунске дијагностике (лабораторијских анализа, рентген снимка (енг. *Radiography - RTG*) и магнетне резонанце (енг. *magnetic resonance - MR*). При клиничком прегледу бол у колenu има значајну улогу. Болесници се жале на бол који се појачава при кретању, такође и при

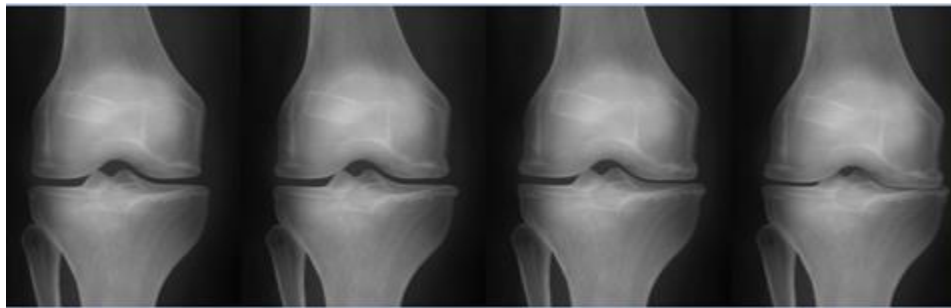
оптерећењу зглоба, посебно док се болесник пење уз степенице. Ноћни бол пријављују болесници са тежим оштећењем зглоба колена, као и болесници код којих се клиничка слика налази у акутном стадијуму, стадијуму инфламације (40, 48).

Вредности лабораторијских анализа зависе од стадијума болести. У хроничном стадијуму вредности су обично у границама нормале, док у акутном стадијуму долази до повећања вредности фактора инфламације (енг. *C reaktiv protein* - *CRP* и седиментације еритроцита). Вредности ових фактора инфламације су најчешће повезани са развојем синовитиса у зглобу колена, па је тако гонартроза значајно повезана са вредностима *CRP* (49).

Радиолошка дијагностика која је широко доступна најчешће је коришћена метода у дијагностици гонартрозе. Радиографија колена подразумева антериорно - постериорни снимк (А-П) у стојећем ставу болесника и профилни снимак колена (50). На радиграфији колена могу се јасно видети редукција зглобног простора, формирање остеофита, субхондрална склероза и постојање коштаных циста на основу чега се може поставити дијагноза гонартрозе.

Како би се извршила класификација ступњева радиографских промена код гонартрозе користи се Kellgren Lawrensova (KL) скала (51). Према *KL* скали степен оштећења може се поделити:

1. степен – почетни остеофити;
2. степен – умерено сужење зглобног простора, умерена субхондрална склероза
3. степен - > 50% сужења зглобног простора, узнапредовала склероза, узнапредовали остеофити;
4. степен – деструкција зглобова, сужење зглобног простора, субхондралне цисте тибјалних и феморалних кондила, сублуксација зглобова (51) (слика 10).



а)

б)

в)

г)

Слика 10. Kellgren Lawrence класификација: а) 1. степен; б) 2. степен; в) 3. степен; г) 4. степен

(Преузето са сајта и модификовано: [https://www.researchgate.net/figure/Kellgren-Lawrence-Grading-Source-LNMIA-10358-pp-376\\_fig1\\_344450534](https://www.researchgate.net/figure/Kellgren-Lawrence-Grading-Source-LNMIA-10358-pp-376_fig1_344450534))

*KL* скала има широку примену посебно код епидемиолошких истраживања, док се за клиничка истраживања најчешће користе критеријуми дати од стране Америчког

реуматолошког друштва (енг. *American College of Rheumatology - ACR*) (52, 53). Критеријуми Америчког реуматолошког друштва за постављање дијагнозе гонартрозе укључују бол у колону уз присуство остеофита на радиграфској слици колена или бол и оток у колону код особа старијих од 40 година, са јутарњом укоченошћу која траје дуже од 30 минута и крепитацијама у колону (53, 54, 55).

Познато је да болесници са гонартрозом могу имати несклад између клиничке слике и радиографске слике зглоба, (56) на основу чега је најновије клиничке смернице дао британски Национални институт за здравствену изврсност из 2014. године који је предложио постављање дијагнозе само на основу клиничких симптома, без додатне дијагностике, ако се ради о болесницима старијим од 45 година са болом у колону и јутарњом укоченошћу која траје дуже од 30 минута.

Дијагностиковање гонартрозе *MR* рутински се ретко спроводи. *MR* је јако осетљива метода, која прецизно даје слику о стању мекоткивних структурама колена (57, 58).

### 1.3.6 Терапија гонартрозе

Лечење гонартрозе потразумева фармаколошку терапију, нефармаколошку терапију, физикалну терапију и хируршко лечење (19, 59). Циљ терапије гонартрозе јесте смањење бола, одржавање и повећање обима покрета зглоба, побољшање квалитета живота (59). Због природе болести, лечење гонартрозе траје јако дуго (60).

#### 1.3.6.1 Фармаколошка терапија

Примарна фармаколошка терапија у лечењу гонартрозе подразумева примену лекова који делују аналгетски и антиинфламаторно. Међу најчешће примењиваним лековима су анилински деривати (парацетамол), нестероидни антиинфламаторни лекови, топикални нестероидни антиинфламаторни лекови, опиоиди, интраартикуларне инјекције кортикостероида или хијалуроната, такође и примена глукозамина или хондроитина (19, 59, 61).

Камен темељац у фармакотерапији гонартрозе јесу нестероидни антиинфламаторни лекови. Нестероидни антиинфламаторни лекови имају аналгетско, антипиретичко и антиинфламаторно дејство. Њихово дејство је симптоматско нажалост немају утицаја на прогресију саме болести (62, 63). Нестероидни антиинфламаторни лекови могу се користити орално или топикално.

Парацетамол је аналго-антипиретик, може бити јако ефикасан као почетни орални аналгетик за лечење благих до умерено јаким болова код пацијената са гонартрозом. Европска алијанса удружења за реуматологију (енг. *The European Alliance of Associations for Rheumatology - EULAR*) је дао препоруке за лечење гонартрозе због сигурности и ефикасности, парацетамол треба користити у максималној дози до 4 g/дан (59).

Препоручена је примена топикалних нестероидних антиинфламаторних лекова у 7 од 9 водича за лечење гонартрозе. Предност примене топикалних нестероидних антиинфламаторних лекова је што се њиховом применом заобилази гастроинтестинални тракт, док је локални учинак велики. Недостатак је у томе што је тешко прецизно дозирати лек. Показано је да топикални диклофенак има подједнако добар ефекат као диклофенак примењен орално код пацијената са гонартрозом, па се зато може користити код болесника са великим ризиком од гастроинтестиналних компликација (64).

Примена опиоида у лечењу гонартрозе је оправдана код умерених и јаких болова, код болесника код којих је примена неких других аналгетика без учинка или је контраиндиковано применити друге лекове (62, 65). Опиоиди су ефикасни у смањењу бола, међутим њихова корист за физичку функцију је минимална толико да није клинички релевантна.

Интраартикуларном применом кортикостероида и хијалуронске киселине код гонартрозе показан је значајан терапијски учинак у смислу смањења бола, учучености као и побољшања функције зглоба колена (66).

Глукозамин се природно може наћи у човека, учествује у изградњи хрскавице, може се узимати као лек или као додатак исхрани (67). Глукозамин може бити као глукозамин-сулфат, глукозамин-хидрохлорид, док сам глукозамин се односи на обе компоненте. Показано је да глукозамин нормализује метаболизам хрскавице, утиче на смањење бола, у 11% доводи до побољшања функције зглоба колена (67, 68). Препоручена доза примене је 1500mg једном дневно или три пута по 500mg (68).

### 1.3.6.2 Нефармаколошка терапија

Нефармаколошке мере су јако битне и сматрају се темељима успешног лечења гонартрозе (68). У многим случајевима могу да утичу на отклањање тегоба, а код неких могу успорити напредовање болести. Ове мере обухватају одмор захваћеног зглоба, и то одмор у лежећем положају више пута у току дана 10-15 минута. Зглоб колена може да се растерети и коришћењем помагала (штап, штака). Потребно је нагласити ако је захваћен један зглоб колена увек се штап или штака носи у супротној руци. Смањењем телесне тежине може се знатно смањити оптерећење на зглоб колена (19).

### 1.3.6.3 Физикана терапија

Примена физикалних агенаса заузима значајно место у лечењу гонартрозе. Бројни агенси се могу користити у лечењу гонартрозе. Неки од њих јесу интерферентне струје, транскутана електрична нервна стимулација (енг. *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation - TENS*), дијадинамичке струје, импулсно магнетно поље, кинезитерапија и др. Физикални агенси се примењују индивидуално према јасним индикацијама. За сваки агенс

постоје индикације и контраиндикације за њихову примену које морају да се испоштују (46).

Магнетотерапија (енг. *Electromagnetic field - EMF*) је примена електромагнетног поља у терапијске сврхе. Прва открића примене магнета датирају још од старих Грка и Кинеза који су руду магнета стављали на оболеле органе. Модерна ера магнетне терапије почиње радовима Јапанаца Јасуде и Фукаде (1957) и Американаца Басета (1962) који су поставили темеље за лечење прелома костију који не зарастају спонтано (46, 69). Maxwell је поставио теорију о међусобној повезаности и условљености електричног и магнетног поља. Временски променљиво електрично поље ствара магнетно поље, као што и променљиво магнетно поље ствара електрично поље. Ова два поља не могу да постоје независно једно од другог. Отуда ова два поља чине једну целину електромагнетно поље (69). Магнетотерапија која се користи у терапијске сврхе у физикалној медицини припада радиоталасима најниже фреквенције.

Извори магнетног поља деле се на безапаратурне и апаратурне. Безапаратурни или магнеторе представљају ситне предмете различитог облика, израђени од магнетне руде са примесом смоле. Апликују се на оболели део тела и носе од 2 до 24 часа и називају се још и стални магнети. Апаратурни магнети могу да буду у виду завојнице и електромагнета. Завојнице (соленоид) представља калем металне жице, кроз који тече галванска струја. Електромагнет представља завојницу са језгром меког гвожђа и када галванска струја прође кроз завојницу ствара магнетно поље (70, 71, 72, 73). На основу фреквенце електромагнетно поље се дели на високофреквентно (320-640 Hz) и нискофреквентно (фреквенције од 50 до 200 Hz). Високофреквентно електромагнетно поље користи основну фреквенцију 27,12 MHz. Ова фреквенција покрива резонантну фреквенцију протеина. Коришћењем излазне снаге (излазног флукса) 0,5 W упркос високој фреквенцији електромагнет је атермичка процедура. Други битан елемент је да је основна фреквенција подељена у пакете пулсирајуће електромагнетно поље (енг. *Pulsed electromagnetic field - PEMF*). Сваки пакет (burst/sec) импулса траје 60  $\mu$ s, пауза између њих је 1000-10000  $\mu$ s. Ова фреквенција *PEMF*-а је постигнута путем високофреквентне струје која прелази преко емисионе антене и има за циљ да усмери магнетно поље у сегмент на који делује. Пенетрација у ткива износи око 30 cm. Дозирање *PEMF*-а се одређује кроз: време трајања, фреквенцију и јачину. Када говоримо о времену трајања, основна временска јединица дозирања је 30 минута. Најчешће је коришћена једна временска јединица у току 15-20 дана. Према фреквенцији у терапијске сврхе може да се користи и нискофреквентно и високофреквентно електромагнетно поље. Најчешће се у физикалној медицини користи нискофреквентно *PEMF* и то од 1-50 Hz, а највише до 100 Hz. (70, 74) Јачина *PEMF*-а за нискофреквентна електромагнетна поља износи 10-30 mT, а за високофреквентна износи 0,5-1 T.

Физиолошко деловање *PEMF* може се поделити на примарно и секундарно деловање. Примарни ефекат потичу од ефекта на ћелијску мембрану. *PEMF* доводи до губања ћелијске мембране, мења пермеабилност ћелијске мембране и утиче на нормализацију мировног мембранског потенцијала. Ћелијска мембрана у току пулзација магнетног поља постаје периодично пропустљива, на тај начин без утрошка енергетских потенцијала ћелије, долази до размене хранљивих материја. *PEMF* директно утиче на позитивну промену парцијалног притиска кисеоника у ћелији и до 200%. Ћелијска мембрана у нормалним условима споља је наелектрисана позитивно, а унутра негативно.

Примена *PEMF*-а утиче на нормализацију мировног мембранског потенцијала. Мировни мембрански потенцијал износи у миру 80 mV. Одржавање мембранског потенцијала је омогућено активном улогом ћелијских структура и трошењем до 50% енергетског потенцијала ћелије. Тако на ћелијама на којима је настала дегенерација долази до пада мировног мембранског потенцијала на чак 40 mV.

Из примарног ефекта *PEMF*-а проистичу секундарна дејства. Секундарно деловање се огледа у вазодилатацији, смањењу вискозитета крви (антитромбички ефекат), побољшању реолошких особина крви, побољшању имунолошких снага организма, директној стимулацији ендокриних функција, антиинфламаторном, антиедематозном и аналгетском ефекту, седацији, стимулацији регенерације ткива, смањењу бола и повећању мишићног тонууса и др (46, 69).

У лечењу болесника са гонартрозом примена *PEMF*-а је једна од најчешће коришћених физикалних агенаса (61). То је оправдано стимулационим ефектом *PEMF*-а чиме се постиже ефекат на биомолекуларном нивоу. Лабораторијска испитивања су доказала да примена *PEMF*-а ниске фреквенције има стимулативни ефекат на многе биолошке процесе, подстиче метаболизам фибробласта, хондроцита и остеобласта (61).

Pipitone и Scott су проучавали клиничку ефикасност *PEMF*-а користећи *Medicur magnetic* апарат код болесника са гонартрозом. Упоредили су ефекте терапије и плацеба. Терапија је спровођена шест пута недељно, три пута дневно по 10 минута (ујутру, поподне и увече). Фреквенција је ујутру и поподне износила 7,8 Hz, а увече 3 Hz, излазна снага магнетног поља износила је 0,5 W. Ова студија је показала значајно побољшање у групи третираној магнетотерапијом, што је доказано анализом резултата, односно вредностима индекса остеоартритиса (енг. *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index - WOMAC*) и Европског упитника квалитета живота (енг. *European Quality of Life - EQ5D*) на почетку и крају студије (75).

Током претходне две деценије, повећана је употреба *PEMF*-а у лечењу болесника са гонартрозом. Објављени су бројни радови који показују позитиван ефекат *PEMF*-а у побољшању симптома гонартрозе. *EULAR* је препознао позитивне ефекте *PEMF*-а као добар третман за гонартрозу.

Кинезитерапија је област физикалне медицине која се бави применом покрета у сврху лечења оболелих или повређених. У ретким случајевима довољна је само њена примена, док углавном представља саставни део опште терапије, било специфичне или неспецифичне. Код примене кинезитерапије за разлику од медикаментозног лечења и примене других физикалних процедура болесник може активно да учествује. Активно учешће пацијента добија све више на значају јер је доказано да активан покрет подстиче очуване и латентне способности организма, убрзава оздрављење, утиче на развијање самопоуздања у лечењу. Дозираним покретима се опорављају не само оштећене функције локомоторног система, већ кардиоваскуларног система, респираторног система и других система (46, 76).

Често се говори да физичка активност може да доведе до настанка гонартрозе. Бројне проспективне кохортне студије показале су да нема прогресије гонартрозе код људи чије је вежбање на умереном нивоу у односу на оне који не вежбају. Умерено физичко вежбање доводи до самњења бола и успорава настанак инвалидитета код особа са гонартрозом који годинама постаје све већи (77).

У клиничкој пракси за лечење гонартрозе користе се различите врсте вежби. Могу се користити аеробне вежбе, вежбе снаге, неуромускуларне вежбе, вежбе за тренинг равнотеже и проприоцепције, вежбе у води. И поред постојања многобројних вежби, индивидуалан кинезитерапијски програм код пацијената са гонартрозом доказано је да има најбољи терапијски ефекат, доводи до јачања мишићне снаге, побољшава функцију зглоба и утиче на смањење болова (78, 79).

Аеробне вежбе имају много предности над другима вежбама, утичу на смањење оксидативног стреса, подстичу метаболизам масног ткива, утичу на јачање ослабљене мускулатуре (80, 81). Доказано је да анаеробне вежбе ниског интензитета имају бољи ефекат код пацијената са тешком гонартрозом, док су аеробне вежбе високог интензитета ефикасније код пацијената са благом гонартрозом (82, 83).

За јачање снаге мишића могу да се користе изокинетичке, изометријске и изотоничке вежбе. Изокинетичким вежбама утичемо на смањење бола и јачање мишићне снаге (79, 84). Изометријске (статичке) вежбе утичу на јачање снаге мишића, побољшање координације проприоцепције у *musculus quadriceps*-и, утиче на смањење укочености зглоба колена (85, 86). Изотоничким вежбама постижемо најбољи ефекат смањења бола, такође утичу на јачање снаге мишића (87).

Неуромускуларне вежбе код гонартрозе доводе до побољшања равнотеже, утичу на бољу стабилност зглоба колена, поправљају функционалне способности пацијената (79).

Вежбе за тренинг равнотеже код пацијената са гонартрозом смањују ризик од пада, побољшавају способност хода, утичу на смањење бола и побољшавају функционалност колена (88).

Вежбе проприоцепције утичу на побољшање хода код пацијената са гонартрозом, смањују бол, побољшавају функционалност, могу смањити напредовање гонартрозе у раном стадијуму (89).

Вежбе у води су јако корисне код пацијената са гонартрозом, поред утицаја хидростатског притиска воде, температура воде је јако битан фактор приликом вежбања. Ове вежбе утичу на јачање мускулатуре, смањење бола, смањење укочености у зглобу колена, утичу на смањење телесне масе и побољшавају квалитет живота (79).

Примена кинезитерапије код пацијената са гонартрозом представља једну од најважнијих нефармаколошких мера.

#### **1.3.6.4 Хируршко лечење**

Оперативно лечење гонартрозе може бити: артроскопија колена, остеотомија голењаче/бутне кости, пенетрација субхондралне кости, ресекциона артропластика, комплетна артропластика (90, 91).

## 1.4 ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС

*DM* представља једно од најчешћих хроничних обољења које карактерише хипергликемија и поремећај метаболизма угљених хидрата, липида и протеина. Одржавање физиолошких вредности глукозе у крви настаје ослобађањем инсулина из  $\beta$  ћелија панкреаса. Инсулин стимулише ћелије да преузму глукозу коју користе као енергију. Недостатак инсулина у организму настаје деструкцијом  $\beta$  ћелија панкреаса, што за последицу има развој хипергликемије. *DM* представља најраспрострањенију болест међу ендокриним болестима и једна је од најактуелнијих медицинских и друштвених проблема (6). Тренутно у свету од *DM* болује око 452 милиона људи (92). Очекује се да ће до 2035. године број оболелих порастати на 592 милиона (93). У Републици Србији према процени Института за јавно здравље од *DM* болује приближно 710.000 особа, што је 12,4% целокупног одраслог становништва (94).

*DM* дели се на:

1. дијабетес тип 1;
2. дијабетес тип 2;
3. други специфични облик дијабетеса;
4. гестацијски дијабетес.

Више од 90% оболелих има тип 2 дијабетес (95). Преваленција *DM* расте са годинама старости, а процењује се да је половина оболелих од *DM* старија од 65 година (96).

*DM* тип 1 се у већини случајева јавља у популацији од рођења до 14. године, нема забележених података да се јавља после 35. године живота. Етиолошки фактори одговорни за настанак *DM* тип 1 у највећем броју случајева јесу вируси који доводе до настанка аутоимуног процеса, који доводи до деструкције бета ћелија, што за последицу има потпуни недостатак инсулина (93, 97). Поред вирусних инфекција још неки фактори могу довести до настанка *DM* тип 1, као што су генетска осетљивост, интоксикације. Од скоро познато је да недостатак витамина Д може изазвати *DM* тип 1 (93).

*DM* тип 2, назива се још и инсулин независним типом дијабетес мелитуса. Настаје код пацијената који имају инсулинску резистенцију и самим тим релативни недостатак инсулина. Инсулинска резистенција код пацијената са *DM* тип 2 доводи до хиперпродукције инсулина. Временом појачана секреција инсулина се смањује, све до постепеног исцрпљивања и уништавања  $\beta$  ћелија панкреаса.

Разлика између *DM* тип 1 и *DM* тип 2 је у томе што код *DM* тип 2 постоји лучење инсулина, али се јавља резистенција на инсулин. Према препорукама Светске здравствене организације (енг. *World Health Organization - WHO*) и Америчке асоцијације за дијабетес (енг. *American Diabetes Association - ADA*) стандард за постављање дијагнозе *DM* јесте одређивање гликемије из венске крви. Дијагностички критеријуми који су усвојени јесу:

- гликемија наште  $\geq 7,0$  mmol/l или плазма глукоза у 120 мин оралног теста толеранције глукозе (ОГТТ)  $\geq 11,1$  mmol/l
- интолеранција на глукозу када је гликемија наште  $< 7,0$  mmol/l и плазма глукоза у 120 мин ОГТТ-а  $\geq 7,8$  mmol/l и  $\leq 11,1$  mmol/l



- оштећена гликемија наште када је гликемија наште у плазми 6,1 до 6,9 mmol/l и плазма глюкоза у 120 мин ОГТТ-а < 7,8 mmol/l (95).

У циљу одређивања нових средстава за дијагнозу *DM*, уврстили су гликозилирани хемоглобин (енг. *glycosylated hemoglobin - HbA1c*) као критеријум за постављање дијагнозе. *HbA1c* показује просечну вредност гликемије у плазми током претходних 2-3 месеца у једном мерењу. Предложена вредност *HbA1c* за дијагностиковање *DM* јесте када је *HbA1c*  $\geq 6,5\%$  (95).

#### 1.4.1 Фактори ризика за настанак *DM* тип 2

Постоје бројни фактори ризика који могу да доведу до настанка *DM* тип 2. Испитивања су показала да се у најважније факторе ризика за настанак *DM* тип 2 убраја гојазност, позитивна породична анамнеза, старост, хипертензија, физичка неактивност, неадекватна исхрана (93, 98).

Показано је да је чак 50% свих пацијената оболелих од *DM* тип 2 гојазно. Метаболички поремећаји хиперинсулинемија и инсулинска резистенција су два заједничка обележија свих гојазних пацијената оболелих од *DM* тип 2 (93, 99). Када говоримо о гојазности, битну улогу игра и тип гојазности, па се код особа са *DM* најчешће среће централни (абдоминални) тип гојазности, код којих је  $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$  (19, 100). Други важан фактор ризика јесте генетска предиспозиција. Особе са позитивном породичном анамнезом за *DM* које су уједно и гојазне имају 15-25 пута већи ризик да оболе од *DM* него особе са нормалном телесном тежином и без позитивне породичне анамнезе (98, 100). Вероватноћа да ће особа са позитивном породичном анамнезом оболети од *DM* већа је за 6,9 пута него код особа без породичног оптерећења (99). Важан фактор ризика за настанак *DM* јесте физичка неактивност и седатерни начин живота (98, 100).

Показано је да пушење представља значајан фактор ризика за настанак *DM*, никотин и други токсини из цигарета могу утицати на настанак инсулинске резистенције (99).

#### 1.4.2 Компликације дијабетес мелитуса

Недостатак дејства инсулина доводи до бројних метаболичких поремећаја угљених хидрата, масти, протеина. Код нерегулисаног *DM* тип 2 постојање ових поремећаја може довести до бројних компликација. Компликације *DM* тип 2 могу да се поделе на акутне и хроничне.

У акутне компликације убрајамо кетоацидозу, хиперосмоларну кому и лактатну ацидозу.

Хроничне компликације настају код особа код којих *DM* тип 2 дуго траје и доводи до поремећаја у микроциркулацији и функцији нерава, па се ове компликације манифестују као ретинопатија, нефропатија, неуропатија (101, 102). Ризик од појаве ових компликација зависи од вредности глукозе у крви. Ако је ниво глукозе у крви повећан у дужем временском периоду већа је вероватноћа да ће се компликације раније појавити (101).

Једна од компликација *DM* тип 2 јесте дијабетесна полинеуропатија, болна и тешка за лечење. Патогенеза дијабетесне неуропатије је веома комплексна, чак и при успешном лечењу *DM* ипак постоји неуспех у спречавању настанка неуропатије. Метаболичке промене узроковане хипергликемијом доводе до дисрегулације цитокина који могу довести до настанка неуропатског бола. Око 20-24% пацијената са *DM* тип 2 има неуропатски бол. Пацијенти са болном дијабетесном полинеуропатијом имају различит серумски имуни профил у односу на пацијенте са *DM* који немају болове. Код пацијента са болном дијабетесном полинеуропатијом постоји повећана вредност интерлеукина-2 (енг. *Interleukin 2 – IL-2*) и *TNF- $\alpha$* , као и протеина у крви (103). Неколико студија показују да *TNF- $\alpha$*  има кључну улогу у настанку хроничног бола. Доказано је да *TNF- $\alpha$*  делује као посредник између бола и неуропатског бола. Биопсијом нерава код пацијената са болним неуропатијама нађене су повећане вредности *TNF- $\alpha$* , и потврђено је да инфламација игра важну улогу у развоју *DM* тип 2 (103).

Мезенхималне стромалне ћелије имају важну улогу у опоравку хрскавице, као и у производњи интерлеукина-10 (енг. *Interleukin 10 – IL-10*). У процесу настанка *OA* долази до активирања матичних мезенхималних ћелија. Са друге стране високе вредности глукозе утичу негативно на мезенхималне ћелије, јер мезенхималне ћелије које су изложене високим концентрацијама глукозе пре диференцијације показују смањену хондрогенезу (104).

## 1.5 ПОВЕЗАНОСТ ГОНАРТРОЗЕ И *DM* ТИП 2

*OA* и *DM* тип 2 често коегзистирају због своје велике преваленције и бројних заједничких фактора ризика (105, 106). Ранија истраживања су показала повезаност између *DM* и *OA* (7,8,27). Доказано је да је преваленца *OA* већа код особа са *DM* тип 2 него код особа са нормалним вредностима гликемије и то посебно преваленца дегенерације на коленима и куковима (7).

*DM* тип 2 је независни фактор ризика за развој *OA* (28, 107). Повишене вредности интрацелуларне глукозе првенствено доводе до стварања оксидативног стреса као последица засићења, гликолитичке стазе у ћелијама. Заједно оксидативни стрес и интерлеукини (енг. *Interleucin - IL*) активно индукују промене у зглобној хрскавици када се предиспонира ово ткиво на развој *OA*. Активација антиоксидативног система одбране може допринети развоју дијабетичних компликација (9).

Утицај *DM* тип 2 на настанак *OA* је доказан и може се објаснити помоћу два патогенска пута. Хипергликемија доводи до настанка оксидативног стреса и повећане експресије проинфламаторних медијатора, посебно *IL-1 $\beta$* , који доводи до промена у

зглобној хрскавици и самим тим предиспонира хрскавицу на развој *OA*. *DM* тип 2 се карактерише резистенцијом на инсулин, што може довести локално или систематски до настанка ниског степена инфламације и може бити имплицирано у развој остеофита и субхондралне склерозе (7, 8, 28). Други разлог који описује везу *DM* тип 2 и *OA* је дијабетична периферна неуропатија која доводи до слабости мишића и лабавости зглобова, што може повећати ризик за настанак тежих облика оштећења зглобова. (27, 28, 34, 107)

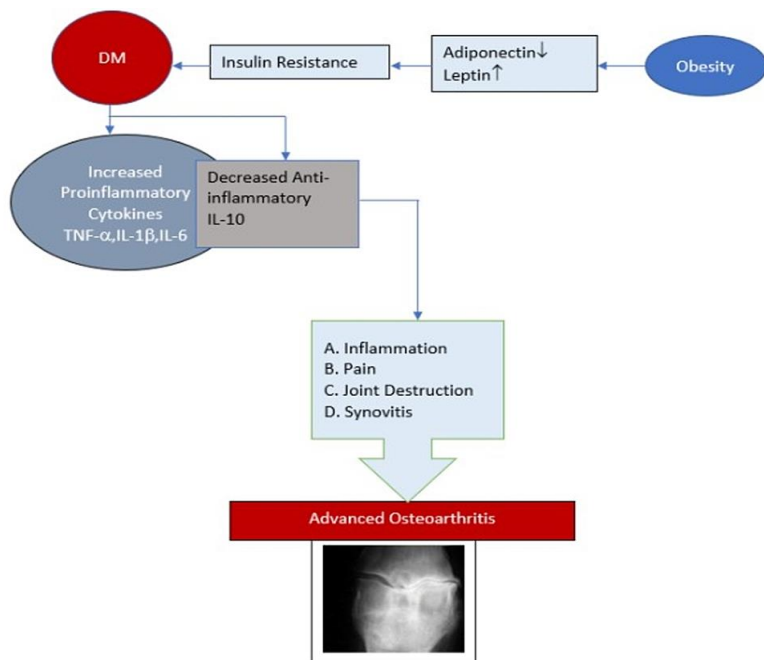
Особе са *OA* могу имати несклад између клиничке слике, болова и радиографске слике зглоба, што се може објаснити тиме да пацијенти поред *OA* болују и од *DM* типа 2. Несклад између радиографске слике и клиничке слике такође се може приписати дијабетичкој неуропатији (34).

*DM* типа 2 који дуго траје доводи до развоја тешке клиничке слике гонартрозе (107). У протеклој години, *DM* типа 2 описан је у две мета-анализе као независни фактор ризика за *OA*. Негативан утицај *DM* на зглобове може се објаснити индукцијом оксидативног стреса и проинфламаторних цитокина, али и нагомилавањем штетних материја током старења у зглобовима који су додатно изложени хронично високој концентрацији глукозе (10, 108). Оштећен метаболизам глукозе може утицати на развој или прогресију *OA*. У студији коју су радили Al-Jarallah и сар. праћена је способност хондроцита да регулишу свој капацитет за транспорт глукозе када постоје или недовољно или прекомерно високе вредности екстрацелуларне глукозе. Тада је утврђено да су здрави хондроцити способни да се прилагоде варијацијама концентрација екстрацелуларне глукозе, док оштећени хондроцити код пацијената са *OA* нису успели да се прилагоде варијацијама глукозе, што доводи до нагомилавања глукозе и повећања производње реактивних врста кисеоника. Створени кисеонички радикали могу промовисати дегенеративне промене које олакшавају прогресију *OA* код болесника са *DM* тип 2 (27, 28, 34). Показано је да скоро половина болесника који болују од *DM* тип 2, чак њих 47,3% болују од неке врсте артритиса, (106) а проценат *OA* је 52% код болесника са *DM* тип 2 у поређењу са 27% болесника без дијабетеса (109).

Веза између *DM* тип 2 и *OA* представља запаљенски процес који проистиче из повећане експресије проинфламаторних цитокина (110). Код болесника са *DM* тип 2 може доћи до повећаног ослобађања проинфламаторних медијатора у хрскавици зглоба (27).

Последњих година *OA* се повезује са системским метаболичким поремећајима (102). Показано је да од свих компоненти метаболичког синдрома *DM* тип 2 је једини издвојен као независни фактор ризика за напредовање гонартрозе (28, 106, 109).

*DM* може утицати на промене у метаболизму серумских биомаркера костију, и накупљања склерозина, што утиче на чврстину кости и може убрзати настанак *OA* (99).



Слика 11. Шематски приказ односа *DM* тип 2 и гонартрозе  
(Преузето са сајта и модификовано: <https://www.cureus.com/articles/83501-the-association-between-diabetes-mellitus-and-osteoarthritis-does-diabetes-mellitus-play-a-role-in-the-severity-of-pain-in-osteoarthritis>)

Хипергликемија може довести до гликације протеина хрскавице, на пример колагена тип 2. Долази до промена физичких особина хрскавице, односно до повећане крутости колагена и тиме се смањује његова отпорност на оптерећење, и доводи до уништавања субхондралне кости. Производи који настају гликацијом доводе до повећања производње *IL-6* и матрикс металопротеиназе 13 (енг. *Matrix metalloproteinase-13* - *MMP-13*), као и смањење колагена тип 2 у хондроцитима (27, 33).

Доказано је да гонартроза може допринети развоју *DM* типа 2. Због физичке неактивности, слабости мишића и сложених процеса који укључују метаболички синдром код болесника са гонартрозом. Ризик од развоја *DM* тип 2 је већи у групи пацијената са гонартрозом него у групи без гонартрозе (110,111).

У једној метаанализи рађен је преглед литературе и упоређивани су резултати из 49 студија, праћена је преваленца гонартрозе код пацијената са *DM*, која је износила  $29,5 \pm 1,2\%$ , чиме је показано да су *DM* и гонартроза значајно повезани (112).

## 1.6 ЦИТОКИНИ

Цитокини су протеини мале молекулске тежине који се производе као одговор на антигене, микроорганизме или неке друге неинфективне стимулусе. Највећу улогу у производњи имају Т ћелије помоћнице (енг. *T helper cells – Th cells*) и макрофаги. Могу се поделити на лимфокине који се ослобађају из лимфоцита, монокине које стварају моноцити, хемокине цитокине са хемотактичким активностима и интерлеукине, цитокине које производи један леукоцит и делују на друге леукоците. Цитокини се могу поделити на проинфламаторне и антиинфламаторне. Проинфламаторне цитокине (*IL-1 $\beta$* , *TNF- $\alpha$*  и *IL-6*) луче макрофаги и они су главни за појачану регулацију инфламаторних реакција. Антиинфламаторни цитокини (интерлеукин - 1 (енг. *Interleukin 1 – IL-1*), интерлеукин - 4 (енг. *Interleukin 4 – IL-4*), *IL-10*, интерлеукин - 11 (енг. *Interleukin 11 – IL-11*) и интерлеукин - 13 (енг. *Interleukin 13 – IL-13*) контролишу одговор проинфламаторних цитокина (113, 114).

