



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Горан З. Цветановић

**УТИЦАЈ АКУТНИХ И ХРОНИЧНИХ
КОМПЛИКАЦИЈА НА КВАЛИТЕТ
ЖИВОТА ОБОЛЕЛИХ ОД ШЕЋЕРНЕ
БОЛЕСТИ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2016.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Goran Z. Cvetanović

**THE INFLUENCE OF ACUTE AND
CHRONIC COMPLICATIONS ON THE
QUALITY OF LIFE OF THE PATIENTS
WITH DIABETES**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2016.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор:

Доц. др Миодраг Стојановић

Наслов:

Утицај акутних и хроничних компликација на квалитет живота оболелих од шећерне болести

Резиме:

Оболели од шећерне болести имају мањи квалитет живота скоро у свим сферама живота у односу на општу популацију. Компликације шећерне болести су предиктори квалитета живота у оболелих од шећерне болести са најјачим утицајем. Основни циљ истраживања био је утврђивање утицаја акутних и хроничних компликација на квалитет живота оболелих од шећерне болести. Урађена је клиничко-епидемиолошка студија пресека која је обухватила 285 испитаника оболелих од типа 1 и типа 2 шећерне болести. Истраживање је спроведено у одсеку за дијабетес Опште болнице у Лесковцу. За прикупљање података коришћен је анонимни, оригинални упитник који је садржао питања о социо-демографским подацима испитаника, дужини трајања болести, терапијском режиму, присуству акутних и хроничних компликација и делове SF-36, EQ-5D и EQ-VAS упитника. Подаци о присуству компликација и лабораторијским вредностима крви и урина добијени су из медицинске документације. Највећи број испитаника био је на оралној терапији хипогликемичима (46,1%). Најзаступљеније хроничне компликације биле су ангина пекторис (20%), дијабетесна полинеуропатија (74%) и ретинопатија (63,5%). Хипогликемија се издвојила као независни предиктивни фактор нижих вредности скорa за телесни бол ($b=-0,140$) и физички композитни скор ($b=-0,118$) у SF-36 упитнику и VAS скору ($b=-0,123$). Ангина пекторис, срчана инсуфицијенција и дијабетесна ретинопатија били су најважнији самостални предиктори нижих вредности скоро свих субскала SF-36 упитника, EQ-5D и EQ-VAS упитника. Добијени резултати указују да присуство компликација шећерне болести има велики утицај на квалитет живота оболелих. Дефинисањем предиктора квалитета живота оболелих од шећерне болести и модификација променљивих односно корекција хипергликемије, хипертензије, гојазности, пружање психо-социјалне подршке, едукација, престанак пушења, квалитет живота оболелих може бити знатно побољшан.

Научна област:

Медицина, Јавно здравље

Научна
дисциплина:

Дијабетологија

Кључне речи:	квалитет живота, шећерна болест, микроваскуларне компликације, макроваскуларне компликације, хипогликемија
УДК:	616-06:304.3]:616.379-008.64(043.3)
CERIF класификација:	В 007; В 680; В 480
Тип лиценце Креативне заједнице:	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Professor Miodrag Stojanović, M.D., PhD.
Title:	The influence of acute and chronic complications on the quality of life of the patients with diabetes
Abstract:	Patients with diabetes mellitus have lower quality of life in almost all areas of life in comparison to general population. Complications of diabetes mellitus are predictors of the quality of life with the greatest influence in patients with diabetes. The aim of the research is to establish the influence of acute and chronic complications on the quality of life in examinees with diabetes mellitus. A clinical-epidemiological cross-sectional study was performed which includes 285 examinees with diabetes mellitus type 1 and 2, conducted in the diabetes department in General hospital in Leskovac. The anonymous, original questionnaire containing questions about socio-demographic data, the period of disease, therapy treatment, presence of acute and chronic complications and SF-36, EQ-5D and EQ-VAS parts. The data about presence of complications and laboratory blood and urine values have been obtained from medical documentation. The greatest number of the examinees has been on oral hypoglycemic therapy (46.1%). The most present chronic complications have been angina pectoris (20%), diabetic polyneuropathy (74%) and retinopathy (63.5%). Hypoglycemia has been separated and independent predictive factor of lower score values for body pain ($b=-0.140$) and physical composite score ($b=-0.118$) in SF-36 questionnaire and total VAS score ($b=-0.123$). Angina pectoris, cardiac insufficiency and diabetic retinopathy have been the most important individual predictors of lower values of almost all subscales of SF-36, EQ-5D and EQ-VAS questionnaire. The obtained results have shown that the presence of diabetes mellitus complications has a great influence on the quality of life of the patients. By defining the predictors of the quality of life of the patients with diabetes mellitus and modifying the variables, i.e. correction of hyperglycemia, hypertension, obesity, providing the psycho-social support, education, giving up smoking, the quality of life of the patients can be significantly increased.
Scientific Field:	Medicine, Public health
Scientific Discipline:	Diabetology

Key Words: quality of life, diabetes mellitus, macrovascular complications, microvascular complications, hypoglycemia

UDC: 616-06:304.3]:616.379-008.64(043.3)

CERIF
Classification: B 007; B 680; B 480

Creative
Commons
License Type: **CC BY-NC-ND**

Најтоплије и најискреније се захваљујем свим својим пријатељима на несебично пруженој помоћи током израде ове докторске дисертације. Велико им хвала што су увек имали времена за мене и били ми подршка у остварењу овог великог циља.

Највише хвала мојој породици која ме је увек безусловно подржавала, веровала у мене и радовала се сваком мом успеху.

Докторат посвећујем својој деци

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. Дефиниција и класификација шећерне болести.....	1
1.2. Етиопатогенеза шећерне болести	3
1.2.1. Дијабетес мелитус тип 1	3
1.2.2. Дијабетес мелитус тип 2	4
1.3. Клиничка слика шећерне болести	6
1.4. Дијагноза шећерне болести	6
1.5. Терапија шећерне болести.....	7
1.5.1. Медицинска нутритивна терапија	8
1.5.2. Терапија физичком активношћу	9
1.5.3. Медикаментозна терапија шећерне болести	11
1.5.3.1. Орална антидијабетска терапија.....	13
1.5.3.2. Инсулинска терапија.....	14
1.6. Компликације шећерне болести	16
1.6.1. Акутне компликације шећерне болести.....	16
1.6.1.1. Дијабетесна кетоацидоза (ДКА).....	16
1.6.1.2. Хипергликемијско хиперосмоларно стање.....	17
1.6.1.3. Хипогликемија.....	18
1.6.2. Хроничне компликације шећерне болести	19
1.6.2.1. Микроваскуларне компликације шећерне болести	20
1.6.2.2. Макроваскуларне компликације шећерне болести.....	25
1.7. Квалитет живота.....	30
1.7.1. Квалитет живота повезан са здрављем	31
1.7.2. Значај процене квалитета живота повезаног са здрављем	
код оболелих од шећерне болести	33
1.8. Квалитет живота оболелих од шећерне болести.....	34
1.8.1. Чиниоци који утичу на квалитет живота	
код болесника са шећерном болешћу.....	36
2. ЦИЉ.....	37
3. МЕТОД РАДА	38
4. РЕЗУЛТАТИ.....	44
4.1. Испитаници.....	44
4.2. SF-36 упитник.....	53

4.2.1. Физичко функционисање	55
4.2.2. Физичка улога.....	59
4.2.3. Ментално здравље.....	62
4.2.4. Виталност	65
4.2.5. Емоционално благостање	69
4.2.6. Социјално функционисање	72
4.2.7. Телесна бол	75
4.2.8. Опште здравље	78
4.2.9. Физички композитни скор.....	81
4.2.10. Ментални композитни скор.....	85
4.3. EQ-5D-3L упитник	88
4.3.1. VAS скор	88
4.3.2. EQ-5D-3L индекс.....	92
4.3.3. Акутне компликације.....	95
4.3.4. EQ-5D-3L индекс и VAS скор.....	100
4.4. Терапија.....	101
5. ДИСКУСИЈА	104
5.1. Социо-демографске и антропометријске карактеристике болесника.....	104
5.2. Карактеристике шећерне болести и хипогликемијски догађаји.....	106
5.3. Акутне и хроничне компликације дијабетес мелитуса	110
5.4. Процена квалитета живота и његова повезаност са присуством компликација.....	112
5.4.1. Социо-демографске карактеристике и аспекти квалитета живота у SF-36 упитнику.....	116
5.4.2. Хроничне компликације и аспекти квалитета живота у SF-36 упитнику.....	118
5.4.3. Акутне компликације и аспекти квалитета живота у SF-36 упитнику.....	119
5.4.4. Социо-демографске карактеристике и квалитет живота у EQ-5D-3L упитнику	120
5.4.5. Акутне и хроничне компликације и квалитет живота у EQ-5D-3L упитнику	121
5.5. Терапија дијабетес мелитуса и квалитет живота	123
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	125
7. ЛИТЕРАТУРА.....	127

ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА

ACE – ангиотензин конвертујући ензим
ADA – Америчка дијабетолошка асоцијација
CVI – цереброваскуларни инсулт
CAD – коронарна болест
CT – компјутеризована томографија
DCCT – Diabetes Control and Complications Study
DKA – дијабетесна кетоацидоза
DM – diabetes mellitus, шећерна болест
DM1 – diabetes mellitus тип 1, шећерна болест тип 1
DM2 – diabetes mellitus тип 2, шећерна болест тип 2
dTA – дијастолни крвни притисак
EASD – Европска асоцијација за студије у дијабетесу
EKG – електрокардиограф
EQ-5D – Euroqol петодимензионални упитник
EQ VAS – Euroqol визуелна аналогна скала
GAD – антитела на глутамин ацид декарбоксилазу
GIP – гастрични инхибиторни пептид
GLP-1 – глюкагону сличан пептид-1
HbA1c – гликозилирани хемоглобин
HHS – хипергликемијско хиперосмоларно стање
HLA – хумани леукоцитни антиген
HDL – липопротеини велике густине
HRQoL – квалитет живота у вези са здрављем
IAA – инсулинска аутоантитела
IA2 – антитела на протеин породице тирозин - киназе
ICA – антитела на ћелије острвца панкреаса
IDF – Међународна дијабетесна федерација

IGF-1 – инсулин сличан фактор раста 1
IL-6 – интерлеукин 6
ISPAD – Међународно удружење за дечији и адолесцентни дијабетес
ITM – индекс телесне масе
KVB – кардиоваскуларне болести
LDL – липопротеини мале густине
Lp a – липопротеин а
MCS – ментални композитни скор
MR – магнетна резонанца
MRFIT – Multiple Risk Factors Interventional Trail
NPH – неутрални протамински Хагедорн
n – број
OK – обим кука
OS – обим струка
PAI-1 – плазминоген активатор инхибитора-1
PCS – физички композитни скор
QL – квалитет живота
SAD – Сједињене Америчке Државе
SD – стандардна девијација
SF-36 – кратка форма упитника 36
sTA – систолни крвни притисак
dTA - дијастолни крвни притисак
SZO – Светска Здравствена Организација
TIA – транзиторни исхемијски атак
TM – телесна маса
TNF- α – тумор некротизујући фактор α
TV – телесна висина
UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study
VLDL – липопротеини врло мале густине
 $\bar{X}$ – аритметичка средина

1. УВОД

„Полиурична болест“ описана је још пре 3.500 година – у почетку се називала „сифоном“ да би касније добила име „дијабетес“. Први писани документ о шећерној болести датира 1.500 година пре нове ере и пронађен је на Еберсовом папирусу у Египту. Први писани опис дијабетеса (данашњег типа 1) дао је у II веку Аретеус од Кападокије. Још древни лекари су били упознати са чињеницом да шећерна болест има мултифакторијално порекло. О томе сведочи запис индијских лекара из 100. године пре нове ере у коме је описан „медени урин“ у два различита случаја болести. У првом случају код оболелог је већ постојао оболели предак у претходној генерацији, а у другом оболели је био гојазан и уносио је превише нездраве хране (Ahmed, 2002). У XI веку Авицена у „Канонима медицине“ описује да је „гојазност опасност за здравље и да је повезана са слатким укусом урина“. Пол Лангерханс 1869. године доказује постојање панкреасних острваца, а Оскар Минковски 1889. године доказује да панкреатектомија доводи до дијабетеса. Бантинг и Бест 1921. године откривају инсулин, а први хумани инсулин се под контролом Херберта Бојера производи 1982. године.

1.1. Дефиниција и класификација шећерне болести

Шећерна болест је комплексни метаболички поремећај различите етиологије праћен хроничном хипергликемијом која настаје као последица дефекта у секрецији инсулина, његовом дејству или због оба ова поремећаја истовремено. Хронична хипергликемија у оболелих узрок је оштећења и дисфункција многих органа и система у организму, посебно ока, бубрега, нерава, крвних судова и срца (American Diabetes Association, 2010).

У препорукама Америчке дијабетолошке асоцијације - ADA (American Diabetes Association) дефинисани су критеријуми за класификацију шећерне болести:

1. Тип 1 дијабетеса (због β -ћелијске деструкције, обично води до потпуне инсулинске дефицијенције);

2. Тип 2 дијабетеса (због прогресивног дефекта у инсулинској секрецији на терену инсулинске резистенције);
3. Други специфични облици дијабетес мелитуса (DM):
 - моногенетски облици дијабетеса као што су неонатални дијабетес и MODY дијабетес (генетски дефекти функције β ћелије, са дефектима гена на 7,12,13,17 или 20-ом хромозому);
 - генетски дефекти у дејству инсулина (тип А инсулинске ресистанције, лепрехаунизам, Rabson-Mendenhall синдром, липоатрофични дијабетес);
 - болести езокриног панкреаса (панкреатитис, неоплазме, траума, панкреатектомија, цистична фиброза панкреаса);
 - ендокринопатије (акромегалија, Cushing синром, феохромоцитом, глукагоном, хипертиреозидизам);
 - изазван лековима и хемијским средствима (гlikокоортикоиди, diaзоксид, вакор);
 - изазван вирусним инфекцијама (цитомегаловирус, конгенитална рубеола);
 - други генетски синдроми удружени са дијабетесом (Down, Klinefelter, Turner синдром);
4. Гестацијски дијабетес (дијагноза дијабетеса типа 2 постављена у току другог или трећег триместра трудноће), (American Diabetes Association, 2015b).

Тип 1 дијабетеса карактерише се β -ћелијском деструкцијом са релативном или апсолутном инсулинопенијом. Америчка асоцијација за дијабетес додатно је поделила тип 1 дијабетеса на тип 1А (имунолошки посредован) и тип 1Б (који није имунолошки посредован али где постоји значајан губитак инсулинске секреције). Велика већина пацијената са инсулин зависним дијабетесом има облик типа 1А. Тип 1А дијабетеса резултат је аутоимуне деструкције инсуларних β -ћелија о чему сведочи присуство бројних аутоимуних аутоантитела (ICA, IAA, GAD, IA2). Јавља се у деце и младих мада се може јавити у било ком животном добу.

Дијабетес мелитус тип 2 подразумева широк клинички спектар абнормалности: од форме са преодминатном инсулинском резистенцијом и релативном инсулинском дефицијенцијом до форме са преодминатним дефектом инсулинске секреције и релативном инсулинском резистенцијом. Типичан је облик дијабетеса одраслих, који се

у почетку карактерише доминантном инсулинском резистенцијом а временом се може развити и израженији дефект инсулинске секреције. Овом је типу дијабетеса у склопу „метаболичког синдрома“ (или „синдрома X“) често придружена гојазност, дислипидемија, хипертензија и повећање плазминоген активатор инхибитора-1 (PAI-1) што додатно убрзава артеросклерозу.

