

**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

**1. Одлука Наставно- научног већа Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Наставно- научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-7479/3-10 од 10.10.2012 год, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др мед. Весне Грбовић** под називом:

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

На основу одлуке Наставно- научног већа, формирана је Комисија у саставу:

1. проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
2. проф. др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, члан
3. доц. др Катарина Лалић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно- научног већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу следећи

**ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ  
ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Кандидат **др мед. Весна Грбовић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

**2.1. Биографија кандидата**

**А. Лични подаци**

Весна Грбовић рођена је 22.04.1972. год. у Крагујевцу, где је завршила основну и средњу школу. На Медицински факултет у Крагујевцу дипломирала је 1999. године

2000. године уписује специјализацију из физикалне медицине и рехабилитације на Медицинском факултету у Крагујевцу, коју завршава 2004. год. Радила је у Дому здравља Баточина и Заводу за хитну медицинску помоћ, Крагујевац. Од 2006. ради као лекар специјалиста у Центру за физикалну медицину и рехабилитацију Клиничког центра Крагујевац. Академске студије – изборно подручје – ендокринологија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, уписала је 2007. године, а усмени докторски испит положила је 2009. године. Члан је Српског лекарског друштва и Удружења физијатара.

## **Б. Научно истраживачки рад**

Кандидат Весна Грбовић је објавила:

- четири рада у целини публикована у националном часопису
- већи број сажетака на домаћим научним скуповима.

Од поменутих радова за извештај су релевантни:

- **Vesna Grbovic-Markovic**, Natasa Zdravkovic-Petrovic, Aleksandra Jurisic-Skevin, Oliver Milosevic. Complex regional pain syndrome type I within injuries of low extremities, PONS Med J 2009; 5(18): 1-5. UDK: 617.58-001.085 **(некатегорисан)**
- Natasa Zdravkovic, Ziva Zivic, **Vesna Grbovic-Markovic**, Radojica Stolic. Primary malignant melanoma of the esophagus-case report, Med J 2010; 2(44): 20-23. ISSN 0350.1221.UDK.61 **(М 53- 1 бод)**
- Milosevic O, Jevtic M, **Grbovic-Markovic V**, Jevtic T. The importance of volleyball in the correction of postural index in girls aged pioneer, PONS Med J 2008; 5(16): 5-10. UDK: 616.711-007.5-053.66, ISSN 1820-2411. **(некатегорисан)**
- Aleksandra Jurišić-Škevin, Milorad Jevtić, Miodrag Veljković, **Vesna Grbović-Marković**. Importance of an early rehabilitation program for hemiplegics after cerebrovascular insult, Medicus 2007; 8(3):102-107. UDK 616.8-009.11-031, YUISSN 1450-7994. **(М 53- 1 бод)**
- A. Peulic, N. Zdravkovic, **V. Grbovic-Markovic**, A. Jurisic-Skevin, N. Filipovic, Modeling of Functional Electrical Stimulation, International Congress of Serbian Society of Mechanics (IConSSM 2009), Palić (Subotica), Serbia, 1-5 June 2009 **(М 64- 0,2 бода)**

## **2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

### **Наслов:**

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

## **Предмет:**

Ова студија ће се бавити истивањем ефекта физикалне терапије и алфалипоичне киселине на редукцију болова, квалитет живота пацијената, електромиографијске параметре и функционални статус пацијената са дисталним сензомоторном полинеуропатијом.

## **Хипотезе:**

- 1) Дејством примењених физикалних агенаса доћи ће до редукције бола и побољшања квалитета живота пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом и тај ефекат није инфериорнији у односу на ефекат лечења алфа-липоичном киселином;
- 2) Дејством примењених физикалних агенаса доћи ће до повећања брзине провођења кроз сензитивне и моторне нерве и тај ефекат није инфериорнији у односу на ефекат лечења алфа-липоичном киселином;
- 3) Дејством примењених физикалних агенаса доћи ће до побољшања функционалног статуса пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом и тај ефекат није инфериорнији у односу на ефекат лечења алфа-липоичном киселином.

## **2.3. Подобност кандидата**

Кандидат, Весна Грбовић положила је усмени докторски испит 2009. године са оценом 10 (десет). Објавила је један рад у научним часопису са рецензијом у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе.