### 1.6.1 Фактор некрозе тумора алфа

*TNF- $\alpha$*  је проинфламаторни цитокин, главни регулатор инфламаторних одговора тј. кључна компонента за нормалан имуни одговор (115). Изграђен је од 157 аминокиселина, а за производњу *TNF- $\alpha$*  одговорни су макрофаги, моноцити, Т и Б лимфоцити, базофили, еозинофили, неутрофили и природне ћелије убице (енг. *Natural Killer Cells - NK*) (116). У зависности од концентрације *TNF- $\alpha$*  може утицати на настанак локалне или системске користи или штете. Током процеса запаљења *TNF- $\alpha$*  има кључну улогу, јер доводи до активације неутрофила, еозинофила, моноклеарних фагоцита да елиминишу бактерије. Иницира апоптозу дегенерисаних ћелија, неопластичних ћелија или ћелија инфицираних вирусом. *TNF- $\alpha$*  је специфичан јер утиче на производњу других цитокина као што су *IL-1*, *IL-6* и интерлеукин - 8 (енг. *Interleukin 8 – IL-8*) (114,117,118). Повећана концентрација *TNF- $\alpha$*  примећена је у синовијалној течности код болесника са запаљењем синовијалне мембране и оштећењем зглобне хрскавице (119).

### 1.6.2 Интерлеукин 6

*IL-6* је цитокин кога могу синтетисати различити типови ћелија: моноцити, фибробласти, епителне ћелије, макрофаги, Т и Б лимфоцити, гранулоцити, остеобласти. *IL-6* је ендокрини цитокин, односно место деловања овог цитокина није повезано са местом настанка (120). Познато је да од укупне концентрације *IL-6* у циркулацији чак 1/3 потиче из масног ткива (120). Повишена концентрација *IL-6* примећена је у синовијалној течности па

се сматра да игра значајну улогу у настанку запаљења зглоба. Верује се да *IL-6* има улогу у настанку хроничних полиартритиса (121). Познато је да инсулин блокира лучење *IL-6*, тако да када постоји резистенција на инсулин настаје повећано лучење *IL-6* (120).

### 1.6.3 Интерлеукин 17

Интерлеукин -17 (енг. *Interleukin 17 – IL-17*) је проинфламаторни цитокин, који је одговоран за одбрану организма од екстрацелуларних бактерија и гљивица (122). За производњу *IL-17* одговорне су: Th ћелије, урођеноубилачки Т лимфоцити (енг. *Natural Killer T cells - NKT*), неутрофили, мастоцити, макрофаги, дендритске ћелије (122, 123). За покретање производње *IL-17* одговоран је интерлеукин - 23 (енг. *Interleukin 23 – IL-23*). Велики број студија је показао да *IL-17* доводи до настанака упале код реуматоидног артритиса, а стимулише и реапсорпцију костију и уништавање колагена ин витро. *IL-17* такође подстиче стварање многих хемокина, који утичу на агрегацију неутрофила, макрофага и лимфоцита у синовијалној мембрани, па тако настаје озбиљно оштећење зглобова (123,124,125). На основу бројних истраживања може се закључити да се *IL-17A* и његов фактор одржавања (*IL-23*) могу сматрати кључним факторима за индукцију инфламације код пацијената са *OA* (126). Wing и сар. приметили су повећане вредности *IL-17* у синовијалној течности код пацијената са гонартрозом у поређењу са онима који немају гонартрозу (127).

### 1.6.4 Интерлеукин 10

*IL-10* је антиинфламаторни цитокин. За производњу *IL-10* одговорни су првенствено моноцити, и у мањој мери Т и Б лимфоцити. *IL-10* инхибира синтезу проинфламаторних цитокина *IL-2*, *IL-4*, *TNF-α*, има способност да утиче на супресију антиген презентујућих ћелија, утиче на диференцијацију Б ћелија (119). *IL-10* може утицати на пролиферацију и диференцијацију хондроцита, чиме може допринети енхондралном формирању кости (104). Познато је да *IL-10* има хондропротективни ефекат у хондроцитима и ткиву хрскавице, а не само антиинфламаторни, антикатаболички и антиапоптотички ефекат (104). У одређеној мери се *IL-10* може посматрати као противник *TNF-α*, па се сходно томе повећане вредности *TNF-α* и *IL-10* могу запазити код *OA*. Повећане вредности оба ова цитокина могу се тумачити као компензаторни покушај успоравања настанка запаљења код *OA* (104). Schwarz и сар. открили су да су вредности *IL-10* и *IL-6* више код болесника са гонартрозом него код особа са здравим коленим зглобом. Закључили су да су вредности *IL-10* и *IL-6* били у корелацији са визуелно аналогном скалом (енг. *Visual Analogue Scale - VAS*) и *WOMAC* упитником (104). *IL-10* може утицати на производњу *IL-1* и *TNF-α* (121). У свом истраживању Logia и сар. закључили су да када су вредности *IL-10* ниже од *IL-6* не може се

инхибирати процес запаљења узрокован *IL-6* (121). Познато је да вежбање стимулише производњу *IL-10*. Измерено је да се вредност *IL-10* повећава у року од 3 сата након вежбања (104).

## 1.7 ПОВЕЗАНОСТ ИНТЕРЛЕУКИНА, ГОНАРТОЗЕ И ДМ ТИП 2

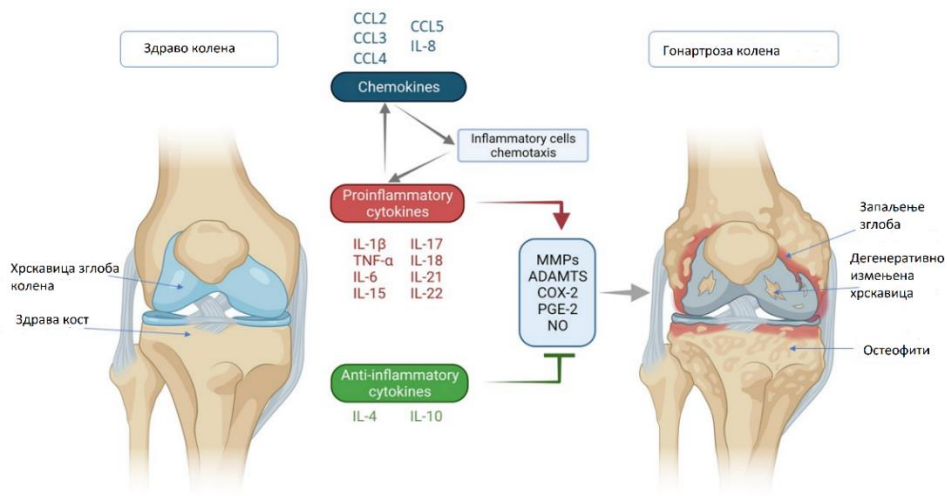
Један од механизма којим се објашњава настанак гонартрозе јесте стално присуство инфламације, која ремети нормалан метаболизам у хрскавици, померајући анаболичке процесе ка катаболичким (128). Катаболички процеси су изазвани не само проинфламаторним цитокинима *IL-1*, *IL-6*, *TNF- $\alpha$* , већ и од стране медијатора липида и реактивних врста кисеоничких радикала (104). Интерлеукини имају важну улогу у посредовању настанка синовијалног запаљења (104, 121). Интерлеукине у телу могу стварати полиморфонуклеарни леукоцити, макрофаги, лимфоцити, ендотелне ћелије (121). Доказано је присуство различитих интерлеукина у синовијалној течности код различитих врста артропатија (129). Проинфламаторни циткини, као што су *TNF- $\alpha$*  и интерферон гама (енг. *Interferon -gamma - INF- $\gamma$* ), одговорни су за активацију макрофага током инфламаторне фазе зарастања рана, а активирани макрофаги стварају проинфламаторне цитокине (*IL-1*, *IL-6*, интерлеукин - 12 (енг. *Interleukin 12 – IL-12*), *TNF- $\alpha$* ) (130). Тако хондроцити могу постати мета катаболичких цитокина *IL-1*, *TNF- $\alpha$* , *IL-6*. Проинфламаторни цитокини су присутни у синовијалној мембрани чак и у раним фазама развоја *OA*. Верује се да *IL-1 $\beta$*  игра кључну улогу као главни катаболички фактор хрскавице код *OA* (128).

Доказано је да Т ћелије код *OA* производе *Th 1* цитокине (*IL-2*, *INF- $\gamma$* ) који су повезани са активном фазом болести. *IL-12* је један од главних фактора који подстичу производњу *Th1* цитокина, што сугерише да *IL-12* има важну имунорегулаторну улогу у току запаљење код *OA* (131).

Користан ефекат на хрскавицу има трансформишући фактор раста бета (енг. *Transforming growth factor beta - TGF- $\beta$* ). Доводи до стимулације синтезе протеогликана и производње колагена типа II. Смањење *TGF- $\beta$*  може допринети настанку *OA* што је доказано у студији на мишевима (128).

Још један цитокин који је битан у патогенези *OA* јесте интерлеукин -33 (енг. *Interleukin 33 – IL-33*). Пронађено је да је концентрација *IL-33* повећана у синовијалној течности, али не и у серуму код пацијената са *OA* (132). Повећана концентрација *IL-33* код оштећења хрскавице зглоба колена утиче на повећано стварање *IL-6*, *TNF- $\alpha$* , *MMP*, што додатно доприноси оштећењу зглоба (133)

Галектин 3 (енг. *Galectin 3 - Gal-3*) је широко распрострањен у многим ћелијама у људском телу, у зависности од локације у ћелији, обавља различите функције (134). Неке студије описују везу између *Gal-3* и дегенеративно измењене хрскавице. Ова повезаност се објашњава чињеницом да се *Gal-3* акумулира у хондроцитима са прогресивном дегенерацијом хрскавице (135, 136). Доказано је да се *Gal-3* највише лучи када код синовијалне мембране зглоба постоји инфламација, што оправдава више концентрације *Gal-3* код пацијента са реуматоидним артритисом (137). Међутим, још увек нема доказа који би разјаснили улогу *Gal-3* код пацијената са гонартрозом и *DM* тип 2.



Слика 12. Шематски приказ инфламаторних процеса и интерлеукина у патогенези гонартрозе.  
 (Преузето са сајта и модификовано: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/17/9208/htm>)



## ***2 ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА***

A. Основни циљ истраживања је испитивање повезаности дијабетес мелитуса тип 2 и исхода лечења физикалном терапијом болесника са гонартрозом. У складу са овим основним циљем истраживања дефинисани су конкретни задаци:

1. Испитивање утицаја дијабетес мелитуса тип 2 на исходе лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.
2. Испитивање утицаја квалитета гликорегулације на исходе лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.
3. Испитивање утицаја квалитета липорегулације на исходе лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.
4. Испитивање утицаја постојања дијабетесне полинеуропатије на исходе лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.

B. Сходно досадашњим сазнањима и постављеним циљевима, радне хипотезе студије су следеће:

Примарна хипотеза:

1. Дијабетес мелитус тип 2 утиче на исходе лечења физикалном терапијом болесника са гонартрозом.

Секундарне хипотезе:

1. Дијабетес мелитус тип 2 неповољно утиче на исход лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.
2. Лоше регулисани дијабетес мелитус тип 2 неповољно утиче на исход лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.
3. Хиперлипидемија неповољно утиче на исход лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.
4. Постојање дијабетесне полинеуропатије неповољно утиче на исход лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.

### ***3 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ***

Истраживање је реализовано у Служби за физикалну медицину и рехабилитацију, Клиничког центра Крагујевац, у Служби за лабораторијску дијагностику, Клиничког центра Крагујевац и у Микробиолошкој лабораторији Института Факултета медицинских наука. Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета Клиничког центра Крагујевац (решење број 01/17-4318/ 16.10.2017.).

### 3.1 ПОПУЛАЦИЈА ИСПИТАНИКА УКЉУЧЕНИХ У ИСТРАЖИВАЊЕ

Студија је дизајнирана као интервентна студија са проспективним праћењем у кохорти болесника са гонартрозом и дијабетес мелитусом тип 2, где се пратио утицај лоше регулисаног дијабетес мелитуса тип 2 на ефекат физикалне терапије код болесника са гонартрозом.

Истраживањем је обухваћено 66 испитаника, који су били подељени у две групе. Експерименталну групу чинили су испитаници са гонартрозом и *DM* (43), док су контролну групу чинили испитаници који су имали гонартрозу и нормалну толеранцију глукозе (23). Касније је експериментална група испитаника подељена на регулисане (23) и нерегулисане (20) дијабетичаре. Свих 66 испитаника, пре укључивања у само истраживање, информисано је о циљевима истраживања и сви су потписали пристанак за учешће у истраживању.

**Критеријуми за укључивање у истраживање:** особе оба пола старије од 18 година, особе које су потписале добровољни пристанак за учешће у студији, особе са потврђеном дијагнозом гонартрозе према критеријумима American College of Rheumatology, особе са потврђеном дијагнозом *DM* тип 2 према критеријумима *ADA-EASD*. Контролну групу су чинили испитаници који имају нормалну толеранцију глукозе (према *ADA-EASD* критеријумима).

**Критеријуми за искључење из истраживања:** постојање системских болести везивног ткива (посебно реуматоидни артритис и системски еритемски лупус), примена нестероидних антиинфламаторних лекова и гликокортикоида, као и друге имуномодулаторне терапије две недеље пре и током истраживања, постојање болести и стања која би могла утицати на испитиване параметре (неуродегенеративне болести, цереброваскулани инсулт у протеклих 6 месеци, повреде локомоторног система, психијатријске болести и др.), примена лекова која би могла утицати на параметре, трудноћа, пуерперијум, дојење и намера пацијенткиње да остане у другом стању током извођења студије, нерегулисана артеријска хипертензија (ТА већи од 160/80 mmHg), као и постојање било које од контраиндикација за примену планираних физикалних агенаса (трудноћа, фебрилност, малигнитет, акутне инфективне болести, декомпензација виталних органа) и присуство било које друге околности које у значајној мери онемогућавају учешће у студији.

### 3.2 ОПШТИ ПРОТОКОЛ ИСТРАЖИВАЊА

Испитаници су регрутовани из укупне популације болесника са гонартрозом и *DM* тип 2 који су се лечили у Служби за физикалну медицину и рехабилитацију КЦ „Крагујевац“. Експерименталну групу су чинили испитаници са *DM* тип 2 и гонартрозом, док су контролну групу чинили испитаници са гонартрозом, а без *DM* тип 2. Укључивање је спроведено сукцесивно, према принципу случајног избора, почев од првог дана студије па надаље, до дана када је постигнут укупни број испитаника, а сходно прорачуну величине студијског узорка.

Сви испитаници су укључени у студију након прегледа физијатра са потврђеним дијагнозама *DM* тип 2 и гонартрозом, уколико су испуњавали укључујуће и нису имали искључујуће критеријуме. Од свих испитаника је прво затражено да потпишу информисани пристанак уз пуну обавештеност. Писани информисани пристанак је обезбедио лечећи физијатар који је истовремено и коистраживач. По обезбеђеном пристанку, прикупљени су анамнестички подаци, а након тога испитаницима је узет узорак крви и урађено функционално тестирање (*WOMAC* упитник, *Mc-Gill* упитник, *VAS* скала, *EQ5D* упитник, *Lequesne* индекс, Тест монофиламента, *MNSI* упитник, *NSS*, *NDS*, *MMT*, мерење обима покрета у зглобу колена, мерење обима колена) и антропометријско мерење. Свим испитаницима су одређене следеће лабораторијске анализе: *HbA1c*, гликемија, липопротеински профил, аспартат аминотрансфераза (*AST*), аланин аминотрансфераза (*ALT*), уреа, креатинин и концентрација проинфламаторних цитокина (*TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-17*, *IL-10*, *INF- $\gamma$* , *IL-12*, *IL-23*, *TGF- $\beta$* , *IL-33*, *Gal-3*). Затим је испитаницима укључена физикална терапија (магнетотерапија и кинезитерапија) која је трајала три недеље колико и само истраживање.

Поступак прикупљања узорака: првог дана хоспитализације свим испитаницима је узет узорак крви из периферне вене, у запремини од 16 mL према важећим стандардима. Након узимања крви одређене епрувете су послате у Централну лабораторију КЦ Крагујевац на анализу, док су друге послате у Микробиолошку лабораторију Института Факултета медицинских наука, где је *ELISA* методом анализирана крв за добијање вредности цитокина. Узорке крви је узимао квалификовани медицински техничар, а даљи поступци са узорцима су спроведени од стране специјалисте клиничке биохемије или коистраживача укључених у ову студију.

Концентрације цитокина (*TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-17*, *IL-10*, *INF- $\gamma$* , *IL-12*, *IL-23*, *TGF- $\beta$* , *IL-33* и *Gal-3*) у серуму одређиване су комерцијалним *ELISA* тестом. Узорци крви су сакупљени у *EDTA* епрувете, центрифугиран на 4°C у року од 30 мин (10 мин на 2000 g) и чуван на -80°C. *TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-17*, *IL-10*, *INF- $\gamma$* , *IL-12*, *IL-23*, *TGF- $\beta$* , *IL-33* и *Gal-3* у плазми су мерени коришћењем високоосетљивих сетова за ензимски имуносорбентни тест (*ELISA*) специфични за људске цитокине (*R&D Systems*, *Minneapolis*, *MN*, *USA*) према упутствима произвођача (138). Проценили смо односе про- и антиинфламаторних цитокина (*IL-10/TNF- $\alpha$* , *IL-10/IL-6*, *IL-10/IL-12*, *IL-10/IL-17*). Концентрације цитокина су одређене интерполацијом помоћу стандардне криве. Резултати су изражени као пикограми по милилитру серума пацијента.

Приликом примене физикалне терапије прво је спроведена магнетотерапија, а након тога кинезитерапија.

1. Импулсно електромагнетно поље (енг. *Pulsed electromagnetic field - PEMF*) је примењено једном дневно у трајању од 30 минута, на предео остеоартротично измењеног зглоба колена преко антене, са фреквенцијом 10 Hz и интензитетом 40mT (апарат „Космаг“).

2. Кинезитерапија је примењена једном дневно у трајању од 30 минута, према индивидуално прилагођеном протоколу. Спровођене су вежбе за јачање мускулатуре доњих екстремитета (изокинетичке и изотоничке вежбе) са акцентом на јачању стабилизатора колена (*musculus quadriceps-a*) и вежбе за одржавање обим покрета у зглобу колена (активне и активно потпомогнуте вежбе, као и вежбе истезања), вежбе равнотеже (ходање на прстима, нагињање на страну приликом хода, ходање уназад) и проприоцепције (вежбе за јачање мишића са оптерећењем).

### 3.3 **ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СУ МЕРЕНЕ**

Приликом пријема испитаника на хоспитално лечење и по завршетку последњег (21ог дана) дијагностичко-терапијског циклуса вршила се анализа следећих параметара:

- ✓ Анализа биохемијских параметара периферне крви: липопротеински профил (*HDL, LDL, Holesterol, Trigliceridi*), *AST, ALT*, урее, кретанина, *CRP*, гликемије, *HbA1c*, цитокини (*TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-10, INF- $\gamma$ , IL-12, IL-23, TGF- $\beta$ , IL-33, Gal-3*)
- ✓ *WOMAC* упитник који се користи у сврху евалуације стања особа са ОА колена и кука. Показатељ је клиничког интензитета болести и процењује бол, укоченост и функцију свакодневног живота. Састоји се из три дела: први део упитника обухвата питања о јачини бола у колону (укупно 5 питања), при ходу по равној подлози, при пењању и силажењу низ степенице, током ноћи, при мењању положаја (седење или лежање) и при стајању. Други део упитника се односи на укоченост зглоба (2 питања). Трећи део упитника се односи на функцију болесника, односно потешкоће током обављања активности свакодневног живота (17 питања). Питања се односе на потешкоће при ходу уз и низ степенице, при устајању из седећег става, при уласку у кревет, при стајању, сагињању, седењу, одмарању, могућности обављања лаких и тешких послова, потешкоћама при уласку и изласку из кола или аутобуса, при уласку у каду, при коришћењу тоалета, при куповини, при обувању или изувању чарапа (139).
- ✓ *Mc-Gill* упитник о болу (енг. *McGill Pain Questionnaire - Mc-Gill*) састоји се из три дела. У првом делу болесник оценама од 0 до 3 оцењује различите модалитете бола (пулсирајући, пробадајући, оштар, као грч, врео, туп итд.) током претходне недеље. У другом делу болесник на линији облежава место које најбоље описује као бол током протекле недеље, где почетак линије означава стање када „нема бола“, а супротни крај линије означава стање „најгорег могућег бола“ (скор у милиметрима од 0 до 100). Трећи део упитника представља јачину бола у тренутку испитивања од „нема бола“ (означеног оценом 0), преко слабог,

нелагодног, мучног, ужасног до несносног (означеног оценом 5). Вредности упитника износе од 0 до 150 (140).

- ✓ Визуелно аналогна скала (енг. *Visual Analogue Scale - VAS*) за бол служи за процену интензитета бола. То је линија дугачка 100 mm, чији су почетак и крај обележени 0-10. Правац VAS скале одговара правцу писања. На тој линији болесник обележава растојање које одражава интензитет његовог бола и које се мери у милиметрима (141).
- ✓ *EQ5D* упитник је општи стандардизовани показатељ квалитета живота који процењује пет области: покретљивост, самозбрињавање, свакодневне активности, бол/нелагодност и расположење. Ових пет области дају збирну скалу у опсегу од 0 (најлошији квалитет живота) до 2 (најбољи квалитет живота). *EQ5D* укључује и скалу налик топломеру, тзв. Скалу процене, где испитаник процењује квалитет сопственог укупног здравственог стања оценама од 0 (најлошије) до 100 (најбољи) (142).
- ✓ *Lequesne* индек се састоји из 3 групе питања: први део упитника обухвата питања која се односе на осећај бола и непријатности ( укупно 5 питања). Питања се односе на: ноћни бол; бол након устајања; бол при дужем стајању; бол при мењању положаја тела и трајање јутарње укочености зглоба (скала 0-2; 0- без бола и 2- интензиван бол). У другом делу упитника су питања која се односе на максималну дужину хода (2 питања). Прво питање се односи на бол зглоба у зависности од дужине ходања (скала 0-6: 0 – без ограничења при ходу, 6- могућност хода >100 m) и друго питање се односи на употребу помагала (скала од 0-2; 0- без употребе помагала при ходу и 2- употреба две штаке/штапа). Трећи део упитника обухвата питања која су у вези са функционалним ограничењем зглоба. Питања се односе на могућност хода уз и низ степенице, хода по неравном терену и могућност извођења чучња. Овај део садржи по 4 питања (скала од 0-2; 0- без ограничења и 2- немогућност обављања ових активности). Најлошији укупни Лекејн скор износи 24. Попуњавање Лекејн упитника врши болесник одабиром неког од понуђених одговора уз претходно објашњење лекара који спроводи истраживање (143).
- ✓ Тест монофиламента се спроводи помоћу једноставног инструмента 10g monofilament (*Baileys Instruments* или *Owen Mumford*) који се користи за скрининг дијабетичног стопала. Током испитивања болесник треба да лежи сасвим опуштено и не би требало да види где иситивач примењује монофиламент. Укупно десет тачака треба тестирати. Пре почетка треба болеснику применити монофиламент са унутрашње стране скочног зглоба тако да пацијент зна шта да очекује током тестирања. Монофиламент треба нанети одређеном снагом и укупни контакт са кожом износи две секунде за то време ако болесник осети монофиламент на стопалу треба да каже „да“. У односу на одговор болесника и број тачака на којим је пацијент имао одговор тако се тест и скорира (144).
- ✓ Мичиген неуропатски скрининг тест (енг. *Michigan neuropathy screening instrument - MNSI*) представља упитник који се састоји из два дела. Први део има 15 питања на која болесник одговара са „да“ или „не“, други део обухвата преглед болесника – инспекција стопала (да ли има промене на стопалима, улцерације, инфекције, калус, деформитет стопала итд), испитивање мишићних тетивних рефлекса, испитивање вибраторног сензибилитета и тест монофиламента (145).
- ✓ Упитник оцене симптома неуропатије (енг. *Neuropathy symptom score - NSS*) представља упитник који се састоји од пет питања која се односе на бол код неуропатије. Питања се односе на то да ли се бол јавља за време хода, где се бол најчешће јавља, када се бол најчешће

јавља, да ли утиче на квалитет сна. Максималан скор овог упитника износи девет бодова (146).

- ✓ Упитник оцене неуропатске инвалидности (енг. *Neuropathy disability score - NDS*) састоји се од четири дела. Први део односи се на испитивање перцепције вибрације, други део на испитивање температуре, трећи део испитивање осећаја бола и четврти део на испитивање Ахиловог рефлекса. Испитивање се спроводи на палчевима оба стопала. Максималан скор овог упитника је 10 бодова. Укупни скор од 6 и више поена указује на патолошку реакцију (147).
- ✓ Мануелни мишићни тест (енг. *Manual muscle test - MMT*) за m.quadriceps femoris врши се на основу фактора мануелног оптерећења и гравитације. Добијена снага тестираног мишића означава са бројем 0-5, при чему ознака 0 означава да при покушају покрета мишић не показује никакву видљиву или палпаторно осетљиву контракцију; 1- подрхтавање мишића или контракција у трагу; 2- мишић може да изврши пун обим покрета, али из положаја уз искључену силу гравитације; 3- мишић може да изврши пун обим покрета против силе гравитације; 4- мишић може да изврши пун обим покрета против силе гравитације и уз умерно мануелно оптерећење; 5- овај степен одговара снази нормалног мишића и може извршити пун обим покрета против гравитације и максималног оптерећења. Када резултат тестирања мишића не одговара у потпуности неком од описаних основних степена, оцена може да се формира тако што се најближем степену дода знак плус (+) или минус (-). Сваком од тих знакова приближно одговара 5-10% од величине силе нормалног мишића (22,148).
- ✓ Мерење обима покрета у зглобу врши се угломером (гониометром). Мери се одређени пут од неутралног положаја зглоба до максималног угла покретљивости. Мери се обим активне и пасивне покретљивости зглоба (149).



Табела 1. План хоспитализације током истраживања

Недеља хоспитализације	Прва недеља			Друга недеља			Трећа недеља		
	1 дан	2-6 дан	7 дан	8 дан	9-13 дана	14 дан	15 дан	16-20 дана	21 дан
Експерименталне групе									
Група А болесници са <i>DM</i> и гонартрозом									
Група Б болесници са гонартрозом									
Информисани пристанак	X								X
Укључујући/искључујући критеријуми	X								X
Лична анамнеза	X								X
Породична анамнеза	X								X
Телесна маса	X								X
Телесна висина	X								X
Обим струка	X								X
Биохемијске анализе	X								X
Физикална терапија	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>WOMAC</i> упитник	X								X
<i>Mc-Gill</i> упитник о болу	X								X
<i>VAS</i> скала за бол	X								X
<i>EQ5D</i>	X								X
<i>Lequesne</i> индекс	X								X
Тест монофиламента	X								X
<i>MNSI</i>	X								X
<i>NSS</i>	X								X
<i>NDS</i>	X								X
<i>MMT</i>	X								X
Мерење обима покрета у зглобу	X								X

### 3.4 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА И ПРЕЗЕНТАЦИЈА РЕЗУЛТАТА

У истраживању које је рађено код пацијената са гонартрозом и *DM* тип 2 одређиване су вредности *WOMAC* упитника пре почетка примене физикалне терапије и након примене терапије. Вредности пре терапије су биле за бол  $14.97 \pm 1.87$ , за укоченост  $5.63 \pm 0.72$ , функционалност  $38.8 \pm 8.34$ , тотални *WOMAC*  $60.47 \pm 9.18$ . Вредности после примене физикалне терапије су биле за бол  $4.2 \pm 1.54$ , за укоченост  $2.77 \pm 0.77$ , функционалност  $20.43 \pm 3.18$ , тотални *WOMAC*  $27.33 \pm 3.75$  (150). Ови резултати су показали да је физикална терапија повољно утицала на бол и на вредности *WOMAC* упитника. За прорачун студијског узорка претпостављено је да ће вредност укупног *WOMAC* скорa у групи пацијената са регулисаним дијабетесом на крају физикалног лечења бити највише  $30 \pm 10$ , а у групи са нерегулисаним дијабетесом не мање од  $45 \pm 15$ . Коришћењем одговарајућег програма, за *t*-тест два независна узорка, уз вредност алфа грешке од 0.05, снагу студије 0.8, однос броја у групама 1:1 и двоструким тестирањем хипотезе прорачунат узорак у три групе је био 39. Коначни студијски узорак је, ради сигурнијег сценарија увећан и утврђен на 60 пацијената, од чега по 20 у свакој студијској групи.

Континуирани подаци описани су дескриптивним методама: мерама централне тенденције (средња вредност) и мерама варијабилитета (стандардна девијација). Категоријални подаци исказани су у виду процената, као показатељима структуре. Пре статистичке обраде података испитана је правилност дистрибуције вредности података тестом нормалности (*Shapiro-Wilk* за  $n \leq 50$  и *Kolmogorov-Smirnov* тест за  $n > 50$ ). На основу добијене вредности *p* примењен је одговарајући параметриски или непараметриски тест. За анализу континуираних података који прате нормалну расподелу коришћени су *t* тест за независне и *t* тест за везане узорке и *AHOVA*, односно *Mann-Whitney U test*, *Wilcoxon signed-rank test* и *Kruskal-Wallis one-way analysis of variance test*, у случају да расподела података није била нормална. За анализу категоријалних података коришћен је  $\chi^2$  тест у виду таблица контингенције и теста слагања. Резултати су приказани табеларно и графички. У приказу резултата наведене су вероватноће (*p*), а значајним се сматрају вредности  $p \leq 0,05$ . Подаци су обрађени помоћу софтверског пакета *SPSS* (*Statistical Package for the Social Sciences*) 20.

## **4 РЕЗУЛТАТИ**

#### 4.1 ОПШТЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ УЗОРКА

У истраживању је укључено 53 жене (80,3%) и 13 мушкараца (19,7%) просечне старости  $69,1 \pm 9,1$  година. Највећи број пацијената, 4/5 (84,8%) чинили су пензионери. Пацијенткиње у радном односу најчешће су биле домаћице и правнице (График 1).

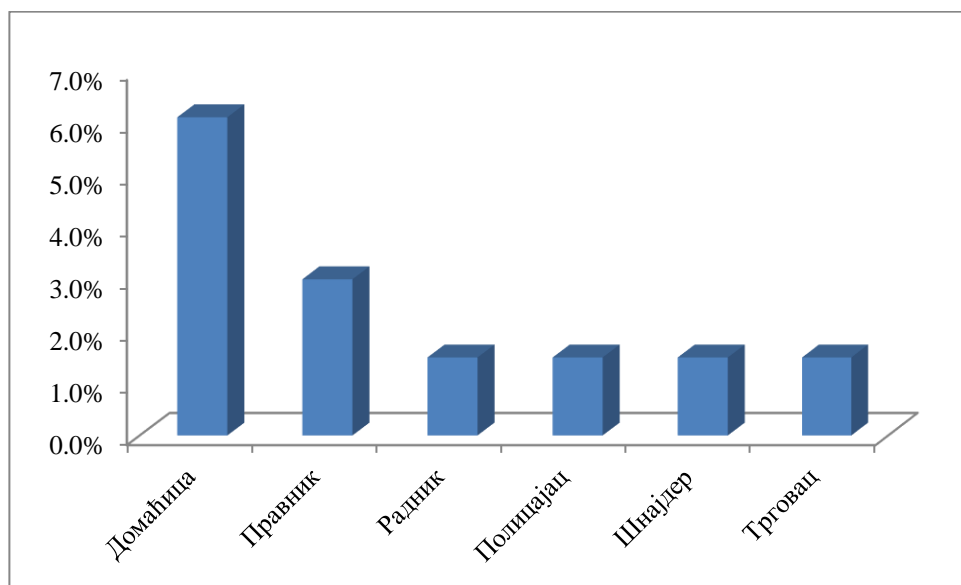


График 1. Занимања пацијената који су у радном односу (резултати су изражени у процентима)

Сваки пети пацијент био је пушач (18,2%). Просечна вредност *BMI* износила је  $29,7 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>, систолног крвног притиска  $131,7 \pm 16,2$  mmHg, а дијастолног крвног притиска  $67,8 \pm 7,2$  mmHg.

Заступљеност пацијената по групама у односу на удруженост гонартрозе и *DM* тип 2 била је равномерна. Групу пацијента који су имали само гонартрозу и групу пацијената који су имали и гонартрозу регулисани *DM* тип 2 (*HbA1C* < 7mmol/l) чинило је по 23 пацијенат, а 20 пацијената имало је удружену гонартрозу и нерегулисани *DM* тип 2 (*HbA1C*  $\geq$  7mmol/l) (График 2). Пацијенти који су имали гонартрозу и нерегулисани *DM* тип 2 били су 4 године млађи у односу на пацијенте са гонартрозом и регулисаним *DM* тип 2, односно 3 године од пацијента који нису имали пратећи дијабетес. Уочена разлика је испод прага статистичке значајности ( $F=1,04$ ;  $df=2$ ;  $p>0,05$ ).