1.2. Етиопатогенеза шећерне болести

1.2.1. Дијабетес мелитус тип 1

Бројни фактори околине и различити гени осетљивости доводе се у везу са настанком типа 1А дијабетеса. Нема никакве сумње да је далеко највећа повезаност DM типа 1 са генима који кодирају карактеристичне хумане леукоцитне антиген (HLA) антигене. Ова повезаност је разумљива с обзиром да је тип 1А дијабетеса аутоимуна Т ћелијска болест где су HLA антигени уствари регулатори имуног одговора. Гени који на шестом хромозому (6p21) кодирају HLA антигене а у вези су са настанком инсулин зависног дијабетеса типа 1А означавају се као „IDDM1“ гени. Најзначајнија HLA условљеност дијабетеса дефинисана је DQ и DR антигенима. Хетерозиготност DR3/DR4 и DQ8/DQ2 представља најзначајнији маркер генетске склоности ка развоју дијабетеса (Stewart и сар. 1994).

Мада HLA гени одређују највећи део ризика за настанак јувенилног дијабетеса (по неким студијама 40-60%), постоји још најмање двадесетак различитих хромозомских региона који показују позитивну удруженост са IDDM. То је пре свих инсулински ген на 11 хромозому (11p15) који се означава као „IDDM2“ и чији је полиморфизам доказани фактор ризика (Barratt и сар. 2004).

Највећи значај у индукцији дијабетеса од бројних фактора околине имају: вирусне инфекције, паразити, исхрана, токсини и стрес. Улога вирусних инфекција по значају вероватно надмашује збир свих осталих чинилаца микроокружења. Од вирусних инфекција се посебно истичу ентеровируси (полиовируси, коксаки вируси и еховируси), (Lönnrot и сар. 2000) који делују цитолитички, могу изазвати аберантну Т ћелијску активацију и дефект у периферној толеранцији (Haller и сар. 2005) или унакрсну реакцију („молекуларна мимикрија“) код одређених HLA хаплотипова (Härkönen и сар. 2003).

Мада је несумњиво да хуморални имунитет нема пресудни значај у развоју болести, чињеница је да се у току конституисања Т ћелијског одговора суфицијентног за настанак β -ћелијске деструкције (условљеног типичном генетском основом и ризичним факторима околине) јављају и карактеристични аутоимуни феномени – аутоантитела као поуздани маркери наступајуће болести То су: инсулинска аутоантитела (IAA), антитела на ћелије острваца (ICA), антитела на глутамин ацид декарбоксилазу (GAD), антитела на протеине породице тирозин фосфатазе (IA-2), (Winter и сар. 2002). Сва аутоантитела, јако дуго предходе експресији болести и чине далеко најранији и најприступачнији начин детекције дијабетеса типа 1 у његовој „немој“, претклиничкој фази (Orban и сар. 2009).

Инсулинска резистенција се често може открити пре настанка β -ћелијске деструкције и у одсуству хипергликемије, доказујући да неимунолошки процеси могу бити важни у процесу оштећења ендокриног панкреаса (Nadeau и сар. 2010).

Пораст инциденције дијабетеса у последње време, који се јавља једнако у типу 1 као и у типу 2 (посебно у адолесцената), не може бити последица промењене генетске основе већ примарно повећане експресије фактора околине, пре свега гојазности. Пандемија гојазности у младих може бити ваљано патогенетско објашњење за пораст обољевања младих од шећерне болести.

И даље све је већи број младих са знацима оба основна типа дијабетеса: гојазних са знацима инсулинске резистенције – али и присутним аутоимуним антителима на инсуларне антигене. Стога, у овом случају се може говорити о постојању „дуплог“ или „хибридног“ дијабетеса (Pozzilli и сар. 2007).

1.2.2. Дијабетес мелитус тип 2

Најзаступљенији облик шећерне болести у свету је DM тип 2. Од укупног броја оболелих чак 90-95% имају дијагнозу дијабетес мелитуса тип 2 (DM 2). Јавља се код старијих од 40 година, мада се може јавити и код млађих, углавном гојазних. Дефицит инсулина није апсолутни и његов недостатак не угрожава живот, те се овај облик дијабетеса раније називао инсулин-независни (Zimmet и сар. 2001).

Инсулинска резистенција представља стање у коме је нарушена способност инсулина да омогући адекватно искоришћавање глукозе у ћелијама, посебно у јетри. Најчешће је удружена са абдоминалном гојазношћу, седентарним начином живота и наследним (генетским) факторима. Пострецепторски дефект у инсулинском дејству

главни је узрок резистенције на инсулин у периферним ткивима код гојазних услед које настала хиперинсулинемија повећава ретенцију течности на нивоу тубула бубрега што узрокује волуменско оптерећење и хипертензију. Такође, повећава се продукција VDRL честица (липопротеина врло мале густине) у јетри, што повећава серумску вредност триглицерида и смањује вредност липопротеина високе густине (HDL) и доводи до атерогене дислипидемије која узрокује коронарну болест (Dandona и сар. 2003).

Хипергликемија стимулише појачан одговор инсулина на глукозу што узрокује хипеплазију β ћелија и дефект у њиховој секрецији. Сем смањене секреције инсулина нарушена је и пулзатилност инсулинске секреције из β ћелија панкреаса што води настанку интолеранције глукозе (Antić, 2009).

Реметећи метаболизам адипоцита, гојазност чини основу настанка инсулинске резистенције и DM 2. Инсулин делује антилиполитички на адипоците што повећава ослобађање слободних масних киселина у циркулацији. Хронично повећање слободних масних киселина узрокује развој глуконеогенезе и настанак инсулинске резистенције у јетри и мишићима док код генетски предиспонираних особа смањује секрецију инсулина. Дисфункционалне масне ћелије секретују велике количине инфламаторних цитокина и цитокина који стимулишу атеросклерозу подстичући при том инсулинску резистенцију, док је синтеза и лучење инсулин-сензитивишућих адипоцитокина знатно смањена. Хиперпластичне масне ћелије су резистентне на инсулин и имају смањен капацитет за складиштење масти. Потпуна попуна капацитета у масном ткиву узрокује таложење масноћа у јетри, мишићима и периферним ткивима што води настанку инсулинске резистенције (Bays и сар. 2004; Guilherme и сар. 2008).

Предиспозиција за настанак DM 2 је наследна. Потврђена генетска склоност ка развоју DM 2 је генетски јаче детерминисана од генетске склоности ка развоју DM 1. Повећана експресија појединих HLA DR 3 и DR 4 алела повезује се са деструкцијом β ћелија панкреаса. Деструкцијом β ћелија, маса α ћелија се увећава што може бити узрок хиперглукагонемије (Richens и сар. 1988; Thanabalasingham и Owen, 2011). Оштећење β ћелија панкреаса може бити последица аутоимуне реакције као иницијалне фазе у започињању DM 2. Студија United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) потврдила је ову хипотезу чиме се дошло до закључака да оболели од DM 2 имају аутоантитела на цитоплазму ћелија острвца (ICA) и аутоантитела на декарбоксилазу глутаминске киселине (GAD). У млађих пацијената оболелих од DM 2 однос аутоантитела био је сличан односу аутоантитела код DM 1 у случају откривања болести. Овај однос је значајан у оболелих од DM 2 и указује на неопходност увођења

инсулина у терапији. У старијих пацијената оболелих од ДМ 2 присутност аутоантитела је била мања него код млађих (Turner, 1998).

Ген GLUT 2 и GLUT 4 који кодирају транспортни протеин за глукозу експримирани су у јери, панкреасу, скелетним мишићима и адипоцитима, сматрају се најодговорнијим генима који се доводе у вези са подложношћу појединца за ДМ 2 (Ozougwu и сар. 2013).

1.3. Клиничка слика шећерне болести

Класични симптоми шећерне болести су полиурија, полидипсија, полифагија, губитак у телесној маси. Полиурија настаје као последица гликозурије. Због осмотске активности глукозе и кетонских тела долази до полиурије, а због хиперосмоларне дехидрације јавља се и полидипсија. Немогућност искоришћавања глукозе због њеног смањеног периферног преузимања изазива глад и повећава унос хране. Због гликозурије и повећане липолизе долази до губитка у телесној маси у дијабетесу типа 1 (Lalić, 2002).

Док су пацијенти са типом 1 дијабетеса мршави, пацијенти са ДМ тип 2 су углавном гојазни (централна гојазност), имају инсулинску резистенцију, хипертензију и дислипидемију. Почетак болести је постепен и често тешко приметан, асимптоматски годинама. У случајевима рекурентних кожных инфекција, баланитиса, пруритуса вулве, инконтиненције урина, учесталог ноћног мокрења, периферних васкуларних обољења, улцерације стопала, коронарне болести, цереброваскуларног инzulта, периферне полинеуропатије или еректилне дисфункције увек је корисно посумњати на дијабетес мелитус тип 2 (Kokić, 2009).

1.4. Дијагноза шећерне болести

Дијагноза дијабетеса поставља се на основу појединачних вредности мерења гликемије у крвној плазми (Lalić, 2012; American Diabetes Association, 2012):

1. Гликемија већа или једнака 7 mmol/L ујутру, након осмосатног гладовања – дијагноза дијабетеса се мора потврдити још једном вредношћу гликемије веће или једнаке од 7 mmol/L наредног јутра;

2. Гликемија већа или једнака од 11,1 mmol/L у било које доба дана (насумична гликемија, независно од стања глади или ситости);
3. Гликемија већа или једнака од 11,1 mmol/L два сата након оралног теста оптерећења глукозом са 1,75 g/kg телесне масе чисте глукозе или са максималних 75 g глукозе.

Америчка дијабетолошка асоцијација, Међународни експертски комитет, Европска асоцијација за студије у дијабетесу (EASD) и Међународна дијабетесна федерација (IDF) издале су консензус препорука којим је гликозилирани хемоглобин (HbA1c) уведен као могући додатни критеријум за постављање дијагнозе дијабетеса. Дијагнозу дијабетеса треба поставити када је вредност HbA1c $\geq 6,5\%$ и потврдити је понављањем налаза HbA1c (American Diabetes Association, 2015a).

Серолошки аутоимуни маркери (IAA, GAD, ICA, IA-2 или ICA 512) откривају се у преко 90% случајева дијабетеса типа 1 када се јави хипергликемија наште. Мерење аутоimunних антитела може бити од користи, посебно у преухрањених старијих од 13 година живота (American Diabetes Association, 2010a; American Diabetes Association, 2010b).

Клиничка дијагноза дијабетеса типа 2 у асимптоматских пацијената захтева потврду са најмање две абнормалне гликемије у два одвојена дана. Мерење Ц-пептида поуздана је мера резидуалне ендogene бета ћелијске секреције и препоручљиво је у свих (посебно у старијих од 13 година), без обзира да ли су тестирана аутоантитела. Ц-пептид може бити јако користан и у потврђеном дијабетесу, с обзиром да је елевације Ц-пептида потпуно неуобичајена у типу 1 дијабетеса трајања дужег од 12-24 месеца (US National Guideline Clearinghouse, 2012).

1.5. Терапија шећерне болести

Савремена терапија шећерне болести подразумева корекцију метаболичких поремећаја који су у основи шећерне болести али и свих других поремећаја који су значајни за настанак компликација. Код сваког пацијента терапија треба да буде усмерена ка корекцији вредности гликемије и дислипидемије.

Код оболелих од дијабетес мелитуса тип 2 постоји још један терапијски правац усмерен ка корекцији повишених вредности артеријског притиска.

У терапији сваког пацијента са дијабетесом неопходно је дефинисати индивидуалне циљне вредности гликемије и HbA1c. Пожељно је да циљне вредности HbA1c буду $< 7\%$, вредности препрандијалне гликемије $< 7 \text{ mmol/L}$ и постпрандијалне гликемије $< 9 \text{ mmol/L}$ (Lalić, 2012).

Од 2014. године као пожељни HbA1c у деце у свим узрасним групама ADA је преузела критеријуме Међународног удружења за дечији и адолесцентни дијабетес (ISPAD) од $7,5\%$ (Nambam и сар. 2015).

Овим вредностима треба тежити јер су велике, општеприхваћене студије спроведене међу оболелима са типом 1 (Diabetes Control and Complications Study - DCCT) и типом 2 шећерне болести (United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS) потврдиле да је адекватна гликорегулација неопходна за превенцију настанка хроничних компликација (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998).

Терапија дијабетеса је веома комплексна. У оба типа болести неопходно је спроводити немедицинску терапију која укључује медицинску нутритивну терапију и редовну правилно дозирану физичку активност. У циљу постизања оптималне гликорегулације и превенције настанка компликација, даља терапија се усмерава ка једном од видова медикаментозне терапије.

1.5.1. Медицинска нутритивна терапија

Медицинска нутритивна терапија у шећерној болести има за циљ постизање и одржавање оптималне метаболичке контроле шећерне болести кроз:

1. Одржавање вредности гликемије у нормалном опсегу или што ближе нормалним вредностима што смањује ризик од настанка микроваскуларних компликација;
2. Корекцију липидног и липопротеинског профила чиме се смањује ризик за настанак макроваскуларних компликација;
3. Регулацију крвног притиска што доприноси смањењу макро и микроваскуларних компликација;
4. Регулацију телесне тежине;
5. Престанак пушења (Bantle и сар. 2008).

Иако је у шећерној болести преобладајуће присутан поремећај метаболизма угљених хидрата, они не могу бити у потпуности искључени из исхране болесника оболелих од шећерне болести. Угљени хидрати су важан извор енергије, влакана, витамина, минерала и потребно је да они чине 50-55% од укупног дневног уноса. Адекватном исхраном се може утицати на вредност постпрандијалне гликемије, првенствено на корекцију постпрандијалних скокова гликемије.

Концентрација глукозе у крви након оброка у највећој мери зависи од брзине апсорпције, преласка у циркулацију и њеног клиренса из циркулације. Постпрандијални скок гликемије је стимулус за инсулинску секрецију, али је код болесника оболелих од шећерне болести инсулински одговор најчешће недовољан да омогући враћање гликемије у нормалан опсег у физиолошки предвиђеном временском периоду. Количина и врста унетих угљених хидрата могу да утичу на вредности постпрандијалне гликемије. Постепено варење, апсорпција и прелазак у циркулацију сложених угљених хидрата могу смањити постпрандијални скок гликемије (Bantle и сар. 2008; Franz и сар. 2002).

У исхрани оболелих од шећерне болести неопходно је да протеини буду заступљени са 15% дневног уноса, масти 30-35%, засићене масне киселина треба да чине мање од 10%, док унос холестерола треба да буде мањи од 300 mg. Унос соли код нормотензивних болесника треба да буде мањи од 6 g, а код хипертензивних мање од 3 g дневно (Tuomilehto и сар. 2001).

Медицинска нутритивна терапија у дијабетесу тип 1, с обзиром на старосну доб у којој се јавља болест, треба да обезбеди адекватан и равномеран унос енергетских материја које су неопходне за остварење развојних потреба. У типу 2 шећерне болести неопходно је смањити енергетски унос у циљу редукције телесне масе, корекције липопротеинских поремећаја и крвног притиска. Дијета сачињена од сложених угљених хидрата, дијететских влакана и монозасићених масних киселина доводи до редукције телесне масе, смањења абдоминалне гојазности, побољшава гликорегулацију и поправља липопротеински профил (Bantle и сар. 2008; Franz и сар. 2002).

1.5.2. Терапија физичком активношћу

Индивидуална и редовно дозирана физичка активност потенцира дејство инсулина на периферна ткива, повећава броја инсулинских рецептора и њихову сензитивност, повећава клиренс гликозе у јетри и смањује продукцију гликозе у јетри

(гликонеогенеза), повећава концентрације глукозног транспортера 4 (GLUT 4) на нивоу ћелијских мембрана мишића и адипоцита и ензима који регулишу депоновање и оксидацију гликозе у скелетним мишићима. Након једнократне физичке активности сензитивност инсулинских рецептора се краткотрајно повећава за 36%. Код физички активних особа везивање инсулина за рецепторе је за 69% веће у односу на здраве са седентарним начином живота (Nyholm и сар. 1996).