## **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Дијабетес мелитус представља једну од најчешћих хроничних, незаразних болести данас, а хроничне микро и макроваскуларне компликације дијабетеса се означавају не само као узрок редукције квалитета живота оболелих, већ и као фактор који вишеструко увећава здравствене трошкове. Дијабетесна неуропатија је једна од најчешћих хроничних компликација дијабетес мелитуса, може имати различите клиничке облике, међу којима је најчешћи дистална симетрична сензоримоторна полинеуропатија (ДСМП) (и до 80% свих облика дијабетесних неуропатија).

Патогенеза ДСМП је мултифакторијална, али су главни патофизиолошки механизми метаболичка дисрегулација и исхемија. Клиничком сликом ДСМП доминира перзистентни или епизодни бол локализован углавном на стопалима, израженији у миру, погоршава се ноћу и поправља током хода. Бол је врло неугодан, може да перзистира неколико година и својим интензитетом и учесталашћу ремети сан и одмор, умањује радну енергију и нарушава целокупан квалитет живота.

Дијагноза ДСМП се поставља на основу анамнестичких података (болови, парестезије, хиперестезије до анестезије, мишићна слабост), неуролошког прегледа и електрофизиолошког испитивања нервне функције. Најобјективнија неинвазивна метода за евалуацију ДСМП је електромионеурографија (ЕМНГ), која је посебно значајна у откривању субклиничких знакова болести. Најранији електрофизиолошки знак је снижена амплитуда сензитивног неурограма. Код клинички евидентне неуропатије постоји успорена сензитивна и моторна брзина провођења која је сразмерна тежини основне болести.

Терапија дијабетесне дисталне сензомоторне полинеуропатије обухвата са једне стране превентивну терапију, а са друге стране терапију већ настале и развијене болести. Превентивна терапија обухвата читав низ мера и поступака усмерених на спречавање развоја болести, а пре свега одржавање добре гликорегулације (вредност ХБА1ц испод 6,5%). Терапије већ развијене болести се дели у два правца. Први је примена симптоматске терапије, која је углавном усмерена на неуропатски бол, и без икаквог ефекта на патогенезу неуропатије, а други је терапија усмерена на патогенетски процес у основи болести. Симптоматска терапија обухвата аналгетике, антидепресиве, антиконвулзиве, локалне анестетике, као и примена физикалне терапије. У лекове који делују на патогенетски процес болести убрају се алфалипоична киселина, инхибитори алдолаза редуктазе, бенфотиамин, генска терапија, инхибитори протеин кинезе Ц и др. Алфалипоична киселина има јасан метаболички ефекат, ефекат на микроциркулацију, јасан антиинфламаторни ефекат као и директно дејство на саме периферне нерве. Наведена дејства делују синергистички и комплексно у ланцу патофизиолошких збивања код дисталне сензомоторне полинеуропатије и имају запажени повољни ефекат на симптоме болести.

## **2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области**

Примена физикалне терапије у лечењу болесника са дисталном сензомоторном полинеуропатијом све више добија на значају, пре свега као аналгетска терапија. Код пацијената са дисталном симетричном полинеуропатијом у употреби је велики број лекова. Проблем је најчешће у контроли хроничног бола када је употреба лекова неконтролисана и дуга, па су нежељена дејства бројна. Значај примене физикалних агенаса је велики јер пружа могућност смањења употребе лекова, нарочито у хроничним стањима. Примена физикалне терапије и њени ефекти у лечењу болесника са ДСМП нису у довољној мери истражени

Циљ овог истраживања је показати ефекат физикалне терапије на редукцију болова, квалитет живота, електромионеурографске параметре и функционални статус пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом и упоредити са ефектом алфалипоичне киселине.

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Досадашње студије су указале на оправданост примене физикалних агенаса у циљу редукције неуропатског бола и стимулације зарастања неуропатских улцера на стопалима .

Физикални програм лечења болесника са дисталном сензомоторном полинеуропатијом у до сада спроведеним истраживањима дао је добре резултате на редукцију бола и брзину провођења кроз сензитивне и моторне нерве применом пулзирајућег електромагнетог поља. Ефекат елекромагнетног поља (фреквенције 600-800 Хз) на брзину провођења кроз н.перонеус испитивали су V.Graak, S.Chaudhary са сарадницима. У студију је било укључено 30 пацијената са дијабетском полинеуропатијом, подељено у три групе.

У студију S.Balducci, G. Iacobellisa и сарадника у коју је било укључено 78 пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом , праћен је ефекат кинезитерапије на брзину провођења, латенцију и амплитуду на нервима доњих екстемитетима.

Ефекат ТЕНС терапије на редукцију код дијабетесне полинеуропатије показали су Forst и Nguyen. У двострукој слепој рандомизираној студији са 19 пацијената, дошли су до закључка да је у групи пацијената који су имали ТЕНС терапију дошло до значајне редукције бола у односу на контролну групу.