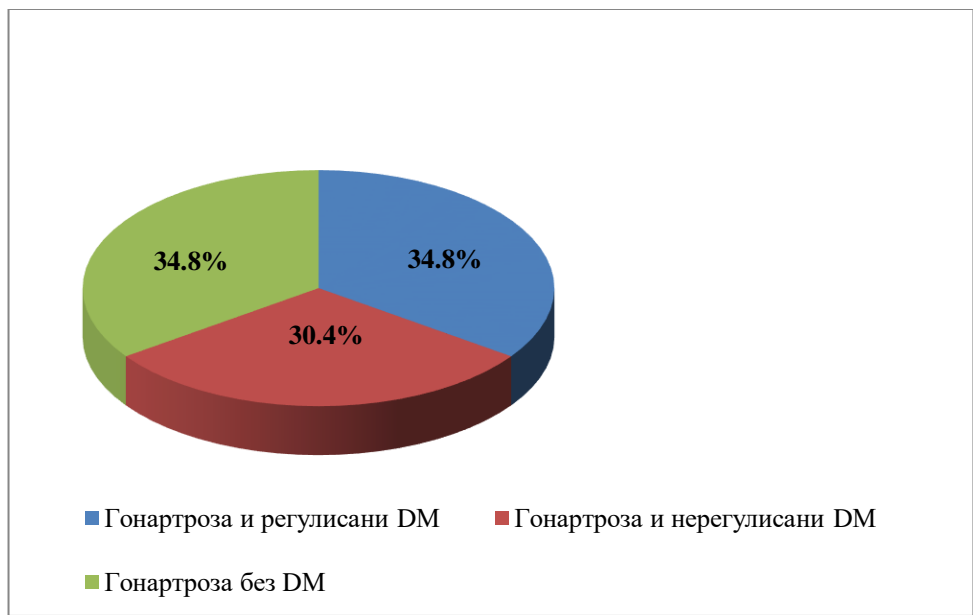


График 2. Заступљеност пацијената по анализираним групама (резултати су изражени у процентима)

Заступљеност мушкараца највећа је у групи гонартроза и неконтролисани *DM* тип 2, 30% (График 3).

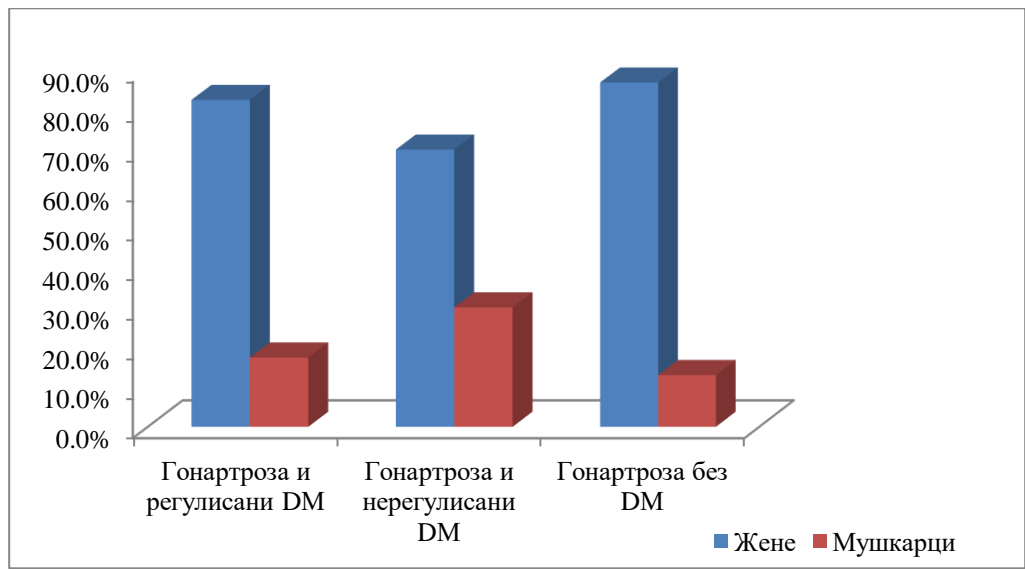


График 3. Дистрибуција пацијената по полу и групама (резултати су изражени у процентима)

Обострану гонартрозу имало је 60,6% пацијената. Међу 39,4% пацијената са једностраном гонартрозом, 24,2% њих имало је гонартрозу левог, а 15,2% пацијената десног колена. Рентгенски снимак колена показао је да 54,5% пацијената има умерено сужење зглобног простора (умерена субхондрална склероза), а код 45,5% пацијената сужење зглобног простора веће је од 50% уз узнапредовалу склерозу и остеофите.

Тегобе гонартрозе трају у просеку 9,4±4,8 година (ранг 2-20 година). Код обостране захваћености колена тегобе трају 4 године дуже (10,9±6,2 наспрам 6,9±4,6 година) што је статистички значајна разлика ( $t=-2,8$ ;  $df=64$ ;  $p<0,05$ ).

Међу испитаницима 43 њих поред гонартрозе има и *DM* тип 2. Ови пацијенти болују од дијабетеса у просеку 10,5±8,4 година, а 2/3 њих (74,5%) је на терапији оралним антигликемицима. Пацијенти који примају инсулин болују од дијабетеса у просеку 15,6±8,7 година наспрам 8,7±7,6 година колико дуго болују пацијенти који су на терапији оралним антигликемицима ( $t=-2,5$ ;  $df=41$ ;  $p<0,05$ ). Дијабетичну полинеуропатију има 27,9% пацијената са дијабетесом.

Од повишеног крвног притиска болује 53%, од лумбалног синдрома 42,4%, а од коксартрозе 28,8% свих пацијената.

Просечне вредности основних лабораторијских параметара: *HDL*, *holesterola*, *triglicerida*, *AST*, *ALT*, *urea*, *kreatinin* и *CRP* нису се значајно промениле након терапије. Просечна вредност *LDL* холестерола након терапије пала је са 3,5±1,02 mmol/l на 3,33±0,87 mmol/l, што је статистички значајан пад ( $t=-2,25$ ;  $df=65$ ;  $p<0,05$ ) (Табела 2).

**Табела 2. Утицај физикалне терапије на вредности лабораторијских параметара**

Параметри	Пре ( $\bar{x}\pm sd$ )	терапије	Након ( $\bar{x}\pm sd$ )	терапије	p
HDL (mmol/l)	1,24±0,35		1,21±0,29		>0,05
LDL (mmol/l)	3,5±1,02		3,33±0,87		<0,05*
Holesterol (mmol/l)	5,6±1,21		5,44±1,04		>0,05
Trigliceridi (mmol/l)	2,11±7,61		1,97±1,12		>0,05
AST (IU/l)	20,21±7,61		20,98±8,48		>0,05
ALT (IU/l)	20,03±12,44		21,02±13,09		>0,05
Urea (mmol/l)	6,65±2,04		6,9±1,87		>0,05
Kreatinin (umol/l)	78,43±19,52		79,12±20,29		>0,05
CRP (mg/l)	5,04±7,68		4,05±4,95		>0,05

HDL - липопротеин високе густине; LDL - липопротеин ниске густине; AST - аспартат аминотрансфераза; ALT - аланин аминотрансфераза; CRP - Ц- реактивни протеина;  $\bar{x}\pm sd$  – средња вредност и стандардна девијација;  $p^*<0,05$  статистичка значајност.

Након физикалне терапије уочава се статистички значајан пад вредности *TNF- $\alpha$*  ( $Z=-3,06$ ;  $p<0,05$ ), *IL-12* ( $Z=-3,56$ ;  $p<0,01$ ), односно статистички значајан пораст вредности *IL-6* ( $Z=2,01$ ;  $p<0,05$ ), *IL-10* ( $Z=-2,41$ ;  $p<0,05$ ) и *IL-33* ( $Z=-2,32$ ;  $p<0,05$ ) (Табела 3).

**Табела 3. Вредности проинфламаторних цитокина пре и након физикалне терапије**

Цитокини	Пре терапије		После терапије		p
	$\bar{x}$	sd	$\bar{x}$	sd	
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	46,07	89,9	38,03	80,04	<0,05*
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	85,66	93,33	80,52	93,33	>0,05
IL-12 (pg/ml)	84,11	189,55	72,17	175,51	<0,01*
IL-6 (pg/ml)	73,26	66,44	79,72	57,23	<0,05*
IL-17 (pg/ml)	21,31	49,01	22,99	45,94	>0,05
IL-23 (pg/ml)	192,89	257,24	181,73	227,72	>0,05
IL-10 (pg/ml)	295,12	611,4	354,17	590,39	<0,05*
TGF- $\beta$ (pg/ml)	972,85	222,04	990,85	256,92	>0,05
IL-33 (pg/ml)	100,21	43,76	121,43	71,07	<0,05*
Gal-3 (pg/ml)	972,85	222,04	990,85	256,92	>0,05

TNF- $\alpha$  - трансформирајући фактор раста алфа; IFN- $\gamma$  - интерферон гама; IL-12 - интерлеукин 12; IL-6 - интерлеукин 6; IL-17 - интерлеукин 17; IL-23 - интерлеукин 23; IL-10 - интерлеукин 10; TGF- $\beta$  - трансформишући фактор раста бета; IL-33 - интерлеукин 33; Gal-3 – галектин 3;  $\bar{x}$  - средња вредност; sd – стандардна девијација;  $p^*<0,05$  статистичка значајност.

Умерено–велика позитивна корелација била је детектована између серумских вредности *Gal-3* и *IL-12* ( $p = 0,001$ ;  $r = 0,575$ ), *IL-10* ( $p = 0,001$ ;  $r = 0,535$ ), *TNF- $\alpha$*  ( $p = 0,046$ ;  $r = 0,306$ ) и *IL-23* ( $p = 0,035$ ;  $r = 0,323$ ) (Табела 4).

**Табела 4. Корелација између Gal-3 и про- и антиинфламаторних цитокина**

Цитокини	Spearman r	p
TNF- $\alpha$	0.31	0.046
IL-6	0.069	0.662
IL-12	0.575	0.001
IL-17	0.094	0.548
IFN- $\gamma$	0.193	0.214
IL-23	0.323	0.035
IL-10	0.535	0.001

TNF- $\alpha$  - трансформирајући фактор раста алфа; IL-6 - интерлеукин 6; IL-12 - интерлеукин 12; IL-17 - интерлеукин 17; IFN- $\gamma$  - интерферон гама; IL-23 - интерлеукин 23; IL-10 - интерлеукин 10; Spearman r – коефицијент корелације;  $p^*<0,05$  статистичка значајност.

*IL-10/TNF- $\alpha$*  ( $p = 0,001$ ), *IL-10/IL-6* ( $p = 0,001$ ) и *IL-10/IL-12* ( $p = 0,001$ ) били су значајно већи, док је однос *IL-10/IL-17* ( $p = 0,001$ ) био значајно нижи код пацијената са ДМ у поређењу са пацијентима са гонартрозом без ДМ (Табела 5).

**Табела 5. *IL-10/TNF- $\gamma$* , *IL-10/IL-6*, *IL-10/IL-12*, и *IL-10/IL-17* (медијана и интерквантилни опсег) код пацијента са и без ДМ.**

Односи анти- проинфламаторних цитокина	и Гонартроза	Гонартроза и ДМ	$p$
<i>IL-10/TNF-<math>\alpha</math></i>	3.78 (1.90–7.11)	12.89 (6.67–20.34)	$p = 0.001$
<i>IL-10/IL-6</i>	2.03 (1.30–3.12)	3.76 (2.88–5.70)	$p = 0.001$
<i>IL-10/IL-12</i>	2.53 (1.50–3.63)	5.36 (3.49–10.10)	$p = 0.001$
<i>IL-10/IL-17</i>	33.28 (20.93–46.94)	10.93 (7.72–19.82)	$p = 0.001$

*IL-10* - интерлеукин 10; *TNF- $\alpha$*  - трансформирујући фактор раста алфа; *IL-6* - интерлеукин 6; *IL-12* - интерлеукин 12; *IL-17* - интерлеукин 17; *DM* - Diabetes mellitus.  $p^* < 0,05$  статистичка значајност.

Значајно виши *Gal-3/TNF- $\alpha$*  ( $p = 0,001$ ), *Gal-3/IL-6* ( $p = 0,004$ ) и *Gal-3/IL-12* ( $p = 0,001$ ) и нижи *Gal-3/IL-17* ( $p = 0,001$ ) откривен је код пацијената са гонартрозом и ДМ у поређењу са пацијентима са гонартрозом без ДМ (Табела 6).

**Табела 6. *Gal-3/TNF- $\alpha$* , *Gal-3/IL-6* и *Gal-3/IL-12* и *Gal-3/IL-17* (медијана и интерквантилни опсег) код пацијента са и без ДМ.**

Односи између Gal-3 и цитокина	Гонартроза	Гонартроза и ДМ	$p$
<i>Gal-3/TNF-<math>\alpha</math></i>	24.26 (18.10–39.73)	67.18 (37.78–131.84)	$p = 0.001$
<i>Gal-3/IL-6</i>	15.89 (11.15–20.78)	24.40 (16.15–35.38)	$p = 0.004$
<i>Gal-3/IL-12</i>	19.22 (14.56–25.72)	38.23 (24.24–53.55)	$p = 0.001$
<i>Gal-3/IL-17</i>	260.21 (150.54–500.48)	68.60 (41.12–109.99)	$p = 0.001$

*Gal-3* - галектин 3; *TNF- $\alpha$*  - трансформирујући фактор раста алфа; *IL-6* - интерлеукин 6; *IL-12* - интерлеукин 12; *IL-17* - интерлеукин 17; *DM* - Diabetes mellitus;  $p^* < 0,05$  статистичка значајност.



## 4.2 ОПШТЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА ПО ГРУПАМА

У све три анализиране групе чешћа је обострана гонартроза. Учесталост захваћености оба колена артрозом кретала се у распону од 56,5% код пацијената који су имали регулисани дијабетес, преко 60,9% код пацијената који нису имали дијабетес као пратеће обољење, до 65% код пацијената чији је дијабетес био ван контроле (График 4).

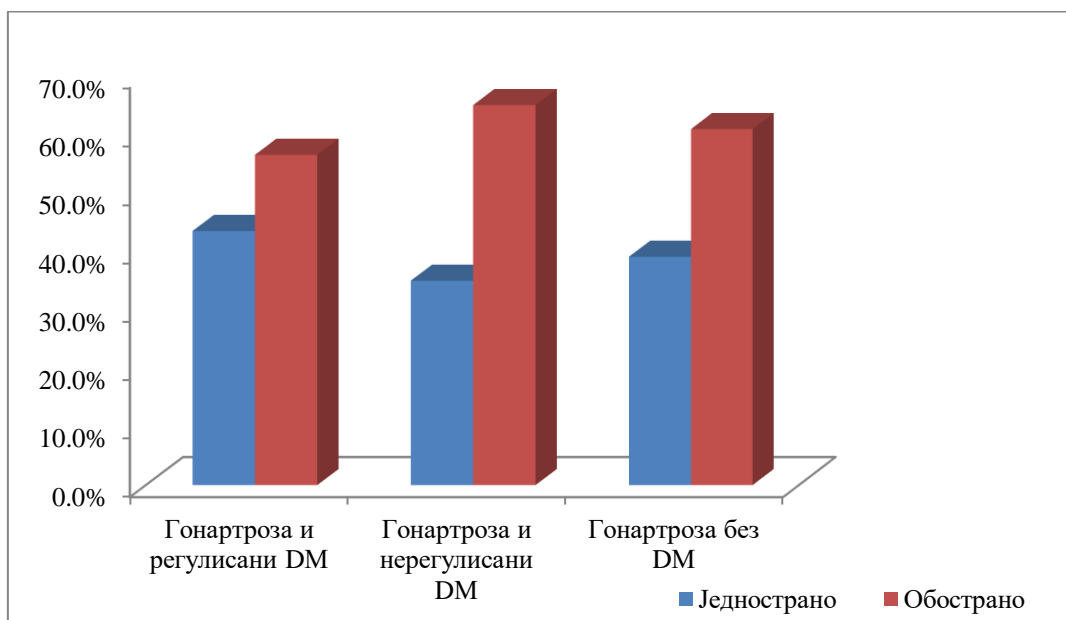


График 4. Распрострањеност гонартрозе по групама (резултат изражен у процентима)

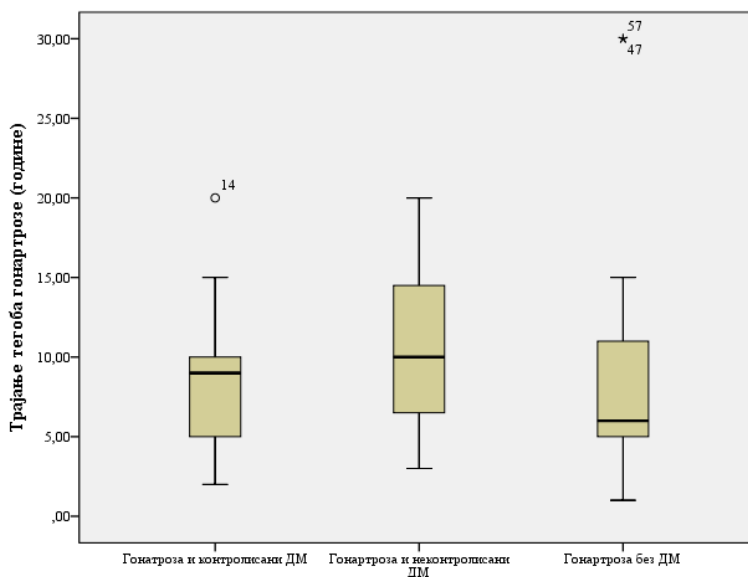
Тегобе гонартроза трају у просеку од  $8,7 \pm 4,8$  година код пацијената са регулисаним дијабетесом,  $9,3 \pm 7,8$  година код пацијената који немају шећерну болест односно  $10,1 \pm 4,7$  година код пацијената са нерегулисаним дијабетесом. Уочена разлика у трајању симптома међу анализираним групама на датој величини узорка испод је прага статистичке значајности ( $F=0,27$ ;  $df=2$ ;  $p>0,05$ ) (График 5). Пацијенти са обостраном гонартрозом и регулисаним *DM* тип 2 тегобе имају 2,5 година дуже у поређењу са пацијентима са једностраном гонартрозом и регулисаним *DM* тип 2 ( $t=-1,18$ ;  $df=21$ ;  $p>0,05$ ). Слично, код пацијената који имају нерегулисани *DM* тип 2 и једнострану гонартрозу тегобе трају 7,7 година наспрам 11,4 колико у просеку тегобе трају код пацијената са једностраном гонартрозом и нерегулисаним *DM* тип 2 ( $t=-1,74$ ;  $df=18$ ;  $p>0,05$ ). Тегобе обостране гонартрозе код пацијентаса нормалном гликорегулацијом трају готово дуже у односу на пацијенте са артрозом једног колена ( $t=-1,79$ ;  $df=21$ ;  $p>0,05$ ) (Табела 7).

**Табела 7. Трајање тегоба једностране и обостране гонартрозе по групама**

Параметри	Једнострано ( $\bar{x}\pm sd$ )	Обострано ( $\bar{x}\pm sd$ )	p
Гонартроза и регулисани DM	7,4±4,9	9,8±4,7	>0,05
Гонартроза и нерегулисани DM	7,7±4,3	11,4±4,6	>0,05
Гонартроза без DM	5,9±4,8	11,6±8,7	>0,05

Једнострано – пацијент са гонартротом на једном колелу, обострано - пацијенти са гонартрозом на оба колелана;  $x\pm sd$  – средња вредност и стандарна девијација;  $p^* < 0,05$  статистичка значајност; DM - Diabetes mellitus.

На рентген снимку колелана види се умерено сужење зглобног простора (умерена субхондрална склероза), нешто чешће, или сужење зглобног простора веће од 50% уз узнапредовалу склерозу и остеофите, нешто ређе у све три анализирание групе.



**График 5. Трајање симптома гонартрозе по групама**

Учесталост хипертензије значајно се разликује у анализираним групама ( $\chi^2=47,8$ ;  $df=2$ ;  $p < 0,01$ ). Од повишеног крвног притиска болује 43,5% пацијената који имају гонартрозу и регулисани DM тип 2, 45% пацијената који имају гонартрозу и нерегулисани DM тип 2 и 69,6% пацијената који имају гонартрозу уз нормалну гликорегулацију. Од лумбалног синдрома болује 43,5% пацијената са регулисани DM тип 2, 50% пацијената са нерегулисаним DM тип 2 и 34,8% пацијената са нормалном гликорегулацијом ( $\chi^2=11,6$ ;

df=2; p<0,01). Од дијабетесне полинеуропатије пати 34,8% пацијената са регулисаним *DM* тип 2 и 20% пацијената са нерегулисаним *DM* тип 2 и гонартрозом ( $\chi^2=22,6$ ; df=1; p<0,01) (График 6).

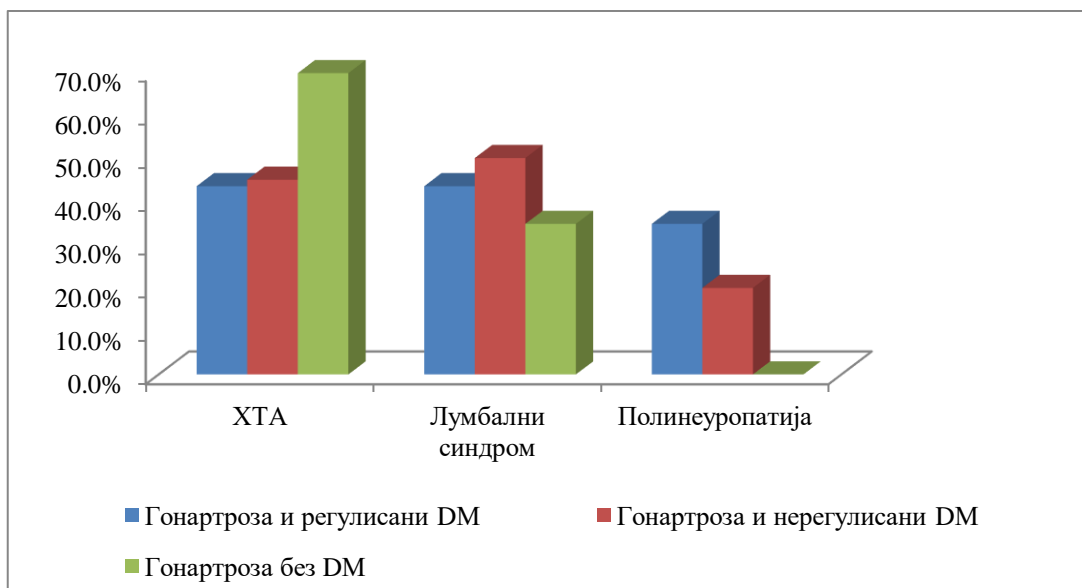


График 6. Учесталост пратећих поремећаја здравља по групама (резултати су изражени у процентима)

Анализа промене просечних вредности основних лабораторијских параметара након примене терапије показала је да је код пацијената са гонартрозом и регулисаним *DM* типа 2 дошло до статистички значајног пораста просечних вредности урее ( $t=-2,21$ ; df=22; p<0,05) и креатинина ( $t=-2,48$ ; df=22; p<0,05) након примењене терапије. Просечне вредности анализираних параметара код пацијената са гонартрозом и нерегулисаним *DM* тип 2 биле су сличне након примењене терапије, док је код пацијената који су имали гонартрозу без дијабетеса просечна вредност триглицерида порасла са  $1,64\pm 0,59$  mmol/l на  $1,83\pm 0,78$  mmol/l након примењене терапије ( $t=-2,48$ ; df=22; p<0,05) (Табела 8).

Табела 8. Утицај физикалне терапије на вредности лабораторијских параметара по групама

Параметри	Пре терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	Након терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	p
<b>Гоартроза и регулисани DM</b>			
HDL (mmol/l)	1,33±0,4	1,27±0,3	>0,05
LDL (mmol/l)	3,35±1,14	3,18±1,09	>0,05

Holesterol (mmol/l)	5,29±1,55	5,21±1,33	>0,05
Trigliceridi (mmol/l)	1,69±0,81	1,66±0,87	>0,05
AST (IU/l)	19,83±3,4	19,52±5,08	>0,05
ALT (IU/l)	19,17±6,8	19,04±7,52	>0,05
Urea (mmol/l)	6,49±1,5	7,21±1,88	<0,05*
Kreatinin	71±9,94	74,39±13,65	<0,05*
HbA1c (mmol/mol)	5,63±0,64	5,76±0,67	>0,05
CRP (mg/l)	5,87±9,23	4,5±6,83	>0,05

#### Гонартроза и нерегулисани DM

HDL (mmol/l)	1,08±0,29	1,1±0,26	>0,05
LDL (mmol/l)	3,26±0,85	3,14±0,71	>0,05
Holesterol (mmol/l)	5,6±0,79	5,38±0,78	>0,05
Trigliceridi (mmol/l)	3,12±3,59	2,5±1,52	>0,05
AST (IU/l)	20,1±12,38	22,75±13,62	>0,05
ALT (IU/l)	24,2±18,93	25,05±20,71	>0,05
Urea (mmol/l)	6,81±1,68	6,2±1,54	>0,05
Kreatinin	84,1±22,35	80,55±22,78	>0,05
HbA1c (mmol/mol)	8,05±1,1	7,61±1,13	>0,05
CRP (mg/l)	6,31±9,48	3,69±3,37	>0,05

#### Гонартроза без DM

HDL (mmol/l)	1,3±0,3	1,24±0,28	>0,05
LDL (mmol/l)	3,86±0,96	3,66±0,66	>0,05
Holesterol (mmol/l)	5,91±1,08	5,73±0,86	>0,05
Trigliceridi (mmol/l)	1,64±0,59	1,83±0,78	<0,05*
AST (IU/l)	20,7±5,17	20,91±4,64	>0,05
ALT (IU/l)	17,26±8,74	19,48±7,6	>0,05
Urea (mmol/l)	6,68±2,75	7,2±2,02	>0,05
Kreatinin	80,96±22,41	82,61±23,32	>0,05
HbA1c (mmol/mol)	5,65±0,52	5,63±0,47	>0,05
CRP (mg/l)	3,11±2,29	3,9±4	>0,05

HDL - липопротеин високе густине; LDL - липопротеин ниске густине; AST - аспартат аминотрансфераза; ALT - аланин аминотрансфераза; HbA1c – гликозилирани хемоглобин A1c; CRP - Ц- реактивни протеина;  $\bar{x} \pm sd$  – средња вредност и стандарна девијација;  $p < 0,05$  статистичка значајност; DM - Diabetes mellitus.

Вредности следећих проинфламаторних цитокина код пацијената који поред гонартрозе имају и регулисани DM тип 2 статистички значајно разликовале су се пре и након физикалне терапије: *IFN- $\gamma$*  ( $t = -2,2$ ;  $df = 19$ ;  $p < 0,05$ ), *IL-12* ( $Z = 2,61$ ;  $p < 0,05$ ), *IL-6* ( $t = -3,41$ ;  $df = 19$ ;  $p < 0,05$ ), *IL-10* ( $t = -3,77$ ;  $df = 19$ ;  $p < 0,05$ ) и *IL-33* ( $Z = -2,99$ ;  $p < 0,05$ ). Код пацијената чији дијабетес није под контролом након физикалне терапије вредност *IL-23* опала је са  $205,13 \pm 183,16$  на  $165,43 \pm 123,59$  ( $Z = -2,01$ ;  $p < 0,05$ ). Код пацијената који су имали само

гонартрозу након третмана просечна вредност *TNF- $\alpha$*  ( $Z=-2,42$ ;  $p<0,05$ ) и *IL-12* ( $Z=-2,45$ ;  $p<0,05$ ) статистички значајно су опале (Табела 9).

**Табела 9. Вредности проинфламаторних цитокина пре и након физикалне терапије по групама**

Цитокини	Пре терапије		После терапије		p
	$\bar{x}$	sd	$\bar{x}$	sd	
<b>Гонартроза и регулисани ДМ</b>					
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	15,63	6,51	13,95	8,15	>0,05
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	70,09	25,55	57,42	13,62	<0,05*
IL-12 (pg/ml)	33,77	14,97	23,98	13,22	<0,05*
IL-6 (pg/ml)	45,7	8,55	66,16	23,12	<0,05*
IL-17 (pg/ml)	17,33	7,63	18,7	17,69	>0,05
IL-23 (pg/ml)	114,45	35,7	133,54	48,46	>0,05
IL-10 (pg/ml)	208,07	136,27	359,57	148,02	<0,05*
TGF- $\beta$ (pg/ml)	977,55	147,62	1021,24	161,89	>0,05
IL-33 (pg/ml)	79,2	22,94	112,82	37,98	<0,05*
Gal-3 (pg/ml)	1261,23	541,63	1265,25	600,42	>0,05
<b>Гонартроза и нерегулисани ДМ</b>					
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	33,44	44,14	27,07	32,49	>0,05
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	69,09	19,38	70,16	17,68	>0,05
IL-12 (pg/ml)	66,44	82,86	59,18	72,76	>0,05
IL-6 (pg/ml)	56,87	14,63	56,83	18,42	>0,05
IL-17 (pg/ml)	22,87	22,77	30,84	31,73	>0,05
IL-23 (pg/ml)	205,13	183,16	165,43	123,59	<0,05*
IL-10 (pg/ml)	255,72	108,67	296,07	155,81	>0,05
TGF- $\beta$ (pg/ml)	1113,72	274,65	1148,24	265,96	>0,05
IL-33 (pg/ml)	111,22	52,59	105,04	35,48	>0,05
Gal-3 (pg/ml)	1449,72	795,5	1535,69	736,59	>0,05
<b>Гонартроза</b>					
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	86,47	138,77	70,9	126,71	<0,05*
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	115,48	152,64	111,89	159,42	>0,05
IL-12 (pg/ml)	148,03	304,11	129,82	282,79	<0,05*
IL-6 (pg/ml)	114,34	99,87	113,33	83,55	>0,05
IL-17 (pg/ml)	23,68	80,88	19,97	70,25	>0,05
IL-23 (pg/ml)	256,5	391,48	242,38	361,33	>0,05

IL-10 (pg/ml)	413,68	1025,01	401,59	989,94	>0,05
TGF- $\beta$ (pg/ml)	840,93	140,37	819,51	225,58	>0,05
IL-33 (pg/ml)	110,25	44,69	144,45	107,29	>0,05
Gal-3 (pg/ml)	1745,88	1253,68	1771,92	1148,34	>0,05

TNF- $\alpha$  - трансформирајући фактор раста алфа; IFN- $\gamma$  - интерферон гама; IL-12 - интерлеукин 12; IL-6 - интерлеукин 6; IL-17 - интерлеукин 17; IL-23 - интерлеукин 23; IL-10 - интерлеукин 10; TGF- $\beta$  - трансформишући фактор раста бета; IL-33 - интерлеукин 33; Gal-3 – галектин 3;  $\bar{x}$  - средња вредност; sd – стандардна девијација;  $p^* < 0,05$  статистичка значајност; DM - Diabetes mellitus.

### 4.3 ИСХОД ПРИМЕЊЕ ФИЗИКАЛНЕ ТЕРАПИЈЕ

#### 4.3.1 WOMAC упитник

Резултати *WOMAC* упитник указују на позитиван ефекат физикалне терапије код пацијената са гонартрозом независно од присуства/одсуства *DM* тип 2. Укупан *WOMAC* скор бележи статистички високо значајан пад вредности са  $52,47 \pm 11,51$  на  $34,62 \pm 10,7$  након примењене физикалне терапије ( $t=16,18$ ;  $df=65$ ;  $p < 0,01$ ). Појединачно бол је смањен са  $11,14 \pm 2,5$  на  $6,81 \pm 2,75$  ( $t=18,8$ ;  $df=65$ ;  $p < 0,01$ ), укоченост зглоба са  $3,05 \pm 1,31$  на  $1,83 \pm 1,08$  ( $t=11,11$ ;  $df=65$ ;  $p < 0,01$ ), а поремећај функције, односно потешкоће у обављању рутинских активности смањене су са  $38,24 \pm 8,66$  на  $24,56 \pm 8,9$  ( $t=16,18$ ;  $df=65$ ;  $p < 0,01$ ) (Табела 10).

**Табела 10. WOMAC упитник пре и након физикалне терапије**

WOMAC упитник	Пре терапије ( $\bar{x} \pm sd$ )	Након терапије ( $\bar{x} \pm sd$ )	p
Укупно	$52,47 \pm 11,51$	$34,62 \pm 10,7$	$< 0,01^*$
Бол	$11,14 \pm 2,5$	$6,81 \pm 2,75$	$< 0,01^*$
Укоченост	$3,05 \pm 1,31$	$1,83 \pm 1,08$	$< 0,01^*$
Функција	$38,24 \pm 8,66$	$24,56 \pm 8,9$	$< 0,01^*$

WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; Пре терапије – вредност WOMAC упитника за све пацијенте пре терапије; након терапије - вредност WOMAC упитника за све пацијенте након терапије;  $\bar{x} \pm sd$  – средња вредност и стандардна девијација;  $p^* < 0,05$  статистичка значајност.

## 4.4 ПРОЦЕНА БОЛА И КВАЛИТЕТ ЖИВОТА ПАЦИЈЕНАТА

### 4.4.1 Mc-Gill упитник

Резултати *Mc-Gill* упитника о болу указују на терапијски значај примењених физикалних метода лечења пацијената са гонартрозом. Наиме, укупна вредност *Mc-Gill* упитника пре терапије износила је  $96,95 \pm 21,38$ , а након терапије смањена је дуго  $49,23 \pm 13,32$  ( $t=30,77$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ). Појединачно, различите модалитете бола током петходне недеље, а након физикалне терапије пацијенти су оцењивали статистички значајно ниже ( $t=23,34$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ). Након физикалне терапије и јачина бола значајно је смањена, према проценама самих пацијената ( $t=29,55$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ), док је јачину бола у тренутку испитивања пре физикалне терапије већина пацијената окарактерисала као нелагодну бол, а након терапије као врло слабу ( $t=16,22$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ) (Табела 11).