Физичка активност смањује ризик за настанак шећерне болести тип 2 за 30% у општој популацији (Sigal и сар. 2006). Резултати рандомизираних студија показали су да физичка активност у трајању од 150 минута недељно уз редукциону дијету смањују телесну масу за 5-7% и смањује ризик од прогресије интолеранције на глукозу у типу 2 болести за 58% (Morrato и сар. 2007; Bassuk и Manson, 2005). Терапија физичком активношћу у типу 2 дијабетеса треба да обезбеди адекватну потрошњу енергетског уноса као и редукцију фактора ризика за развој касних компликација, пре свега кардиоваскуларних.

Пре увођења физичке активности потребно је сагледати навике пацијента и његову физичку спремност, тј. анализирати његову спонтану дневну активност, рекреативну активност и размотрити могућност примене континуиране планиране физичке активности (Lalić, 2012).

Једнократна физичка активност краткотрајно повећава инсулином стимулисану потрошњу глукозе код здравих и код испитаника са инсулинском резистенцијом. Физичка активност смањује инсулинску резистенцију делујући на масно и мишићно ткиво. Средиште патогенетских механизма периферне резистенције на инсулин је у скелетним мишићима. Физичка активност повећава капиларну мрежу у мишићима што се повезује са повећањем сензитивности на инсулин. Такође, повећава се и број инсулин сензитивних (црвених) мишићних влакана. Увећање мишићне масе повећава простор за депоновање глукозе, чиме се доприноси смањењу инсулинске резистенције. Јетра постаје осетљивија на инсулин и боље контролише продукцију глукозе. Физичка активност је битан чинилац у повећаном транспорту глукозе путем глукозног транспортера што повећава инсулинску сензитивност на нивоу мишића (Čizmić и сар. 2003).

Код оболелих од типа 2 болести након краткотрајног вежбања инсулин стимулисана потрошња глукозе је повећана на 22%, а после 6 недеља одређене, тачно планиране физичке активности за 42% (King и сар. 1998).

Нефармаколошке мере у превенцији и лечењу шећерне болести је најбоље применити истовремено. Адекватном дијетом се активира тирозин-киназа инсулинског рецептора и снижавају се плазматске концентрације глукозе и инсулина, док физичка активност не само да смањује концентрацију гликозе, инсулина и слободних масних киселина у плазми, већ и повећава густину капилара у скелетним мишићима. Дијета и физичка активност доприносе бољем искоришћавању глукозе у периферним ткивима.

1.5.3. Медикаментозна терапија шећерне болести

У зависности од патогенетских механизма који леже у основи настанка типа 1 и типа 2 болести одређују се терапијски принципи. Тип 1 шећерне болести се карактерише апсолутним дефицитом инсулина тако да је оболели зависан од егзогено унетог инсулина. У типу 2 шећерне болести услед инсулинске резистенције и/или релативног недостатка инсулина најпре се покушава да се повећањем сензитивности периферних ткива монотерапијом метформином постигне оптимална гликорегулација. Уколико то не успе, прелази се на комбинацију два лека тј. метформин плус један од хипогликемика или тројну комбинацију са метформином и два хипогликемика. Уколико се задовољавајућа гликорегулација не постигне, у терапију се уводи инсулин у виду комбиноване или монотерапије са метформином или глукAGONу сличан пептид-1 (GLP-1) рецептор агонисти у комбинацији са метформином. Најновије препоруке за терапију DM тип 2 ADA/EASD из 2015. године у случају изразито лоше гликорегулације или процене лекара дозвољавају увођење инсулина у терапију одмах након неуспеха терапије нефармаколошким мерама и метформином. Евалуација терапије се спроводи на 3 месеца а прелазак на следећи ниво терапије треба спровести у року од три, најкасније шест месеци.

ADA/EASD консензус 2015.

— Почетна монотерапија

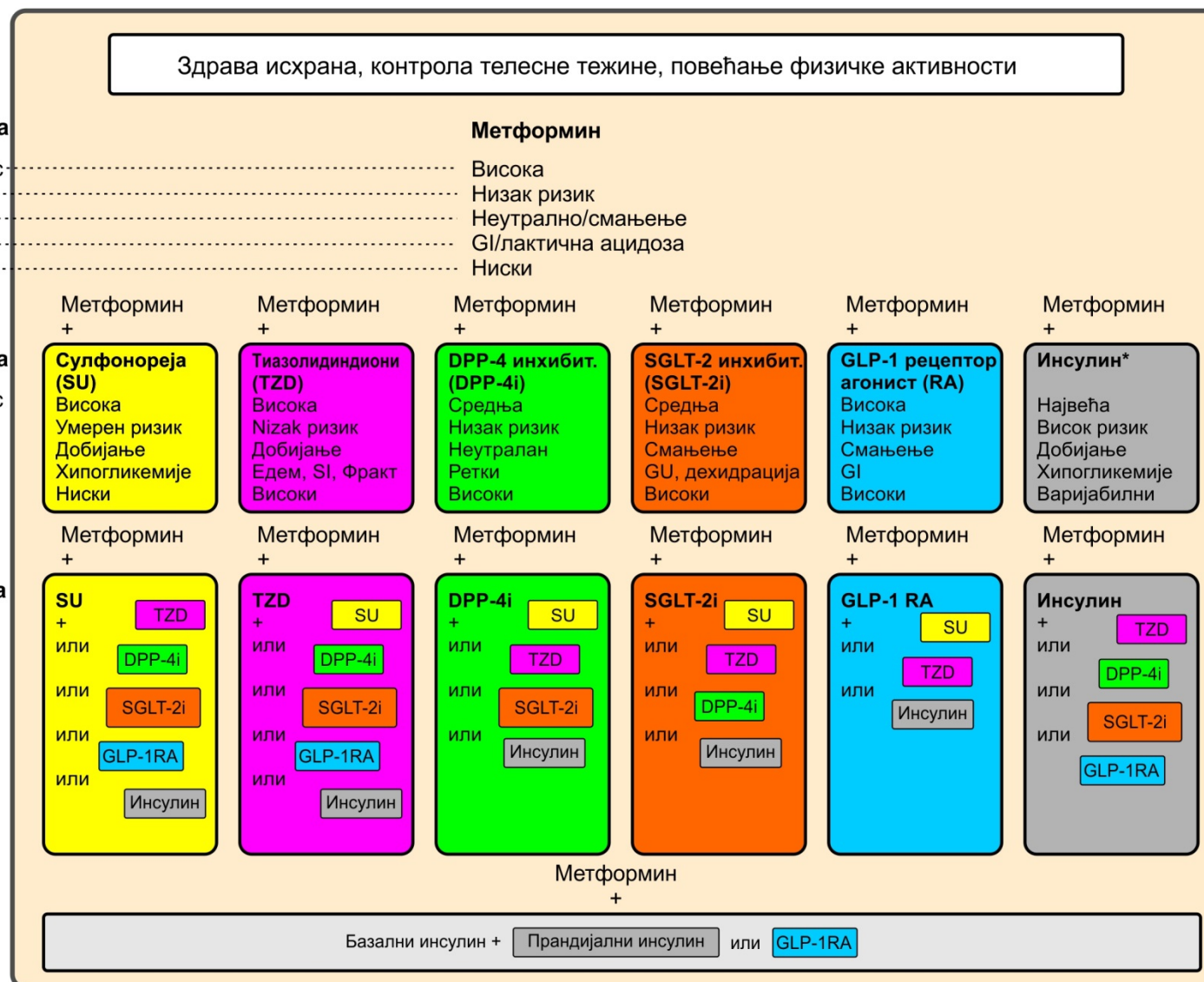
Ефикасност ↓HbA1c
Хипогликемија
Тежина
Нежељени ефекти
Трошкови

Комбинација два лека

Ефикасност ↓HbA1c
Хипогликемија
Тежина
Нежељени ефекти
Трошкови

Комбинација три лека

Комбинација инјектабилне терапије



Слика 1. Антихипергликемична терапија код дијабетеса тип 2 – опште препоруке (Inzucchi, 2015)

1.5.3.1. Орална антидијабетска терапија

Уз примену нефармаколошких мера у DM тип 2 уводи се и орална антидијабетесна терапија. Према ADA препорукама из 2015. године први корак је примена деривата бигуанида (метформин) који испољава високу ефикасност у редукцији HbA1c, низак ризик за настанак хипогликемија и има умерени ефекат на редукцију телесне тежине (American Diabetes Association, 2015b).

Орална хипогликемијска средства, која се користе у лечењу типа 2 шећерне болести, на основу свог дејства могу се разврстати на оне који стимулишу секрецију инсулина (препарати сулфонилуреје и аналози меглитинида), побољшавају дејство инсулина (бигваниди и тијазолидини) и они који делују на апсорпцију глукозе (инхибитори алфа глукозидазе), (American Diabetes Association, 2015b; Inzucchi, 2002; DeFronzo, 2009). Сви они су подељени у неколико група:

1. Бигуаниди (метформин), смањује хепатичну продукцију глукозе и гастроинтестиналну абсорпцију уз повећање инсулинске сензитивности таргет ћелија;
2. Тиазолидиндиони (пиоглитазон, росиглитазон) повећавају инсулинску сензитивност (посебно на нивоу периферних ткива) и утичу на генске продукте укључене у метаболизам липида и глукозе;
3. Деривати сулфонилуреје (глибурид, глипизид, глимепирид, толазамид, толбутамид), доминатно повећавају секрецију инсулина од стране β ћелија;
4. Меглитиниди (репаглинид, натеглинид), повећавају панкреасну секрецију инсулина, често се означавају као „краткоделујући секретagoзи“ односно регулатори постпрандијалне гликемије;
5. Инхибитори Алфа-глукозидаза (акарбоза), инхибирају ензиме горњег гастроинтестиналног тракта који разлажу комплексне угљене хидрате у просте шећере који се могу ресорбовати;
6. Инхибитори дипептидил пептидазе 4 (DPP-4 инхибитори) (саксаглиптин, ситаглиптин), повећавају концентрацију инкретина GLP-1 инхибирајући његову деградацију од стране дипептидил пептидазе-4;
7. Гликозурици (SGLT-2 инхибитори) блокирају преузимање глукозе у реналним тубулима те на тај начин поспешују излучивање глукозе урином. Ово изазива умерени губитак тежине и умерену редукцију гликемије са минималним ризиком за хипогликемијске догађаје.

У терапији гојазних болесника оболелих од шећерне болести, уз немедикаментозну терапију, лекови избора су стимулатори инсулинске сензитивности, док су код негојазних болесника оболелих од шећерне болести, уз немедикаментозну терапију, лекови избора стимулатори инсулинске секреције (Krentz и Bailey, 2005).

Уколико се у типу 2 шећерне болести не може постићи адекватна гликорегулација, упркос примени максималних доза оралних хипогликемика и уз спровођење прописане дијете, неопходно је увести инсулинску терапију (базални инсулин и/или прандијални инсулин) или ињектабилне инкретинске миметике (GLP-1 агонисте).

1.5.3.2. Инсулинска терапија

Према најновијим ADA препорукама из 2015. године (American Diabetes Association, 2015b), не само у DM тип 1 већ и код болесника са DM тип 2, препоручује се правовремена и рана примена инсулина а то може значити и одмах након примарног неуспеха терапије метформином и перзистирања изражене хипергликемије са вредностима $HbA1c > 9,0\%$.

Инсулинска терапија се може ординирати у виду интензивираних инсулинских терапија и конвенционалне инсулинске терапије. Интензивираних инсулинских терапија подразумева више од две, по правилу 4 дозе инсулина дневно помоћу пен бризгалица.

Терапија континуираном супкутаном инсулинском инфузијом је најоптималнији приступ у инсулинској терапији, нарочито у превенцији касних компликација.

Конвенционална инсулинска терапија подразумева две дневне дозе инсулина. Примењује се уколико постоји могућност постизања и одржавања циљних вредности гликемије и $HbA1c$ на овој терапији, ако пацијент није мотивисан за интензивирани терапијски приступ и уколико постоје контраиндикације или не постоје услови за примену интензивираних инсулинских терапија (Lalić, 2002).

Постизање адекватне метаболичке контроле применом егзогеног инсулина огледа се у што бољем имитирању физиолошке секреције инсулина, што се применом интензивираних инсулинских терапија делимично постиже.

Физиолошки, код здравих људи постоји базална и стимулирана инсулинска секреција. Базална инсулинска секреција се континуирано одвија између obroка и ноћу. Ниска базална концентрација инсулина смањује ниво хепатичног ослобађања глукозе али одржава адекватне концентрације глукозе у плазми које су неопходне за енергетски

метаболизам мозга. Применом инсулина средње дугог и дугог дејства код оболелих од шећерне болести покушава се имитирати базална инсулинска секреција (Ward и сар. 1984).

Стимулисана инсулинска секреција настаје као одговор панкреаса на унос хране и резултира инсулинском секрецијом од момента уноса хране до 30 минута након оброка. Током наредна 2-4 часа долази до опадања концентрације инсулина у плазми на базални ниво. Применом краткоделујућих инсулина покушава се имитирати стимулисана инсулинска секреција (Mitrović и сар. 2006).

У последњој декади прошлог века велика пажња научне јавности поклоњена је развоју „артефицијалних” аналога инсулина, чија је фармакокинетика битно другачија од постојећих, хуманих. Њихов „задатак” је био да побољшају „тајминг” хуманих инсулина. Већ данас инсулински аналози чине преко 90% европског утршка у инсулинима.

Краткоделујући аналози

Захваљујући специфичним карактеристикама аналога, максимум концентрације у крви ове врсте инсулина настаје најмање два пута брже, најмање је два пута већи и два пута краће траје у односу на немодификоване инсулине. Ово чини кратке аналоге много успешнијим „имитатором” физиолошке секреције инсулина и омогућава им суштинску предност над „спорим” и „безразложно дугим” немодификованим кристалним инсулинима. Прецизније, кратки аналози почињу са својим дејством већ након неколико минута (до 10), свој максимум остварују већ након 45-50 минута, уз укупно трајање од око 3-4 сата, што идеално репродукује физиолошке постпрандијалне инсулинске профиле (American Diabetes Association, 2010b).

Недостаци краткоделујућих аналога нису бројни, али неки свакако заслужују пажњу лекара практичара. Аналози су мање ефикасни од природних инсулина у супримирању глукагонске секреције. Међутим, основни недостатак проистиче из несумњиве структурне аналогije краткоделујућих аналога са инсулину сличним фактором раста 1 (IGF-1), као и из чињенице да незнатно ефикасније од природних инсулина активирају IGF-1 рецепторе те исказују увећани митогени потенцијал.

Дугоделујући инсулински аналози

Потреба за константном и равномерном базалном инсулинемијом у постапсорптивном стадијуму била је основна идеја водила у креирању стварања дугоделујућих инсулинских аналога. Новији дугоделујући аналози настали

аминокиселинским променама показују спорији почетак дејства, „заравњени” профил деловања „без пикова” и значајно дуже хипогликемјско трајање (Owens и сар. 2001). „Плато” концентрације гларгина је 2-3 пута нижи од NPH инсулина (неутрални протамински Хагедорн) и такав непромењен остаје најмање 24 сата. Стога није чудо да само једна (обавезно вечерња) доза базалног аналога уз болусе регуларнаг инсулина за доручак или ручак има боље метаболичке ефекте од класичне конвенционалне терапије у две порције. Такође је логично да је ризик од ноћних хипогликемија код давања вечерњег аналога много мањи од ризика код давања класичног NPH инсулина (нема нефизиолошких и непотребних “пикова” у средини ноћи), (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, 2011).