Испитивањем ефекта ТЕНС терапије на редукцију бола код пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом бавили су се Kumar,D и Marchall, HJ.

Испитивање депресије и квалитета живота представља важан сегмент студије јер подаци из литературе указују на да је стопа депресије у популацији болесника са дијабетесом два до три пута већа него иначе.

Резултати клиничких студија указују на позитивно дејство примене алфа-липоинске киселине на симптоме дисталне сензомоторне дијабетесне полинеуропатије и на неуромишићну проводљивост. Има јасан метаболички ефекат на микроциркулацију, антиинфламаторни ефекат и директно дејство на периферне нерве. Наведена дејства делују синергистички и комплексно у ланцу патофизиолошких збивања код дијабетичне полинеуропатије

## 2.7. Методе истраживања

Реч је о рандомизованом експерименталном клиничком проспективном истраживању, која ће бити спроведено у две паралелне групе испитаника који болују од diabetes mellitusa tip 2 и код којих је постављена дијагноза дисталне симетричне дијабетесне сензомоторне полинеуропатије у намери да се испита и упореди ефекат физикалних процедура и третмана алфа-липоичном киселином .

У студију ће бити укључене две групе од по 30 пацијената оболелих од diabetes mellitus-а тип 2, код којих је на основу клиничких симптома и знакова и параметара електромиографског (ЕМНГ) налаза постављена дијагноза ДСМП. Прва група пацијената ће имати физикалну терапију, а код друге групе пацијената ће бити примењена алфа-липоична киселина.

### **Врста студије**

Клиничка студија

У студију ће бити укључени пацијенти са diabetes mellitusa tip 2 који задовољавају све укључујуће и који немају ни један искључујући фактор.

### **Узорковање**

У студију ће бити укључени оболели од дијабетес мелитуса тип 2 који:

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

Искључујући фактори за укључивање пацијената у студију су:

1. болести и стања који могу да доведу до оштећења периферних нерава: дефицит витамина B12, алкохолизам, хронична бубрежна исуфицијенција, дисфункција штитасте жлезде, имунодефицијенте болести, тешка оштећења јетре, цереброваскуларна исхемија, срчана декомпензација, примена хемиотерапија,
2. лоша гликорегулација ( $HbA1c > 8\%$ ),
3. постојање било које од контраиндикација за примену планираних физикалних агенаса (трудноћа, фебрилност, малигнитет, акутне инфективне болести, декомпензација виталних органа, присуство метала у ткиву, обољења или оштећења интегритета коже на месту апликовања електрода).

### **Студијске процедуре**

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

Током сваког дијагностичко-терапијског циклуса испитаници би били хоспитализовани у Центру за физикалну медицину и рехабилитацију или у Центру за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Интерне клинике, Клиничког центра Крагујевац. Током сваке хоспитализације био

би спроведен сет дијагностичких и терапијских процедура. Први дијагностичко-терапијски циклус би обухватио следеће процедуре:

1. дан хоспитализације: пацијент ће бити информисан о студији, потписује пристанак о добровољном пристанку, а након тога ће бити спроведен сет дијагностичких процедура: електромиографија, лабораторијска евалуација, Kumar-Marchall скала, Кратка форма Mc-Gill упитника о болу (SF-MPQ), ВАС скала за бол, The five-item WHO Well-Being Index (WHO-5), EQ-5D, Michigan neuropathy screening instrument (MSNI), евалуација функционалног статуса – мануелни мишићни тест (ММТ) за мускулатуру доњих екстремитета у целини, мере обима покрета у свим зглобовима доњих екстремитета, мере обима доњих екстремитета.

2.-15. дан хоспитализације: сваки од пацијената биће рандомизацијом (методом случајног узорковања) додељен једној од две експерименталне групе: Група А и Б.

У Групи А, у овом периоду, пацијенти ће бити лечени идентичном комбинацијом физикалних агенаса током 14 дана: пулсирајућим електромагнетним пољем (ПЕМП), транскутаном електричном неуралном стимулацијом (ТЕНС), стабилном галванизацијом (СГ) и кинезитерапијом (КТХ). Приликом примене физикалне терапије прво ће се спровести електротерапијске процедуре и магнетотерапија (није битан редослед спровођења терапија), а на крају ће бити спроведена кинезитерапија.