**Табела 11. McGill упитник пре и након физикалне терапије**

McGill упитник	Пре терапије ( $\bar{x} \pm sd$ )	Након терапије ( $\bar{x} \pm sd$ )	p
Укупно	96,95±21,38	49,23±13,32	<0,01*
Опис бола	20,48±5,54	12,48±3,7	<0,01*
Јачина бола	75,44±16,19	36,35±10,29	<0,01*
Јачина бола у тренутку испитивања	2,14±0,89	0,82±0,61	<0,01*

McGill - McGill Pain Questionnaire; Пре терапије – вредност McGill упитника за све пацијенте пре терапије; након терапије - вредност McGill упитника за све пацијенте након терапије;  $\bar{x} \pm sd$  – средња вредност и стандардна девијација;  $p^* < 0,05$  статистичка значајност.

### 4.4.2 VAS скала

Интензитет бола пацијената са гонартрозом независно од присуства *DM* тип 2 мерен VAS скалом мерења дуго је смањен након физикалне терапије по процени самих пацијената ( $t=25,63$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ) (Табела 12).

**Табела 12. VAS скала пре и након физикалне терапије**

VAS скала	Пре терапије ( $\bar{x} \pm sd$ )	Након терапије ( $\bar{x} \pm sd$ )	p
Скор	7,53±1,62	3,73±1,07	<0,01*

VAS - Visual Analogue Scale; Пре терапије – вредност VAS скала за све пацијенте пре терапије; након терапије - вредност VAS скала за све пацијенте након терапије;  $\bar{x} \pm sd$  – средња вредност и стандардна девијација;  $p^* < 0,05$  статистичка значајност.

#### 4.4.3 EuroQol упитник

Квалитет живота пацијената са гонартрозом значајно је порастао након примене метода физикалне терапије, мерено општим *EQ5D* упитником ( $t=16,39$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ) (Табела 13).

**Табела 13. EQ5D упитник пре и након физикалне терапије**

EQ5D упитник	Пре терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	Након терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	п
Скор	3,94 $\pm$ 1,42	1,97 $\pm$ 1,1	<0,01*

EQ5D - European Quality of Life; Пре терапије – вредност EQ5D упитника за све пацијенте пре терапије; након терапије - вредност EQ5D упитника за све пацијенте након терапије;  $\bar{x}\pm sd$  – средња вредност и стандардна девијација;  $p^*<0,05$  статистичка значајност.

#### 4.4.4 Lequesne индекс

Након физикалне терапије бележи се статистички значајно нижа вредност укупног *Lequesne* индекса код пацијената са артрозом колена ( $t=18,14$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ) (Табела 8). Бол након примене физикалних метода лечења значајно пада ( $t=11,94$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ), као и максимална пређена дистанца без бола ( $t=11,94$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ), и могућност обављања дневних активности без болова ( $t=11,94$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ) (Табела 14).

**Табела 14. Lequesne индекс пре и након физикалне терапије**

Lequesne индекс	Пре терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	Након терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	п
Укупан скор	14,3 $\pm$ 3,29	10,73 $\pm$ 2,61	<0,01*
Бол	5,24 $\pm$ 1,28	3,92 $\pm$ 0,92	<0,01*
Максимална пређена дистанца	3,52 $\pm$ 1,58	2,91 $\pm$ 1,36	<0,01*
Дневне активности	5,57 $\pm$ 1,34	3,89 $\pm$ 1,17	<0,01*

Пре терапије – вредност Lequesne индекса за све пацијенте пре терапије; након терапије - вредност Lequesne индекса за све пацијенте након терапије;  $\bar{x}\pm sd$  – средња вредност и стандардна девијација;  $p^*<0,05$  статистичка значајност.



## 4.5 ДИЈАБЕТЕСНА ПОЛИНЕУРОПАТИЈА

### 4.5.1 Тест монофиламента

Тест монофиламента изведен помоћу *Baileys Instruments* указује да на након физикалне терапије долази до статистички значајне разлике у вредностима скова на левој ноzi ( $\chi^2=36,44$ ;  $df=4$ ;  $p<0,01$ ). Пре физикалне терапије код сваког четвртог пацијента резултат теста био је негативан (одсутан), а након терапије код сваког деветог. Нормалан скор (присутан) забелен је код 20,9% пацијената пре физикалне терапије, а након терапије код 34,9% (График 7).

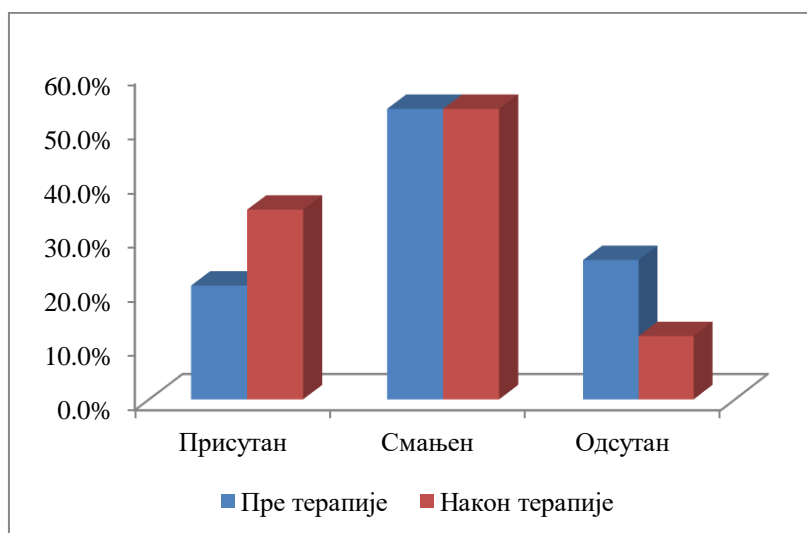


График 7. Тест монофиламента пре и након физикалне терапије, лева нога (резултати су изражени у процентима)

На десној ноzi уочава се значајан пораст скова теста монофиламента као резултат примењених метода физикалне терапије ( $\chi^2=61,25$ ;  $df=4$ ;  $p<0,01$ ) (График 8).

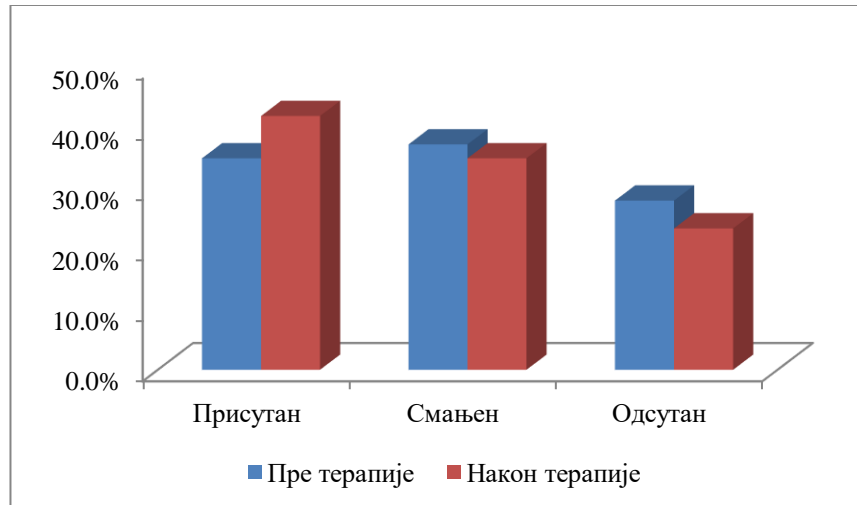


График 8. Тест монофиламента пре и након физикалне терапије, десна нога (резултати су изражени у процентима)

#### 4.5.2 Michigan neuropathy screening instrument

Просечна вредност *MNSI* скова је статистички значајно смањена након физикалних третмана са  $2,85 \pm 1,39$  на  $2,07 \pm 1,13$  ( $t=8,8$ ;  $df=42$ ;  $p<0,01$ ).

Анамнеза *MNSI* скова пре терапије износила је  $6,65 \pm 2,76$ , а након терапије  $5,7 \pm 2,64$  ( $t=5,85$ ;  $df=42$ ;  $p<0,01$ ).

Највећи број пацијената, 93% њих има нормалан изглед коже оба стопала и пре и након терапије одређивано по *MNSI*.

Ниједан пацијент није имао улцерације.

На левој нози након терапије *Ahilorv refleks* по *MNSI* био је присутан код 39,5% пацијената, а пре терапије код 23,3%. Одсутан *Ahilorv refleks* на левој нози имало је 18,6% пацијената пре терапије и 9,3% након терапије ( $\chi^2=19,16$ ;  $df=4$ ;  $p<0,05$ ) (График 9).

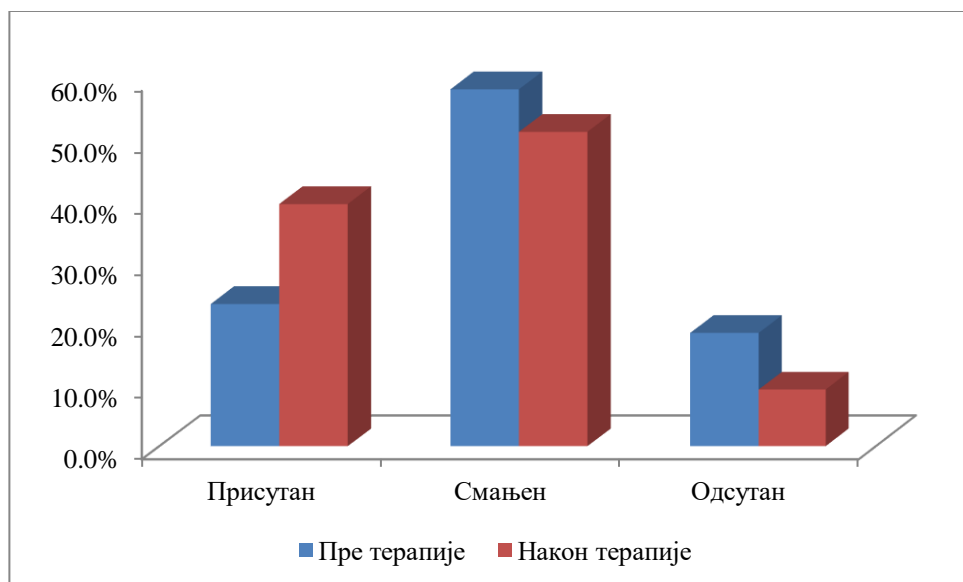


График 9. MNSI Ahilov refleks пре и након физикалне терапије, лева нога (резултати су изражени у процентима)

На десној ноzi Ahilov refleks значајно је побољшан након примене физикалне терапије ( $\chi^2=56,87$ ;  $df=4$ ;  $p<0,01$ ). Процент пацијената код којих је рефлекс присутан порастао је са 23,3% на 30,2%, а процент пацијената без рефлекса опао је са 27,9% на 20,9% (График 10).

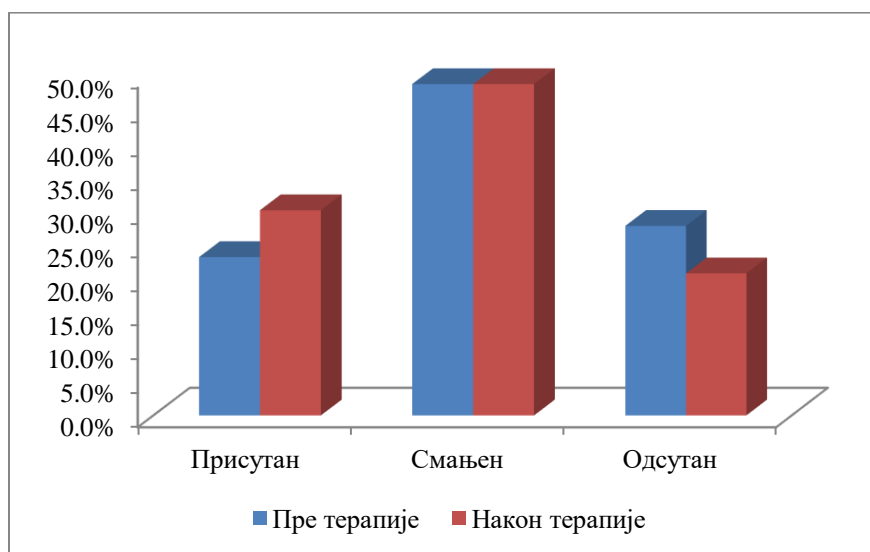


График 10. MNSI Ahilov refleks пре и након физикалне терапије, десна нога (резултати су изражени у процентима)

Након терапије осећај вибрације на левом палцу био је присутан код 62,1% пацијената, а пре терапије код 43,9%, истовремено 16,7% пацијената није имало осећај вибрације пре терапије, а након терапије није било пацијената који нису осећали вибрације на левом палцу ( $\chi^2=25,65$ ;  $df=2$ ;  $p<0,01$ ). На десном палцу осећај вибрације поправљен је након третмана, али је разлика била испод прага статистичке значајности (График 11).

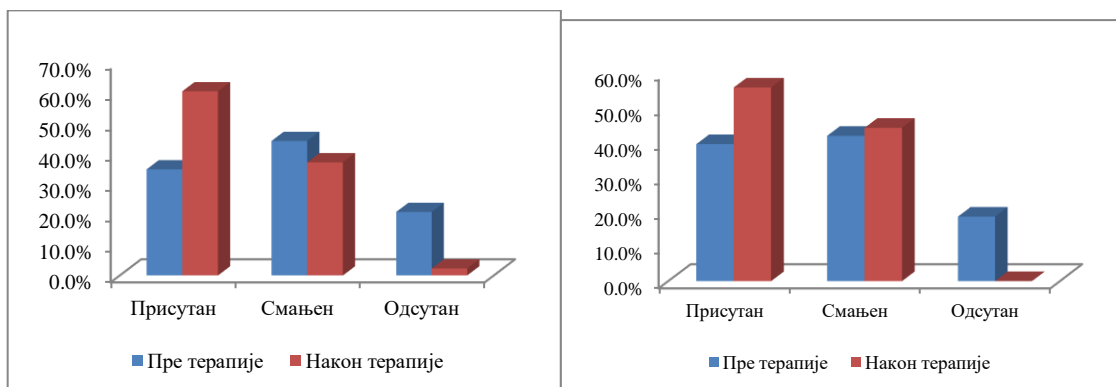


График 11. Осећај вибрације на левом и десном палцу, пре и након физикалне терапије (резултати су изражени у процентима)

*MNSI monofilament* на левој ноzi статистички значајно се разликује пре и након физикалне терапије ( $\chi^2=36,44$ ;  $df=4$ ;  $p<0,01$ ), али не и на десној ( $\chi^2=61,25$ ;  $df=4$ ;  $p<0,01$ ) (График 12).

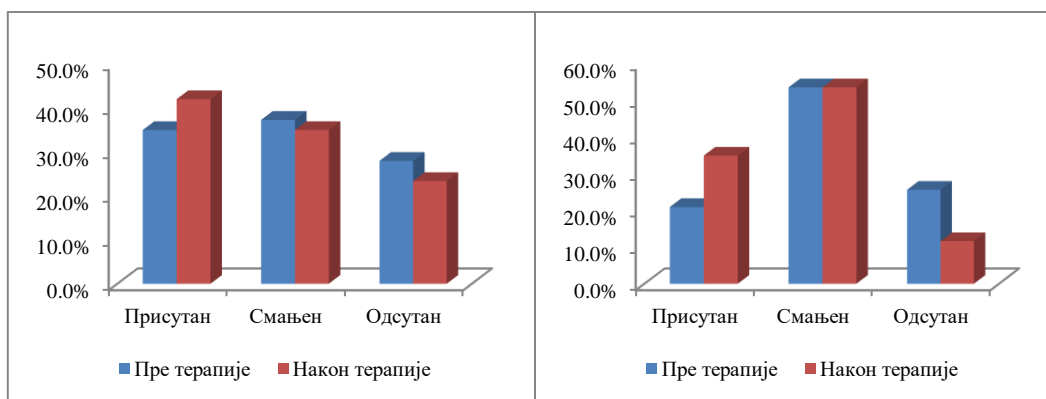


График 12. *MNSI monofilament* пре и након физикалне терапије, лева/десна нога (резултати су изражени у процентима)

### 4.5.3 Neuropathy symptom score

Просечна вредност *NSS* пре физикалне терапије код пацијената који поред гонартрозе имају и дијабетес (регулисани и нерегулисани) износила је  $5,51 \pm 1,67$ , а након  $4,47 \pm 1,52$  што представља статистички значајно побољшање ( $t=8,13$ ;  $df=42$ ;  $p<0,01$ ).

### 4.5.4 Neuropathy disability score

Укупна вредност *NDS* на палчевима стопала опала је са  $4,77 \pm 2,48$  на  $3,63 \pm 2,4$  након третмана ( $t=5,91$ ;  $df=42$ ;  $p<0,01$ ). На левој нози бележи се пад *NDS* са  $2,3 \pm 1,5$  на  $1,81 \pm 1,47$  ( $t=3,74$ ;  $df=22$ ;  $p<0,05$ ), а на десној нози са  $2,47 \pm 1,8$  на  $1,81 \pm 1,45$  ( $t=4,91$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ) (Табела 15).

Табела 15. *NDS* пре и након физикалне терапије

<i>NDS</i>	Пре терапије ( $\bar{x} \pm sd$ )	Након терапије ( $\bar{x} \pm sd$ )	<i>p</i>
Укупно	$4,77 \pm 2,48$	$3,63 \pm 2,4$	$<0,01^*$
Лева нога	$2,3 \pm 1,5$	$1,81 \pm 1,47$	$<0,05^*$
Десна нога	$2,47 \pm 1,8$	$1,81 \pm 1,45$	$<0,01^*$

*NDS* - Neuropathy disability score; Пре терапије – вредност *NDS* за све пацијенте пре терапије; након терапије - вредност *NDS* за све пацијенте након терапије;  $\bar{x} \pm sd$  – средња вредност и стандардна девијација;  $p^* < 0,05$  статистичка значајност.

## 4.6 ИСХОД ФИЗИКАЛНЕ ТЕРАПИЈЕ ПО ГРУПАМА ПАЦИЈЕНАТА

### 4.6.1 WOMAC упитник

#### 4.6.1.1 WOMAC упитник пре и након физикалне терапије

Резултати *WOMAC* упитник указују на позитиван ефекат физикалне терапије у свим анализираним групама пацијената. Код пацијената са гонартрозом и регулисаним *DM* тип 2 забележен је укупан пад вредности *WOMAC* индекса са  $57,77 \pm 8,37$  на  $35 \pm 9,76$  након физикалне терапије ( $t=15,41$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ), а појединачно запажа се статистички значајно смањење интензитета бола ( $t=12,27$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ), укочености зглоба ( $t=8,34$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ) и потешкоће у обављању рутинских активности ( $t=15,01$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ).

У групи пацијената са гонартрозом и нерегулисаним *DM* тип 2 физикална терапија значајно је утицала на умањење бола ( $t=11,34$ ;  $df=19$ ;  $p<0,01$ ) и укочености ( $t=5,15$ ;  $df=19$ ;  $p<0,01$ ), као и пораст функције ( $t=9,65$ ;  $df=19$ ;  $p<0,01$ ). Укупна вредност *WOMAC* индекса статистички значајно је промењена након примене физикалних третмана ( $t=10,63$ ;  $df=19$ ;  $p<0,01$ ).

Код пацијената који имају *DM* тип 2, независно од тога да ли јесте или није регулисан укупна вредност *WOMAC* скорa значајно пада након третмана физикалне терапије ( $t=15,89$ ;  $df=42$ ;  $p<0,01$ ), као и бол ( $t=18,18$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ), укоченост ( $t=11,11$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ) и функција ( $t=21,26$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ).

Код пацијената који нису имали пропратни *DM* тип 2 физикална терапија умањила је интензитет бола двоструко ( $t=11,69$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ), као и укоченост злоба ( $t=6,14$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ), функција је значајно побољшана ( $t=17,36$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ), па укупна вредност *WOMAC* индекса је пала са  $44,57\pm 11,52$  на  $28,61\pm 7,07$  ( $t=7,11$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ) (Табела 16).

**Табела 16. WOMAC упитник пре и након физикалне терапије по групама**

WOMAC упитник	Пре терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	Након терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	p
<b>Гонартроза и регулисани DM</b>			
<i>Укупно</i>	57,77±8,37	35±9,76	<0,01*
Бол	12,39±1,53	7,39±2,13	<0,01*
Укоченост	3,13±1,22	1,78±0,9	<0,01*
Функција	42,39±6,43	26±7,27	<0,01*
<b>Гонартроза и нерегулисани DM</b>			
<i>Укупно</i>	55,57±9,91	40,81±11,62	<0,01*
Бол	11,85±2,43	8,55±2,7	<0,01*
Укоченост	3,5±1,05	2,55±1,05	<0,01*
Функција	39,9±7,59	29,75±8,87	<0,01*
<b>Гонартроза и DM (регулисани и нерегулисани)</b>			
<i>Укупно</i>	56,7±9,11	37,84±10,98	<0,01*
Бол	11,14±2,5	6,82±2,72	<0,01*
Укоченост	3,05±1,31	1,83±1,08	<0,01*
Функција	38,24±8,66	24,56±8,99	<0,01*
<b>Гонартроза без DM</b>			
<i>Укупно</i>	44,57±11,52	28,61±7,07	<0,01*
Бол	9,26±2,3	4,74±1,86	<0,01*
Укоченост	2,57±1,47	1,26±0,92	<0,01*
Функција	32,65±8,79	18,61±7,36	<0,01*

WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; Пре терапије – вредност WOMAC упитника за пацијенте по групама пре терапије; након терапије - вредност WOMAC упитника за пацијенте по групама након терапије;  $\bar{x}\pm sd$  – средња вредност и стандарна девијација;  $p^*<0,05$  статистичка значајност; DM - Diabetes mellitus.

#### 4.6.1.2 WOMAC упитник по групама пацијената

Постоји статистички високо значајна разлика у просечним вредностима *WOMAC* индекса пре започињања физикалне терапије међу пацијентима који имају гонартрозу и пацијентима који уз гонартрозу имају и *DM* тип 2 ( $44,5 \pm 11,52$  наспрам  $56,7 \pm 9,11$ ;  $t=4,69$ ;  $df=64$ ;  $p<0,01$ ). Уочена статистички значајна разлика међу овом групом пацијента одржава се и након третмана ( $28,61 \pm 7,07$  наспрам  $37,84 \pm 10,98$ ;  $t=4,17$ ;  $df=61,64$ ;  $p<0,01$ ).

Просечна вредност *WOMAC* индекса пре физикалне терапије слична код пацијената са регулисаним и нерегулисаним *DM* тип 2 ( $57,91 \pm 8,21$  наспрам  $55,3 \pm 10,08$ ;  $p>0,05$ ). И након завршетка физикалне терапије разлика у вредностима индекса у анализираним групама пацијената испод је прага статистичке значајности на датом нивоу узорка ( $p>0,05$ ).

Просечна вредност *WOMAC* индекса пре започињања третмана физикалне терапије била је статистички значајно виша код пацијената који су имали и нерегулисаним *DM*,  $55,3 \pm 10,08$  наспрам  $44,57 \pm 11,52$  ( $t=-3,23$ ;  $df=41$ ;  $p<0,05$ ). Након физикалне терапије уочена разлика у просечним вредностима *WOMAC* индекса у корист пацијената са нерегулисаним дијабетесом била је још већа,  $40,9 \pm 11,91$  наспрам  $28,61 \pm 7,07$  ( $t=-4,04$ ;  $df=29,9$ ;  $p<0,01$ ) (График 13).

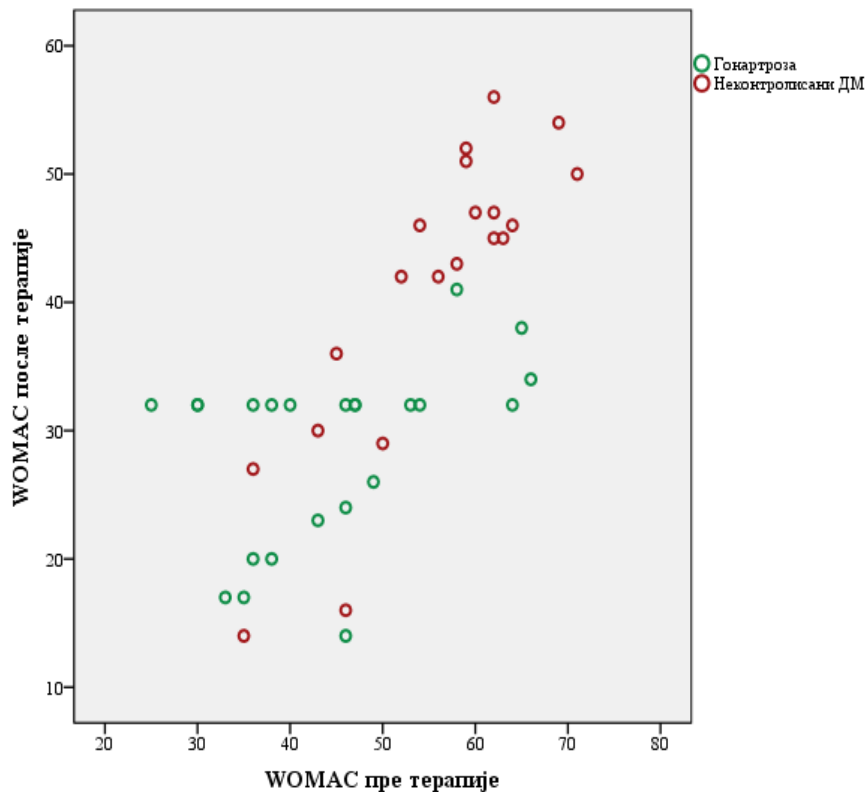


График 13. *WOMAC* индекс пре и након терапије код пацијената са гонартрозом и нерегулисани *DM*

Уочава се статистички високо значајна разлика у вредностима *WOMAC* индекса између пацијената који имају гонартрозу и пацијената који имају регулисани *DM* тип 2 и пацијената који имају нерегулисани *DM* тип 2 и пре физикалне терапије ( $F=11$ ;  $df=2$ ;  $p<0,01$ ) и након завршене физикалне терапије ( $F=8,82$ ;  $df=2$ ;  $p<0,01$ ) (Табела 17).

**Табела 17. WOMAC упитник по групама пацијената**

WOMAC упитник	Пре терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	p	Након терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	p
Гонартроза и <i>DM</i>	56,7±9,11	<0,01*	37,84±10,98	<0,01*
Гонартроза	44,57±11,52		28,61±7,07	
Гонартроза и регулисани <i>DM</i>	57,91±8,21	>0,05	35,17±9,57	>0,05
Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	55,3±10,08		40,9±11,91	
Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	55,3±10,08	<0,05*	28,61±7,07	<0,01*
Гонартроза	44,57±11,52		40,9±11,91	
Гонартроза	44,57±11,52		28,61±7,07	
Гонартроза и регулисани <i>DM</i>	57,91±8,21	<0,01*	35,17±9,57	<0,01*
Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	55,3±10,08		40,9±11,91	

WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; Пре терапије – вредност WOMAC упитника за пацијенте по групама пре терапије; након терапије - вредност WOMAC упитника за пацијенте по групама након терапије;  $\bar{x}\pm sd$  – средња вредност и стандардна девијација;  $p^*<0,05$  статистичка значајност; *DM* - Diabetes mellitus.

## 4.7 СКАЛЕ ПРОЦЕНЕ БОЛА И КВАЛИТЕТА ЖИВОТА ПО ГРУПАМА ПАЦИЈЕНАТА

### 4.7.1 Mc-Gill упитник пре и након физикалне терапије

У све четири групе пацијената уочава се статистички високи значај примене метода физикалне терапије у ублажавању бола узрокованим гонартрозом анализирано кроз скор *Mc-Gill* упитника. Највиши скор *Mc-Gill* упитника пре терапије забележена је у групи пацијената који су уз гонартрозу имали и регулисани *DM* тип 2 103,7±15,53. Након физикалне терапије вредност скор пада је на 52,91±8,45 ( $t=23,07$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ), а значајно је умањен и модалитет бола ( $t=20,19$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ). Јачина бола током претходне недеље ( $t=19,25$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ), као и јачина бола у тренутку испитивања ( $t=10,66$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ) значајно су снижене након третмана.

Код пацијената који имају гонартрозу и нерегулисани *DM* тип 2 и модалитет бола ( $t=11,85$ ;  $df=19$ ;  $p<0,01$ ) и јачина бола у претходној недељи ( $t=20,36$ ;  $df=19$ ;  $p<0,01$ ) и јачина



бола у тренутку испитивања ( $t=6,85$ ;  $df=19$ ;  $p<0,01$ ) и укупна вредност *Mc-Gill* скова ( $t=18,74$ ;  $df=19$ ;  $p<0,01$ ) значајно су снижене након физикалне терапије.

Код пацијената који имају гонартрозу и регулисани или нерегулисани *DM* тип 2 укупни скор *McGill* упитника значајно је снижен након третмана ( $t=27,31$ ;  $df=42$ ;  $p<0,01$ ), као и појединачни скорови за опис бола ( $t=21,38$ ;  $df=42$ ;  $p<0,01$ ), јачину бола ( $t=25,38$ ;  $df=42$ ;  $p<0,01$ ) и јачину бола у моменту испитивања ( $t=12,06$ ;  $df=42$ ;  $p<0,01$ ).

Код пацијената са гонартрозом без дијабетеса укупна вредност *Mc-Gill* скова опала је са почетних  $94,83\pm 25,47$  на  $44,78\pm 15,06$  ( $t=16,08$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ) након терапијских процедура. Највиши пад бележи се у јачини бола у претходној недељи са  $78,26\pm 17,75$  на  $34,35\pm 10,37$  ( $t=18,19$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ), уз истовремени значај пад јачине бола у тренутку испитивања ( $t=11,29$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ) и значајно блажи модалитет описа бола пацијената након примене физикалних метода терапије ( $t=12,22$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ) (Табела 18).

**Табела 18. *Mc-Gill* упитник пре и након физикалне терапије по групама**

<i>McGill</i> упитник	Пре терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	Након терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	p
<b>Гонартроза и регулисани <i>DM</i></b>			
Укупно	103,7 $\pm$ 15,53	52,91 $\pm$ 8,45	<0,01*
Опис бола	23,04 $\pm$ 4,025,54	13,78 $\pm$ 3,15	<0,01*
Јачина бола	78,65 $\pm$ 12,9	38,7 $\pm$ 6,94	<0,01*
Јачина бола у тренутку испитивања	2,39 $\pm$ 078	0,91 $\pm$ 0,42	<0,01*
<b>Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i></b>			
Укупно	91,65 $\pm$ 21,05	50,1 $\pm$ 14,86	<0,01*
Опис бола	21,05 $\pm$ 5,91	13,1 $\pm$ 3,86	<0,01*
Јачина бола	68,5 $\pm$ 16,31	35,95 $\pm$ 13,04	<0,01*
Јачина бола у тренутку испитивања	2,1 $\pm$ 0,85	1 $\pm$ 0,73	<0,01*
<b>Гонартроза и <i>DM</i> (регулисани и нерегулисани)</b>			
Укупно	98,09 $\pm$ 19,07	51,6 $\pm$ 11,8	<0,01*
Опис бола	22,12 $\pm$ 5,02	13,47 $\pm$ 3,47	<0,01*
Јачина бола	79,93 $\pm$ 15,29	37,42 $\pm$ 10,21	<0,01*
Јачина бола у тренутку испитивања	2,26 $\pm$ 0,82	0,95 $\pm$ 0,58	<0,01*
<b>Гонартроза без <i>DM</i></b>			
Укупно	94,83 $\pm$ 25,47	44,78 $\pm$ 15,06	<0,01*
Опис бола	17,43 $\pm$ 5,26	10,65 $\pm$ 3,46	<0,01*
Јачина бола	78,26 $\pm$ 17,75	34,35 $\pm$ 10,37	<0,01*
Јачина бола у тренутку испитивања	1,91 $\pm$ 1	0,57 $\pm$ 0,59	<0,01*

*McGill* - *McGill Pain Questionnaire*; Пре терапије – вредност *McGill* упитника за пацијенте по групама пре терапије; након терапије - вредност *McGill* упитника за пацијенте по групама након терапије;  $x\pm sd$  – средња вредност и стандарна девијација;  $p^*<0,05$  статистичка значајност; *DM* - *Diabetes mellitus*.

#### 4.7.1.1 Mc-Gill упитник по групама пацијената

Просечна вредност укупног *Mc-Gill* скорa пре физикалне терапије слична је код пацијената са и без *DM* тип 2 ( $98,09 \pm 19,07$  наспрам  $94,83 \pm 25,47$ ;  $p > 0,05$ ). Након физикалне терапије просечна вредност *Mc-Gill* скорa значајно пада у обе групе пацијената, али је сада уочена разлика на нивоу статистичке значајности ( $51,61 \pm 11,8$  наспрам  $44,78 \pm 15,06$ ;  $t = 2,03$ ;  $df = 64$ ;  $p < 0,05$ ).