Инјектабилни инкретински миметици

Инкретини представљају инсулинске секретагоге и ту спадају GLP-1 и гастрични инхибиторни пептид (GIP). За мембранске рецепторе везују се GLP-1 агонисти и повећавају ендogenous секрецију инсулина од стране β ћелија. Најпознатији GLP-1 агонисти су егзенатид, лираглутид и ликсисенатид. Посредством смањења гастричног мотилитета доводе умереног губитка апетита и редукције телесне тежине (American Diabetes Association, 2010b; Inzucchi, 2002).

1.6. Компликације шећерне болести

1.6.1. Акутне компликације шећерне болести

1.6.1.1. Дијабетесна кетоацидоза (DKA)

Дијабетесна кетоацидоза (DKA) је најтежа акутна компликација дијабетеса, са високом стопом морбидитета (2-5%) и морталитета (5-24%). То је почетна манифестација шећерне болести у 20% случајева код одраслих и у 30-40% случајева код деце (Savoldelli и сар. 2010).

У групи новоболелих са дијабетесом типа 1 DKA се јавља са различитом учесталосћу од 15% па до чак 83% а у дијабетес мелитусу типа 2 око 5%-25%.

Дијабетесна кетоацидоза представља стање пренаглашених физиолошких механизма одговорних за адекватно снабдевање мозга енергијом и других ткива за

време гладовања или стреса. Овакве физиолошке абнормалности последица су „апсолутног“ или „релативног“ дефицита инсулина. Апсолутни недостатак инсулина ретко је узрок ДКА - најчешће се открива у новодијагностикованих са типом 1 дијабетеса. Много чешће постоји релативни недостатак инсулина - доминација контрарегулаторних хормона (глукагон, епинефрин, норепинефрин, кортизол и хормон раста) у односу на инсулин. Концентрације контрарегулаторних хормона су у ДКА значајно повишене, утолико више уколико постоји пропратна инфекција, повраћање, пролив или траума, те значајно убрзавају настанак овог ургентног катаболичког стања (Rosenbloom, 2007). Оба ова феномена – повећана хепатична продукција и смањена периферна утилизација одговорна су за настанак хипергликемије.

У типу 2 дијабетеса ДКА се јавља ређе и поред изражене и пролонгиране хипергликемије јер је очуван значајни капацитет продукције инсулина (ISPAD, 2007). Како у типу 1 дијабетеса оваква стимулација ослобађања инсулина од стране кетона није могућа, продукција кетона се интензивира и кулминира појавом ацидозе.

Три најзначајна биохемијска показатеља дијабетесне кетоацидозе су повишена гликемија, смањени рН крви односно бикарбонати и повишене вредности серумских кетона (Wolfsdorf и сар. 2006). Три су кардиналне компликације (лоше) лечене ДКА које су најчешћи узроци смртности у ДКА су едем мозга, хипокалијемија и хипогликемија, мада морталитет носе и сепса, венске тромбозе, мукормикозе и панкреатити (Cameron и сар. 2005).

1.6.1.2. Хипергликемијско хиперосмоларно стање

Стање екстремне хипергликемије и хиперосмоларности без кетозе које се може конституисати код пацијената са дијабетесом назива се хипергликемијско хиперосмоларно стање (HHS). Мада је познатије име овог ентитета хиперосмоларна некототична кома, ново име је прецизније обзиром да HHS подразумева некада и постојање благе кетозе. Јавља се најчешће у дијабетесу типа 2 – с обзиром на епидемију гојазности и инсулин независног дијабетеса међу младима HHS се више не може сматрати стањем ексклузивно везаним за одрасле (Glaser и сар. 2005).

Хипергликемијско хиперосмоларно стање се генерално појављује код пацијената који су задржали способност да секретују одређену количину инсулина – ону која је довољна да укочи липолизу и кетогенезу, али не и хепатичну продукцију гликозе, те ће се стога јавити изражени хипергликемијски синдром без кетозе у особа са

дијабетесом типа 2. Кључни знаци HHS су: гликемија већа од 33.3 mmol/L, осмоларност већа од 330 mOsm/kg, артеријски рН крви већи од 7,30, одсуство сигнификантне кетозе (β -хидрокси бутерне киселине до 1,2 mmol/L), односно ниво бикарбоната већи од 15 mmol/L и поремећај стања свести по типу сопора или коме. За разлику од DKA где су компликације ретке а смртност испод 0,5%, проценат компликација у HHS је много већи а смртност чак до 15%.

1.6.1.3. Хипогликемија

Проблем хипогликемије у шећерној болести препознат је давно, још 1922. године са првом употребом инсулина у терапији (Fletcher и Campbell, 1922). То је најозбиљнија акутна компликација дијабетеса. Инциденција хипогликемије код пацијената са типом 1 дијабетеса је 30-40% (Frier, 2009), док је код пацијената са типом 2 дијабетеса мања и износи 12-30% (Stargardt и сар. 2009).

Узроци настанка хипогликемије пре свега код болесника са дијабетес мелитусом су углавном последица дисбаланса између утрошка глукозе за метаболичке потребе (пропуштен оброк) и њеног коришћења (физички напор), релативног вишка инсулина (егзогеног или ендогеног) или повећане стимулације секреције инсулина (препарати сулфониуреје), (Косић, 2002).

Симптоми и знаци хипогликемије су последица неурогликопеније и надражаја аутономног нервног система. То су отежана концентрација, конфузија, неповезаност у говору, главобоља, хиперрефлексија, знојење, слабост, нервоза, бледило, тремор, палпитације, тахикардија, осећај глади, мучнина, кома, па чак и смрт (Стругер и сар. 2003).

Код пацијената са типом 1 шећерне болести хипогликемија се најчешће јавља ноћу, у сну. Клиничке манифестације ноћних хипогликемија могу бити од асимптоматских до веома озбиљних, потенцијално фаталних (Workgroup on Hypoglycemia ADA, 2005).

Према препорукама ADA, хипогликемија се на основу присутних симптома и знакова и вредности глукозе у крви у тренутку јављања симптома може посматрати као (Workgroup on Hypoglycemia ADA, 2005):

1. Озбиљна хипогликемија

Ово стање захтева помоћ другог лица јер оболели није у стању да себи помогне. Долази до неурогликопеније, тако да се клинички манифестује несвесним стањем и

комом. Давање глукозе и брз неуролошки опоравак након тога сматра се поузданим доказом да је узрок том стању била хипогликемија чак и без мерења глукозе у крви.

2. Документована симптоматска хипогликемија

Присутни су типични симптоми хипогликемије при чему је измерена вредност глукозе у крви $\leq 3,9 \text{ mmol/L}$ ($\leq 70 \text{ mg/dl}$).

3. Асимптоматска хипогликемија

Симптоми хипогликемије нису присутни, али је вредност концентрације глукозе у крви $\leq 3,9 \text{ mmol/L}$.

4. Вероватно симптоматска хипогликемија

Симптоми хипогликемије су присутни и вероватно су проузроковани гликемијом $\leq 3,9 \text{ mmol/L}$, али вредности глукозе у крви нису потврђене. С обзиром да многи болесници оболели од шећерне болести чим примете неки од симптома хипогликемије одмах посежу за извором угљених хидрата без одређивања вредности глукозе у крви, ова хипогликемијска стања најчешће остају непотврђена.

5. Релативна хипогликемија

Стање у коме оболели од дијабетеса има неке од типичних симптома хипогликемије али су вредности глукозе у крви $> 3,9 \text{ mmol/L}$. Релативна хипогликемија указује на слабу метаболичку контролу болести.

Психолошки, хипогликемија може изазивати велики страх код оболелих од шећерне болести. У случају јављања неурогликопеније током рада са повећаним ризиком (током вожње, рад на висини) оболели од дијабетеса изложени су повећаној опасности од повреда и смрти. Страх изазван хипогликемијом може отежавати постизање адекватне гликорегулације, стварати осећај напетости и анксиозности, ограничавати личне слободе (Workgroup on Hypoglycemia ADA, 2005).

1.6.2. Хроничне компликације шећерне болести

Присуство шећерне болести временом условљава појаву хроничних компликација. Оне су резултат метаболичких абнормалности и узроковане су оштећењем крвних судова.

Хроничне компликације шећерне болести су велики проблем у лечењу, главни узрок морбидитета и морталитета и битни предиктори са негативним утицајем на квалитет живота оболелих. Обзиром на високу цену лечења, компликације шећерне болести су велико оптерећење за здравствени систем.

Према величини крвног суда који је захваћен оштећењем, хроничне компликације се деле у две групе: микроваскуларне и макроваскуларне.

Микроваскуларне компликације које су специфичне за оболеле од дијабетес мелитуса, настају услед задебљања базалне мембране капилара и њихове повећане пермеабилности. Најчешће је захваћена микроваскулатура ока, бубрега и нерава. Оштећење ситних крвних судова ока узрокује настанак дијабетесне ретинопатије, захваћеност капилара бубрега доводи до дијабетесне нефопатије, док промене крвних судова који васкуларизују нерве узрок су дијабетесне полинеуропатије.

Макроваскуларне компликације настају због оштећења ендотелних ћелија зида крвног суда и последичне убрзане, дифузне атеросклерозе већих крвних судова који васкуларизују срце, мозак, доње екстремитете. Атеросклеротични процеси и тромбоза нестабилног плака атакованих крвних судова узрокују инфаркт миокарда, шлог, периферну артеријску болест доњих екстремитета. Периферна артеријска болест доњих екстремитета најчешћи је узрок гангрене и ампутације у дијабетичних пацијената као и дијабетесног стопала (Klein, 1995).

Заступљеност компликација у зависности од типа шећерне болести

Бубрежна инсуфицијенција, настала прогресијом дијабетесне нефропатије, представља главни узрок морталитета оболелих од шећерне болести тип 1. Макроваскуларне компликације су водећи узрок морбидитета и морталитета оболелих од шећерне болести тип 2. Слепило, последица дијабетесне ретинопатије, јавља се код оба типа болести, чешће код DM тип 1, док су макуларни едем, исхемија и катаракта чешћи код DM тип 2. Дијабетесна полинеуропатија се јавља код оба типа болести, с тим да се тежи облик аутономне неуропатије чешће јавља код DM тип 1 (Antić, 2009).

1.6.2.1. Микроваскуларне компликације шећерне болести

Дијабетесна ретинопатија

Дијабетесна ретинопатија је микроваскуларна компликација шећерне болести изазвана оштећењем ситних крвних судова (артериоле, капилари и венуле) ретине и макуле или оба дела ока истовремено. Према процени ADA, 93 милиона оболелих од шећерне болести у свету има дијабетесну ретинопатију. Преваленција дијабетесне ретинопатије у свету је 34,6% (Yau и сар. 2012) у Америци 33,2% (Wong и сар. 2006), док је у Великој Британији 40%. Посебно забрињавајуће је што се у 20% случајева

новооткривеног дијабетеса истовремено поставља и дијагноза дијабетесне ретинопатије (Wright и Dodson, 2011).

Према истраживању Sartore и сарадника (2003), дијабетесна ретинопатија је присутна у 43% оболелих од дијабетеса тип 1 и у 39% оболелих од дијабетес мелитуса тип 2.

Фактори ризика за развој дијабетесне ретинопатије су лоша гликорегулација, лоше регулисан крвни притисак, дислипидемија, дуже трајање шећерне болести, микроалбуминурија, протеинурија (Yau и сар. 2012; The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, 2000).

У дијабетесној ретинопатији постоје три развојне фазе: непролиферативна, препролиферативна и пролиферативна (Cade, 2008). Непролиферативна ретинопатија је рани стадијум оштећења ретине који се карактерише настанком микроанеуризми, тачкастим хеморагијама, ексудатима и едемом ретине. Наведене промене последица су слабљења зида капилара и њихове повећане пермеабилности. Одигравањем овог процеса у макули долази до слабљења вида.

У препролиферативној фази долази до оштећења артериола са последичном исхемијом што се клинички манифестује у виду „cottonwool“ мрља (памучно-вунене тачке) које представљају мала поља инфаркта ретине.

Пропролиферативна фаза се карактерише порастом нових капилара и фиброзног ткива унутар ретине и стакластог тела. Узрок пролиферације капилара и везивног ткива је хипоксија ретине која је узрокована оклузијом капилара. Вид је очуван док не дође до крварења у стакластом телу (Antić, 2009). Дијабетесна ретинопатија је водећи узрок слепила међу радно способним становништвом старости 20-65 година и веома битан негативни предиктор квалитета живота међу оболелим.

Велике UKPDS и DCCT студије потврдиле су да добра гликорегулација значајно смањује појаву дијабетесне ретинопатије међу оболелима од шећерне болести (The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, 2000; Stratton и сар. 2000). Са сваким снижењем вредности HbA1c за 1% редукује се учесталост ретнопатије за 37%, а свако снижење систолног крвног притиска за 10 mmHg редукује учесталост ретнопатије за 13% (Stratton и сар. 2000; UKPDS Group, 1998).

Дијабетесна нефропатија

Дијабетесна нефропатија се дефинише као повећана екскреција албумина урином у одсуству других бубрежних болести. Ради се о хроничној микроваскуларној компликацији са прогресивним током која представља водећи узрок настанка хроничне бубрежне инсуфицијенције. Дијабетесна нефропатија се јавља код 15-40% оболелих од DM тип 1 са максималном инциденцом јављања 15-20 година након постављања дијагнозе шећерне болести. Код пацијената са типом 2 шећерне болести преваленце нефропатије је 5-20% (Gross и сар. 2005). Међутим, студија спроведена у Јапану која је пратила оболеле од дијабетеса у временском периоду од 30 година, показала је да је учесталост нефропатије већа међу оболелима од типа 2 шећерне болести (44,4%), у односу на тип 1 (20,2%), (Yokoyama и сар. 2000). Од укупног броја нефропатија код оболелих од DM тип 1 20-50% прогредира до терминалне бубрежне инсуфицијенције (Raile и сар. 2007).

Најважнији фактори ризика који доприносе настанку нефропатије су: хипергликемија (лоша гликорегулација), хипертензија, генетска предиспозиција, дислипидемије, пушење, гојазност, дужина трајања дијабетеса (Reutens и Atkins, 2011).

Патохистолошки нефропатија се карактерише задебљањем базалне мембране гломерула и гломеруларне хиперфилтрације што доводи до експанзивног раста мезангијалног екстрацелуларног матрикса и екскреције албумина урином. Са прогресијом промена долази до прогресивне гломеруларне и тубуларне склерозе која води ка настанку хроничне бубрежне инсуфицијенције (Cade, 2008).

Стадијуми у развоју дијабетесне нефропатије су:

- Фаза гломерулске хиперфилтрације;
- Фаза нормоалбуминурије;
- Фаза инципијентне нефропатије;
- Фаза манифестне нефропатије;
- Фаза бубрежне инсуфицијенције.

Прва два стања обично се клинички не региструју. Рани стадијум дијабетесне нефропатије, у коме се најчешће открива, је инципијентна нефропатија. То је стадијум који се карактерише микроалбуминуријом. Микроалбуминурија се дефинише као субклиничко повећање уринарне екскреције албумина (од 30 до 300 mg/24h). Фаза

манифестне нефропатије је стање праћено перзистентном протеинуријом $> 0,5 \text{ g/24h}$ (Antić, 2009).

Превенција и терапија дијабетесне нефропатије почиње дијагностиковањем микроалбуминурије. Потребна је стриктна гликорегулација ($\text{HbA1c} < 7 \text{ mmol/L}$) уз постизање адекватних вредности крвног притиска ($< 130/80 \text{ mmHg}$ или $125/75 \text{ mmHg}$ ако је протеинурија $> 1\text{g/24h}$ и повећане вредности креатинина у серуму). Употреба инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ) и лечење дислипидемије су ефикасна стратегија за спречавање развоја микроалбуминурије и одлагање прогресивне нефропатије (Cade, 2008; Ruggenenti и сар. 2010).