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

У Групи Б, у овом периоду, пацијенти ће бити лечени мединкаментозном терапијом (интравенска апликација препарата алфа-липоичне киселине 600мг у 500мл 0,9% NaCl). Апликација ће се одвијати у условима заштите од светла, током 90 минута, у виду интравенске инфузије, свакодневно, током 14 дана у временском периоду од 08:00 до 10:00. По завршеној хоспитализацији, током целог периода студије, ови испитаници настављају да редовно узимају перорално препарат алфалипоинске киселине у дози од 600мг (једна таблета дневно, ујутру пре доручка).

16. дан хоспитализације: планирано је поновљање сета дијагностичких процедура: лабораторијска евалуација, Kumar-Marchall скала, Кратка форма Mc-Gill упитника о болу (SF-MPQ), ВАС скала за бол, The five-item WHO Well-Being Index (WHO-5), EQ-5D, Michigan neuropathy screening instrument (MSNI), евалуација функционалног статуса – мануелни мишићни тест (ММТ) за мускулатуру доњих екстремитета у целини, мере обима покрета у свим зглобовима доњих екстремитета, мере обима доњих екстремитета.

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

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

Трећи терапијски циклус се не би ни по чему празликовао од другог, осим што би се у 16. дану хоспитализације спровела и електромиографија.

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

### **Варијабле које се мере**

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

- **лабораторијска евалуација** (липопротеински профил, АСТ, АЛТ, уреа, кретанин, гликемија, HbA1c);
- **Електромиографија**
- **Kumar-Marchall скала за бол** - овом скалом болесници оцењују квалитет ноћног сна, дневних активности и јачину бола оценама од 0 до 5, где оцена 0 означава стање без симптома, а оцена 5 интензиван бол са парестезијама, нарушен сан и неопходност јаког аналгетика (13);
- **Кратка форма Mc-Gill упитника о болу (SF-MPQ)** састоји се из три дела. У првом делу пацијент оценама од 0 до 3 оцењује различите модалитете бола (пулзирајући, пробадајући, оштар, као грч, врео, туп итд.) током претходне недеље. У другом делу пацијент на линији обележава место које најбоље описује бол током протекле недеље, где почетак линије означава стање када „нема бола“, а супротни крај линије означава стање „најгорег могућег бола“ (скор у милиметрима од 0 до 100). Трећи део упитника представља јачину бола у тренутку испитивања од „нема бола“ (означеног оценом 0), преко слабог, нелагодног, мучног, ужасног до несносног (означеног оценом 5). Вредности упитника износе од 0 до 150 (27).
- **ВАС скала за бол**- болесници оцењују интензитет бола на линији дугој 100 мм, чији су почетак и крај обележени („0“-, „10“). Правац ВАС скале одговара правцу писања. На тој линији болесник



обележава растојање које одражава његов бол и које се мери у милиметрима (28). ВАС скала за бол рађена је на почетки и по завршетку сваке серије терапија (укупно 6 пута);

- **The five-item WHO Well-Being Index (WHO-5)** се препоручује као дијагностичко средство за квалитет живота. Резултат се креће у опсегу од 0 до 25, где 0 представља најгори, а 25 најбољи могући квалитет живота. Укупни резултат испод 13 указује на лоше расположење и он је индикација за тестирање у смислу депресије помоћу DSV-IV и ICD-10. У циљу праћења могућих промена расположења примењује се процентуални скор, при чему разлика од 10% указује на сигнификантне промене (29);
- **European Quality of Life- EuroQol; EQ-5D** је општи стандардизовани показатељ квалитета живота који процењује пет области: покретљивост, самозбрињавање, свакодневне активности, бол/нелагодност, и расположење. Ових пет области дају збирну скалу у опсегу од 0 (најлошији квалитет живота) до 2 (најбољи квалитет живота). EQ-5D укључује и скалу налик топломеру, тзв. Скалу процене где, где испитаник процењује квалитет сопственог укупног здравственог стања оценама од 0 (најлошије) до 100 (најбоље).(30);
- **Michigan neuropathy screening instrument (MSNI)** – се састоји из два дела. Први део представља упитник од 15 питања на која пацијент одговара са "да" или "не". Други део обухвата преглед пацијента- инспекцију стопала (да ли има промена на стопалима, улцерација, инфекције, калуса, деформитета итд), испитивање мишићних тетивних рефлекса, испитивање вибраторног сензибилитета и тест монофиламената (31).
- **Евалуација функционалног статуса** – мануелни мишићни тест (ММТ) за мускулатуру доњих екстремитета у целини, мере обима покрета у свим зглобовима доњих екстремитета, мере обима доњих екстремитета (32).