Просечна вредност *Mc-Gill* скорa пре третмана код пацијената чији је *DM* тип 2 под контролом статистички значајно је виша у односу на пацијенте чији *DM* тип 2 није контролисан ( $103,7 \pm 15,53$  наспрам  $91,65 \pm 21,05$ ;  $t = 2,15$ ;  $df = 41$ ;  $p < 0,05$ ). Након терапије постоји мала, статистички незначајна разлика у скору у анализираним групама ( $52,91 \pm 8,45$  наспрам  $50,1 \pm 14,86$ ;  $p > 0,05$ ).

Разлика у просечним вредностима *Mc-Gill* скорa међу пацијентима који имају гонартрозу без пропратног *DM* тип 2, пацијентима чији *DM* тип 2 регулисан и пацијентима чији је *DM* нерегулисан и пре и након физикалне терапије испод је прага статистичке значајности (Табела 19).

**Табела 19. Mc-Gill упитник по групама пацијената**

McGill упитник	Пре терапије ( $\bar{x} \pm sd$ )	p	Након терапије ( $\bar{x} \pm sd$ )	p
Гонартроза и <i>DM</i>	$98,09 \pm 19,07$	$> 0,05$	$51,61 \pm 11,8$	$< 0,05^*$
Гонартроза без <i>DM</i>	$94,83 \pm 25,47$		$44,78 \pm 15,06$	
Гонартроза и регулисан <i>DM</i>	$103,7 \pm 15,53$	$< 0,05^*$	$52,91 \pm 8,45$	$> 0,05$
Гонартроза и нерегулисан <i>DM</i>	$91,65 \pm 21,05$		$50,1 \pm 14,86$	
Гонартроза без <i>DM</i>	$94,83 \pm 25,47$		$44,78 \pm 15,06$	
Гонартроза и регулисан <i>DM</i>	$103,7 \pm 15,53$	$> 0,05$	$52,91 \pm 8,45$	$> 0,05$
Гонартроза и нерегулисан <i>DM</i>	$91,65 \pm 21,05$		$50,1 \pm 14,86$	

McGill - McGill Pain Questionnaire; Пре терапије – вредност McGill упитника за пацијенте по групама пре терапије; након терапије - вредност McGill упитника за пацијенте по групама након терапије;  $\bar{x} \pm sd$  – средња вредност и стандардна девијација;  $p^* < 0,05$  статистичка значајност; *DM* - Diabetes mellitus.

#### 4.7.2 VAS скала пре и након физикалне терапије

Како код пацијената са гонартрозом ( $t = 14$ ;  $df = 22$ ;  $p < 0,01$ ), тако и код пацијената са регулисаним *DM* тип 2 ( $t = 19,44$ ;  $df = 22$ ;  $p < 0,01$ ), пацијената са нерегулисаним *DM* тип 2 ( $t = 16,1$ ;  $df = 22$ ;  $p < 0,01$ ) и пацијената са *DM* тип 2 независно од регулације ( $t = 25,63$ ;  $df = 65$ ;  $p < 0,01$ ) интензитет бола након примене третмана физикалне терапије дупло је мањи, мерен VAS скалом мерења (Табела 20).

**Табела 20. VAS скала пре и након физикалне терапије по групама**

VAS скала	Пре терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	Након терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	p
Гонартроза и регулисани <i>DM</i>	7,83±1,3	3,87±0,69	<0,01*
Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	6,85±1,63	3,7±1,45	<0,01*
Гонартроза и <i>DM</i> (регулисани и нерегулисани)	7,53±1,62	3,73±1,07	<0,01*
Гонартроза без <i>DM</i>	7,83±1,77	3,61±1,03	<0,01*

VAS - Visual Analogue Scale; Пре терапије – вредност VAS скала за пацијенте по групама пре терапије; након терапије - вредност VAS скала за пацијенте по групама након терапије;  $x\pm sd$  – средња вредност и стандардна девијација;  $p^*<0,05$  статистичка значајност; DM - Diabetes mellitus.

#### 4.7.2.1 VAS скала по групама пацијената

Поређење интензитета бола мерен VAS скалом пре физикалне терапије код пацијената са гонартрозом и пацијената који поред гонартрозе имају и *DM* тип 2 показује да је бол статистички значајно већи код пацијената који имају *DM* тип 2 (56,7±9,11 наспрам 44,57±11,52;  $t=4,69$ ;  $df=64$ ;  $p<0,01$ ). Након третмана интензитет бола опада у обе групе, али се уочена разлика одржава и даље (37,84±10,98 наспрам 28,61±7,07;  $p>0,05$ ).

Поређење интензитета бола код пацијената чији је *DM* тип 2 регулисан и пацијената чији *DM* тип 2 није под контролом показује да је на почетку истраживања интензитет бола био значајно већи код пацијената са регулисаним *DM* тип 2 (7,83±1,3 наспрам 6,85±1,63;  $t=2,18$ ;  $df=41$ ;  $p<0,05$ ). Након третмана интензитет бола био је сличан у обе групе пацијената.

Интензитет бола мерен VAS скалом и пре и након третмана био је сличан код пацијената са гонартрозом и пацијената са гонартрозом и нерегулисаним *DM* тип 2.

Поређење просечних вредности VAS скале код све три групе пацијената (гонартроза, гонартроза и регулисани *DM* тип 2 и гонартроза и нерегулисани *DM* тип 2) показује да вредност на почетку истраживања била најнижа код пацијената са регулисаним *DM* тип 2, али уочена разлика је статистички безначајна на датој величини узорка ( $p>0,05$ ). Након третмана разлика у интензитету бола је јако мала, знатно испод прага статистичке значајности (Табела 21).

**Табела 21. VAS скала по групама пацијената**

VAS скала	Пре терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	p	Након терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	p
Гонартроза и <i>DM</i>	56,7±9,11	<0,01*	37,84±10,98	<0,01*
Гонартроза	44,57±11,52		28,61±7,07	
Гонартроза и регулисани <i>DM</i>	7,83±1,3	<0,05*	3,87±0,69	>0,05
Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	6,85±1,63		3,7±1,45	
Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	6,85±1,63	>0,05	3,7±1,45	>0,05
Гонартроза	7,83±1,77		3,61±1,03	
Гонартроза	7,83±1,3		3,87±0,69	
Гонартроза и регулисани <i>DM</i>	6,85±1,63	>0,05	3,7±1,45	>0,05
Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	7,83±1,77		3,61±1,03	

VAS - Visual Analogue Scale; Пре терапије – вредност VAS скала за пацијенте по групама пре терапије; након терапије - вредност VAS скала за пацијенте по групама након терапије;  $\bar{x}\pm sd$  – средња вредност и стандардна девијација;  $p^* < 0,05$  статистичка значајност; DM - Diabetes mellitus.

#### 4.7.3 EuroQol упитник пре и након физикалне терапије

Резултати *EuroQol* упитника показују да физикална терапија значајно побољшава квалитет живота пацијената са гонартрозом. Квалитет живота статистички значајно је порастао након примене физикалне терапије и код пацијената са гонартрозом и регулисаним *DM* тип 2 ( $t=10,08$ ;  $df=22$ ;  $p < 0,01$ ) и код пацијената са гонартрозом и нерегулисаним *DM* тип 2 ( $t=7,29$ ;  $df=22$ ;  $p < 0,01$ ) и код пацијената са гонартрозом и *DM* тип 2 (регулисани и нерегулисани) ( $t=12,29$ ;  $df=42$ ;  $p < 0,01$ ) и код пацијената само са гонартрозом без *DM* тип 2 ( $t=11,84$ ;  $df=22$ ;  $p < 0,01$ ) (Табела 22).

**Табела 22. EuroQol упитник пре и након физикалне терапије по групама**

EQ5D упитник	Пре терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	Након терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	p
Гонартроза и регулисани <i>DM</i>	4,09±1,44	1,96±0,93	<0,01*
Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	4,05±1,54	2,15±1,14	<0,01*
Гонартроза и <i>DM</i> (регулисани и нерегулисани)	4,07±1,47	2,05±1,02	<0,01*
Гонартроза без <i>DM</i>	3,7±1,33	1,83±1,23	<0,01*

EQ5D - Euroean Quality of Life; Пре терапије – вредност EQ5D упитник за пацијенте по групама пре терапије; након терапије - вредност EQ5D упитник за пацијенте по групама након терапије;  $\bar{x}\pm sd$  – средња вредност и стандардна девијација;  $p^* < 0,05$  статистичка значајност; DM - Diabetes mellitus.

### 4.7.3.1 EuroQol упитник по групама пацијената

Појединачно тестирање значајности разлике у просечним вредностима *EuroQol* скору између пацијената са гонартрозом и пацијената са гонартрозом и *DM* тип 2 и пре и након физикалне терапије испод је прага статистичке значајности. Слично, и разлика у *EuroQol* скору међу пацијентима чији је *DM* тип 2 регулисан и нерегулисан испод је статистичке значајности и на почетку и на крају истраживања. Поређење вредности скорa код пацијената са гонартрозом и пацијената са нерегулисаним *DM* тип 2 на почетку истраживања показује да је скор виши код пацијената са нерегулисаним *DM* тип 2 ( $4,05 \pm 1,54$  наспрам  $3,7 \pm 1,33$ ), али је уочена разлика испод статистичког прага ( $p > 0,05$ ). И након третмана постоји разлика, али и она не прелази праг дефинисане значајности ( $p > 0,05$ ). Не уочава се статистички значајна разлика у квалитету живота пацијената са гонартрозом, пацијената са гонартрозом и регулисаним *DM* тип 2 и пацијената са гонартрозом и нерегулисаним *DM* тип 2, мерен *EuroQol* упитником, ни пре, ни након физикалне терапије (Табела 23).

**Табела 23. EQ5D упитник по групама пацијената**

EQ5D упитник	Пре терапије ( $\bar{x} \pm sd$ )	p	Након терапије ( $\bar{x} \pm sd$ )	p
Гонартроза и <i>DM</i>	$4,07 \pm 1,47$	>0,05	$2,05 \pm 1,02$	>0,05
Гонартроза	$3,7 \pm 1,33$		$1,83 \pm 1,23$	
Гонартроза и регулисани <i>DM</i>	$4,09 \pm 1,44$	>0,05	$1,96 \pm 0,93$	>0,05
Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	$4,05 \pm 1,54$		$2,15 \pm 1,14$	
Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	$4,05 \pm 1,54$	>0,05	$2,15 \pm 1,14$	>0,05
Гонартроза	$3,7 \pm 1,33$		$1,83 \pm 1,23$	
Гонартроза	$3,7 \pm 1,33$		$1,83 \pm 1,23$	
Гонартроза и регулисани <i>DM</i>	$4,09 \pm 1,44$	>0,05	$1,96 \pm 0,93$	>0,05
Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	$4,05 \pm 1,54$		$2,15 \pm 1,14$	

EQ5D - European Quality of Life; Пре терапије – вредност EQ5D упитник за пацијенте по групама пре терапије; након терапије - вредност EQ5D упитник за пацијенте по групама након терапије;  $\bar{x} \pm sd$  – средња вредност и стандардна девијација;  $p < 0,05$  статистичка значајност; DM - Diabetes mellitus.

#### 4.7.4 Lequesne индекс пре и након физикалне терапије

Укупан скор *Lequesne* индекс након физикалне терапије значајно је опао код пацијената са гонартроза и регулисани *DM* тип 2 ( $t=12,3$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ). Појединачно статистички значајно је смањење скорa који се односи на бол ( $t=11,09$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ), пређену дистанцу ( $t=4,6$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ) и активност ( $t=11,29$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ).

И код пацијената са гонартрозом и нерегулисаним *DM* тип 2 запажа се статистички високо значајан пад вредности укупног скорa *Lequesne* индекс након третмана ( $t=7,86$ ;  $df=19$ ;  $p<0,01$ ), као и бола ( $t=5,39$ ;  $df=19$ ;  $p<0,01$ ), пређене дистанце ( $t=3,25$ ;  $df=19$ ;  $p<0,01$ ) и активности ( $t=10,68$ ;  $df=19$ ;  $p<0,01$ ).

Код дијабетичара и регулисаних и нерегулисаних укупан скор након терапије опао је са  $14,3\pm 3,29$  на  $10,73\pm 2,61$  ( $t=18,14$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ). Након физикалних третмана бол ( $t=11,64$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ), пређена дистанца ( $t=7,53$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ) и активност ( $t=16,3$ ;  $df=65$ ;  $p<0,01$ ) статистички значајно су промењени.

Код пацијената са гонартроза укупан скор *Lequesne* индекса опао је са  $13,78\pm 3,35$  на  $10,09\pm 3,09$  ( $t=11,71$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ), бол са  $4,96\pm 1,43$  на  $3,87\pm 1,14$  ( $t=5,79$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ), пређена дистанца са  $3,57\pm 1,7$  на  $2,83\pm 1,37$  ( $t=5,15$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ) и активност са  $5,26\pm 1,46$  на  $3,3\pm 1,29$  ( $t=8,72$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ) (Табела 24).

Табела 24. *Lequesne* индекс пре и након физикалне терапије по групама

<i>Lequesne</i> индекс	Пре ( $\bar{x}\pm sd$ )	Након ( $\bar{x}\pm sd$ )	п
<b>Гонартроза и регулисани DM</b>			
<i>Укупан скор</i>	<b>15,09±2,94</b>	<b>11,22±2,19</b>	<0,01*
Бол	5,7±0,93	3,96±0,77	<0,01*
Пређена дистанца	3,57±1,5	3±1,35	<0,01*
Активност	5,85±1,27	4,3±0,93	<0,01*
<b>Гонартроза и нерегулисани DM</b>			
<i>Укупан скор</i>	<b>14±3,59</b>	<b>10,93±2,41</b>	<0,01*
Бол	5,05±1,36	3,95±0,83	<0,01*
Пређена дистанца	3,4±1,6	2,9±1,41	<0,01*
Активност	5,58±1,26	4,08±1,05	<0,01*
<b>Гонартроза и DM (регулисани и нерегулисани)</b>			
<i>Укупан скор</i>	14,3±3,29	10,73±2,61	<0,01*
Бол	5,24±1,28	3,92±0,92	<0,01*
Пређена дистанца	3,52±1,58	2,91±1,36	<0,01*
Активност	5,56±1,34	3,89±1,17	<0,01*
<b>Гонартроза без DM</b>			

<b>Укупан скор</b>	<b>13,78±3,35</b>	<b>10,09±3,09</b>	<0,01*
Бол	4,96±1,43	3,87±1,14	<0,01*
Пређена дистанца	3,57±1,7	2,83±1,37	<0,01*
Активност	5,26±1,46	3,3±1,29	<0,01*

Пре терапије – вредност Lequesne индекса за пацијенте по групама пре терапије; након терапије – вредност Lequesne индекса за пацијенте по групама након терапије;  $\bar{x}\pm sd$  – средња вредност и стандардна девијација; p – статистичка значајност; \*статистичка значајност према Mann-Whitney U тесту.

#### 4.7.4.1 Lequesne индекс по групама пацијената

Просечне вредности *Lequesne* индекса код пацијената који имају гонартрозу и пацијената који уз гонартрозу имају и *DM* тип 2 сличне су пре започињања физикалне терапије. Након терапија просечна вредност *Lequesne* индекса опала је у обе групе пацијената, па је просечна вредност индекса и даље била јако слична ( $p>0,05$ ).

Код пацијената који имају *DM* тип 2 под контролом просечна вредност *Lequesne* индекса пре терапије била је  $15,09\pm 2,94$ , а код пацијената чији *DM* тип 2 није регулисан  $14\pm 3,59$  ( $p>0,05$ ). Слично, након терапије пада просечна вредност у обе групе, па је и тада разлика статистички незначајна на датој величини узорка.

Пре терапије сличне, а након терапије готово истоветне вредности индекса бележе се у групи пацијената са гонартрозом и са гонартрозом и нерегулисаним *DM* тип 2 ( $p>0,05$ ).

Пре терапије просечна вредност *Lequesne* индекс кретала се у распону од  $13,78\pm 3,35$  код пацијената са гонартрозом, преко  $14\pm 3,59$  код пацијената са нерегулисаним *DM* тип 2 до  $15,09\pm 2,94$  код пацијената са регулисаним *DM* тип 2. Уочене варијације испод су прага статистичке значајности. Након физикалних третмана просечне вредности индекса пале су у све три групе, тако да и на крају истраживања разлика у просечним вредностима индекса између ове три групе није била статистички значајна (Табела 25).

**Табела 25. Lequesne индекс по групама пацијената**

Lequesne индекс	Пре терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	p	Након терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	p
Гонартроза и <i>DM</i>	14,58±3,26	>0,05	11,08±2,27	>0,05
Гонартроза	13,78±3,35		10,09±3,09	
Гонартроза и регулисани <i>DM</i>	15,09±2,94	>0,05	11,22±2,19	>0,05
Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	14±3,59		10,93±2,41	
Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	14±3,59	>0,05	10,93±2,41	>0,05

Гонартроза	13,78±3,35		10,09±3,09	
Гонартроза	13,78±3,35		10,09±3,09	
Гонартроза и регулисани <i>DM</i>	15,09±2,94	>0,05	11,22±2,19	>0,05
Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	14±3,59		10,93±2,41	

Пре терапије – вредност Lequesne индекс за пацијенте по групама пре терапије; након терапије - вредност Lequesne индекс за пацијенте по групама након терапије;  $x \pm sd$  – средња вредност и стандарна девијација;  $p < 0,05$  статистичка значајност; *DM* - Diabetes mellitus.

Релативна промена у проценту у односу за свих пет примењених скала мерења одређено је за сваког пацијента понаособ и то као релативно ((вредност после терапије – вредност пре терапије) / вредност пре терапије).

Уочава се статистички високо значајна разлика у вредностима *WOMAC* индекса између пацијената који имају гонартрозу и пацијената који имају регулисани *DM* тип 2 и пацијената који имају гонартрозу и нерегулисани *DM* тип 2, као и пацијената који имају гонартрозу и нерегулисани *DM* и пацијената са гонартрозом ( $p < 0,05$ ).

*Mc-Gill* скор показао је статистички значајну разлику међу свим анализираним групама, сем код пацијента са гонартрозом и регулисам *DM* и пацијанената са гонартрозом и нерегулисаним *DM* ( $p < 0,05$ ).

Сататиситчки значајна разлика у вредностима *VAS* скале уочена је код пацијента са гонартрозом и *DM* и пацијената са гонартрозом, као и код пацијената са гонартрозом и нерегулисаним *DM* и пацијената са гонартрозом ( $p < 0,05$ ).

*EQ5D* упитник ни у једној од анализираних група није показао статиситичку значајност.

Пацијенти са гонартрозом и нерегулисаним *DM* и пацијенти са гонартрозом показали су статистички значајну разлику у вредностима Lequesne индекса ( $p < 0,05$ ) (Табела 26).

**Табела 26. Релативно минимално клинички значајно побољшање (MCP  $\Delta$  change) по групама пацијената након терапије (%)**

Групе пацијената	WOMAC, $\Delta$	p	McGill, $\Delta$	p	VAS, $\Delta$	p	EQ5D, $\Delta$	p	Lequesne индекс, $\Delta$	p
Гонартроза и <i>DM</i>	60,87±46,22	>0,05	92,82±24,84	<0,05	101,53±37,24	<0,05	125,78±101,13	>0,05	31,85±15,15	>0,05
Гонартроза	63,74±52,14		117,73±33,59		125,51±46,01		120,83±98,8		39,85±20,09	
Гонартроза и регулисани <i>DM</i>	74,36±44,08	<0,05	97,21±22,2	>0,05	104,49±37,24	>0,05	129,71±87,03	>0,05	35,54±14,9	>0,05
Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	45,36±44,71		87,77±27,25		98,13±43,87		121,25±117,46		27,61±14,66	



Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	45,36±44,71		87,77±27,25		98,13±43,87		121,25±117,46		27,61±14,66	
		0,05		<0,05		0,05		>0,05		<0,05
Гонартроза	63,74±52,14		117,73±33,59		125,51±46,01		120,83±98,8		39,85±20,09	
Гонартроза	63,74±52,14		117,73±33,59		125,51±46,01		120,83±98,8		39,85±20,09	
Гонартроза и регулисани <i>DM</i>	74,36±44,08	<0,05	97,21±22,2	<0,05	104,49±37,24	>0,05	129,71±87,03	>0,05	35,54±14,9	>0,05
Гонартроза и нерегулисани <i>DM</i>	45,36±44,71		87,77±27,25		98,13±43,87		121,25±117,46		27,61±14,66	

DM - Diabetes mellitus; WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; McGill - McGill Pain Questionnaire; VAS - Visual Analogue Scale; EQ5D - European Quality of Life; Δ – промена у процентима у односу на почетак; p - статистичка значајност;

## 4.8 ПАЦИЈЕНТИ СА КОНТРОЛИСАНИМ И НЕКОНТРОЛИСАНИМ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ

### 4.8.1 Дијабетесна полинеуропатија

#### 4.8.1.1 Тест монофиламента

Тест монофиламента на левој ноzi показује да након физикалне терапије долази до статистички значајне разлике у вредностима скорa код пацијената са регулисаним *DM* тип 2 ( $\chi^2=17,34$ ;  $df=4$ ;  $p<0,05$ ). Пре физикалне терапије код 26,1% пацијената био је позитиван, а након терапије код 43,5%. Процент пацијената код којих је осећај био одсутан опао је са 13% на 4,3%.

Код пацијената са нерегулисаним *DM* тип 2 расте проценат оних који имају осећај, док проценат пацијената код којих је осећај одсутан пада са 40% на 20%. Физикална терапија позитивно утиче на пацијенте са гонартрозом и нерегулисаним *DM* тип 2, показао је тест монофиламента ( $\chi^2=17,31$ ;  $df=4$ ;  $p<0,05$ ) (График 14).

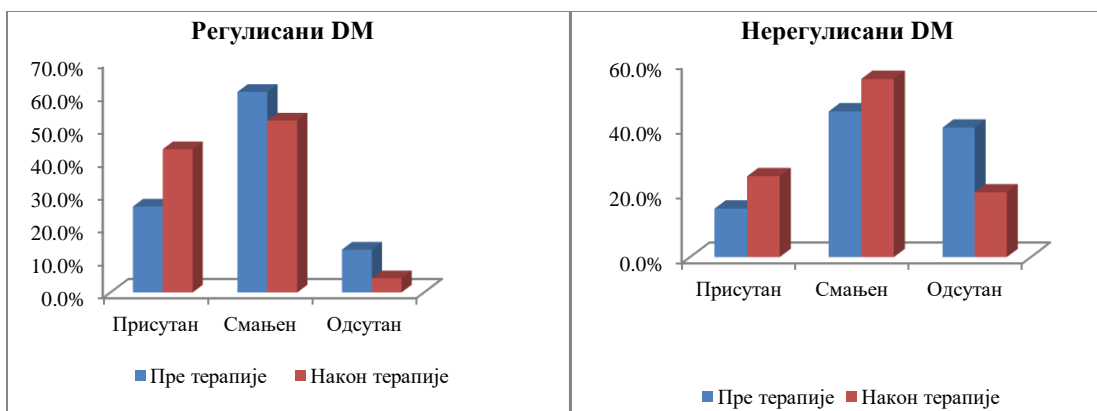


График14. Тест монофиламента код регулисаног и нерегулисаног *DM*, лева нога (резултати су изражени у процентима)

Тест монофиламента на десној ноzi показује да након физикалне терапије долази до високо статистички значајне разлике у вредностима скова код пацијената са регулисаним *DM* тип 2 ( $\chi^2=35,32$ ;  $df=4$ ;  $p<0,01$ ). Пре физикалне терапије 21,71% пацијената имало је смањену вредност теста, а након терапије код 30,4%. Истовремено, пре започињања терапије 34,8% пацијената имали је одсутан тест монофиламента, а након терапије 26,1%.

Код пацијената са нерегулисаним *DM* тип 2 расте проценат оних који имају осећај у десној ноzi са 25% на 40%, а проценат пацијената код којих је осећај смањен опада 55% на 40% ( $\chi^2=29,09$ ;  $df=4$ ;  $p<0,01$ ) (График 15).

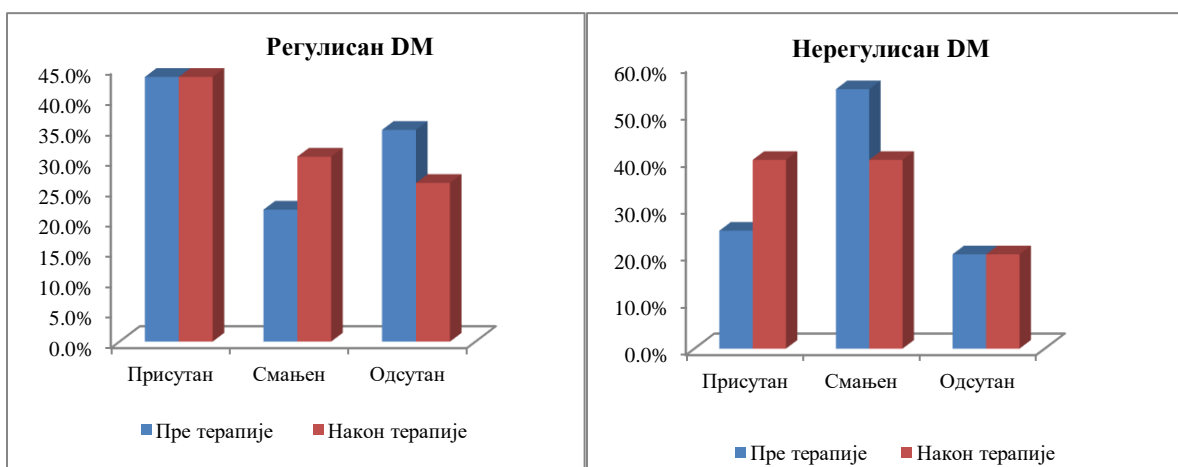


График15. Тест монофиламента код регулисаног и нерегулисаног *DM*, пре и након физикалне терапије, десна нога (резултати су изражени у процентима)

#### 4.8.1.2 Michigan neuropathy screening instrument (MNSI)

Просечна вредност *MNSI* скорa код пацијената са регулисаним *DM* тип 2 статистички значајно смањена је након физикалних третмана са  $2,63 \pm 1,5$  на  $1,98 \pm 1,24$  ( $t=5,88$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ).

Просечна вредност *MNSI* скорa код пацијената са нерегулисаним *DM* тип 2 статистички значајно смањена је након физикалних третмана са  $3,1 \pm 1,24$  на  $2,18 \pm 1,02$  ( $t=6,75$ ;  $df=19$ ;  $p<0,01$ ).

Анамнеза *MNSI* скорa пре терапије код пацијената са регулисаним *DM* тип 2 износила је  $7,13 \pm 2,6$ , а након терапије  $6,17 \pm 2,48$  ( $t=4,49$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ).

Анамнеза *MNSI* скорa пре терапије код пацијената са нерегулисаним *DM* тип 2 била је  $6,1 \pm 2,9$ , а након терапије  $5,15 \pm 2,78$  ( $t=3,71$ ;  $df=19$ ;  $p<0,05$ ).

Код једног пацијента са регулисаним и код два пацијента са нерегулисаним *DM* тип 2 приметан је промењен изглед коже (сува) стопала.

Код пацијената са регулисаним *DM* тип 2 на левој ноzi након терапије Ahilov refleks по *MNSI* био је присутан код 39,1% пацијената, а пре терапије код 26,1%. Одсутан Ahilov refleks на левој ноzi имало је 17,46% пацијената пре терапије, а 8,7% након терапије ( $\chi^2=13,55$ ;  $df=2$ ;  $p<0,05$ ). Код пацијената са нерегулисаним *DM* тип 2 на левој ноzi након терапије Ahilov refleks имало је дупло више пацијената него пре терапије, а проценат пацијената са смањеним рефлексом смањен је са 60% на 50% ( $\chi^2=20$ ;  $df=2$ ;  $p<0,01$ ) (График 16).

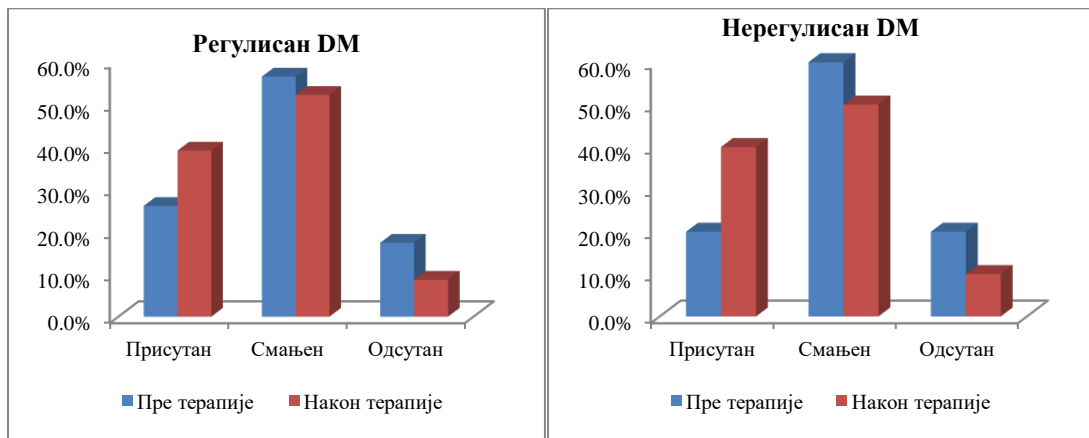


График 16. *MNSI* Ahilov refleks код регулисаног и нерегулисаног *DM*, пре и након физикалне терапије, лева нога (резултати су изражени у процентима)

Код пацијената са регулисаним *DM* тип 2 на десној ноzi смањен Ahilov refleks забележен је код 52,2% пацијената након терапије, а пре терапије код 39,1%. Одсутан Ahilov refleks на левој ноzi имало је 39,1% пацијената пре терапије, а 26,1% након терапије ( $\chi^2=19,3$ ;  $df=2$ ;  $p<0,01$ ). Код пацијената са нерегулисаним *DM* тип 2 на левој ноzi након

терапије Ahilov refleks имало је 40% пацијената, а пре терапије 25%. Истовремено, проценат пацијената код којих је смањен рефлекс опао је са 60% на 45% ( $\chi^2=20$ ;  $df=1$ ;  $p<0,01$ ) (График 17).

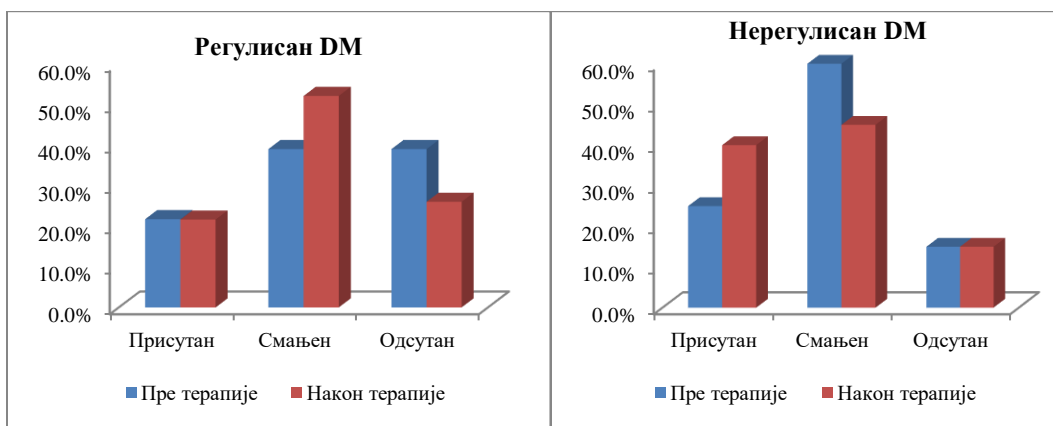


График 17. MNSI Ahilov refleks код регулисаног и нерегулисаног DM, пре и након физикалне терапије, десна нога (резултати су изражени у процентима)

Након терапије осећај вибрације на левом палцу био је присутан код 65,2% пацијената, а пре терапије код 52,2%, истовремено 43,5% пацијената имало је смањени осећај вибрације пре терапије, а након терапије 34,8% пацијената ( $\chi^2=13,74$ ;  $df=2$ ;  $p<0,05$ ). Код пацијената са нерегулисаним DM тип 2 осећај вибрације значајно је побољшан након третмана, одсуство осећаја вибрације било је присутно код сваког трећег пацијента пре третмана, а након третмана није било пацијената који нису осећали вибрације ( $\chi^2=11,92$ ;  $df=2$ ;  $p<0,05$ ) (График 18).

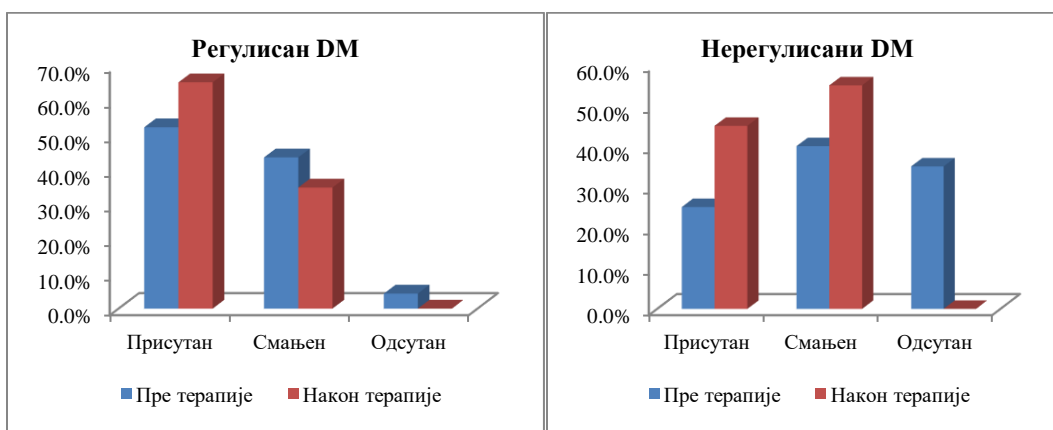


График 18. Осцећај вибрације на левом палцу код регулисаног и нерегулисаног DM, пре и након физикалне терапије (резултати су изражени у процентима)

Физикална терапија статистички значајно повећава осећај вибрације на десном палцу и код пацијената који имају регулисани *DM* тип 2 ( $\chi^2=7,44$ ;  $df=2$ ;  $p<0,05$ ) и код пацијената чији дијабетес није под контролом ( $\chi^2=13,4$ ;  $df=4$ ;  $p<0,05$ ) (График 19).