Студијом DCCT је потврђено да интензивирана терапија (којом се постиже боља гликорегулација) редукује настанак микроалбуминурије за 39%, албуминурије за 54% и клиничку нефропатију за 60%. Дијабетесна нефропатија се врло ретко јавља као самостална компликација. Обично је удружена са ретинопатијом и другим макроваскуларним компликацијама, најчешће са кардиоваскуларним. При откривању микроалбуминурије потребно је утврдити да ли постоји неки од коморбидитета, првенствено ретинопатија и макроваскуларне компликације. Дијабетесна нефропатија значајно повећава ризик од смртности (Gross и сар. 2005).

Дијабетесна полинеуропатија

Дијабетесна полинеуропатија се дефинише као присуство симптома и знакова дисфункције периферних нерава код оболелих од шећерне болести, код којих су други узроци периферне дисфункције нерава искључени. Преваленција дијабетесне полинеуропатије у оболелих је од 20% до 50% (Ruggenenti и сар. 2010; The DCCT Research Group, 1998).

Најзначајнији фактори ризика за настанак дијабетесне полинеуропатије су лоша гликорегулација, (повишен HbA1c), старост, дуже трајање шећерне болести, пушење, дислипидемија, хипертензија, гојазност. Као независни фактори ризика наводе се повећан индекс телесне масе (ИТМ), постојање кардиоваскуларних компликација, микроалбуминурија и епизоде кето-ацидозе (Meerwaldt и сар. 2005).

У патогенези дијабетесне полинеуропатије налази се ендонеурална хипоксија проузрокована оштећењем ситних крвних судова. Услед дуготрајне хипоксије долази до задебљања базалне мембране аксона, губитка перицита, губитка микрофиламената (који чине цитоскелет) што узрокује прогресивно пропадање неурона. Главни узрок оштећења микроваскулатуре је хипергликемија која покреће читаву каскаду

оксидативних процеса који ремете сигналне процесе у ћелијама. Као последица настаје демиелинизација неурона (Cade, 2008).

Симптоми и знаци дијабетесне полинеуропатије се могу испољити у субклиничкој форми, без јасних симптома, и у клинички јасном облику. Одсуство симптома не значи да нема дисфункције периферних нерава. Најчешћи облици испољавања дијабетесне полинеуропатије су сензомоторна и аутономна полинеуропатија.

Дијабетесна периферна полинеуропатија се клинички манифестује преобладајуће на екстремитетима, у виду непријатних сензација, болова, осећаја печења и жарења, трњења, мравињања, боцкања, утрнулости, моторне дисфункције, укочености и грчева. Интензитет сметњи је највећи у мировању, нарочито ноћу. Присуство поменутих симптома значајно нарушава квалитет живота оболелих и често је узрок отежаног хода. Најчешћи облик периферне неуропатије је дистална симетрична полинеуропатија која се јавља на доњим екстремитетима и има је 40% оболелих од дијабетеса (Jones и сар. 2005). Постојање дијабетесне неуропатије је један од главних узрока настанка дијабетесног стопала (Boulton и сар. 2005; Boulton, 2011).

Интензивирана терапија и постизање вредности гликемије и HbA1c у оквирима нормалних вредности смањује учесталост јављања полинеуропатије за 60-69%. Смањење вредности HbA1c за 1% код оболелих од дијабетеса смањује ризик за настанак полинеуропатије за 38% (The DCCT Research Group, 1998).

Дијабетесна аутономна неуропатија узрокована је оштећењем нерава који инервишу унутрашње органе при чему долази до поремећаја у њиховом функционисању. Најчешће захваћени системи су: респираторни, кардиоваскуларни, генитоуринарни, гастроинтестинални.

Преваленција аутономне неуропатије међу оболелима од дијабетеса је од 1,6% до 90%. Најважнији фактори ризика за њен развој су старост, дужина трајања шећерне болести, хронично лоша гликорегулација, хипертензија, дислипидемија (Boulton и сар. 2005).

Симптоми и знаци аутономне неуропатије су одсуство знојења стопала и доње половине тела уз повећано знојење врата и главе, еректилна дисфункција, поремећај ејакулације, неурогена бешика, мучнина, осећај надимања после оброка, ноћне дијареје, непрепознате хипогликемије. Сматра се да је најчешће захваћен кардиоваскуларни систем. Последице могу бити од асимптоматског оштећења миокарда до изненадне смрти. Кардиоваскуларна аутономна неуропатија се још може испољити и у виду

неправилне срчане активности (аритмије), хипертензије, безболном миокардном исхемијом, инфарктом и кардиореспираторни арестом у току анестезије (Boulton и сар. 2005; Boulton, 2011).

1.6.2.2. Макроваскуларне компликације шећерне болести

Макроваскуларне компликације у шећерној болести резултат су убрзаног процеса атеросклерозе крвних судова срца, мозга и екстремитета. Атеросклероза у шећерној болести, нарочито у типу 2 DM, се карактерише прераним настанком и убрзаном прогресијом дифузних лезија, које захватају већи броја артерија са чешћом тромбозом и већим степеном опструкције лумена крвног суда (Dahl-Jørgensen и сар. 2005; Basta и сар. 2004).

Главни фактори који доприносе настанку макроваскуларних компликација су хипергликемија (лоша гликорегулација), дуже трајање шећерне болести, хипертензија, пушење, дислипидемије, гојазност, хиперинсулинемија, инсулинска резистенција, поремећај у агрегацији тромбоцита. Побројани фактори ризика имају синергистичко деловање на прогресиван ток атеросклерозе крвних судова (Saydah и сар. 2004; Fowler, 2008).

Фрамингхам студија је након двадесетогодишњег праћења оболелих од дијабетеса потврдила да је инциденција атеросклерозе 2-3 пута већа него у испитаника са истим бројем фактора ризика који не болују од шећерне болести. Уочена је повезаност инфламације, гојазности, инсулинске резистенције и атеросклерозе у типу 2 шећерне болести (DeFronzo, 2009; Kannel и сар. 1979).

Липопротеински поремећаји у дијабетесу карактеришу се продуженом постпрандијалном липемијом, повећаним стварањем триглицерида и VLDL честица у јетри, повећаним концентрацијама липопротеина мале густине (LDL) и липопротеина а (Lp a) уз смањење HDL холестерола. Дијабетесна дислипидемија присутна је код 2/3 оболелих од DM тип 2 и узрок је убрзане и дифузне атеросклерозе те се често назива и атерогена дислипидемија. Продужена постпрандијална липемија подразумева повећану концентрацију хиломикрона, VLDL честица (честице богате триглицеридима) у плазми којом су крвни судови изложени цео дан, с изузетком ноћи. Услед дуготрајне изложености липопротеинским честицама које испољавају директан токсичан ефекат на ендотел крвног суда, процесом ендцитозе липиди из крви продиру у субендотелни простор крвног суда и отпочињу процес атеросклерозе. Сем овог директног, постоји и

индиректни утицај дијабетесне хиперлипидемије на процесе тромбогенезе (смањена фибринолитичка активност, повећана синтеза PAI-1, повећана агрегабилност тромбоцита и повећана синтеза фактора коагулације) који имају улогу у тромбози атеросклеротичног плака (Krauss, 2004; Kreisberg, 1998).

Хипертензија је у дијабетес мелитусу чешћа и опаснија у односу на општу популацију. Повећан крвни притисак у дијабетесу доприноси развоју кардиоваскуларних компликација, шлога и нефропатије. Доказано је постојање позитивне корелације хипертензије и инсулинске резистенције (Reaven и сар. 1996). UKPDS студија је јасно потврдила постојање позитивне корелације између хипертензије и кардиоваскуларних болести (KVB). Ова корелација се нарочито односи на вредност систолног крвног притиска. Смањење вредности систолног крвног притиска за 10 mmHg смањује ризик од кардиоваскуларне смртности за 15% у току 10 година (Gross, 1998).

Проучавањем гојазности, инсулинске резистенције и дијабетеса типа 2 дошло се до закључка да су концентрације инфламаторних цитокина интерлеукина 6 (IL-6) и тумор некротизујућег фактора α (TNF- α) у овим стањима повећане, и да је веза између гојазности и типа 2 дијабетеса управо инфламаторни процес (Dandona и сар. 2004). Гојазност лоше утиче на инсулинску резистенцију, гликорегулацију, крвни притисак, дислипидемију, повећава могућност настанка компликација, првенствено кардиоваскуларних (Nguyen и сар. 2008) и смањује квалитет живота оболелих од шећерне болести (Wändell, 2005).

Кардиоваскуларне компликације шећерне болести

У основи патогенезе шећерне болести тип 2 лежи инсулинска резистенција. Удружено са инсулинском резистенцијом јављају се гојазност, хипергликемија, хипертензија, дислипидемија и микроалбуминурија који су добро познати фактори ризика за KVB. Наведени фактори ризика су често присутни при самом откривању шећерне болести тип 2. Неретко се шећерна и коронарна болест посматрају као две стране једне медаље тј. шећерна болест се сматра еквивалентом коронарне болести због заједничких фактора ризика. Шећерна болест је независни фактор ризика за настанак и прогресију кардиоваскуларних болести (García и сар. 1974).

Атеросклероза коронарних крвних судова у дијабетесу је убрзана, дифузна, захвата све веће крвне судове срца и јавља се у млађим годинама у односу на необолеле од шећерне болести (Goraya и сар. 2002).

Оболели од типа 2 шећерне болести имају 2-4 пута веће изгледе за настанак исхемијске болести срца или мозга, а уколико до њиховог развоја дође имају мање изгледе за преживљавање. Узрок смртог исхода међу оболелима од DM тип 2 у 65% случајева била је кардиоваскуларна болест (Grandy и Fox, 2008).

Резултати MRFIT студије (Multiple Risk Factors Interventional Trail) показали су да је ризик од смртог исхода услед KVB међу мушкарцима са дијабетесом три пута већи у односу на мушкарце без дијабетеса (Stamler и сар. 1993).

Оболели од шећерне болести имају лошију прогнозу кардиоваскуларног догађаја у односу на недијабетичне пацијенте. Један од могућих разлога је постојање дисфункције миокарда која је узрок срчане инсуфицијенције (дијабетесна кардиомиопатија) тако да су оболели од дијабетеса склони развоју конгестивне срчане инсуфицијенције (Grandy и Fox, 2008).

Исхемија се често клинички не испољава услед аутономне неуропатије, те се често назива „нема *angina pectoris*“. Акутни инфаркт миокарда код болесника оболелих од шећерне болести се чешће компликује развојем срчане инсуфицијенције, поремећајима ритма, кардиогеним шоком. Смртни исход услед инфаркта миокарда је чешћи код болесника оболелих од шећерне болести (Jacoby и Nesto, 1992).

Цереброваскуларни инсулт

Шећерна болест је независни, најзначајнији фактор ризика за настанак исхемијског možданог удара. Код оболелих од шећерне болести истовремено су присутни и други удружени фактори ризика за настанак исхемијског možданог удара. То су хипергликемија, инсулинска резистенција, хипертензија, атерогена дислипидемија, срчана инсуфицијенција, абнормалани срчани ритам (Cade, 2008).

У 37-42% случајева исхемијског možданог удара као фактор ризика наведен је само дијабетес или дијабетес у комбинацији са хипертензијом. Укупан ризик за настанак možданог удара код оболелих од дијабетеса је 2-4 пута већи у односу на необолеле (Kuller, 1995).

Инциденција исхемијског možданог удара међу оболелим од дијабетеса је 15-27% (Air и Kissela, 2007). Код оболелих од шећерне болести možдани удар се јавља знатно раније у односу на општу популацију (Booth и сар. 2006). Жене са DM тип 2 без кардиоваскуларних компликација имају 3 пута већи ризик за настанак фаталног možданог удара у поређењу са женама без шећерне и кардиоваскуларне болести (Ho и сар. 2003).

Уколико дође до настанка исхемијског možданог удара ризик од смртог исхода је већи међу оболелима од дијабетеса (Kissela и сар. 2005). Такође, они развијају озбиљније неуролошке дефиците и поремећаје, имају лошију дугорочну прогнозу и већу инциденцу рекурентног možданог удара у односу на необолеле од шећерне болести (Cade, 2008).

Периферна артеријска болест

Периферна артеријска болест је оклузивна болест крвних судова екстремитета и најчешћи разлог ампутација и настанка foot ulcer-а међу оболелима од дијабетеса. Најчешће захвата крвне судове доњих екстремитета и последица је убрзаног процеса атеросклерозе код оболелих од шећерне болести. Карактерише се постепеним смањењем протока крви кроз екстремитете (Beckman и сар. 2002).

Најзначајнији фактори ризика за настанак периферне артеријске болести су лоша гликорегулација, хипертензија, гојазност, дислипидемија, присуство кардиоваскуларних и бубрежних компликација, сензорна периферна неуропатија и ретинопатија, постојање шећерне болести у временском периоду дужем од 10 година. Лоша гликорегулација се издваја као засебан фактор ризика. Свако повећање вредности HbA1c за 1% удружено је са повећањем ризика за 28% од настанка периферне артеријске болести (Malý и Chovanec, 2010), док повећање вредности систолног крвног притиска за 10 mmHg повећава ризик за 25% (Adler и сар. 2002).

Више од 3,5 милиона људи са дијабетесом у Сједињеним Америчким Државама (SAD) имају периферну артеријску болест. Оболели од шећерне болести имају 15 пута већи ризик за настанак стања које ће довести до ампутације у односу на испитанике без дијабетеса (Cade, 2008). Ампутација екстремитета је пет пута чешћа међу болесницима оболелим од шећерне болести (Jude и сар. 2001).

Периферна артеријска болест се клинички манифестује болом у виду интермитентних клаудикација, слабости, утрнулости и грчева у мишићима ногу. Тегобе се нарочито изражене при ходу а настају због смањеног протока крви и мишићне хипоксије (Hirsch и сар. 2001). Анализом артериографских снимака дошло се до закључка да је 82% оболелих од дијабетеса имало најмање један оклудирани сегмент артерије. Најчешће оклудирани крвни судови били су: дубока феморална артерија, поплитеална артерија, предња и задња потколена артерија (arteriae tibialis anterior et posterior) и перонеална артерија (Jude и сар. 2001).

Дијабетесно стопало

Дијабетесно стопало је последица неуроисхемијских промена присутних у дијабетесу. Око 8% оболелих од шећерне болести у SAD има дијабетесно стопало, а 1,8% је имало ампутације (Margolis и сар. 2011). Овај проценат је нешто већи у Индији где се је у 14,3% оболелих од дијабетеса развило дијабетесно стопало (Shahi и сар. 2012). Око 2-3% оболелих од дијабетеса у SAD годишње развије дијабетесно стопало (Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee и сар. 2013).

Фактори ризика за настанак дијабетесног стопала су лоша гликорегулација, мушки пол, развијене кардиоваскуларне и микроваскуларне компликације, пушење, дислипидемија, гојазност, присуство дијабетеса преко 10 година, лоша едукација за негу стопала, ношење неадекватне обуће (Al-Rubeaan и сар. 2015). Наведени фактори ризика узрок су настанка неуропатских и исхемијских промена стопала, које чине етиолошке факторе настанка дијабетесног стопала. У зависности од присутности неуропатије и присутности или одсутности исхемије дијабетесно стопало можемо посматрати као неуропатско или неуроисхемично (Gershater и сар. 2009).

Неуропатија је присутна код половине оболелих од дијабетеса и оштећује све компоненте инервације сензорну, моторну и аутономну што доприноси развоју дијабетесног стопала. Губитак сензибилитета је у јакој корелацији са хроничном хипергликемијом. Веома битан узрок је и оштећење ситних крвних судова који васкуларизују ендонеуријум. Услед исхемије и хипоксије долази до оштећења нерава. У основи и овог патофизиолошког процеса лежи хронична хипергликемија (Elasu и Tom, 2009).