Претходно описане варијабле ће се разматрати у два аспекта и то:

- а) у погледу узрочно-последичног односа на клиничке исходе и
- б) у погледу градације исхода лечења.

У погледу првог аспекта све варијабле ће се поделити на независне и зависне.

Као *независне варијабле (узроци)* прате се: врста терапије, пол, године, занимање, фактори ризика, хередитет, БМИ индекс, обим струка, лабораторјска евалуација (гликемија, холестерол, триглицериди, ХДЛ, ЛДЛ, АСТ, АЛТ, уреа, креатинин, HbA1c).

Као *зависне варијабле (исходи)* прате се: функционални статус пацијената (мануелни мишићни тест, мере обима екстремитета и мере обима покрета у зглобовима доњих екстремитета), Kumar-Marchall скала за бол, Mc-Gill упитника о болу (SF-MPQ), ВАС скала за бол, The five-item WHO Well-Being Index (WHO-5) упитник, EQ-5D, електромиоурографија (брзина провођења, терминална латенција и амплитуда).

У изходних варијабли, дефинисана је примарна варијабла, тест грубе мишићне снаге (ММТ), док су све друге варијабле клиничког исхода дефинисане као секундарне.

### **Снага студије и величина узорка**

Студијски узорак је израчунат на основу предефинисаних клинички релевантних маргина неинфериорности (бољи ефекат у експерименталној групи). Да би се одредила граница вредности примарне варијабле која би могла да буде од клиничког значаја извршен је увид у литературне податке као и у архиву оригиналних података пилот истраживања, а за примарну варијаблу теста грубе мишићне снаге, за укупно 10 скелетних мишића. У овом истраживању установљено је да је, код особа са ДСМП, средња вредност ММТ свих мишића била 7,5 а стандардна девијација 1,25. С друге стране подаци из литературе сугеришу да је пораст ММТ за најмање 10% у односу на вредност пре терапије од клиничког значаја. Ови подаци приближно одговарају подацима и других аутора. С тим у вези, промена средње вредности ММТ од најмање 10% је одабрана као величина најмањег ефекта који треба да се детектује као клинички значајан.

Прорачун је сачињен коришћењем одговарајућег рачунарског програма (18), уз вероватноћу алфа грешке од 0,05 и снагу студије 0,8 са двострукостраним т-тестом за везани узорак (пре-после). Имајући у виду поменуту величину ефекта и варијабилност укупни узорак је прорачунат на 24 болесника. С обзиром да се за оцену ММТ користи категоријална скала, подаци су се дистрибуирали непараметарски па је узорак коригован дељењем са 0,864. На овај начин је утврђен узорак од 28 испитаника који је заокружен на 30, у случају да постоји одустајање од студије са стопом до највише 10%.

### **Статистичка обрада**

У зависности од нормалности расподеле, разлике између група анализираћемо или не-параметријским Mann-Whitney тестом, или параметријским независним Т-тестом. Нормалност расподеле вредности унутар група анализираћемо Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk тестовима. Вредност  $p$  мању од 0.05 рачунаћемо као статистички значајну. За статистичку обраду свих података користиће се SPSS пакет, верзија 16.0. У зависности од потреба истраживања користиће се табеларни и графички приказ дистрибуције података, а затим и статистичка обрада података.

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Дејством примењених физикалих агенаса очекује се редукција бола, повећање брзине провођења кроз сензорне и моторне нерве и побољшање функционалног статуса, самим тим и побољшање квалитета живота пацијената са дијабетесном дисталном сензомоторном полинеуропатијом. У поређењу са терапијом алфа-липоичном киселином очекује се да физикални агенси немају инфериорнији ефекат.

Овакви резултати намећу закључак да би увођење горе наведених физикалних процедура у стандардни алгоритам лечења дисталне сензомоторне полинеуропатије у значајној мери допринело редукцији тегоба и побољшања квалитета живота оболелих.

## **2.9. Оквирни садржај дисертације**

Утврђивање ефекта примене комбинованих физикалних процедура у лечењу пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом на редукцију бола, на квалитет живота, на електромионеурографске параметре и на функционални статус. Упоређивање ефекта алфалипоинске киселине у лечењу пацијената са дисталном сензомоторном полинеуропатијом.

## **2.10. Име ментора**

Проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија

## **2.11. Научна област дисертације**

Медицина. Ужа област ендокринологија.

## **2.12. Научна област чланова комисије**

1. **проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
2. **проф. др Гордана Тончев**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, члан
3. **доц. др Катарина Лалић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.