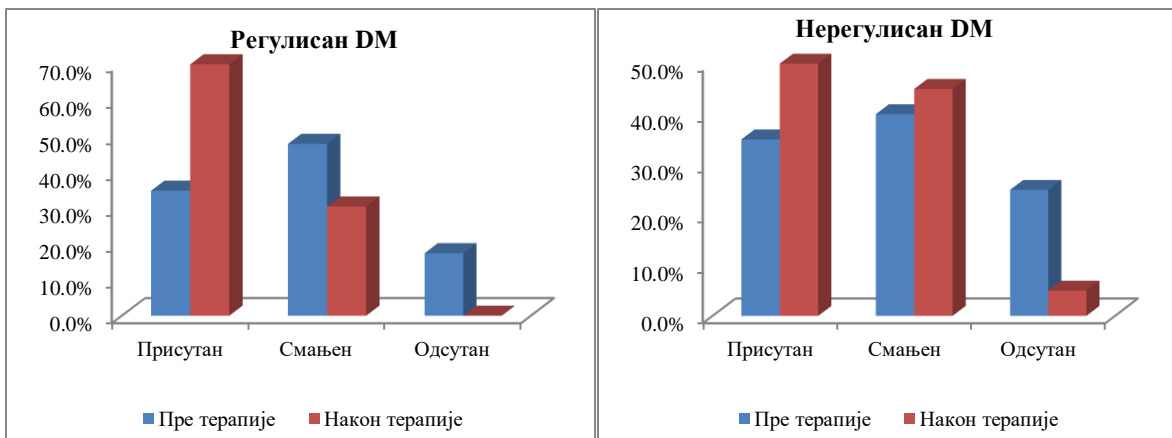


График 19. Осећај вибрације на десном палцу код регулисаног и нерегулисаног *DM*, пре и након физикалне терапије (резултати су изражени у процентима)

*MNSI monofilament* на левој ноzi пацијената чији је дијабетес под контролом ( $\chi^2=17,34$ ;  $df=4$ ;  $p<0,05$ ) и пацијената чији дијабетес није под контролом ( $\chi^2=17,31$ ;  $df=4$ ;  $p<0,05$ ) статистички значајно се разликује пре и након физикалне терапије (График 20).

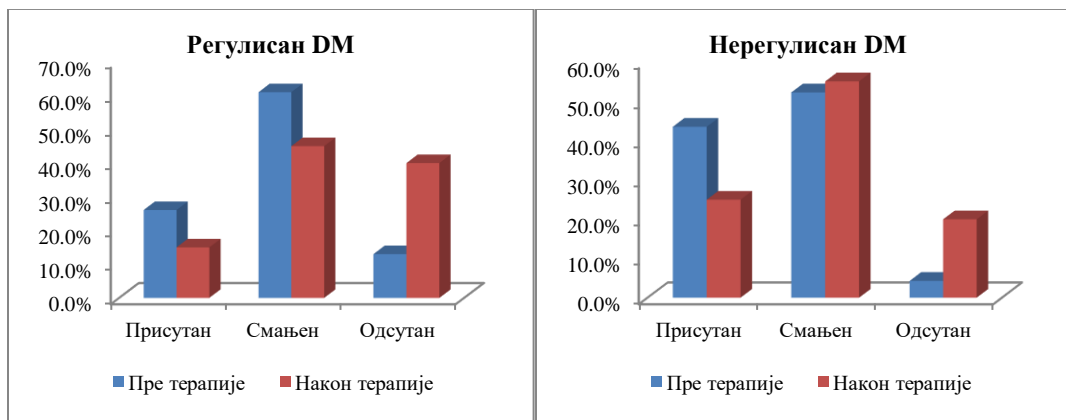


График 20. *MNSI monofilament* на левој ноzi код регулисаног и нерегулисаног *DM*, пре и након физикалне терапије (резултати су изражени у процентима)

Слично, као на левој и на десној ноzi третмани физикалне медицине узрокују статистички високо значајну промену скора *MNSI monofilament* и код пацијената који имају регулисан ( $\chi^2=35,32$ ;  $df=4$ ;  $p<0,01$ ) и код пацијената који имају нерегулисан дијабетес ( $\chi^2=29,09$ ;  $df=4$ ;  $p<0,01$ ) (График 21).

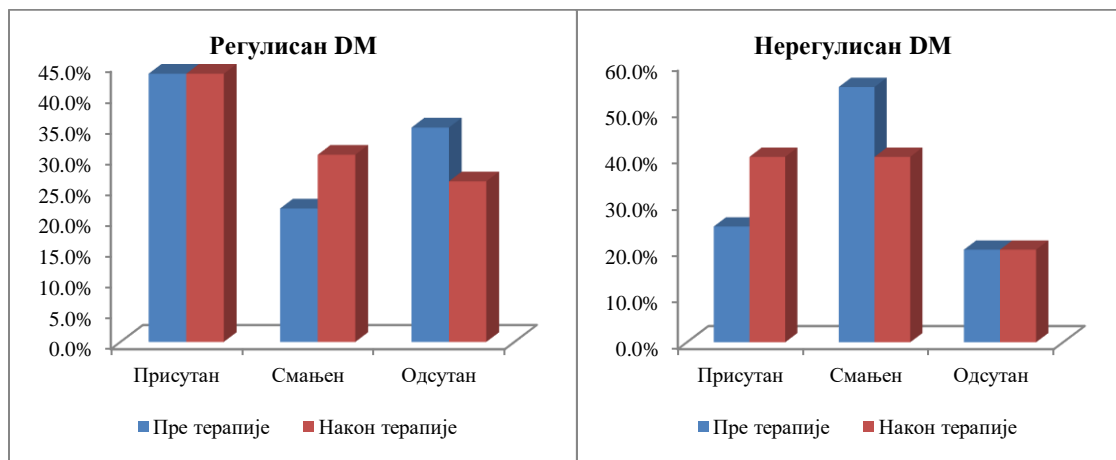


График 21. *MNSI monofilament* на десној ноzi код регулисаног и нерегулисаног *DM*, пре и након физикалне терапије (резултати су изражени у процентима)

#### 4.8.1.3 Neuropathy symptom score

Просечна вредност *NSS* код пацијената са регулисаним *DM* тип 2 пре физикалне терапије износила је  $5,87 \pm 1,39$ , а након  $4,57 \pm 1,44$  што представља статистички значајно побољшање ( $t=8,18$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ). Код пацијената са нерегулисаним *DM* тип 2 вредност скора опала је са  $5,1 \pm 1,89$  на  $4,35 \pm 1,63$  ( $t=3,94$ ;  $df=19$ ;  $p<0,05$ ).

Анализа утицаја типа *DM* тип 2 (регулисан/нерегулисан) показује да је код пацијената са регулисаним *DM* тип 2 забележен статистички значајан пад вредности скора након физикалне терапије ( $t=3,12$ ;  $df=44$ ;  $p<0,05$  са  $5,87 \pm 1,39$  на  $4,57 \pm 1,44$ ), док је пад вредности скора након физикалне терапије код пацијената са нерегулисаним *DM* тип 2 испод прага статистичке значајности ( $t=1,34$ ;  $df=38$ ;  $p>0,05$  са  $5,1 \pm 1,89$  на  $4,35 \pm 1,63$ ).

#### 4.8.1.4 Neuropathy disability score

Укупна вредност *NDS* код пацијената са регулисаним дијабетесом статистички значајно је опала након третмана ( $t=5,25$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ). Појединачно вредност *NDS* након

физикалне терапије опала је и на левој ( $t=2,92$ ;  $df=22$ ;  $p<0,05$ ) и на десној ноzi ( $t=4,94$ ;  $df=22$ ;  $p<0,01$ ).

Укупна вредност *NDS* код пацијената са нерегулисаним дијабетесом статистички значајно је опала након третман ( $t=3,94$ ;  $df=19$ ;  $p<0,01$ ), као и вредност *NDS* на левој ноzi ( $t=2,85$ ;  $df=19$ ;  $p<0,05$ ). Пад *NDS* на десној ноzi испод је прага статистичке значајности ( $t=2,04$ ;  $df=19$ ;  $p>0,05$ ) (Табела 27).

**Табела 27. NDS пре и након физикалне терапије, регулисани/нерегулисани DM**

NDS	Пре терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	Након терапије ( $\bar{x}\pm sd$ )	p
<b>Регулисан DM</b>			
Укупно	5,09±2,57	3,48±2,48	<0,01*
Лева нога	2,22±1,68	1,57±1,56	<0,05*
Десна нога	2,87±1,82	1,91±1,5	<0,01*
<b>Нерегулисан DM</b>			
Укупно	4,4±2,37	3,8±2,35	<0,05*
Лева нога	2,4±1,31	2,1±1,33	<0,05*
Десна нога	2±1,72	1,7±1,42	>0,05

*NDS* - *Neuropathy disability score*; Пре терапије – вредност *NDS* за пацијенте са контролисаним и неконтролисаним DM; након терапије - вредност *NDS* за пацијенте са контролисаним и неконтролисаним DM након терапије;  $\bar{x}\pm sd$  – средња вредност и стандардна девијација;  $p^*<0,05$  статистичка значајност; DM - Diabetes mellitus.

#### 4.8.2 WOMAC, VAS, EQ-5D код пацијента са полинеуропатијом пре и након терапије

Уочава се статистички значајна разлика у просечним вредностима *WOMAC* пре и након третмана код пацијената са полинеуропатијом ( $t=8,67$ ;  $df=84$ ;  $p<0,01$ ).

Ефикасност третмана показана је и падом просечних вредности *VAS* ( $t=12,46$ ;  $df=76,4$ ;  $p<0,01$ )

И просечне вредности *EQ-5D* опале су након терапија код пацијената са полинеуропатијом ( $t=7,41$ ;  $df=74,9$ ;  $p<0,01$ ) (Табела 28).

**Табела 28. Утицај физикалне терапије код пацијената са полинеуропатијом**

Физикала терапија	WOMAC	р	VAS	р	EQ-5D	р
Пре терапије	56,7±9,1		7,4±1,5		4,1±1,5	
		<0,01		<0,01		<0,01
Након терапије	37,8±10,9		3,8±1,1		2,1±1,1	

WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; VAS - Visual Analogue Scale; EQ-5D - European Quality of Life;  $p^* < 0,05$  статистичка значајност.

#### 4.8.3 Однос WOMAC, VAS, EQ-5D упитника по групама

Уочава се статистички значајна разлика у просечним вредностима *WOMAC* пре и након третмана како код пацијената са полинеуропатијом и регулисаним *DM* ( $t=8,65$ ;  $df=44$ ;  $p < 0,01$ ), тако и код пацијената са полинеуропатијом и нерегулисаним *DM* ( $t=4,13$ ;  $df=38$ ;  $p < 0,01$ ) и код пацијената само са гонартрозом ( $t=5,66$ ;  $df=36,5$ ;  $p < 0,01$ ).

Ефикасност третмана показана је и падом просечних вредности *VAS* код све три групе пацијената, пацијената са полинеуропатијом и регулисаним *DM* ( $t=12,56$ ;  $df=33,58$ ;  $p < 0,01$ ), тако и код пацијената са полинеуропатијом и нерегулисаним *DM* ( $t=6,45$ ;  $df=38$ ;  $p < 0,01$ ) и код пацијената само са гонартрозом ( $t=9,85$ ;  $df=44$ ;  $p < 0,01$ ).

И просечне вредности *EQ-5D* опале су након терапија код пацијената са полинеуропатијом и регулисаним *DM* ( $t=5,95$ ;  $df=37,54$ ;  $p < 0,01$ ), код пацијената са полинеуропатијом и нерегулисаним *DM* ( $t=4,44$ ;  $df=38$ ;  $p < 0,01$ ) и код пацијената само са гонартрозом ( $t=4,95$ ;  $df=44$ ;  $p < 0,01$ ) (Табела 29).

**Табела 29 Однос WOMAC, VAS, EQ-5D упитника по групама**

Групе пацијената	WOMAC			VAS			EQ-5D		
	Пре	После	р	Пре	После	р	Пре	После	р
Полинеуропатија и регулисани ДМ	57,91±8,21	35,17±9,57	<0,01	7,83±1,3	3,87±0,69	<0,01	4,09±1,44	1,96±0,93	<0,01
Полинеуропатија и нерегулисани ДМ	55,3±10,08	40,9±11,91	<0,01	6,85±1,63	3,7±1,45	<0,01	4,05±1,54	2,15±1,14	<0,01
Гонартроза	44,57±11,52	28,61±7,07	<0,01	7,83±1,77	3,61±1,03	<0,01	3,7±1,33	1,83±1,23	<0,01

WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; VAS - Visual Analogue Scale; EQ-5D - European Quality of Life;  $p^* < 0,05$  статистичка значајност; DM - Diabetes mellitus.



## 4.9 ТЕСТОВИ ФУНКЦИОНАЛНЕ ПРОЦЕНЕ

### 4.9.1 Активна флексија подколенице са опруженом натколеницом

На почетку истраживања просечна вредност скорa активне флексије потколенице са опруженом натколеницом у левом колелу код пацијената који уз гонартрозу имају и *DM* тип 2 била је  $96,4 \pm 9,59$ , а након спроведених физикалних третмана просечна вредност скорa порасла је на  $107,09 \pm 10,07$  ( $t = -10,93$ ;  $df = 42$ ;  $p < 0,01$ ). Слично, на десној нози скор је порастао са  $96,86 \pm 13,5$  на  $108,14 \pm 11,5$  ( $t = -14,11$ ;  $df = 42$ ;  $p < 0,01$ ). Код пацијената који нису имали дијабетес као пратеће обољење скор на левој нози порастао је са  $97,39 \pm 17,31$  на  $108,26 \pm 13,54$  ( $t = -6,7$ ;  $df = 22$ ;  $p < 0,01$ ), а на десној нози са  $97,83 \pm 13,21$  на  $109,13 \pm 10,07$  ( $t = -8,2$ ;  $df = 22$ ;  $p < 0,01$ ) (Табела 30).

**Табела 30. Утицај физикалне терапије на активну флексију подколенице са опруженом натколеницом**

Пацијенти	Пре терапије		После терапије		p
	$\bar{x}$	sd	$\bar{x}$	sd	
<b>Гонартроза и DM</b>					
Лева нога	96,4	9,59	107,09	10,07	<0,01*
Десна нога	96,86	13,5	108,14	11,5	<0,01*
<b>Гонартроза без DM</b>					
Лева нога	97,39	17,31	108,26	13,54	<0,01*
Десна нога	97,83	13,21	109,13	10,07	<0,01*

Пре терапије – вредност активне флексије потколенице са опруженом ногом пре терапије; после терапије - вредност активне флексије потколенице са опруженом ногом пре терапије после терапије;  $\bar{x}$  - средња вредност; sd – стандардна девијација;  $p < 0,05$  статистичка значајност; DM - Diabetes mellitus.

### 4.9.2 Активна екстензија подколенице са опруженом натколеницом

На левој нози пре започињања терапије само су 2 пацијента (један са и један без *DM* тип 2) имала скор 5. Након терапије скор код свих пацијената био је 0.

На десној нози пре започињања терапије укупно 7 пацијената имало је скор већи од 0, један пацијент који без *DM* тип 2 имао је скор 30, један пацијент који је имао и *DM* тип 2 имао је скор 25, троје пацијената без *DM* тип 2 имало је скор 10 и двоје пацијената са *DM* тип 2 имало је скор 5. Након терапије скор 30 пао је на 10, скор 25 пао је на 15 и код 2 пацијента скор 10 пао је на 5 (Табела 31).

**Табела 31. Утицај физикалне терапије на активну екстензију десног колена са опруженом десном натколеницом**

Гонартроза	Пре терапије		После терапије		p
	$\bar{x}$	sd	$\bar{x}$	sd	
Гонартроза и <i>DM</i>	0,81	3,92	0,35	2,29	>0,05
Гонартроза без <i>DM</i>	2,61	6,89	0,87	2,46	>0,05

Пре терапије – вредност активне екстензије десног колена са опруженом ногом пре терапије; после терапије - вредност активне екстензије десног колена са опруженом ногом пре терапије после терапије;  $\bar{x}$  - средња вредност; sd – стандардна девијација;  $p^* < 0,05$  статистичка значајност; DM - Diabetes mellitus.

### 4.9.3 Обим колена

Физикална терапија довела је до благог смањења обима левог колена мереног преко средине пателе код пацијената са гонартрозом и *DM* тип 2 са  $40,47 \pm 4,89$  на  $40,41 \pm 4,89$  ( $p > 0,05$ ). Слично, код пацијената који нису имали дијабетес обим је незнатно промењен са  $41,2 \pm 2,99$  на  $41,11 \pm 2,92$  (График 22).

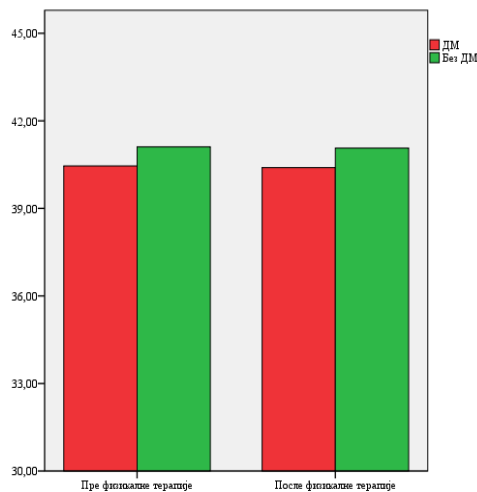


График 22. Обим левог колена пре и након физикалне терапије

На десном колелу код пацијената са *DM* тип 2 обим је статистички незначајно промењен након физикалне терапије ( $40,45 \pm 5,17$  на  $40,4 \pm 5,06$ ). Код пацијената са *DM* тип 2

обим колена је готово истоветан пре и након физикалне терапије ( $41,11\pm 3$  на  $41,07\pm 3$ ) (График 23).

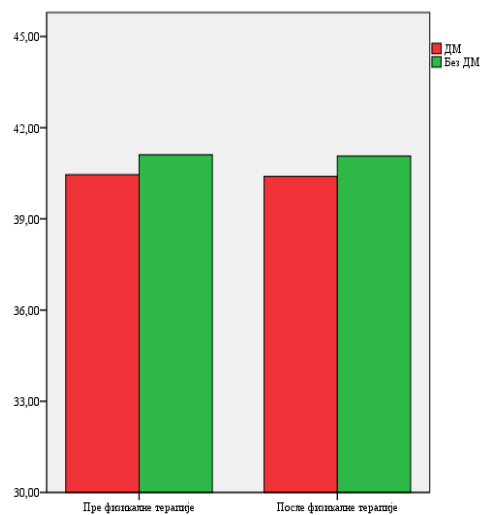


График 23. Обим десног колена пре и након физикалне терапије

## **5 ДИСКУСИЈА**

Главни циљ овог рада је био да се испита утицај *DM* тип 2 на исход лечења физикалном терапијом пацијената са гонартрозом. Добро је познат позитиван ефекат физикалне терапије код пацијената са гонартрозом, оно што није познато и што смо желели да испитамо, јесте како *DM* тип 2 утиче на исход лечења физикалном терапијом пацијената са гонартрозом.

Други циљ је био да покажемо како гликорегулација утиче на физикално лечење пацијената са гонартрозом. Тако би примењеном терапијом омогућили бољи функционални статус пацијената, бољи квалитет живота и смањили настанак компликација.

Гонартроза је једна од најзаступљенијих болести широм света. То је болест са високом стопом морбидитета и водећи је узрок настанка инвалидитета. Развој гонартрозе се повећава са годинама и то са већом преваленцом код особа женског пола (4,151).

Све чешће у пракси се срећу пацијенти који поред гонартрозе болују и од *DM*. То и није тако необично јер обе болести имају јако велику преваленцију, као и велики број заједничких фактора ризика. Све је већи број истраживања која се баве проучавањем повезаности између *OA* и *DM* (7,8,99).

Овим истраживањем обухваћено је 66 пацијената, подељених у две групе. Експерименталу групу су чинили пацијенти са гонартрозом и *DM* тип 2, а контролну групу пацијенти са гонартрозом. Током анализе резултата експериментална група је подељена на пацијенте са гонартрозом и регулисаним *DM* тип 2 и групу са гонартрозом и нерегулисаним *DM* тип 2.

## **5.1 *DM* ТИП 2 УТИЧЕ НА ИСХОД ФИЗИКАЛНОГ ЛЕЧЕЊА ПАЦИЈЕНАТА СА ГОНАРТРОЗОМ**

Примењена физикална терапија у нашем истраживању имала је позитиван ефекат, приказано кроз *WOMAC* упитник. Анализирањем резултата *WOMAC* упитника кроз све три групе пацијената показан је позитиван ефекат физикалне терапије. Вредност *WOMAC* упитника пре терапије била знатно већа у групи пацијената са гонартрозом и *DM* тип 2 у односу на контролну групу. Након примењене терапије та разлика у вредности *WOMAC* упитника била је скоро иста. Средње вредности подскала *WOMAC* упитника (бол и укоченост) након примењене физикалне терапије код пацијената са гонартрозом смањене су скоро двоструко, што није забележено ни у једној групи пацијената са гонартрозом и *DM* тип 2 (регулисани/нерегулисани). Код пацијената са регулисаним и нерегулисаним *DM* тип 2 вредност *WOMAC* упитника пре примењене терапије била је скоро иста у обе групе. Након примењене терапије забележен је знатно већи пад вредности *WOMAC* упитника код пацијената са регулисаним *DM* тип 2.

У досадашњој литератури није описан утицај физикалне терапије на пацијенте са гонартрозом и *DM*. Резултати ове тезе то први пут описују. У литератури су описане разлике

у вредности *WOMAC* индекса код пацијената са *OA* и *DM*, без утицаја терапије. Schett и сар. у својој студији су показали да је разлика између вредности *WOMAC* индекса код пацијената са гонартрозом и *DM* била нижа него код пацијената са гонартрозом без *DM* (107). Ова студија није били у складу са нашом студијом. Ипак у литератури су описани и другачији резултати, пацијенти са *DM* и гонартрозом имају тежу клинички слику у поређењу са пацијентима са гонартрозом (109,152,153), што и наша студија потврђује. У досадашњим истраживањима показана је повезаност *DM* тип 2 и гонартрозе, као и негативан утицај *DM* тип 2 на гонартрозу (6, 28, 152,153,154). *DM* тип 2 представља главни предиктор за развој тешке *OA*. Повезаност између ове две болести показује да повишене вредности глукозе утичу на интегритет зглоба и прогресивно уништавање зглоба (6). Ова тврдња се поклапа са резултатима наше студије.

Резултати наше студије показују да физикална терапија има повољан утицај на пацијенте са гонартрозом и на пацијенте са гонартрозом и регулисаним/нерегулисаним *DM* тип 2. Ако анализирамо само укупну вредност *WOMAC* индекса видимо да је смањење након примењене терапије највише у групи пацијената са гонартрозом и регулисаним *DM* тип 2. Овај резултат може довести до погрешног тумачења резултата, јер ако анализирамо само *WOMAC* бол и *WOMAC* укоченост онда долазимо до закључка да *DM* тип 2 има негативан утицај на исход физикалне терапије пацијената са гонартрозом.

*DM* тип 2 утиче на исход физикалне терапије код пацијената са гонартрозом, овакви резултати одговарају познатом ефекату *DM* тип 2 на прогресију гонартрозе. Са друге стране строга гликорегулација смањује ниво глукозе у крви и на тај начин смањује прогресију гонартрозе (153). Ово може објаснити резултате наше студије који показују да је просечна вредност *WOMAC* индекса пре терапије код пацијентата са гонартрозом и регулисаним *DM* била статистички знатно већа него код пацијената са гонартрозом. Након примењене терапије та разлика имала је још већу статистичку значајност. На основу ових резултата наше студије упоређивањем пацијената са гонартрозом и гонартрозом и лоше регулисаним *DM* можемо да закључимо да ниво гликорегулације има битан утицај на исход физикалног лечења.

Главни симптом гонартрозе јесте бол. Када говоримо о јачини бола анализом свих тестова (*WOMAC* индекса, *Mc-Gill* упитник, *VAS* скале) примећујемо да су резултати били слични. Пре примењене терапије јачина бола била је већа код пацијената са гонартрозом и *DM* тип 2 у свим тестовима сем *VAS* скале где је вредност јачине бола била иста у обе групе гонартроза/гонартроза и *DM* тип 2. Након примењене терапије јачина бола приказана кроз *WOMAC* упитник смањена је у обе групе, али код пацијената са гонартрозом јачина бола је двоструко умањена. *Mc-Gill* упитник показује статистички веће смањење бола код пацијената са гонартрозом. Када говоримо о *VAS* скали видимо да је интегритет бола смањен у обе групе, статистички значајније смањење код пацијента са гонартрозом. Тежа клиничка слика и веће оштећење зглоба колена код пацијента са гонартрозом и *DM* тип 2 могу оправдати мањи ефекат терапије у односу на пацијента са гонартрозом. До сада ни једна студија није показала ефекат *PEMF* код пацијената са гонартрозом и *DM* тип 2 заједно. Све је више истраживања које се баве испитивањем утицаја *PEMF* и кинезитерапије на бол код пацијента са гонартрозом, међутим резултати истраживања су контрадикторни (155,156,157,158).

Chen и сар. у својој студији су показали да примена *PEMF* код пацијената са гонартрозом утиче на смањење бола, али нема ефекта на физичку функцију и квалитет живота (155). Супротно овим резултатима у две одвојене студије показано је да примена *PEMF* код пацијената са гонартрозом не утиче на смањење бола, али утиче на побољшање физичке функције (156,157). Yang и сар. су показали да примена *PEMF* код пацијената са гонартрозом има повољан ефекат на смањење бола, укочености и физичке функције, али нема ефекта на квалитет живота (158). Ове разлике у резултатима можда могу да се објасне чињеницом да су у студијама коришћени различити протоколи лечења (различито дозирање *PEMF*), различити типови уређаја за магнетотерапију, као и дужину третмана *PEMF*. Сходно овим разликама и резултати могу бити различити.

У литератури се спомиње да физичка активност може да доведе до настанка гонартрозе, ипак доказано је да умерена физичка активност не утиче на прогресију болести, чак има повољан ефекат. Умерено физичко вежбање доводи до смањења бола и успорава настанак инвалидитета код особа са гонартрозом који годинама постаје све већи (33). *WHO* препоручује да старије особе и особе са хроничним болестима имају 150-300min умерене или 75-150min интензивне аеробне активности недељно. Уз овај тренинг саветују се и вежбе јачања мускулатуре два пута недељно (159).

Mascarin и сар. пратили су ефекат три физикална агенса, кинезитерапије, ултразвука и *TENS-a* код пацијената са гонартрозом. Функционалност и бол у колелу праћена је помоћу *WOMAC* упитника, *VAS* скале. Кинезитерапија је спроведена два пута недељно, 12 недеља и обухватила је вежбе истезања и изометријске вежбе за доње екстремитете. Вредности *WOMAC* упитника и *VAS* скале показале су да је након примењене терапије дошло до значајног смањења бола и значајно боље функционалности колена (160) што је било у складу са нашим резултатима. Fisher и сар. користили су строго дефинисан кинезитерапијски програм у циљу лечења гонартрозе. Кинезитерапијски програм је обухватио вежбе истезања *musculus quadriceps-a*, *hamstrings* мишића и *musculus gastrocnemius-a*, подизање испружене ноге од подлоге, абдукцију, аддукцију, флексију и екстензију у куку, флексију и екстензију у колелу, подизање на прсте. Друга група вежби обухватила је изометријске вежбе „прављење моста“, вожња бицикла, пењање уз степенице и изокинетичке вежбе за јачање. Ова студија је показала да примена тачно дефинисаног програма вежби код особа са гонартрозом доводи до смањења бола, јачања мишићне снаге и издржљивости (161). Fransen и сар. прегледали су резултете 17 студија, 2562 учесника и показали да примена кинезитерапије код гонартрозе доводи до смањења болова и побољшава функцију колена (162). Како је добро познат позитиван ефекат кинезитерапије код пацијената са гонартрозом, тако нам је познато да кинезитерапија има позитиван ефекат и у лечењу пацијената са *DM* тип 2 (160,162,163,164,165,166). Редовна физичка активност је један од главних стубова у лечењу *DM* тип 2, што је препоручено од стране Америчког удружења за дијабетес и Америчког колеџа за спортску медицину (109). Chen и сар. су показали разлику ефекта између динамичких и статичких вежби код пацијената са гонартрозом и *DM* тип 2 кроз снагу мишића, динамичку равнотежу и физичку функцију (користећи *WOMAC* упитник). Значајно побољшање у смислу јачања снаге мишића, побољшања равнотеже и смањења вредности *WOMAC* упитника примењено је у групи пацијената који су спровели динамичке вежбе. У овом истраживању је представљен тачан

модалитет вежбања, доза и интензитет, тако да су пацијенти са *DM* тип 2 и гонартрозом радили димичке вежбе у 5 сетова по 10 понављања 3 пута недељно, 12 недеља (163). Разлика у односу на наше истраживање јесте у томе што су код нас вежбе трајале три недеље (21. дан), и спроводиле су се свакодневно. Постоје истраживања која су пратила однос између јачине бола и гликорегулације. Показали су да је јачина бола била већа у групи пацијената са лоше регулисаним *DM* праћењем нивоа *HbA1c* (152,167). Доказано је да комбинација аеробних вежби и вежби снаге ефикасно смањују ниво *HbA1c* код пацијента са *DM* тип 2 (168). Колико је кинезитерапија битна код пацијената са *DM*, исто тако морамо водити рачуна о неким ограничењима. Ако су пацијенти инсулин зависни морамо пратити ниво гликемије пре и после вежбања, у случају вредности гликемије  $<5$  или  $>15\text{mmol/l}$  вежбе треба одложити (169,170).

Важно је да се кинезитерапија прилагоди индивидуално сваком пацијенту. Како се гонартроза и *DM* тип 2 јављају у старијој популацији становништва, индивидуално прилагођавање обима вежбања је јако битно. На тај начин ће корист од вежбања бити највећа.

Можемо закључити да су *PEMF* и кинезитерапија повољно утицале на бол код обе групе пацијената. Дупло веће смањење бола код пацијената са гонартрозом је вероватно последица мањег оштећења зглоба него код пацијента са гонартрозом и *DM*. Недостатак у литератури је тај што у студијама нема довољно података о врсти вежби као ни о дозирању кинезитерапије, као ни јасно дефинисаних протокола вежби за пацијенте са гонартрозом и *DM*. У наредним истраживањима потребно је радити на стварању дефинисаних протокола лечења.

*DM* тип 2 утиче на исход физикалне терапије пацијената са гонартрозом. Како је *DM* хетерогена болест тешко донети закључак на основу анализе један модалитета (упитника). Наши резултати показују да је физикална терапија утицала да неки домени модалитета буду више погођени, а неки мање. Нова истраживања су потребна да дају категоризацију нових скала клиничке процене пацијента са *DM* и гонартрозом. Како је *DM* хетерогена болест наредне студије могу обухватити одређене субпопулације пацијената као и утицај других физикалних агенаса.

## **5.2 БОЉИ КВАЛИТЕТ ЖИВОТА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ГОНАРТРОЗОМ, НЕГО КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ГОНАРТРОЗОМ И *DM* ТИП 2**

За процену квалитета живота како пацијената са гонартрозом тако и код пацијената са *DM* тип 2 посебно пацијената са дијабетесном полинеуропатијом користи се *EQ5D* упитник (171). Ипитивање квалитета живота код особа оболелих од *DM* је врло актуелна тема због све веће заступљености *DM*, као и чињенице да правовремена примена терапије може самњити настанак компликација и побољшати квалитет живота. Резултати наше студије показали су да је физикална терапија довела до побољшања у квалитету живота у



свим групама. Примењена терапија утицала је да се квалитет живота поправи и код пацијената са *DM* тип 2 и гонартрозом, као и код пацијената са гонартрозом али без статистички значајне разлике. Лошији квалитет живота је код пацијената са гонартрозом и *DM*. Нема студија са којим можемо да упредимо наше резултате. Истраживања која су до сада рађена испитивала су квалитет живота код гонартрозе и *DM* али нису пратили утицај физикалне терапије на квалитет живота код ове две групе пацијената истовремено.

Zopova и сар. су показали лошији квалитет живота код пацијената са гонартрозом и *DM* у поређењу на пацијенте само са гонартрозом. Они су квалитет живота представили преко *36-Item Short Form Survey (SF 36)* упитника (154), што је показано и у нашој студији преко *EQ5D* упитника.