Дијабетесно стопало се клинички манифестује у виду улцерације, типичним деформитетом стопала, отоком, исхемичним променама, све до настанка некрозе и гангрене. Улцерација често представља улазно место за настанак инфекције која захвата ткиво стопала, а у неким случајевима и кости. Оваква деструкција ткива главни је узрок ампутација (Bakker и сар. 2012).

Највећи страх међу оболелима од дијабетеса код којих се развило дијабетесно стопало изазива ампутација. Дијабетесно стопало битно ремети начин живота, често је узрок инвалидности, смањује радну способност, утиче на социјални живот, лимитира физичко функционисање, утиче на емотивну сферу и смањује свеукупни квалитет живота (Ribb и сар. 2007).

1.7. Квалитет живота

Побољшање свеукупних услова живота довела су до продужења животног века људи. Иако продужен, питање је какав ће то живот бити јер „људи треба да живе а не само да преживе“ (Grujić, 1998). Тако је настао нов концепт у медицини, чија се сврха не огледа само у превенцији, дијагностиковању поремећаја и њиховој терапији, већ тежњи ка осмишљеном, испуњеном и квалитетном животу који је назван квалитет живота.

Група експерата Светске Здравствене Организације (SZO) је 1993. године дефинисала квалитет живота као перцепцију појединца о сопственом положају у животу у контексту културе и система вредности у којима живи као и према сопственим циљевима, очекивањима, стандардима и интересовањима. Ради се о веома широком, мултидимензионалном концепту кога чине: физичко здравље појединаца, психолошки статус, материјална независност, социјални односи и њихови односи према значајним карактеристикама спољашње средине (World Health Organization, 1997).

Централно место у испитивању квалитета живота припада субјективном доживљају и засновано је на индивидуалној перцепцији појединаца и зато га је тешко тачно дефинисати. Квалитет живота је мултидимензионалан и обухвата многобројне параметре који утичу на живот. Најзначајни међу њима су здравствено стање појединаца, животни стандард, услови становања, задовољство на послу, хармонични међуљудски односи у породици и ван ње. Мноштво чиниоца који су свакодневно присутни у животу сваког појединаца, а чија је оцена заснована на субјективној перцепцији отежава прецизно дефинисање квалитета живота.

Промотер појма квалитет живота, Елкинтон, дао је 1966. године прву дефиницију квалитета живота тврдећи да је квалитет живота хармонија унутар човека али и хармонија између човека и његовог света (Elkinton, 1966). У овој дефиницији потенцирају се не само благостање (хармонија) у самом човеку, већ и у односу индивидуе и њеног окружења, односно психо-социјални статус човека.

Многи аутори дефинисали су квалитет живота на основу перцепције појединаца важних аспекта њихових живота укључујући њихове циљеве и очекивања. Феранс је дефинисао квалитет живота као „осећај благостања појединаца који произилази из задовољства или незадовољства областима живота које су му важне“ (Ferrans, 1990).

Калман сматра да је квалитет живота међупростор између очекивања и постигнутих циљева појединца (Calman, 1984). Хорнквист сматра да је то „ниво до ког је особа способна да достигне сигурност, самовредновање, као и могућност да искористи своје интелектуалне и физичке способности ради постизања персоналних циљева“ (Hörnquist, 1990).

1.7.1. Квалитет живота повезан са здрављем

Торанс је у циљу прецизнијег дефинисања квалитета живота сматрао да се квалитет живота може поделити на свеукупни (општи, генерални) квалитет живота (Quality of Life - QL) и квалитет живота у вези са здрављем (Health related quality of life - HRQoL), (Torrance, 1987).

Након много покушаја да се дефинише здравље, SZO је 1952. године дефинисала здравље, до сада најпотпунијом дефиницијом, која гласи: „Здравље је стање потпуног физичког, менталног и социјалног благостања, а не само одсуство болести и поремећаја“.

Термин квалитет живота је много шири од појма здравља. Појединац процењује свој квалитет живота на основу властитог осећаја добробити и других реакција које настају као резултат здравственог стања појединца и многих других немедицинских животних околности. Немедицинске животне околности или карактеристике су битни чиниоци квалитета живота и као најзначајнији издвајају се породични односи, економска сигурност, социјалне и друштвене активности, духовност, креативност, наде, страхови, разочарења, жалост, радост и многи други. Управо ови немедицински фактори могу код неких људи да створе осећај да им је квалитет живота јако добар иако им здравствено стање није добро или супротно појединац може имати одлично здравствено стање а да има лошу субјективну процену квалитета живота (Feinstein, 1997). Здраве особе у психичком и физичком смислу неће бити срећне и задовољне само због тога и фактор здравља неће условити високу оцену квалитета живота, али ће губитак здравља довести до опадања квалитета живота. Што је здравље више нарушено то је и његов утицај на квалитет живота значајнији. Код здравих људи на квалитет живота углавном утичу фактори који се не тичу здравља, док људи са неким хроничним обољењем чије је здравствено стање нарушено здравствени фактори ће превладати, приликом процене квалитета живота, у односу на оне који директно не детерминишу здравље (Spilker и Revicki, 1996).

Општи, свеукупни квалитет живота у обзир узима читав спектар биолошких, психолошких, социјалних, породичних, економских, културних дешавања која се догађају свакодневно у животу сваког појединца и они нису директно везани за здравље. Здравствено релевантни квалитет живота је квалитет који се односи на онај део живота на који јасно утиче здравље са свим својим варијаблама. Дакле, укупни квалитет живота је свеобухватни концепт који уједињује све факторе које утичу на квалитет живота, док квалитет живота који се односи на здравље, обухвата само оне факторе који су део здравља појединца (Wilson и Cleary, 1995).

Много је дефиниција које одређују квалитет живота повезан са здрављем али јединствене, општеприхваћене дефиниције још увек нема. Armstrong и Cardwell (2004) наводе да је квалитет живота у вези са здрављем перцепција болесника о утицају болести и одговарајућег лечења на његову физичку и радну способност као и социјалну комуникацију, психичко и телесно здравље. Такође позната је и дефиниција која наглашава да се квалитет живота повезан са здрављем базира на основу процене физичког, психичког и социјалног благостања насталу под утицајем људских искуства, веровања, очекивања и перципирања (Мујовић, 2013).

Квалитет живота повезан са здрављем је такође мултидимензионалан и његове основне димензије су:

- Физичко стање, којим се подразумева процена телесних функција, генералног физичког благостања, симптома болести, штетне и споредне ефекте терапијских процедура и начин на који их доживљава пацијент;
- Функционално стање, обухвата уобичајне свакодневне активности попут кретања, бриге о себи, обављање кућних послова, обављање послова ван куће (на радном месту);
- Психичко стање, подразумева позитивна или негативна емотивна стања, психичку стабилност;
- Социјално стање укључује односе унутар породице и шире, друштвени живот, рекреацију (Cella, 1992).

Лекарима је најбитнији ток и исход болести, док је самом оболелом најбитније како се осећа и како сама болест утиче на његово благостање. С обзиром да се последњих година инсистира на холистичком приступу у медицини, односно да се човек посматра у целини, дошло је до интеграције медицинског концепта здравља са

социјалномедицинским концептом који је базиран на психосоцијалним и економским компонентама (Younossi и Guyatt, 1998).

Оболелог од хроничне болести не треба посматрати као носиоца болести. Такође, акценат се не може стављати на болест јер је немогуће издвојити болест као патолошки процес на неком органу и/или систему и посматрати га самостално, већ је потребно посматрати болест кроз лични, психички и социјални контекст оболелог. Због тога је неопходно радити процену квалитета живота оболелих јер је лечење потребно усмерити не само на болест већ и на пацијента као личност (Nikolić, 2014).

1.7.2. Значај процене квалитета живота повезаног са здрављем код оболелих од шећерне болести

Квалитет живота повезан са здрављем потребно је оцењивати јер даје свеобухватну слику о стању болесника. На тај начин добијамо информације о физичком, психичком и социјалном аспекту живота из перспективе самог болесника и о утицају болести на ове сфере живота (World Health Organization, 1997).

Оболели од шећерне болести суочавају се са бројним захтевима своје болести који могу бити оптерећујући. Они морају да доносе велики број одлука у току једног дана (планирање оброка са адекватним енергетским и нутритивним уносом, редовно узимање оброка, планирање адекватне физичке активности и њихово усклађивање са професионалним и социјалним активностима, редовно узимање терапије, редовна самоконтрола гликемије, постизање адекватне гликорегулације, превенција хипогликемијских епизода, итд) и тако из дана у дан са циљем да метаболичке абнормалности држе под контролом и да своје метаболичко стање приближе метаболичком стању здравих људи (Rubin и Peyrot, 1999).

Мерење квалитета живота оболелих од шећерне болести важно је за усмеравање даљих терапијских стратегија и дефинисање утицаја многобројних предиктора на квалитет живота оболелих.

Утицајем на променљиве предикторе квалитета живота у оболелих од шећерне болести, корекцијом хипергликемије, гојазности, хипертензије, престанком пушења, пружањем психосоцијалне подршке, едукацијом, развијањем доброг односа лекар-пацијент квалитет живота оболелих може бити знатно побољшан.

Истраживања су показала да је адекватна психо-социјална подршка породице и друштва важан предиктор квалитета живота. Подршка породице у прихватању

дијагнозе, заједничко ангажовање око планирања и припреме obroka и физичке активности могу бити од велике користи приликом постизања адекватне гликорегулације. Подршка колега, разумевање за одсуствовање са посла, пауза за оброк или ињектирање инсулина такође битно утичу на квалитет живота. Психосоцијална подршка веома битно утиче на постизање боље гликорегулације, смањује појаву депресије и превенирање компликација у оболелих од шећерне болести (Rose и сар. 2002).

Однос лекар-пацијент је од кључног значаја у прихватању дијагнозе, бољој самоконтроли и постизању адекватне гликорегулације. Такође, добар однос лекар-пацијент смањује забринутост и депресију и утиче на промену понашања оболелих. Често, у клиничкој пракси при прегледу лекари само тумаче лабораторијске анализе тј. метаболичке параметре контроле шећерне болести и друге објективне показатеље здравственог стања оболелог а при том не обраћају довољно пажње на психичку, физичку и социјалну компоненту живота оболелог (Grey и сар. 2000).

У оцени квалитета живота од великог значаја је лични став оболелог од шећерне болести. Квалитет живота оболелог битно утиче на бригу о себи, постизању адекватне гликорегулације, превенцији компликација, а свака од ових варијабли утиче једна на другу и на свеукупни квалитет живота. Према томе, квалитет живота треба процењивати јер се тиме стиче увид у мотивисаност оболелог да контролише своју болест и спречава настанак компликација које су најбитнији предиктори смањења квалитета живота (Ноеу и сар. 2001).

1.8. Квалитет живота оболелих од шећерне болести

Шећерна болест праћена је вишеструким, свакодневним захтевима што код оболелог ствара бројна оптерећења. Квалитет живота у оболелих од шећерне болести је под утицајем многих чиниоца из свакодневног и професионалног окружења који делују на поједине животне сфере.

Предиктори са утицајем на квалитет живота оболелих од дијабетеса сврставају се у три категорије:

- Предиктори специфични за болест (тип, трајање шећерне болести, гликемијска контрола, присуство компликација);

- Предиктори понашања у вези са дијабетесом (самомерење шећера у крви, придржавање терапијских савета, социјална подршка);
- Демографски предиктори (старост, пол, образовање, брачни статус).

Оболели од шећерне болести имају нижи квалитет живота у односу на општу популацију, у односу на болеснике са недијагностикованим дијабетес мелитусом и нарушеном толеранцијом глукозе (Wändell и сар. 1997). Литературни подаци указују да оболели имају нижи квалитет живота на свим субскалама изузев когнитивног функционисања (Bourdel-Marchasson и сар. 1997). Депресија је присутнија међу болесницима оболелим од шећерне болести у односу на општу популацију (Rubin и Peyrot, 1999).

Истраживања квалитета живота у оба типа болести нису показала значајне разлике, чак су резултати на већини субскала SF-36 упитника били идентични (Stewart и сар. 1994). Испитаници са типом 1 болести су наводили да их присуство шећерне болести значајно омета у пословним активностима, док су оболели са типом 2 болести сматрали да их шећерна болест омета у њиховим социјалним активностима (Rubin и Peyrot, 1999). При процени утицаја типа шећерне болести на квалитет живота треба размотрити и терапијски третман (употреба инсулина и број инсулинских доза), старост, гојазност, који су битни придружени фактори. Инсулинска терапија негативно утиче на квалитет живота. Старост и гојазност су, такође негативни предиктор квалитета живота.

Поред ових фактора на квалитет живота болесника оболелих од шећерне болести доказан је и значајан утицај других чиниоца. Ту се пре свега сврставају лоша гликорегулација која негативно утиче на квалитет живота (Jacobson и сар. 2013; Jacobson, 2004), хипогликемијске епизоде које представљају не само негативни фактор који утиче на квалитет живота већ и на успешност терапије код болесника са дијабетес мелитусом тип 2 (Workgroup on Hypoglycemia ADA, 2005). Тип терапије који се користи у лечењу дијабетес мелитуса има значајну улогу у одређивању квалитета живота. Показало се да агресивнији терапијски приступи скопчани са учесталим епизодама хипогликемије имају негативан утицај на квалитет живота (Jacobson и сар. 2013). Компликације шећерне болести су предиктори квалитета живота у оболелих са најјачим утицајем. У оболелих од шећерне болести код којих није дошло до развоја компликација забележен је значајно већи квалитет живота у односу на оболеле са развијеним компликацијама. Пацијенти са истовремено развијеним микроваскуларним

и макроваскуларним компликацијама имали су најнижи квалитет живота (Redekop и сар. 2002).

1.8.1. Чиниоци који утичу на квалитет живота код болесника са шећерном болешћу

Прегледом доступне литературе о утицају гликорегулације на квалитет живота проналазе се различити подаци. Већина студија потврдила је да лоша гликорегулација негативно утиче на квалитет живота (Redekop и сар. 2002), међутим, у неколико студија се тврди да гликорегулација нема значајан утицај на квалитет живота оболелих од шећерне болести (Sundaram и сар. 2007).

Хипогликемија има негативан утицај на квалитет живота оболелих. Епизоде хипогликемије варирају од асимптоматске до крајње непријатне. Хипогликемија може изазивати велики страх код оболелих. Страх изазван хипогликемијом може отежавати постизање адекватне гликорегулације, стварати осећај напетости и анксиозности, ограничавати личне слободе, смањује продуктивност (Workgroup on Hypoglycemia ADA, 2005). Страх од хипогликемије код оболелих често узрокује смањење дозе инсулина или неузимања оралних хипогликемика што резултира лошом гликорегулацијом и повећаним ризиком од компликација (Fidler и сар. 2011). Истраживање Sheu и сарадника (2012) у оболелих од DM тип 2 потврдило је да страх од могуће хипогликемије утиче негативно на квалитет живота. Уједно показано је да болесници са честим хипогликемијским епизодама своје здравље оцењују лошије у односу на пацијенте без хипогликемије (Wikblad и сар. 1996).

И бројни социо-демографски фактори играју улогу у квалитету живота. Ту пре свега спада старост која се повезује са већим бројем компликација и коморбидитета. Живот у браку и већи новчани приходи имају протективан утицај на квалитет живота оболелих, док гојазност и низак степен образовања смањују квалитет живота и имају негативан утицај на гликорегулацију (Rubin и Peyrot, 1999; Wändell и сар. 1997).

2. ЦИЉ

Основни циљ истраживања је утврђивање утицаја акутних и хроничних компликација на квалитет живота испитаника оболелих од шећерне болести.

Основни циљ истраживања дефинисан је кроз:

- Одређивање независних предиктивних вредности за квалитет живота сваке акутне компликације и издвајање најзначајније;
- Одређивање предиктивних вредности акутних компликација у мултиваријантном моделу и издвајање оне са највишим предиктивним потенцијалом;
- Одређивање независних предиктивних вредности сваке хроничне компликације и издвајање најзначајније;
- Одређивање предиктивних вредности хроничних компликација у мултиваријантном моделу и дефинисање оне са највишим предиктивним потенцијалом.

Секундарни циљеви су:

- Утврдити врсте и учесталости акутних компликација код испитаника оболелих од шећерне болести;
- Утврдити врсте и учесталост хроничних компликација код испитаника оболелих од шећерне болести;
- Довођење у везу терапијског режима испитаника са квалитетом живота (хигијенско-дијететски режим, орални антидијабетици, инсулинска терапија и комбинована терапија).

3. МЕТОД РАДА

Истраживање, као клиничко-епидемиолошка студија пресека спроведено је међу 285 испитаника оболелих од шећерне болести у одсеку за дијабетес интернистичке службе одељења ендокринологије Опште болнице Лесковац. Етички одбор Опште болнице у Лесковцу дао је сагласност за спровођење истраживања.

Временски период спровођења студије био је од јуна до новембра 2015. године. Избор испитаника извршен је методом случајног узорка уколико су укључујући критеријуми били испуњени при чему нису регистровани критеријуми за искључење из истраживања.

Укључујући критеријуми за учешће у истраживању били су:

- Испитаници оболели од шећерне болести тип 1 и тип 2 са познатим трајањем дужине болести, у трајању дужем од једне године;
- Испитаници оба пола старији од 18 година;
- Испитаници са и без компликација шећерне болести.

Искључујући критеријуми били су:

- Испитаници млађи од 18 година;
- Испитаници са новооткривеном шећерном болешћу тип 1;
- Испитаници који имају друга хронична обољења (реуматолошка, онколошка, плућна обољења, гинеколошка, уролошка обољења, психичка обољења и др.) која нису настала као последица шећерне болести.

Пре укључивања у истраживање сви испитаници су детаљно упознати са планом и циљевима истраживања после чега су добровољно потписали информисани пристанак и дали писану сагласност за учешће у студији.

Након прегледа ендокринолога, испитаници су анонимно попуњавали оригинални упитник који се састојао из неколико делова. Први део садржао је питања о социо-демографским подацима испитаника: старост, пол, брачни статус (у браку, разведен/а, неожењен/неудата, удовац/удовица), место становања (град/село), занимање

(запошљен, незапошљен, пољопривредник, пензионер, инвалид). Сва питања имала су понуђене одговоре на које се одговарало заокруживањем редног броја испред тачног навода.

Други део упитника чинила су питања у вези шећерне болести и садржао је питања о типу болести (тип 1 или тип 2), дужини трајања болести, терапијском режиму (хигијенско дијететски режим, орална антидијабетесна терапија, инсулинска терапија, комбинована терапија), врсти инсулина (хумани/аналог), броју инсулинских доза. Испитаници су одговарали заокруживањем понуђених одговора.

Трећи део упитника садржао је питања о акутним и хроничним компликацијама шећерне болести. Подаци о хипогликемијским епизодама (симптоми, учесталост, потврда хипогликемије самомерењем глукозе у крви, страх од немогућности да помогну сами себи у случају хипогликемије) добијани су заокруживањем понуђених одговора.

Подаци о акутним компликацијама (дијабетесна кетоацидоза, хиперосмоларно некетогено стање и акутне хипогликемије) у току протеклих годину дана добијани су анамнестички и из медицинске документације испитаника.

Хипогликемија је дефинисана на основу препоруке ADA што подразумева присуство хипогликемијских симптома (дрхтавица, вртоглавица, презнојавање, глад, главобоља, омаглица) уз потврду ниских вредности шећера у крви у време јављања симптома. Прикупљани су подаци о потврђеној, непотврђеној и асимптоматској хипогликемији. Потврђена хипогликемија је дефинисана као присуство најмање једног симптома ниског шећера у крви уз потврђену гликемију $< 3,9 \text{ mmol/L}$. Непотврђена хипогликемија подразумевала је присуство хипогликемијских симптома (бар једног) без мерења шећера у крви. Асимптоматска хипогликемија је дефинисана као гликемија нижа од $3,9 \text{ mmol/L}$ без присуства хипогликемијских симптома (Workgroup on Hypoglycemia ADA, 2005).

Анамнестички подаци о постојању хроничних компликација (инфаркт миокарда, мождани удар, промене на кожи стопала) и субјективним сметњама насталим као последица тих компликација (болови у грудима при напору/у миру, болови у мишићима при ходу, ослабљен вид, бол, грч, утрнулост, пецкање ногу) добијани су заокруживањем понуђених одговора „да“ или „не“.

Четврти део упитника садржао је питања оригиналних SF-36, EQ-5D-3L и EQ VAS упитника за мерење квалитета живота. Ови упитници су коришћени код свих испитиваних болесника.

SF-36 упитник је дизајниран и валидован 1992. године. Један је од најчешће примењиваних упитника за опште мерење квалитета живота. Користи се за мерење квалитета живота испитаника оболелих од многих болести: срчаних, бубрежних, дијабетеса, депресије, болести коштано-зглобног система и многих других.

Чини га 36 питања, од којих је 35 питања груписано у осам најважнијих здравствених димензија: физичко функционисање, улога физичког здравља, телесна бол, општи осећај здравља, виталност, социјално функционисање, емоционално здравље и ментално здравље. Једно питање се односи на тренутну процену општег здравственог стања у поређењу са здравственим стањем од пре годину дана.

Свака од ових група обухвата два до десет питања и уз свако питање понуђене одговоре који се стандардно обрађују. Одговори на свако питање се одређеним алгоритмом изражава се у процентима од најнижег (0%) који представља најгоре могуће стање до максималног збира (100%) који представља стање најбољег здравља.

Добија се оцена за сваку димензију здравља понаособ, мада се веома често упитник конвертује у две сумарне скале: физичку (Physical component scale - PCS) и менталну (Mental component scale - MCS). Физичка компонента здравља обухвата физичко функционисање, улогу физичког здравља у ограничењу, бол и опште здравље. Ментална компонента здравља обухвата виталност, социјално функционисање, емотивно и ментално здравље.

SF-36 упитником добијени су подаци о квалитету живота у појединим сегментима и свеукупном квалитету живота испитаника.

Првобитни EQ-5D-3L упитник је дизајниран од стране европске групе за процену квалитета живота 1987. године, а ревидиран 1993. године. Упитник EQ-5D-3L је генерички упитник који испитује пет најважнијих димензија здравља које утичу на квалитет живота: покретљивост, брига о себи, уобичајне дневне активности, бол/нелагодност и брига/потиштеност. Свака од наведених пет димензија има три понуђена одговора: без проблема, с умереним проблемима и с крајње израженим проблемима. Вредност просечне оцене инверзно је повезана са квалитетом живота. Мања просечна оцена указује на виши квалитет живота повезан са здрављем док већа просечна оцена указује на нижи квалитет живота у вези са здрављем.

Визуелна аналогна скала (EQ VAS) је генерички упитник за субјективну процену општег здравственог стања. Скала је ограничена нулом (0), што одговара најгорој процени здравственог стања и бројем 100, што одговара најбољем могућем

здравстеном стању. Већи резултат на EQ VAS одговара већем квалитету живота док мањи скор показује мањи квалитет живота који је у вези са здрављем.

Обавезан клинички преглед се састојао из одређивања антропометријских параметра (телесне висине - TV, телесне масе - TM, обима струка - OS, обима кука - OK), израчунавања индекса телесне масе по препорукама SZO и мерења артеријске тензије.

Телесна висина и тежина су мерене дигиталном вагом са стадиометром са прецизношћу од 0,5 cm и 0,5 kg, ујутру, пре доручка, са минимумом одеће.

Одређивање индекса телесне масе (ITM) вршено је рачунским путем према препорукама SZO из 2000. године, на основу формуле $ITM = TM / TV^2$ и изражавано у kg/m^2 . На основу вредности ITM испитаници су били разврстани у следеће категорије: Нормална телесна маса 20-24,9 kg/m^2 , предгојазност 25-29,9 kg/m^2 , гојазност 30-34,5 kg/m^2 , изразита гојазност 35-39,4 kg/m^2 , екстремна гојазност $> 40 kg/m^2$ (World Health Organization, 2000).

Обим струка је мерен у нивоу најмање циркумференције између последњег ребра и гребена илијачне кости, у стојећем ставу, после мирног експиријума. Изражаван је у јединицама од 0,5 cm, док је обим кука мерен у нивоу највеће циркумференције кукова и такође изражаван у сантиметрима. Вредности обима струка мањим од 96 cm за мушкарце и мањим од 80 cm за жене сматране су нормалним вредностима. Абдоминални тип гојазности одређиван је на основу мерења OS а процењиван на основу IDF критеријума за етички специфичну гојазност (International Diabetes Federation, 2006).

Мерење артеријске тензије вршено је у седећем положају, након краћег одмора, у току рутинског клиничког прегледа. Мерење тензије вршено је на надлактици леве руке коришћењем живиног манометра при чему је узимана средња вредност из три узастопна мерења. Критеријуми за дијагнозу хипертензије биле су вредности систолног крвног притиска (sTA) $> 140 mmHg$ и/или дијастолног крвног притиска (dTA) $> 90 mmHg$, или коришћење антихипертензивне терапије. За процену тежине артеријске хипертензије коришћени су критеријуми „2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension“. Градација артеријске хипертензије према овим препорукама је (Pickering и сар. 2005):

- Хипертензија првог степена: sTA 140-159 и dTA 90-99 mmHg;
- Хипертензија другог степена: sTA 160-179 и dTA 100-109 mmHg;
- Хипертензија трећег степена: sTA >180 и dTA $>110 mmHg$.

Подаци о хроничним компликацијама шећерне болести добијани су из медицинске документације испитаника. Дијагноза сваке појединачне компликације постављена је на основу анамнезе, клиничког прегледа одговарајућег специјалисте уз коришћење специфичних метода намењених за детекцију компликација шећерне болести. Подаци о постојању компликација прикупљани су из медицинског картона или извештаја одговарајућег специјалисте.

Дијагнозу дијабетесне ретинопатије постављао је офталмолог прегледом очног дна. Дијагнозу полинеуропатије постављао је неуролог микрофиламент методом и Neuronad тестом. Поновљена микроалбуминурија преко 30 mg/дан била је критеријум за дијагнозу дијабетесне нефропатије.

Дијагнозу исхемијске болести срца постављао је кардиолог на основу присутних исхемијских промена на електрокардиографу (ЕКГ) и позитивном тесту оптерећења. На основу колор доплер прегледа крвних судова доњих екстремитета и прегледа васкуларног хирурга постављана је дијагноза периферне васкуларне болести. Дијагноза можданог удара постављана је на основу анамнезе, прегледа неуролога и компјутеризована томографија (СТ) или магнетна резонанца (MR) ендокранијума.

Лабораторијски резултати крви (гликемија, HbA1c, уреа, креатинин, укупни холестерол, HDL холестерол, LDL холестерол, триглицериди) и урина (присуство протеина) не старији од три месеца забележени су из медицинске документације испитаника. Целокупна лабораторијска обрада вршена је у лабораторији Опште болнице у Лесковцу на апарату Olympus Bescman Coulter Inc. AU 640, AU 480. Референтне вредности испитиваних лабораторијских параметара кретале су се у следећим границама:

Гликемија 4,1-5,9 mmol/L;

HbA1c % 4,0-6,0;

Уреа 2,5-8,3 mmol/L;

Креатинин 45-84 μ mol/L;

Холестерол 3,6-5,2 mmol/L;

LDL холестерол < 3,4 mmol/L;

HDL холестерол > 1,03 mmol/L;

Триглицериди 0,4-1,7 mmol/L.

Присуство протеина у урину одређивано је квантитативном методом, при чему је гранична вредност за позитиван резултат износила > 30mg/24h.

Статистичка анализа

Унос, табеларно и графичко приказивање података обављено је коришћењем MS Office Excel програма. Резултати статистичке анализе приказани су табеларно и графички. Статистички прорачуни су вршени програмом SPSS верзија 20.

Добијени резултати су приказани табеларно и графички уз текстуални коментар.

Од основних дескриптивних статистичких параметара коришћене су стандардне статистичке методе за квалитативну и квантитативну процену добијених резултата: апсолутни бројеви, релативни бројеви (%), аритметичка средина ($\bar{X}$), стандардна девијација (SD). Нормалност дистрибуције индивидуалних вредности испитивана је Коломогоров Смирнов тестом. Утврђивање међузависности између испитивних обележја вршено је Пирсоновом корелационом анализом. Ради утврђивања предиктивних вредности у односу на SF-36 скорове, EQ-5D-3L индекс и VAS скор коришћена је униваријантна и накнадно мултиваријантна вишеструка регресиона анализа.

Статистичка хипотеза тестирана је на нивоу сигнификантности за ризик од $\alpha = 0,05$, тј. разлика међу узорцима сматра се значајном ако је $p < 0,05$.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Испитаници

Табела 1. Социо-демографске карактеристике испитаника

Карактеристика	Одговор	n (%)
Пол	мушкарци	112 (39,2)
	жене	173 (60,5)
Старост	$\bar{X} \pm SD$	63,92 $\pm$ 1,07
Становање	град	134 (47,2)
	село	150 (52,8)
Школска спрема	четири разреда основне школе	73 (26,1)
	основна школа	61 (21,8)
	средња школа	110 (39,3)
	виша школа	22 (7,9)
	висока школа	14 (5,0)
Занимање	запослен	26 (9,1)
	незапослен	64 (22,5)
	пољопривредник	19 (6,7)
	пензионер	174 (61,1)
	инвалид	2 (0,7)
Брачно стање	неожењен/неудата	13 (4,6)
	ожењен/удата	208 (73,0)
	разведен/разведена	7 (2,5)
	удовац/удовица	57 (20,0)
Материјални статус	лоше	89 (31,2)
	средње	161 (56,5)
	добро	31 (10,9)
	веома добро	4 (1,4)

У табели 1 приказани су социо-демографски подаци испитиване групе. Истраживање је обухватило 285 испитаника просечне старости 63,92 $\pm$ 1,07 година, од којих је било 112 (39,2%) мушкараца и 173 (60,5%) жена. Нешто већи број испитаника живи на селу, њих 150 (52,8%), док 134 (47,2%) испитаника живи у граду. Највећи проценат испитаника, 110 (39,3%) је завршио средњу школу, 73 (26,1%) четири разреда

основне школе, 61 (21,8%) основну школу, 22 (7,9%) има вишу и 14 (5,0%) високу стручну спрему. Посматрајући занимање, највећи број наших испитаника су били пензионери, њих 174 (61,1%), незапослених је било 64 (22,5%), запослених 26 (9,1%), 19 (6,7%) пољопривредника и 2 (0,7%) инвалида. Скоро четири трећине, односно 208 (73,0%) испитаника је ожењено/удато, једна петина, тј. 57 њих (20,0%) су удовци, 13 (4,6%) испитаника је неожењено/неудато и 7 (2,5%) испитаника је разведено. Највећи број испитаника, њих 161 (56,5%), оценио је свој материјални статус као средњи, потом 89 (31,2%) као лош, 31 (10,9%) испитаник је доброг, а 4 (1,4%) испитаника веома доброг материјалног статуса.