Испитиван је ефекат *PEMF* и кинезитерапије, на квалитет живота, посебно код пацијената са гонартрозом, а посебно код пацијента са *DM* (99,161,162,163,164,149). Piritone и сар. пратили су ефекат нискофреквентог магнетног поља код пацијената са гонартрозом. Пацијенте су поделили на експерименталну групу код које су применили магнетотерапију, а друга група контролна била је са плацебом. Пре примене терапије вредности *EQ5D* се нису разликовале међу групама, док је након примењене терапије дошло до значајног побољшања квалитета живота код експерименталне групе, што није био случај у контролној групи. Доказали су да магнетотерапија има значајан ефекат на побољшање квалитета живота (75). Резултати ове студије сагласни су са нашим резултатима. Када говоримо о утицају кинезитерапије, доказано је да вежбање код пацијената са гонартрозом може довести до смањења бола и побољшати квалитет живота (172,173), што је одговарало нашим резултатима. Ефекат *PEMF* код пацијената са *DM* тип 2 приказан је као ефекат на дијабетесну полинеуропатију (174). Wrobel и сар. пратили су утицај нискофреквентог магнетног поља на квалитет живота код пацијената са дијабетесном полинеуропатијом. Применили су магнетотерапију у трајању од три недеље, 20 минута дневно. Након примењене терапије забележено је слично побољшање у квалитету живота у обе групе, што значи да примена нискофреквентог магнетног поља нема предност у односу на плацебо у побољшању квалитета живота пацијената са дијабетесном полинеуропатијом (174). Доказан је значај примене кинезитерапије код пацијента са *DM* тип 2 као и код пацијената са дијабетесном полинеуропатијом. Редовно спровођење кинезитерапијског програма доводи до смањења нивоа глукозе у крви, смањења инсулинске резистенције и побољшања квалитета живота (109,167). Ови резултати били су у складу са нашим резултатима.

Можемо да закључимо да пацијенти са гонартрозом и *DM* тип 2 имају лошији квалитет живота од пацијената са гонартрозом, представљен преко *EQ5D* упитника. Примена магнетотерапије и кинезитерапије код пацијента са гонартрозом и гонартрозом и *DM* има велики утицај на побољшање квалитета живота. Присуство *DM* код пацијената са гонартрозом не умањује ефекат физикалне терапије којом се постиже бољи квалитет живота. Потребна су нова истраживања која ће категоризацијом нових скала за процену квалитета живота показати утицај *DM* на ефекат физикалне терапије и квалитет живота пацијента са гонартрозом.

### 5.3 ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСА ТИП 2 УТИЧЕ НА КОНЦЕНТРАЦИЈУ ЦИТОКИНА КОД БОЛЕСНИКА СА ГОНАРТРОЗОМ

Када говоримо о улози и повезаности цитокина са гонартрозом и *DM* тип 2, пуно је у литератури писано о ефекту цитокина на ове две болести, али исто тако је пуно и непознаница.

Анализирањем концентрације *TNF- $\alpha$*  у серуму пре примењене терапије бележимо више вредности код пацијената са гонартрозом. Након терапије дошло је до пада вредности *TNF- $\alpha$*  и код пацијента са гонартрозом и код пацијената са гонартрозом и *DM*, само је код пацијента са гонартрозом смањење *TNF- $\alpha$*  било статистички значајно, што није био случај код пацијената са гонартрозом и *DM*. У литератури није описана концентрација *TNF- $\alpha$*  код пацијента са гонартрозом и *DM*. Доказано је да је за патогенезу гонартрозе јако важан поремећај равнотеже између цитокина у корист проинфламаторних, што утиче на промену метаболизма хрскавице уз преминање катаболичких процеса (104,175). За проинфламаторне цитокине као што су *TNF- $\alpha$*  и *IL-6* знамо да су веома битни у патогенези гонартрозе. Концентрација *TNF- $\alpha$*  у синовијалној течности је повишена код синовитиса и оштећене зглобне хрскавице (114). *TNF- $\alpha$*  може да блокира синтезу компоненти протеогликана и колагена тип II и на тај начин умањи могућност опоравка хрскавице (119,175,176). Константно повишене вредности *TNF- $\alpha$*  ометају инсулинску сигнализацију и промовишу настанак *DM* тип 2 (177). Тако би инхибицијом *TNF- $\alpha$*  могли знатно да побољшамо клиничку слику гонартрозе и *DM*, што смо ми и покушали нашом терапијом. Yang и сар. спровели су истраживање на мишевима где је примењено *PEMF* (75 Hz, 3.8 mT, 1 h/дан) у трајању од 4 недеље, након терапије примењено је смањење прогресије *OA* кроз инхибицију експресије *TNF- $\alpha$*  и *IL-6* (178).

Zhang и сар. пратили су ефекат кинезитерапије (одређивањем функције зглоба колена, вредности *TNF- $\alpha$* , *CRP- $\alpha$*  и *MMP-13* у синовијалној течности) код пацијената са гонартрозом. Сет вежби које су они спроводили обухватио је активне вежбе флексије и екстензије у зглобу колена, изометријске контракције *musculus quadriceps- $\alpha$*  које су извођене када је колено било под углом од 0° као и под углом од 90°. Контракција је трајала 10 секунди, са паузом 10 секунди између контракција. Вежбе су спровођене у 5 серија од по 10 понављања, 2 пута дневно, 4 дана недељно. Укупно истраживање је трајало четири недеље. Резултати су показали да је кинезитерапија значајно утицала на побољшање функције зглоба колена и смањење вредности *TNF- $\alpha$* , *CRP- $\alpha$*  и *MMP-13* у синовијалној течности код пацијената са гонартрозом (179). Ogawa и сар. испитали су ефекат вежби са отпором ниског интензитета на јачину мишића и на запаљење ниског интензитета. Истраживање су спровели код особа женског пола у трајању од 12 недеља. Резултати су показали знатно побољшање снаге мишића, док се концентрација цитокина *TNF- $\alpha$*  и *IL-6* у серуму није значајно променила (180). Ова студија није у складу са резултетима наше студије.

Наше истраживање је показало знатно веће вредности *IL-6* пре примењене терапије код пацијената са гонартрозом него код пацијената са гонартрозом и *DM* тип 2. Након примењене терапије концентрација *IL-6* незнатно је опала код пацијената са гонартрозом,

док је код пацијената са гонартрозом и регулисаним *DM* тип 2 статистички се знатно повећала.

И поред познате улоге *IL-6* у патогенези гонартрозе, постоје истраживања у којима су показани другачији резултати. Одређене студије су показале да *IL-6*, повећава експресију колагена типа II, док су друге показале да *IL-6* инхибира производњу колагена типа II (181). Контрадикторни су и резултати који показују однос између времена трајања и тежине клиничке слике гонартрозе и *IL-6*. Mabeu и сар. показали су да *IL-6* има улогу у губитку хрскавице у раној фази, па се може калификовати као дијагностички и прогностички биомаркер (182). Контрадикторне резултате показале су друге студије, значајно већу концентрацију у синовијалној течности *IL-6* код узнапредовале гонартрозе у поређењу са контролом (183,184). Више серумске вредности *IL-6* повезане су са јачином бола код пацијената са гонартрозом (182,185) док друга студија показује да више вредности *IL-6* мерене из синовијалне течности нису биле повезане са *WOMAC* болом (186).

Примена *PEMF* код пацијената са гонартрозом може умањити прогресију болести, тако што врши инхибицију експресије *IL-6* и на тај начин смањује прогресију гонартрозе, што је и у нашој студији делимично показано (178). Познато је да инсулин блокира лучење *IL-6*, тако да када постоји резистенција на инсулин настаје повећано лучење *IL-6* (120) с друге стране *IL-6* смањује постпрандијалну гликемију и лучење инсулина код људи (187).

Shimura и сар. су у својој студији испитивали утицај кинезитерапије код пацијенткиња са гонартрозом. У студију су укључили 120 жена, поделили су их у две групе, експерименталну која је имала кинезитерапијски третман, и контролну групу која је узимала само лекове за болове. Након 12 недеља колико је трајало истраживање примећен је значајан пад *IL-6* у експерименталној групи, тако да су закључили да кинезитерапија има значајан антиинфламаторни ефекат код пацијенткиња са гонартрозом (188). Скорашња студија испитала је ефекат аеробних и изокинетичких вежби на бол, функционалност и ниво цитокина *TNF- $\alpha$*  и *IL-6* у серуму код пацијената са гонартрозом. Пацијенте су поделили у три групе, 15 испитаника је спроводило изокинетичке вежбе, друга група са 14 испитаника спроводила је аеробне вежбе и 13 испитаника је чинило контролну групу. Вежбе су спроводили 3 пута недељно у трајању од 6 недеља. Након завршеног истраживања резултати су показали знатно смањење бола и побољшање функционалности пацијента, док промена у нивоу цитокина није имала статистичку значајност (173).

Резултати наше студије показују више вредности *IL-17* код пацијената са гонартрозом пре примењене терапије. Након примењене терапије код пацијената са гонартрозом долази до пада вредности *IL-17*, а код пацијената са гонартрозом и *DM* тип 2 долази до скока вредности. У обе групе промене су биле без статистичке значајности.

*IL-17* је цитокин млађе генерације о коме се све више говори у литератури. Поред значајне протективне улоге у борби против екстрацелуларних микроорганизама и гљивица, данас се *IL-17* повезује са настанком бројних аутоимунских болести као што су инфламаторне болести црева, мултипла склероза, псоријаза, реуматоидни артритис (189). Повишене вредности *IL-17* у синовијалној течности код пацијената са гонартрозом доводе у јаку везу *IL-17* са гонартрозом (127). Такође повишене вредности *IL-17* доводе до промена у експресији различитих гена у хондроцитима и у синовијалним фибробластима код пацијената са гонартрозом и то код узнапредовале болести (190). Откривено је да *IL-17*

појачава катаболичке факторе и смањује анаболичке факторе у хондроцитима хрскавице пацијената са *OA* (175). Разлике у резултатима студија постоје и када говоримо о *IL-17*. Док Molnar и сар. показују статистички знатно веће вредности *IL-17* у серуму код пацијената са *OA*, Snelling и сар. пак показују благо повећање серумских вредности *IL-17*, па чак и присуство синовитиса које не доводе у везу са *IL-17* (175,191). Ови резултати сугеришу на независну инфламаторну компоненту од *IL-17* код пацијената са *OA*.

Све је више доказа да проинфламаторни *IL-17* игра важну улогу код пацијената са *DM* тип 2. Доказан је повећан ниво *IL-17* код пацијената са *DM* тип 2 у односу на контролну групу (192,193,194). Ови налази су у складу са студијама Chen и сар. који су показали повећање нивоа *IL-17* код новодијагностикованог *DM* у односу на здраве контролне групе (192).

У литератури готово да нема радова који су испитивали утицај *PEMF* на концентрацију *IL-17*. Ross и сар. су у свом раду показали да примена *PEMF* код пацијената са гонартрозом утиче на смањење концентрације *IL-17* у серуму (195).

Duzova и сар. су у свом раду пратили ефекат вежби на моделу миша, у трајању од 13 дана. Они су закључили да напорно вежбање доводи до повећања нивоа *IL-17*, док вежбање умереног интензитета не доводи до промена вредности *IL-17* у серуму (196).

У нашој студији концентрација *IL-10* пре терапије била је знатно виша код пацијената са гонартрозом. Након примењене терапије вредност *IL-10* код пацијената са гонартрозом је незнатно опала, док је код пацијената са гонартрозом и *DM* тип 2 имала статистички знатно већу вредност. *IL-10* антиинфламаторни цитокин, са доказаним хондропротективним ефектом (104). Утиче на смањење производње *TNF- $\alpha$* . Naz и сар. су показали да су вредности *IL-10* знатно ниже код пацијената са *DM* тип 2 (197). Наши резултати су у складу са овом студијом. Ross и сар. показали су да примена *PEMF* код пацијента са гонартрозом утиче да се повећа производња *IL-10*, и да се стабилизује ако је нарушена (195). У литератури је описано да је редовна физичка активност повезана са већим вредностима *IL-10* у серуму код здравих старијих мушкараца (198). Друга студија истражила је утицај физичке активности на ниво *IL-10* код жена са гонартрозом. Њихови резултати показали су повећање нивоа *IL-10* у серуму (175). Доказано је да повећана производња антиинфламаторних цитокина током вежбања може да ограничи производњу проинфламаторних цитокина (199).

Концентрација *Gal-3* је значајно мања код пацијената са гонартрозом и *DM* у поређењу са пацијентима са гонартрозом. Исти резултати су били и након примењене терапије. Претходне студије су показале да је концентрација *Gal-3* виша код пацијената са *DM* и преддијабетесом у поређењу са контролним групама (200,201) што није показано у нашој студији. Разлике у односу на претходне студије можда се могу објаснити тиме што су сви наши пацијенти имали гонартрозу као коморбидитет.

Како је наша студија показала ниже вредности *TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-12*, *INF- $\gamma$*  и *Gal-3* код пацијената са гонартрозом и *DM*, мислимо да је недостатак ових цитокина довео до већег оштећења ткива и споријег опоравка ткива, што је показано кроз виши скор *WOMAC* упитника код ових пацијета. Ово можемо да објаснимо јаком корелацијом између *Gal-3* и *IL-12* и умереном корелацијом између *Gal-3* и *TNF- $\alpha$*  и *IL-23*, што указује на њихов синергистички ефекат. Значајно повећани односи *Gal-3/TNF- $\alpha$* , *Gal-3/IL-12* и

*Gal-3/IL-6* показују превагу *Gal-3* над проинфламаторним цитокинима, што указује на потенцијално важнију улогу *Gal-3* у спречавању деструкције хрскавице. У литератури је анализирана повезаност између *Gal-3* и проинфламаторних цитокина. Simović и сар. су показали да је елиминација *Gal-3* довела до значајног смањења дендритских ћелија које су главни извор *TNF-α*, *IL-12*, *IL-23* (202). Како *Gal-3* директно утиче на ћелије да луче проинфламаторне цитокине, резултати ове студије су у складу са нашим резултатима, потврђују позитивну везу *Gal-3/IL-12* и *THF-α/IL-23*.

Пацијенти са нерегулисаним *DM* тип 2 имали су веће вредности свих анализираних цитокина (*TNF-α*, *IL-12*, *IL-6*, *IL-17*, *IL-23*, *IL-10*, *TGF-β*, *IL-33*, *Gal-3*) сем *INF-γ* у поређењу са пацијентима са регулисаним *DM*. Након примењене терапије резултати су били нешто другачији, веће вредности свих цитокина сем *IL-6*, *IL-10*, *IL-33* биле су у групи са нерегулисаним *DM* тип 2.

Инфламаторни цитокини су одговорни за настанак инфламаторног стања или другачије хроничне инфламације ниског степена. У стањима хроничне инфламације интегритет зглобне хрскавице може бити угрожен, а с друге стране дијабетичари су склонији инфламаторним променама (152). Ниво циркулишућих цитокина произведених током хроничне упале ниског степена могу бити довољни да допринесу отказу бета ћелија панкреаса у раној фази *DM* тип 2 (203). Инсулинска резистенција доводи до повећане производње проинфламаторних цитокина (*TNF-α* и *IL-6*) и смањене производње антиинфламаторних цитокина (*IL-4* и *IL-10*) (204).

Franso и сар. испитали су разлику у концентрацији про- и антиинфламаторних цитокина код пацијената са хроничним пародонтитисом и регулисаним и нерегулисаним *DM* тип 2. Њихови резултати су показали да нерегулисани *DM* тип 2 повезан са већом производњом цитокина, посебно *IL-17*, *IL-4*, *IL-10* (205). И у нашој студији повећана је производња *IL-17* код пацијената са нерегулисаним *DM* у поређењу са регулисаним *DM* тип 2. Schett и сар. у свом истраживању показали су да су знаци инфламације (ниво *IL-6*, *TNF-α*) више изражени код пацијената са *DM* тип 2 него код недијабетичара (107). Ови резултати нису били у сагласности са нашим резултатима.

Shi и сар. представили су снажну повезаност између високих концентрација *TNF-α* са лошом толеранцијом на глукозу и повећаном резистенцијом на инсулин. Њихови резултати показали су високу концентрацију *TNF-α* у циркулацији код пацијената са *DM* тип 2 у односу на контролну групу (206). Ови резултати нису у складу са нашим резултатима: *TNF-α* пре примењене терапије је имао највећу вредност код пацијената са гонартрозом, а најмању код пацијента са гонартрозом и регулисаним *DM* тип 2.

Сумирањем резултата долазимо до закључка да су вредности проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина веће код пацијената са неконтролисаним *DM* тип 2. Ове вредности цитокина могу оправдати тежу клиничку слику код пацијената са неконтролисаним *DM* тип 2. Када говоримо о ефекту физикалне терапије, бољи резултати су постигнути код пацијената са регулисаним *DM* тип 2, тако да лоша гликорегулација има негативан утицај на физикалну терапију. Стога су потребне даље студије које би испитале ефекат комбиноване терапије на исход лечења физикалном терапијом и концентрацију цитокина код болесника са гонартрозом.

#### **5.4 ЛОШЕ РЕУЛИСАНИ DM ТИП 2 УТИЧЕ НА БОЛ, КВАЛИТЕТ ЖИВОТА И ФУНКЦИОНАЛНОСТ**

Наша студија је показала да је примена физикалне терапије довела до статистички значајног пада вредности *WOMAC* индекса код пацијената са регулисаним и нерегулисаним *DM* тип 2. Пре примењене терапије вредности свих испитиваних тестова у нашој студији биле су више код пацијената са регулисаним *DM*. Након завршене терапије веће побољшање примењено је код пацијената са регулисаним *DM* тип 2, мада та разлика у вредностима индекса била је испод прага статистичке значајности.

Када говоримо о болу код *DM* тип 2, *WOMAC* бол, *McGill* и *VAS* скала показали су сличне резултате. Сва три теста показала су да је пре примењене терапије бол више био присутан код пацијената са регулисаним дијабетесом, а након примењене терапије резултати су побољшани у обе групе, са већим побољшањем код регулисаног *DM* тип 2.

Физикална терапија утицала је значајно на побољшање квалитета живота. Вредност *EQ5D* упитника пре примењене терапије била је скоро иста у обе групе пацијената (регулисани/нерегулисани *DM* тип 2). Након примењене терапије веће побољшање постигнуто је код пацијента са регулисаним *DM* тип 2.

Анализом резултата теста монофиламента, *MNSI*, *NSS*, *NDS* резултати свих тестова су пре терапије имали лошији скор код пацијената са нерегулисаним *DM* тип 2 у односу на регулисане дијабетичаре. Побољшање након примењене терапије примењено је у обе групе, али статистички знатно веће код пацијената са регулисаним *DM* тип 2.

Можемо да закључимо да физикална терапија има позитиван ефекат код пацијената са *DM* тип 2 без обзира на гликорегулацију. Посматрањем односа између гликорегулације и ефекта физикалне терапије долазимо до закључка да нерегулисани *DM* тип 2 има негативан утицај на ефекта физикалне терапије. У даљем истраживању биће потребне нове клиничке студије ради потврде ефекта лоше регулисаног *DM* тип 2 на ефекат физикалне терапије.

#### **5.5 ЛИПОРЕГУЛАЦИЈА НЕ УТИЧЕ НА ИСХОДЕ ЛЕЧЕЊА ФИЗИКАЛНОМ ТЕРАПИЈОМ И КОНЦЕНТРАЦИЈУ ЦИТОКИНА КОД БОЛЕСНИКА СА ГОНАРТРОЗОМ**

Вредности *LDL* као и укупног холестерола у нашим резултатима биле су више код пацијената са гонартрозом. У обе групе пацијената након примењене терапије дошло је до побољшања резултата, али без статистичке значајности.

Описана је повезаност *OA* са различитим компонентама метаболичког синдрома. Метабилички синдром је болест у настајању, која се све чешће јавља због промена у начину

живота. Фактори који доприносе настанку метаболичког синдрома јесу седентарни начин живота, повећан унос калорија, смањена физичка активност. Главне карактеристике метаболичког синдрома су висцерална гојазност, повишен крвни притисак, висок ниво триглицерида, низак ниво *HDL* холестерола и повишен ниво глукозе наше. Lavrence је у свом истраживању показао повезаност између дијастолног крвног притиска и гонартрозе код пацијената женског пола (207). Hart и сар. у својој студији су показали повезаност између нивоа глукозе у крви, хиперхолестеролемије и хипертензије са развојем гонартрозе (208). Скорашња студија показала је да је напредовање гонартрозе повезано са вишим систолним крвним притиском, нижим нивоима *HDL* холестерола у серуму као и вишим вредностима *HbA1c* у серуму (209). Schett и сар. су пратили утицај метаболичког синдрома и *DM* тип 2 на тежину клиничке слике пацијената са *OA*. Показали су да је вредност *LDL* холестерола била виша у групи пацијената са *DM* тип 2 него у контролној групи без *DM* (107). Овај податак није био у складу са резултатима наше студије.

Како у нашем истраживању код обе групе пацијената (регулисани/нерегулисани *DM*) није било битне промене у резултатима, то доводи у питање да ли физикална терапија има ефекта на метаболички синдром. Међутим у литератури је описано да кинезитерапија може да утиче на побољшање метаболичког синдрома ако траје довољно дуго. Yokochi и сар. показали су да вежбање утиче као циклични процес на метаболички синдром. Ова студија трајала је око 4,7 месеци где су пацијенти са метаболичким синдромом и гонартрозом спроводили вежбе око 2h, два пута дневно. Показали су да вежбе утичу на повећану активност и издржаљивост организма, потом утичу на смањење крвног притиска, затим на регулацију нивоа глукозе и метаболизам липида, потом утичу на смањење телесне тежине. Такође су истакли да се ризик од метаболичког синдрома може смањити са применом првенствено вежби за јачање снаге мишића (210). Када говоримо о вежбама снаге, вежбе снаге ниског до умереног интензитета имају већу корист за липидни профил од вежби снаге високог интензитета (211). Скорашња студија показала је су вредности *LDL* холестерола биле више у серуму код пацијената са *OA*, и биле су повезане са јачином бола и већом озбиљношћу болести (212). Поред бројних тврдњи утицаја метаболичког синдрома на *OA*, ипак има и супротних доказа. Niu и сар. су у свом истраживању показали да након прилагођавања *BMI*, метаболички синдром није био повезан са учесталошћу *OA* (213).

Физикална терапија има позитиван ефекат на смањење и регулацију параметара метаболичког синдрома. Потребна су даља истраживања која ће донети јасно дефинисане смернице о интензитету, и трајању физикалне терапије како би била што ефикаснија у регулацији метаболичког синдрома.

## **5.6 *НЕРЕГУЛИСАНИ ДМ И ПОЛИНЕУРОПАТИЈА ИМАЈУ ЛОШИЈИ ОДГОВОР НА ТЕРАПИЈУ ОД РЕГУЛИСАНОГ ДМ И ПОЛИНЕУРОПАТИЈЕ***

Дијабетесна полинеуропатија представља једну од најчешћих компликација *DM* тип 2. Карактерише је стално или периодично присутна бол најчешће локализована на стопалима. Бол се погоршава током ноћи, а смањује се током хода. Може трајати годинама и својим интензитетом утиче на квалитет живота (ремети сан, смањује радну способност) (214).

Анализом резултата видимо да је физикална терапија имала позитиван утицај на пацијенте са дијабетесном полинеуропатијом. Вредности *WOMAC*, *VAS*, *EQ5D* упитника знатно су смањене након примене физикалне терапије. Разлика у вредностима *WOMAC*, *VAS*, *EQ5D* упитника код пацијената са регулисаним и нерегулисаним *DM* била је значајна. Знатно боље резултате у смислу већег побољшања у погледу тежине клиничке слике, јачине бола, квалитета живота постигнут је у групи са регулисаним *DM* и полинеуропатијом. Wrobel и сар. испитали су утицај нискофреквентног магнетног поља на квалитет живота и јачину бола код пацијената са дијабетесном полинеуропатијом. У испитивање су укључили 61 пацијената са дијабетесном полинеуропатијом, поделили у две групе (код 32 испитаника примењено је нискофреквентно магнетно поље, а 29 испитаника чинило је контролну групу). Знатно већа редуција бола примећена је у експерименталној групи (174). У експериментима на животињама магнетно поље брже поспешује регенерацију периферних живаца после секције и неурорафије у односу на контролну групу и спречава развој трофичких улкуса. Такође повећава ексцитабилност моторних живаца, а (могућим) селективним дејством на аферентна дебела мијелинска А влакна смањује бол у смислу теорије контроле улаза бола (104).



## ***6 ЗАКЉУЧЦИ***

На основу резултата истраживања докторске дисертације можемо да донесемо следеће закључке:

1. Физикална терапија (магнетотерапија и кинезитерапија) има позитиван ефекат на редукцију бола и побољшање функционалности код пацијента са гонартрозом мерено кроз скор *WOMAC* индекса.
2. *DM* тип 2 има негативна утицај на исход лечења физикалном терапијом пацијената са гонартрозом.
3. Пацијенти са *DM* тип 2 и гонартрозом имају већи степен бола и лошију функционалност пре и након физикалне терапије у одосу на пацијенте са гонартрозом, мерено кроз скор *WOMAC* индекса.
4. Степен редукције бола и побољшање функционалности након физикалне терапије мањи је код пацијената са *DM* тип 2 и гонартрозом, мерено кроз скор *WOMAC* индекса.
5. Пацијенти са регулисаним *DM* тип 2 и гонартрозом имају већи интензитет бола и лошију функционалност пре физикална терапије у одосу на пацијенте са нерегулисаним *DM* тип 2 и гонартрозом, док након терапије већи интензитет бола и лошију функционалност имају пацијенти са нерегулисаним *DM* тип 2, изражено кроз скор *WOMAC* индекса.
6. Лоша гликорегулација утиче неповољно на исход физикалне терапије пацијената са гонартрозом и *DM* тип 2.
7. Вредности проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина веће су код пацијената са нерегулисаним него код пацијената са регулисаним *DM* тип 2.
8. Лоше регулисани *DM* тип 2 има негативан утицај на концентрацију цитокина код пацијентата са гонартрозом.
9. Лошији квалитет живота имају пацијенти са гонартрозом и *DM* у односу на пацијенте са гонартрозом, приказан преко *EQ5D* упитинка.
10. Вредности проинфламаторни и антиинфламаторних цитокина веће су код пацијета са нерегулисаним него код пацијената са регулисаним *DM* тип 2.
11. Липорегулација не утиче на исход физикалне терапије код пацијената са гонартрозом.
12. Нерегулисани *DM* и полинеуропатија утичу негативно на исход физикалне терапије.

## **7 ЛИТЕРАТУРА**

1. Dequeker J, Luyten FP. The history of osteoarthritis-osteoarthrosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(1): 5–10.
2. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22: 363-388.
3. Peters AE, Akhtar R, Comerford EJ, Bates KT. Tissue material properties and computational modelling of the human tibiofemoral joint: a critical review. *PeerJ*. 2018;25(6): e4298.
4. Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(9):152-162.
5. Zhang YM, Wang J, Liu XG. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(32): e7584.
6. Sikhayeva N, Iskakova A, Saigi-Morgui N, Zholdybaeva E, Eap CB, Ramanculov E. Association between 28 single nucleotide polymorphisms and type 2 diabetes mellitus in the Kazakh population: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2017;18: 76.
7. Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;122: 198-206.
8. Duclos M. Osteoarthritis, obesity and type 2 diabetes: The weight of waist circumference. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(3): 157-160.
9. Vaamonde-Garcia C, Courties A, Pigenet A, Laiguillon MC, Sautet A, Houard X, et al. The nuclear factor-erythroid 2-related factor/heme oxygenase-1 axis is critical for the inflammatory features of type 2 diabetes-associated osteoarthritis. *J Biol Chem*. 2017; 292(35): 14505-14515.
10. Yokochi M, Watanabe T, Ida K, Yoshida K, Sato Y. Effects of physical exercise prescribed by a medical support team on elderly lower extremity osteoarthritis combined with metabolic syndrome and/or type 2 diabetes. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12(3): 446-453.
11. Kiapour AM, Kaul V, Kiapour A, Quatman CE, Wordeman SC, Hewett TE, Demetropoulos CK, Goel VK. The Effect of Ligament Modeling Technique on Knee Joint Kinematics: A Finite Element Study. *Appl Math (Irvine)*. 2014; 4(5A): 91–97.
12. Stefanović N, Antić S, Pavlović S. Anatomija donjeg ekstremiteta. *BONES – Niš*, 2002.
13. Mrvaljević D. Anatomija donjeg ekstremiteta (membrum inferius). “Savremena administracija” a.d. Beograd, 2002.
14. Rath E, Richmond JC. The menisci: basic science and advances in treatment. *Br J Sports Med*. 2000;34 (4): 252-257.
15. Messner K, Gao J. The menisci of the knee joint. Anatomical and functional characteristics and rationale for clinical treatment. *J Anat*. 1998;193: 161-178.
16. Rachmat H. Towards a subject-specific knee model to optimize ACL reconstruction. [s.n.]. 2015; <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2014.02.016>
17. Levangie P, Norkin C. *Joint Structure and Function*. FA. Davis Company; 2001.
18. Chatra PS. Bursae around the knee joints. *Indian J Radiol Imaging*. 2012;22(1): 27–30.
19. Дегенеративни реуматизам – артрозе периферних зглобова. Институт за превенцију, лечење и рехабилитацију реуматичких срчаних болесника Нишка бања. 1982.
20. Abulhasan JF, Grey MJ. Anatomy and Physiology of Knee Stability. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*. *J. Funct. Morphol. Kinesiol*. 2017;2(4): 34.

21. Haywood L, Walsh DA. Vasculature of the normal and arthritic synovial joint. *Histol Histopathol.* 2001;16: 277-284.
22. Јевтић М. Биомеханика локомоторног система. Медицински факултет, Крагујевац 2004.
23. Shenoy R, Pastides PS, Nathwani D. (iii) Biomechanics of the knee and TKR. *Orthopaedics and Trauma.* 2013; 27(6): 364-371.
24. Pal CP, Singh P, Chaturvedi S, Pruthi KK, Vij A. Epidemiology of knee osteoarthritis in India and related factors. *Indian J Orthop.* 2016; 50(5): 518–522.
25. Litwic A, Edwards M, Dennison E, Cooper C. Epidemiology and Burden of Osteoarthritis. *Br Med Bull.* 2013;105: 185–199.
26. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian J Intern Med.* 2011; 2(2): 205–212.
27. Nieves-Plaza M, Castro-Santana LE, Font YM, Mayor AM, Vilá LM. Association of hand or knee osteoarthritis with diabetes mellitus in a population of Hispanics from Puerto Rico. *J Clin Rheumatol.* 2013;19(1): 1-6.
28. Eymard F, Parsons C, Edwards MH, Petit-Dop F, Reginster JY, Bruyere O, Richette P, Cooper C, Chevalier X. Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2015;23: 851-859.
29. Yan H, Su Y, Chen L, Zheng G, Lin X, Chen B, Zhou B, Zhang Q. Rehabilitation for the management of knee osteoarthritis using comprehensive traditional Chinese medicine in community health centers: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14: 367.
30. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(4): 507-515.
31. Klusmann A, Gebhardt H, Nübling M, Liebers F, Quirós Perea E, Cordier W, von Engelhardt LV, Schubert M, Dávid A, Bouillon B, Rieger MA. Individual and occupational risk factors for knee osteoarthritis: results of a case-control study in Germany. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3): R88.
32. Berg H. Problems of weak electromagnetic field effects in cell biology. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics.* 1999;48(2): 355-360.
33. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol.* 1988;128(1): 179-189.
34. Al-Jarallah K, Shehab D, Abdella N, Al Mohamedy H, Abraham M. Knee Osteoarthritis in Type 2 Diabetes Mellitus: Does Insulin Therapy Retard Osteophyte Formation? *Med Princ Pract.* 2016;25: 12-17.
35. Baudart P, Louati K, Marcelli C, Berenbaum F, Sellam J. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2017;3: e000442.
36. Dieppe P. Developments in osteoarthritis. *Rheumatology.* 2011;50(2): 245–247.
37. Man GS, Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint. *J Med Life.* 2014;7(1): 37-41.
38. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(11): 625-635.

39. Choi YS, Park JK, Kang EH, Lee YK, Kim TK, Chung JH, Zimmerer JM, Carson WE, Song YW, Lee YJ. Cytokine signaling-1 suppressor is inducible by IL-1beta and inhibits the catabolic effects of IL-1beta in chondrocytes: its implication in the paradoxical joint-protective role of IL-1beta. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6): R191.
40. Abhishek A, Doherty M. Diagnosis and Clinical Presentation of Osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics.* 2013; (1): 45-66.
41. Alshami AM. Knee osteoarthritis related pain: a narrative review of diagnosis and treatment. *Int J Health Sci (Qassim).* 2014;8(1): 85–104.
42. Wright LJ, Zautra AJ, Going S. Adaptation to Early Knee Osteoarthritis: The Role of Risk, Resilience, and Disease Severity on Pain and Physical Functioning. *Ann Behav Med.* 2008; 36(1): 70–80.
43. Neogi T, Felson D, Niu J, Nevitt M, Lewis CE, Aliabadi P, Sack B, Torner J, Bradley L, Zhang Y. Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. *BMJ.* 2009;339: b2844.
44. Dixon SJ, Hinman RS, Creaby MW, Kemp G, Crossley KM. Knee joint stiffness during walking in knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(1): 38-44.
45. Riecke BF, Christensen R, Christensen P, Leeds AR, Boesen M, Lohmander LS, Astrup A, Bliddal H. Comparing two low-energy diets for the treatment of knee osteoarthritis symptoms in obese patients: a pragmatic randomized clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(6): 746-754.
46. Jevtić M. Fizikalna medicina i rehabilitacija. Univerzitet u Kragujevcu, Medicinski fakultet, Kragujevac, 1999.
47. Jajić I. Reumatske bolesti s vježbama za reumatičare. Medicinska knjiga, Beograd, Zagreb 1978.
48. Bender TTA, Marinova M, Radbruch L, Conrad R, Jobst D, Mücke M. Kniegelenkschmerzen bei Arthrosezeichen [Knee joint pain with signs of arthrosis]. *Schmerz.* 2017;31(3): 319-333.
49. Zhang J. Meta-analysis of serum C-reactive protein and cartilage oligomeric matrix protein levels as biomarkers for clinical knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1): 22.
50. Tiulpin A, Thevenot J, Rahtu E, Lehenkari P, Saarakkala S. Automatic Knee Osteoarthritis Diagnosis from Plain Radiographs: A Deep Learning-Based Approach. *Sci Rep.* 2018;8: 1727.
51. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis,* 1957;16(4): 494-502.
52. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guides. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis & Rheumatism.* 2000;43(9): 1905-1915.
53. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research.* 2012;64(4): 465– 474.
54. McAlindon T, Dieppe P. Osteoarthritis: definitions and criteria. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48(7): 531–532.
55. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, Brown C, Cooke TD, Daniel W, Feldman D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1991;34(5): 505-14.

56. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2000;27(6): 1513-1517.
57. Kwee RM, Hafezi-Nejad N, Roemer FW, Zikria BA, Hunter DJ, Guermazi A, Demehri S. Association of Mucoïd Degeneration of the Anterior Cruciate Ligament at MR Imaging with Medial Tibiofemoral Osteoarthritis Progression at Radiography: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Radiology.* 2018;21: 171565.
58. Park HJ, Kim SS, Lee SY, Park NH, Park JY, Choi YJ, Jeon HJ. A practical MRI grading system for osteoarthritis of the knee: association with Kellgren-Lawrence radiographic scores. *Eur J Radiol.* 2013;82(1): 112-117.
59. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(2): 137-162.
60. Fransen M, Crosbie J, Edmonds J. Physical Therapy Is Effective for Patients with Osteoarthritis of the Knee: a Randomized Controlled Clinical Trial. *The Journal of Rheumatology.* 2001; 28(1): 156-164.
61. Spasojević N, Lonžarić D, Jesenšek Papež B. Učinkovitost nizekofrekvenčne pulzne magnetoterapije pri bolnikih z osteoartrozo kolena. *Rehabilitacija (Ljubljana).* 2014;13(1): 20-27.
62. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2010;18(4): 476-499.
63. Јанковић С, Простран М, Тодоровић З. Фармакологија и токсикологија. Кргујевац и Београд 2007.
64. Derry S, Andrew Moore R, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9): CD007400.
65. Goodwin JL, Kraemer JJ, Bajwa ZH. The Use of Opioids in the Treatment of Osteoarthritis: When, Why, and How? *Curr Pain Headache Rep.* 2005;9(6): 390-398.
66. Iannitti T, Lodi D, Palmieri B. Intra-articular injections for the treatment of osteoarthritis: focus on the clinical use of hyaluronic acid. *Drugs R D.* 2011;11(1): 13-27.
67. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Wells G. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2): CD002946.
68. Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1): CD002946.
69. Махајловић В. Физикална терапија. Ријека Црнојевића-Ободско слово, Београд. 2002.
70. Миајловић В. Терапијски физикални модалитети, четврто издање, Урирекс, Подгорика. 2011; 358-373.
71. Frontera WR. DeLisa's Physical medicine and Rehabilitation 5th ed. Wolters Kluwer, Lipponcott Williams & Wilkins, Phyladelphia. 2013; 1691-1712.
72. Ђуровић А. Физјатрија, прво издање, Медија Центар Одбрана, Београд. 2014; 195-201

73. Vesovi Potić V. Osnovi fizikalne medicine i rehabilitacije, prvo izdanje, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd. 2009; 72-74.
74. Colbert AP, Markov MS, Souder JS. Static magnetic field therapy: dosimetry considerations. *J Altern Complement Med.* 2008;14(5): 577-582.
75. Pipitone N, Scott DL. Magnetic Pulse Treatment for Knee Osteoarthritis: A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled Study. *Current medical research and opinion®.* 2001;17(3): 190–196.
76. Караикович Е, Караиковић Е. Кинезитерапија. „Светлост“, Завод за уџбенике и наставна средства, Сарајево. 1896.
77. Bosomworth NJ. Exercise and knee osteoarthritis: benefit or hazard? *Can Fam Physician.* 2009;55(9): 871-878.
78. Callaghan MJ, Hunt J, Oldham J. An evaluation of exercise regimes for patients with osteoarthritis of the knee: a single-blind randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation.* 1995;9: 213-218.
79. Zeng CY, Zhang ZR, Tang ZM, Hua FZ. Benefits and Mechanisms of Exercise Training for Knee Osteoarthritis. *Front. Physiol.* 2021;12: 794062.
80. Ferreira GE, Robinson CC, Wiebusch M, Viero CC, da Rosa LH, Silva MF. The effect of exercise therapy on knee adduction moment in individuals with knee osteoarthritis: A systematic review. *Clin. Biomech.* 2015;30: 521–527.
81. Gay C, Chabaud A, Guilley E, Coudeyre E. Educating patients about the benefits of physical activity and exercise for their hip and knee osteoarthritis. Systematic literature review. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2016;59: 174–183.
82. Messier SP, Mihalko SL, Beavers DP, Nicklas BJ, DeVita P, Carr JJ et al. Effect of high-intensity strength training on knee pain and knee joint compressive forces Among adults With knee osteoarthritis: The START randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325: 646–657.
83. Multanen J, Rantalainen T, Kautiainen H, Ahola R, Jamsa T, Nieminen M T et al. Effect of progressive high-impact exercise on femoral neck structural strength in postmenopausal women with mild knee osteoarthritis: a 12-month RCT. *Osteoporos. Int.* 2017;28: 1323–1333.
84. Coudeyre E, Jegu AG, Giustanini M, Marrel JP, Edouard P, Pereira B. Isokinetic muscle strengthening for knee osteoarthritis: A systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2016;59: 207–215.
85. Anwer S, Equebal A, Nezamuddin M, Kumar R, Lenka PK. Effect of gender on strength gains after isometric exercise coupled with electromyographic biofeedback in knee osteoarthritis: a preliminary study. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2013;56: 434–442.
86. Ojoawo AO, Olaogun MO, Hassan MA. Comparative effects of proprioceptive and isometric exercises on pain intensity and difficulty in patients with knee osteoarthritis: A randomised control study. *Technol. Health Care* 2016;24: 853–863.
87. Huang MH, Lin YS, Yang RC, Lee CL. A comparison of various therapeutic exercises on the functional status of patients with knee osteoarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2003;32: 398–406.
88. Diracoglu D, Aydin R, Baskent A, Celik A. Effects of Kinesthesia and Balance Exercises in Knee Osteoarthritis. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases.* 2006;11(6): 303-310.
89. Knoop J, Steultjens MPM, van der Leeden M, van der Esch M, Thorstensson CA, Roorda LD, Lems WF, Dekker J. Proprioception in knee osteoarthritis: a narrative review. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2011;19(4): 381-388.



90. Buckwalter JA, Lohmander S. Operative treatment of osteoarthritis. *J Bone Jt Surg – Ser A.* 1994; 76(9): 1405-1408.
91. Carr AJ, Robertsson O, Graves S, Price AJ, Arden NK, Judge A, Beard DJ. Knee replacement. *Lancet.* 2012;379(9823): 1331-1340.
92. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128: 40-50.
93. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon).* 2014;42(12): 698-702.
94. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije 2013. godina. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije ”Dr Milan Jovanović Batut”; 2014.
95. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse DIABETES MELLITUS, министарство здравља, Србија, 2012.
96. Harris MI, Goldstein DE, Flegal KM et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutritional Survey, 1988-1994. *Diabetes Care.* 1998;21: 518-524.
97. Manojlović D. Interna medicina. Zavod za udžbenike Beograd. 2003.
98. Živojinović D, Nešić D, Stanojević D, Radovanović Z. Faktori rizika za dijabetes melitus tip 2 i balneološki tretman. *Saopštenje, Opšta medicina* 2004;10(1-2): 27-31.
99. Živojinović D, Sipetić S, Stamenković-Radak M, Milašin J. Potential risk factors for developing diabetes mellitus type 2. *Med. Pregl.* 2010;63(3-4): 231 -236
100. Думић М, Шпехар Уроић А. Шећерна болест адолесцената. *Medicus.* 2010;9(1): 27-34.
101. Zhang Q, Fang W, Ma L, Wang ZD, Yang YM, Lu YQ. VEGF levels in plasma in relation to metabolic control, inflammation, and microvascular complications in type-2 diabetes: A cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(15): e0415.
102. Hussin FY, Salow SA. Association between Knee Osteoarthritis and Type 2 Diabetes Mellitus. *Medicine.* 2014.
103. Ortmann KL, Chattopadhyay M. Decrease in neuroimmune activation by HSV-mediated gene transfer of TNF $\alpha$  soluble receptor alleviates pain in rats with diabetic neuropathy. *Brain Behav Immun.* 2014;41: 144-151.
104. Schwarz S, Mrosewski I, Silawal S, Tanzil GS. The interrelation of osteoarthritis and diabetes mellitus: considering the potential role of interleukin-10 and in vitro models for further analysis. *Inflammation Research.* 2018;67(4.): 285–300.
105. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol.* 2008;79(8 Suppl): 1527-34.
106. King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2015;23(6): 841-850.
107. Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J, Lorenzini R, Aschenbrenner F, Berenbaum F, D’Agostino MA, Willeit J, Kiechl S. Diabetes Is an Independent Predictor for Severe Osteoarthritis. *Diabetes Care.* 2013;36(2): 403-409.

108. Fakhir Yousif Hussin, Sulieman Ahmad Salow. Association between Knee Osteoarthritis and Type 2 Diabetes Mellitus (наћи референцу до краја)
109. Piva SR, Susko AM, Khoja SS, Josbeno DA, Fitzgerald GK, Toledo FGS. Links between Osteoarthritis and Diabetes: Implications for Management from a Physical Activity Perspective. *Clin Geriatr Med.* 2015;31(1): 67–87.
110. Aiello FC, Szychlinska MA, Imbesi R, Castrogiovanni P, Loreto C, et al. Molecular Links Between Diabetes and Osteoarthritis: The Role of Physical Activity. *Curr Diabetes Rev.* 2017;13(1): 50-58.
111. Rahman MM, Cibere J, Anis AH, Goldsmith CH, Kopec JA. Risk of Type 2 Diabetes among Osteoarthritis Patients in a Prospective Longitudinal Study. *Int J Rheumatol.* 2014; 620920.
112. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open.* 2015;1(1): e000077.
113. Zhang JM, An J. Cytokines, Inflammation and Pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45(2): 27–37.
114. Pacheco-Martelo V, Roldan-Vasco S. Enzymes and cytokines disease in total hip arthroplasty: Promoters of immune loosening. *Rev. Fac. Med.* 2018;66(3): 477-484.
115. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, Lee SR, Yang SH. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5): 2719.
116. Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Tumor Necrosis Factor. *Brenner's Encyclopedia of Genetics.* 2013;4: 229-231.
117. Nich C, Takakubo Y, Pajarinen J, Ainola M, Salem A, Sillat T, Rao AJ, Raska M, Tamaki Y, Takagi M, Konttinen YT, Goodman SB, Gallo J. Macrophages – Key Cells in the Response to Wear Debris from Joint Replacements. *J Biomed Mater Res A.* 2013;101(10): 3033–3045.
118. Brotas AM, Cunha JM, Lago EH, Machado CC, Carneiro SC. Tumor necrosis factor-alpha and the cytokine network in psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2012;87(5): 673-681.
119. Haynes MK, Hume EL, Smith JB. Phenotypic Characterization of Inflammatory Cells from Osteoarthritic Synovium and Synovial Fluids. *Clin Immunol.* 2002;105(3): 315-325.
120. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3): 1154-1159.
121. Loria MP, Dambra P, Moretti B, Patella V, Capuzzimati L, Cavallo E, Nettis E, Pesce V, Dell'Osso A, Simone C, Tursi A. Role of cytokines in gonarthrosis and knee prosthesis aseptic loosening. *J Orthop Sci.* 2004;9(3): 274-279.
122. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology.* 2010;129(3): 311–321.
123. Ge Y, Huang M, Yao YM. Biology of Interleukin-17 and Its Pathophysiological Significance in Sepsis. *Front Immunol.* 2020;11: 1558.
124. Liu Y, Peng H, Meng Z, Wei M. Correlation of IL-17 Level in Synovia and Severity of Knee Osteoarthritis. *Med Sci Monit.* 2015;21: 1732-1736.
125. Mohamed SA, Neseem NO, Metwally SS, Farag SEDM. IL-17 in primary knee osteoarthritis and its relation with severity of the disease. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2018;13(6): 364-369.

126. Askari A, Naghizadeh MM, Homayounfar R, Shahi A, Afsarian MH, Paknahad A, Kennedy D, Ataollahi MR. Increased Serum Levels of IL-17A and IL-23 Are Associated with Decreased Vitamin D3 and Increased Pain in Osteoarthritis. *PLoS One*.2016;11(11): e0164757.
127. Wang K, Xu. J, Cai JJ et al. Serum levels of interleukin-17 and adiponectin are associated with infrapatellar fat pad volume and signal intensity alteration in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis. Res. Ther.* 2016;18(1): 193.
128. Blaney Davidson EN, van der Kraan PM, van den Berg WB. TGF-b and osteoarthritis. *OsteoArthritis and Cartilage.* 2007;15: 597-604.
129. Punzi L, Pozzuoli A, Pianon M, Bertazzolo N, Oliviero F, Scapinelli R. Pro-inflammatory interleukins in the synovial fluid of rheumatoid arthritis associated with joint hypermobility. *Rheumatology.* 2001;40: 202-204.
130. Woodell-May JE, Sommerfeld SD. Role of Inflammation and the Immune System in the Progression of Osteoarthritis. *Journal of orthopaedic Research.* 2019;38(2): 253-257.
131. Sakkas LI, Johanson NA, Scanzello CR, Platsoucas CD. Interleukin-12 Is Expressed by Infiltrating Macrophages and Synovial Lining Cells in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Cellular immunology.* 1998;188: 105–110.
132. He Z, Song Y, Yi Y, Qiu F, Wang J, Li J, Jin Q, Sacitharan PK. Blockade of IL-33 signalling attenuates osteoarthritis. *Clinical & Translational Immunology.* 2020; e1185.
133. Rai V, Dilisio MF, Samadi F, Agrawal DK. Counteractive Effects of IL-33 and IL-37 on Inflammation in Osteoarthritis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19: 5690.
134. Velickovic M, Arsenijevic A, Acovic A, Arsenijevic D, Milovanovic J, Dimitrijevic J, Todorovic Z, Milovanovic M, Kanjevac T, Arsenijevic N. Galectin-3, Possible Role in Pathogenesis of Periodontal Diseases and Potential Therapeutic Target. *Front. Pharmacol.* 2021;12: 638258.
135. Weinmann D, Schlangen K, André S, Schmidt S, Walzer SM, Kubista B, Windhager R, Toegel S, Gabius HJ. Galectin-3 Induces a Pro-degradative/inflammatory Gene Signature in Human Chondrocytes, Teaming Up with Galectin-1 in Osteoarthritis Pathogenesis. *Sci Rep.* 2016;6: 39112.
136. Andrews AR, Fernandes AD, Brownmiller SE, Hanna Y, Fisher MC, Huang CA. Blocking extracellular Galectin-3 in patients with osteoarthritis. *Contemporary Clinical Trials Communications.* 2020;17: 100500.
137. Hu Y, Yéléhé-Okouma M, Ea HK, Jouzeau JY, Reboul P. Galectin-3: A key player in arthritis. *Joint Bone Spine.* 2017;84(1): 15-20.
138. Jovanovic M, Simovic Markovic B, Gajovic N, Jurisevic M, Djukic A, Jovanovic I, Arsenijevic N, Lukic A, Zdravkovic N. Metabolic syndrome attenuates ulcerative colitis: Correlation with interleukin-10 and galectin-3 expression. *World J. Gastroenterol.* 2019;25: 6465–6482.
139. Bellamy N, Buchana WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatol.* 1988;15: 1833–1840.
140. Dworkin R, Turk D, Revicki D, Harding G, Coyne K, Peirce-Sandner S, Bhagwat D, Everton D, Burke L, Cowan P, Farrar J, Hertz S, Max M, Rappaport B and Melzack R.

- Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). *Pain*. 2009;144: 35-42.
141. Gould D, Kelly D, Goldstone L, Gammon J. Examining the validity of pressure ulcer risk assessment scales: developing and using illustrated patient simulations to collect the data INFORMATION POINT: Visual Analogue Scale. *J Clin Nurs*. 2001;10: 697-706.
  142. The EuroQol Group. EuroQoL: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16: 199-208.
  143. Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24(4): 779-781.
  144. Monofilament testing in the diabetic foot. Available at: <http://guidelines.diabetes.ca/docs/cpg/Appendix-12.pdf>. *Can J Diabetes*. 2018; 42: S322
  145. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H: Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol and Neurosurg* 2006;5(108): 477-481.
  146. Meijer JW, Smit AJ, van Sonderen E, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP: Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabet Med*. 2002;19: 962–965.
  147. Dyck PJ. Detection, characterization and staging of polyneuropathy assessed in diabetics. *Muscle & Nerve*. 1998;11: 21 – 32.
  148. Zec Ž. Konforti N. Ispitivanje snage mišića. Naučna, Beograd, 2001.
  149. Ђорђевић Д, Парезановић-Илић К, Богојевић П. Приручник за практичну наставу из клиничке биомеханике. Факултет медицинских наука, Крагујевац, 2012.
  150. Abdalbary SA. Ultrasound with mineral water or aqua gel to reduce pain and improve the WOMAC of knee osteoarthritis. *Future Sci OA*. 2016 Feb 26;2(1):FSO110.
  151. Alkan BM, Fidan F, Tosun A, Ardiçoğlu O. Quality of life and self-reported disability in patients with knee osteoarthritis. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1): 166-171.
  152. Chowdhury T, Bellamkonda A, Gousy N, et al. The Association Between Diabetes Mellitus and Osteoarthritis: Does Diabetes Mellitus Play a Role in the Severity of Pain in Osteoarthritis? *Cureus*. 2022;14(1): e21449.
  153. Rosa SC, Gonçalves J, Judas F, Mobasher A, Lopes C, Mendes AF. Impaired glucose transporter-1 degradation and increased glucose transport and oxidative stress in response to high glucose in chondrocytes from osteoarthritic versus normal human cartilage. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3): R80.
  154. Zonova EV, Lykov AP, Trifonova EP, Sazonova OV. Characterization of osteoarthritis in patients with diabetes mellitus type 2. *Integr Mol Med*. 2016;3(3): 649-653.
  155. Chen L, Duan X, Xing F, Liu G, Gong M, Li L, Chen R, Xiang Z. Effects of pulsed electromagnetic field therapy on pain, stiffness and physical function in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med*. 2019;51(11): 821-827.
  156. Negm A, Lorbergs A, Macintyre NJ. Efficacy of low frequency pulsed subsensory threshold electrical stimulation vs placebo on pain and physical function in people with knee osteoarthritis: systematic review with meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9): 1281-1289.

157. Ryang We S, Koog YH, Jeong KI, Wi H. Effects of pulsed electromagnetic field on knee osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(5): 815-24.
158. Yang X, He H, Ye W, Perry TA, He C. Effects of Pulsed Electromagnetic Field Therapy on Pain, Stiffness, Physical Function, and Quality of Life in Patients With Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Phys Ther*. 2020;100(7): 1118-1131.
159. Bull FC, Al-Ansari SS et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020; 54: 1451-1462.
160. Mascarin NC, Vancini RL, Andrade ML, Magalhães Ede P, de Lira CA, Coimbra IB. Effects of kinesiotherapy, ultrasound and electrotherapy in management of bilateral knee osteoarthritis: prospective clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13: 182.
161. Fisher NM, Gresham G, Pendergast DR. Effects of a quantitative progressive rehabilitation program applied unilaterally to the osteoarthritic knee. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74(12): 1319-1326.
162. Fransen M, McConnell S, Bell M. Exercise for osteoarthritis of the hip or knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3): CD004286.
163. Chen SM, Shen FC, Chen JF, Chang WD, Chang NJ. Effects of Resistance Exercise on Glycated Hemoglobin and Functional Performance in Older Patients with Comorbid Diabetes Mellitus and Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial. *Int. J. Environ. Res*. 2020;17(1): 224.
164. Jamtvedt G, Dahm KT, Christie A, Moe RH, Haavardsholm E, Holm I, Hagen KB. Physical therapy interventions for patients with osteoarthritis of the knee: an overview of systematic reviews. *Phys Ther*. 2008;88(1): 123-136.
165. O'Reilly SC, Muir KR, Doherty M. Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(1): 15-9.
166. Nadine M. Fisher, EdD, Glen Gresham, MD, David R. Pendergast, Ed. Effects of a Quantitative Progressive Rehabilitation Program. Applied Unilaterally to the Osteoarthritic Knee. *Arch Phys Med Rehabil Vol74*, December 1993.
167. Dubey NK, Ningrum DN, Dubey R, et al. Correlation between diabetes mellitus and knee osteoarthritis: a dry-to-wet lab approach. *Int J Mol Sci*. 2018;19: 3021.
168. Way LK, Hackett AD, Baker KM, Johnson AN. The Effect of Regular Exercise on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*. 2016;40(4): 253-271.
169. de Rooij M, van der Leen M, Avezaat E et al. Development of comorbidity-adapted exercise protocols for patients with knee osteoarthritis. *Clin Interv Aging*. 2014;9: 829-842.
170. de Rooij M, Steultjens M, Avezaat E et al. Restrictions and contraindications for exercise therapy in patients with hip and knee osteoarthritis and comorbidity. *Physical Therapy Reviews*. 2013;18(2): 101-111.
171. Fransen M, Edmonds J. Reliability and validity of the EuroQol in patients with osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(9): 807-813.
172. Skou ST, Roos EM. Good Life with osteoArthritis in Denmark (GLA:D): evidence-based education and supervised neuromuscular exercise delivered by certified physiotherapists nationwide. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1): 72.

173. Samut G, Dinçer F, Özdemir O. The effect of isokinetic and aerobic exercises on serum interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels, pain, and functional activity in patients with knee osteoarthritis. *Mod Rheumatol*. 2015;25(6): 919-924.
174. Wróbel MP, Szymborska-Kajane A, Wystrychowski G, Biniszkiewicz T, Sieroń-Stołtny K, Sieroń A, Pierzchała K, Grzeszczak W, Strojek K. Impact of low frequency pulsed magnetic fields on pain intensity, quality of life and sleep disturbances in patients with painful diabetic polyneuropathy. *Diabetes Metab*. 2008;34(4 Pt 1): 349-354.
175. Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, Bjelica R, Jeleč Ž, Hudetz D, Rod E, Čukelj F, Vrdoljak T, Vidović D, Starešinić M, Sabalić S, Dobričić B, Petrović T, Antičević D, Borić I, Košir R, Zmrzljak UP, Primorac D. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17): 9208.
176. Bodmer JL, Schneider P, Tschopp J. The molecular architecture of the TNF superfamily. *Trends Biochem. Sci*. 2002;27: 19–26.
177. Saeed Majeed HM, Abdul-Hassan Abbas A, Shakir Khudair M. The role of TNF $\alpha$  in type2 diabetes mellitus. *Revis Bionatura* 2022;7(2): 32.
178. Yang X, Guo H, Ye W, Yang L, He C. Pulsed Electromagnetic Field Attenuates Osteoarthritis Progression in a Murine Destabilization-Induced Model through Inhibition of TNF- $\alpha$  and IL-6 Signaling. *Cartilage*. 2021;13(2\_suppl): 1665S-1675S.
179. Zhang SL, Liu HQ, Xu XZ, Zhi J, Geng JJ, Chen J. Effects of exercise therapy on knee joint function and synovial fluid cytokine levels in patients with knee osteoarthritis. *Mol Med Rep*. 2013;7(1): 183-186.
180. Ogawa K, Sanada K, Machida S, Okutsu M, Suzuki K. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. *Mediators Inflamm*. 2010;2010: 171023.
181. Porée B, Kypriotou M, Chadjichristos C, Beauchef G, Renard E, Legendre F, Melin M, Gueret S, Hartmann DJ, Malléin-Gerin F, Pujol JP, Boumediene K, Galéra P. Interleukin-6 (IL-6) and/or soluble IL-6 receptor down-regulation of human type II collagen gene expression in articular chondrocytes requires a decrease of Sp1.Sp3 ratio and of the binding activity of both factors to the COL2A1 promoter. *J Biol Chem*. 2008;283(8): 4850-4865.
182. Mabey T, Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2015; 6(1): 95-105.
183. Beekhuizen M, Gierman LM, van Spil WE, Van Osch GJ, Huizinga TW, Saris DB, Creemers LB, Zuurmond AM. An explorative study comparing levels of soluble mediators in control and osteoarthritic synovial fluid. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(7): 918-922.
184. Li L, Li Z, Li Y, Hu X, Zhang Y, Fan P. Profiling of inflammatory mediators in the synovial fluid related to pain in knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2020;21: 99.
185. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15: 1833-1840.
186. Penninx BWJH, Abbas H, Ambrosius W, Nicklas BJ, Davis C, Messier SP, Pahor M. Inflammatory markers and physical function among older adults with knee osteoarthritis. *J Rheum* 2004;31: 2027-2031.

187. Ellingsgaard H, Hojma P, Pedersen B. Exercise and health — emerging roles of IL-6. *Current Opinion in Physiology*. 2019;10: 49-54.
188. Shimura Y, Kurosawa H, Tsuchiya M, Kaneko H, Liu L, Sadatsuki R, Hada S, Kinoshita M, Yusup A, Kaneko K, Ishijima M. The exercise therapy decreases the serum interleukin-6 levels in patients with knee OA. 2015;23(2): A390-A391.
189. Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation *Emerging Microbes & Infections*. 2013;2: e60.
190. Mimpfen JY, Baldwin MJ, Cribbs AP, Philpott M, Carr AJ, Dakin SG, Snelling SJB. Interleukin-17A Causes Osteoarthritis-Like Transcriptional Changes in Human Osteoarthritis-Derived Chondrocytes and Synovial Fibroblasts *In Vitro*. *Front Immunol*. 2021;12: 676173.
191. Snelling SJ, Bas S, Puskas GJ, Dakin SG, Suva D, Finckh A, Gabay C, Hoffmeyer P, Carr AJ, Lübbecke A. Presence of IL-17 in synovial fluid identifies a potential inflammatory osteoarthritic phenotype. *PLoS One*. 2017;12(4): e0175109.
192. Chen C, Shao Y, Wu X, Huang C, Lu W. Elevated Interleukin-17 Levels in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Biochemistry and Physiology*. 2016;5: 206.
193. Parhi A, Das S, Mahapatra S, Pradhan N, Behera M, Patnaik B, Rattan R. The Level and Role of Interleukin-17 in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus with and without Complications. *Journal of Diabetes Mellitus*. 2019;9: 176-185.
194. Zareian P, Mirzaii Dizgah I. Serum Interleukin 17 in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Arch Mil Med*. 2014;2(4): e24689.
195. Ross CL, Zhou Y, McCall CE, Soker S, Criswell TL. The Use of Pulsed Electromagnetic Field to Modulate Inflammation and Improve Tissue Regeneration: A Review. *Bioelectricity*. 2019;1(4): 247-259.
196. Duzova H, Karakoc Y, Emre MH, Dogan ZY, Kilinc E. Effects of Acute Moderate and Strenuous Exercise Bouts on IL-17 Production and Inflammatory Response in Trained Rats. *J Sports Sci Med*. 2009;8(2) :219-224.
197. Naz S, Shafique N, Sharif S, Manzoor F, Saifi SZ, Firasat S, Kaul H. Association of Interleukin 10 (IL-10) Gene with Type 2 Diabetes Mellitus by Single Nucleotide Polymorphism of Its Promotor Region G/A 1082. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2020;30(4): 285-289.
198. Jankord R, Jemiolo B. Influence of physical activity on serum IL-6 and IL-10 levels in healthy older men. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36: 960–964.
199. Helmark IC, Mikkelsen UR, Børghlum J, Rothe A, Petersen MC, Andersen O, Langberg H, Kjaer M. Exercise increases interleukin-10 levels both intraarticularly and peri-synovially in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4): R126.
200. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: New risk factor? *J. Endocrinol. Investig*. 2015;38: 527–533.
201. Vora A, de Lemos JA, Ayers C, Grodin JL, Lingvay I. Association of galectin-3 with diabetes mellitus in the dallas heart study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2019; 104: 4449–4458.
202. Simovic Markovic B, Nikolic A, Gazdic M, Bojic S, Vucicevic L, Kosic M, Mitrovic S, Milosavljevic M, Besra G, Trajkovic V et al. Gal-3 plays an important pro-inflammatory role in the induction phase of acute colitis by promoting activation

- of NLRP3 inflammasome and production of IL- in macrophages. *J. Crohns Colitis*. 2016;10: 593–606.
203. Dula SB, Jecmenica M, Wu R, Jahanshahi P, Verrilli GM, Carter JD, Brayman KL, Nunemaker CS. Evidence that low-grade systemic inflammation can induce islet dysfunction as measured by impaired calcium handling. *Cell Calcium*. 2010;48(2-3): 133-142.
204. Xiao J, Li J, Cai L, Chakrabarti S, Li X. Cytokines and diabetes research. *J Diabetes Res*. 2014;2014: 920613.
205. Franco MM, Moraes MMM, Duarte PM, Napimoga MH, Benatti BB. Glycemic control and the production of cytokines in diabetic patients with chronic periodontal disease. *Rev Gaúch. Odontol*. 2015;63(4): 432-438.
206. Shi J, Fan J, Su Q and Yang Z. Cytokines and abnormal glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes. *Front. Endocrinol*. 2019;10: 703.
207. Lawrence JS. Hypertension in relation to musculoskeletal disorders. *Ann Rheum Dis*. 1075;34: 451-456.
208. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford study. *J Rheumatol*. 1995;22: 1118-1123.
209. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study, *Osteoarthritis and Cartilage*. 2012; 20(11): 1217-1226.
210. Yokochi M, Watanabe T, Ida K, Yoshida K, Yuzo Sato Y. Effects of physical exercise prescribed by a medical support team on elderly lower extremity osteoarthritis combined with metabolic syndrome and/or type 2 diabetes. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;12(3): 446-453.
211. Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37(3): 635-646.
212. Tootsi K, Märtson A, Kals J, Paapstel K, Zilmer M. Metabolic factors and oxidative stress in osteoarthritis: a case-control study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77(7): 520-526.
213. Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Vasan R, Felson DT. Metabolic Syndrome, Its Components, and Knee Osteoarthritis: The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6): 1194-1203.
214. Grbović V, Stefanović S, Djukić S, Nurković J, Zdravković Petrović N, Parezanović Ilić K, Divjak A, Jurišić-Škevin A. The effects of the physical procedures in patients with diabetic neuropathy. *Vojnosanit Pregl*. 2019;76(8): 787–794.



## **БИОГРАФИЈА:**

Јелена Милошевић девојачко Стевановић, рођена је 01.09.1987. године у Крагујевцу. Основну школу у Реснику и Средњу медицинску школу у Крагујевцу завршила је са одличним успехом. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2006/2007 године, а дипломирала 2012. године, са просечном оценом 8.02 (осам и 02/100) чиме је стекла стручно звање доктора медицине. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2013/2014 године, изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином и положила све испите предвиђене програмом студија, укључујући и усмени докторски испит 14.07.2015. године са оценом 10 (десет). Од 2014. године запослена је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, где и данас обавља послове сарадника у звању асистента за ужу научну област Физикална медицина и рехабилитација. Специјалистичке студије уписала је 2015. године, специјалистички испит положила је у фебруару 2021.

Од 2020. године запослена је у Универзитетском клиничком центру Крагујевац, на Клиници за ортопедију и траматологију најпре као клинички лекар, а од 2021. године као специјалиста физикалне медицине и рехабилитације.

Аутор је и коаутор више оригиналних научних радова у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом.

## **БИБЛИОГРАФИЈА**

1. Milosevic J, Jurisevic M, Grbovic V, Jovanovic I, Gajovic N, Jurisic-Skevin A. Potential Protective Role of Galectin-3 in Patients with Gonarthrosis and Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19: 11480. M21, IF 4,641 (2022).
2. Milosevic J, Pavicevic D, Katarina Parezanović-Ilić, Zoran Milenković. The importance of physical therapy in the treatment of unilateral congenital Bell paralysis – a case report. *Serbian journal of experimental and clinical research*. 2018: DOI: 10.2478/sjecr-2018-0062 M51
3. Milošević J, Grbović V, Jurišić-Škevin Aleksandra. Correlation of Womac Index and Cytokine Values in Patients with OA Knee. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2022: DOI: 10.2478/sjecr-2022-0036 M51

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Утицај квалитета метаболичке контроле на исход лечења физикалним процедурама болесника са гонартрозом и дијабетес мелитусом тип 2

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 27.10.2022.године,

Јелена Милошевић  
потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:  
Утицај квалитета метаболичке контроле на исход лечења физикалним процедурама  
болесника са гонартрозом и дијабетес мелитусом тип 2  
истоветне.

У Крагујвцу, 27.10.2022.године,

Јелена Милошевић  
потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Јелена Милошевић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Утицај квалитета метаболичке контроле на исход лечења физикалним процедурама болесника са гонартрозом и дијабетес мелитусом тип 2

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

---

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу, 27.10.2022. године,

Јелена Милошевић  
потпис аутора

---

<sup>2</sup>Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>