Табела 2. Гликорегулација, контрола гликемије и хипогликемија

Питање	Одговор	$\bar{X} \pm SD; n (\%)$
Колико дуго знате да болујете од шећерне болести (године)		10,60 $\pm$ 8,29
Да ли неко у породици болује од шећерне болести	да	131 (45,8)
	не	154 (53,8)
Регулација гликемије	дијета и физичка активност	4 (1,4)
	орални антидијабетици	131 (46,1)
	инсулин	50 (17,6)
	инсулин и таблете	99 (34,9)
Врста инсулина	хумани	74 (48,4)
	инсулински аналог	79 (51,6)
Дневне дозе инсулина	1	23 (15,0)
	2	69 (45,1)
	3	12 (7,8)
	>3	49 (32,0)
Да ли сте у последњих годину дана имали неке симптоме ниског шећера	да	207 (72,9)
	не	77 (27,1)
Колико често се симптоми јављају у последњих годину дана	1-2 пута	33 (16,5)
	3-5 пута	21 (10,5)
	више од 5 пута	28 (14,0)
	више од 1 пут месечно	69 (34,5)
	више од 1 пут недељно	41 (20,5)
	сваки дан	8 (4,0)
Да ли су симптоми хипогликемије потврђени	да	150 (68,8)
	не	68 (31,2)
Имате ли страх од могућности да вам падне ниво шећера у крви и да нећете моћи сами себи да помогнете	да	82 (29,8)
	не	193 (70,2)
Како контролишете ниво шећера у крви	код лекара	97 (34,0)
	самомерењем	7 (2,5)
	код лекара и самомерењем	181 (63,5)
Колико често контролишете ниво шећера	више пута дневно	20 (7,0)
	сваки дан	27 (9,5)
	сваки други дан	48 (16,9)
	једном недељно	80 (28,2)
	једном месечно	83 (29,2)
	једном у 2-3 месеца	26 (9,2)

Испитаници у нашем истраживању просечно болују од шећерне болести $10,60 \pm 8,29$ година. Код 131 (45,8%) испитаника је у породици дијагностикована шећерна болест. Највећи број болесника, њих 131 (46,1%) користи оралне антидијабетике, 99 (34,9%) испитаника комбинује оралне антидијабетике и инсулин, 50 (17,6%) испитаника је само на инсулину, а само 4 (1,4%) испитаника ниво шећера у крви регулише дијетом и физичком активношћу. Од испитаника који имају инсулинску терапију, 74 (48,4%) њих користи хумани инсулин, а 79 (51,6%) испитаника инсулинске аналоге. Највећи број болесника, 69 (45,1%), апликују две дозе инсулина дневно, потом више од 3 дневне дозе њих 49 (32,0%), једну дозу 23 (15,0%) и три дозе 12 (7,8%) испитаника.

У протеклих годину дана 207 (72,9%) болесника је имало неке од симптома ниског шећера. Дистрибуција јављања симптома је следећа: код 33 (16,5%) испитаника симптоми се јављају 1-2 пута годишње, код 21 (10,5%) 3-5 пута годишње, код 28 (14,0%) више од 5 пута годишње, код 69 (34,5%) више од једанпут месечно, код 41 (20,5%) више од једанпут недељно и код 8 (4,0%) испитаника свакодневно.

Нешто мање од трећине испитаника, њих 82 (29,8%) страхује од могућности да им падне ниво шећера у крви а да они неће моћи сами себи да помогну.

Највећи број испитаника шећер контролише код лекара и самоконтролом, њих 181 (63,5%), 97(34,0%) само код лекара, док само 7(2,5%) самоконтролом.

Наши испитаници најчешће шећер контролишу једном месечно и то њих 83 (29,2%), као и једном недељно њих 80 (28,2%), сваки други дан њих 48 (16,9%), сваки дан 27 (9,5%), више пута дневно 20 (7,0%) и једном у 2-3 месеца 26 (9,2%) испитаника.

Табела 3. Присуство компликација и субјективних тегоба шећерне болести

Питање	Одговор	n (%)
Колико пута сте у протеклих годину дана били на болничком лечењу	0	183 (64,4)
	1	72 (25,4)
	2	16 (5,6)
	3	6 (2,1)
	4	3 (1,1)
	5	3 (1,1)
	7	1 (0,4)
Да ли сте прележали инфаркт срца	да	46 (16,1)
	не	238 (83,2)
Да ли имате болове у грудима при напору	да	119 (41,6)
	не	166 (58,4)
Да ли имате болове у грудима у миру	да	83 (29,3)
	не	202 (70,7)
Да ли сте имали мождани удар	да	28 (13,2)
	не	257 (86,8)
Да ли имате промене на кожи стопала (рана, чир)	да	37 (13,2)
	не	248 (86,8)
Да ли имате болове у мишићима ногу при ходу који престају у миру	да	197 (69,2)
	не	88 (30,8)
Да ли имате осећај хладних ногу	да	168 (60,0)
	не	117 (40,0)
Да ли слабије видите	да	205 (71,7)
	не	80 (28,3)
Да ли имате неке од симптома у ногама (бол, грч, утрнулост...)	да	245 (86,0)
	не	40 (28,0)

Од укупног броја испитаника, нешто више од једне трећине је било хоспитализовано у протеклих годину дана: 72 (25,4%) једанпут, 16 (5,6%) два пута, 6 (2,1%) три пута, по троје (2,1%) четири и пет пута и један (0,4%) болесник чак 7 пута (табела 3).

Инафаркт миокарда је имало 46 (16,1%) испитаника. Њих 119 (41,6%) наводи да има болове у грудима при напору, док њих 83 (29,3%) има болове у грудима и у миру.

Мождани удар је имало 28 (13,2%) испитаника.

Промене на кожи стопала у виду рана и чирева има 37 (13,2%) особа, док осећај хладних ногу има њих 168 (60,0%).

Чак 245 (86,0%) испитаника тврди да има неке од симптома у ногама (бол, грч, утрнулост...). Болове у ногама при ходу који престају у мировању навело је да има више од две трећине испитаника, њих 197 (69,2%).

Слабији вид је присутан код нешто мање од три четвртине испитаника - 205 (71,7%).

Табела 4. Лабораторијске анализе

Лабораторијски параметар	$\bar{X} \pm SD; n (\%)$
Глукоза	9,44 $\pm$ 4,27
HbA _{1c}	8,32 $\pm$ 1,61
Уреа	7,53 $\pm$ 4,30
Креатинин	91,69 $\pm$ 63,76
CCr	87,03 $\pm$ 39,38
Холестерол	5,47 $\pm$ 1,36
LDL	3,23 $\pm$ 1,05
HDL	1,12 $\pm$ 0,29
Триглицериди	2,36 $\pm$ 1,76
Микроалбуминурија	
да	105 (36,7)
не	180 (62,9)

У табели 4 приказане су вредности лабораторијских параметара испитиване популације. Просечне вредности глукозе износе 9,44 $\pm$ 4,27 mmol/L, HbA_{1c} 8,32 $\pm$ 1,61%, урее 7,53 $\pm$ 4,30, креатинина 91,69 $\pm$ 63,76, холестерола 5,47 $\pm$ 1,36, LDL 3,23 $\pm$ 1,05, HDL 1,12 $\pm$ 0,29, триглицерида 2,36 $\pm$ 1,76. Микроалбуминурија је регистрована код 105 (36,7%) испитаника.

Табела 5. Антропометријски параметри и крвни притисак испитаника

Параметар	$\bar{X} \pm SD; n (\%)$
TV (m)	1,64 $\pm$ 0,09
TM (kg)	79,97 $\pm$ 16,59
OS (cm)	103,32 $\pm$ 14,44
ITM (kg/m ²)	29,80 $\pm$ 5,74
ITM	
1 класа < 20	7 (2,5)
2 класа 20-24,9	54 (18,9)
3 класа 25-29,9	102 (35,8)
4 класа 30-35	79 (27,7)
5 класа > 35	43 (15,1)
Систолни притисак (mmHg)	138,97 $\pm$ 15,77
Дијастолни притисак (mmHg)	84,49 $\pm$ 9,20
Третирани притисак	
нормалан	38 (14,1)
повишен, лечен	228 (84,8)
повишен, нелечен	3 (1,1)

У табели 5 приказане су антропометријске мере испитиване групе: TV, TM, OS. Просечне вредности ITM износе $29,80 \pm 5,74 \text{ kg/m}^2$. Највећи број испитаника има ITM између $25-29,9 \text{ kg/m}^2$, 79 (27,7%) испитаника од $30-35 \text{ kg/m}^2$, 43 (15,1%) преко 35 kg/m^2 , 7 (2,5%) испод 20 kg/m^2 , док је њих 54 (18,9%) нормално ухрањено, тј. има вредности ITM од $20-24,9 \text{ kg/m}^2$.

Највећи број болесника има повишен крвни притисак који лечи 228 (84,8%), троје њих (1,1%) има регистрован повишен крвни притисак који не лечи, док 38 (14,1%) испитаника имају нормалне вредности крвног притиска. Просечне вредности систолног притиска износе $138,97 \pm 15,77 \text{ mmHg}$, а дијастолног $84,49 \pm 9,20 \text{ mmHg}$.

Табела 6. Макроваскуларне компликације

Тип	Компликација		n (%)
Кардиоваскуларне компликације	Ангина пекторис	да	57 (20,0)
		не	228 (80,0)
	Инфаркт миокарда	да	42 (14,7)
		не	243 (85,3)
	Срчана инсуфицијенција	да	35 (12,3)
		не	250 (87,7)
Цереброваскуларне компликације	TIA	да	3 (1,3)
		не	282 (98,7)
	CVI	да	14 (4,9)
		не	272 (95,1)
	CVI са резидуама	да	12 (4,2)
		не	273 (95,8)
Периферне васкуларне компликације	Оклузије	да	37 (12,9)
		не	248 (87,1)
	Foot ulcer	да	9 (3,2)
		не	276 (96,8)
	Ампутације	да	12 (4,2)
		не	273 (95,7)

Макроваскуларне компликације дијабетесне болести су приказане у табели 6. Што се тиче кардиоваскуларних компликација, ангина пекторис је присутна код 57 (20,0%) испитаника, инфаркт миокарда код 42 (14,7%), а срчана инсуфицијенција код 91 (31,9%) испитаника. Дистрибуција цереброваскуларних компликације је следећа: транзиторни исхемијски атак (TIA) је био присутан код 3 (1,3%) испитаника, цереброваскуларни инсулт (CVI) код 14 (4,9%), а CVI са резидуама код 12 (4,2%) испитаника. Од периферних васкуларних компликација највећу учесталост су имале оклузије, присутне код 37 (12,9%) испитаника, потом ампутације код 12 (4,2%) испитаника и улкус стопала регистрован код 9 (3,2%) испитаника.

Табела 7. Микроваскуларне компликације

Тип	Компликација		n (%)
Неуролошке компликације	Дијабетесна полинеуропатија	да	211 (74,0)
		не	74 (26,0)
Нефролошке компликације	Дијабетесна нефропатија	да	40 (14,0)
		не	245 (86,0)
	Дијализа	да	3 (1,4)
		не	282 (98,6)
	Трансплантација	да	0 (0,0)
		не	286 (100,0)
Офталмолошке компликације	Дијабетесна ретинопатија	да	181 (63,5)
		не	104 (36,5)
	Слепило на једно око	да	3 (1,4)
		не	284 (98,6)
	Слепило на оба ока	да	1 (0,6)
		не	284 (99,4)

Од микроваскуларних заступљене су неуролошке, нефролошке и офталмолошке компликације (табела 7). Дијабетесна полинеуропатија је присутна код 211 (74,0%) болесника. Што се тиче нефролошких компликација, дијабетесна нефропатија је регистрована код 40 (14,0%) болесника, 3 (1,4%) болесника су на хроничном програму хемодијализе док ниједан од њих није трансплантиран.

Дијабетесна ретинопатија је дијагностикована код 181 (63,5%) болесника. Слепило на једном оку је присутно код 3 (1,4%), а на оба ока код једног (0,6%) болесника.

4.2. SF-36 упитник

Табела 8. Просечне вредности SF-36 скорова

SF-36 скорови	$\bar{X} \pm SD$
Физичко функционисање	64,78 $\pm$ 27,78
Физичка улога	33,33 $\pm$ 40,06
Ментално здравље	35,32 $\pm$ 45,78
Виталност	46,26 $\pm$ 20,03
Емоционално благостање	57,56 $\pm$ 23,00
Социјално функционисање	70,22 $\pm$ 29,21
Телесна бол	61,73 $\pm$ 28,35
Опште здравље	42,16 $\pm$ 21,78
Физички композитни скор	50,49 $\pm$ 24,52
Ментални композитни скор	52,34 $\pm$ 24,28

У табели 8 дате су просечне вредности SF-36 скорова свих испитаника. Најниже просечне вредности имају физичка улога која износи 33,33 $\pm$ 40,06 и ментално здравље 35,32 $\pm$ 45,78. Највишу просечну вредност има социјално функционисање 70,22 $\pm$ 29,21, иза ког следи физичко функционисање 64,78 $\pm$ 27,78, телесна бол 61,73 $\pm$ 28,35, емоционално благостање 57,56 $\pm$ 23,00, виталност 46,26 $\pm$ 20,03 и опште здравље 46,26 $\pm$ 20,03. Оба композитна сора имају сличне вредности: физички композитни скор 50,49 $\pm$ 24,52 и ментални композитни скор 52,34 $\pm$ 24,28.

Табела 9. EQ-5D-3L упитник

Питање	Одговор	n (%)
Покретљивост	Немам проблема са кретањем	128 (45,0)
	Имам неких проблема са кретањем	145 (51,1)
	Везан сам за постељу	11 (3,9)
Брига о себи	Немам проблема са бригом о себи	205 (72,4)
	Имам неких проблема при прању и облачењу	62 (21,9)
	Нисам у стању да се сам оперем илим обучем	16 (5,7)
Уобичајене активности	Немам проблема са уобичајеним активностима	116 (41,1)
	Имам неких проблема са уобичајеним активностима	121 (42,9)
	Нисам у стању да обављам своје уобичајене активности	45 (16,0)
Бол/нелагодност	Не осећам бол или нелагодност	76 (26,8)
	Осећам умерен бол или нелагодност	196 (69,0)
	Осећам крајњи бол или нелагодност	12 (4,2)
Брига/потештеност	Нисам брижан(а) или потештен(а)	84 (29,6)
	Умерено сам брижан(а) или потештен(а)	149 (52,5)
	Крајње сам брижан(а) или потештен(а)	51 (18,0)

Резултати EQ-5D-3L упитника су приказани у табели 9. На постављено питање о покретљивости највећи број 145 (51,1%) болесника је навео да има неке проблеме са кретањем, 128 (45,1%) нема проблема са кретањем док је 11 (3,9%) болесника везано за постељу.

На питање како воде бригу о себи, већина болесника наводи да нема проблема са бригом о себи 205 (72,4%), 62 (21,9%) имају неких проблема при прању и облачењу, а 16 (5,7%) болесника нису у стању да се сами оперу или обуку.

На питање о свакодневним уобичајеним активностима већина, тј. 121 (42,9%) болесник је навео да има неких проблема у обављању истих, 116 (41,1%) нема таквих проблема, а 45 (16,0%) болесника нису у стању да обављају своје уобичајене активности.

Већина болесника 196 (69,0%) осећа бол и нелагодност, 76 (26,8%) не осећа бол или нелагодност, а 12 (4,2%) њих осећа крајњу бол или нелагодност.

На питање о забринутости и потештени 149 (52,5%) болесника наводи да су умерено брижни или потештени, 84 (29,6%) болесника нису брижни или потештени, а 51 (18,0%) болесник је крајње брижан и потештен.

4.2.1. Физичко функционисање

Табела 10. Униваријантна вишеструка регресиона анализа социо-демографских карактеристика испитаника у односу на физичко функционисање

Карактеристика	Beta	95% CI	P
Пол	-0,024	-8,034 - 5,274	0,683
Старост	-0,457	-1,447 - -0,910	<0,001*
Становање	-0,107	-12,404 - 0,547	0,073
Школска спрема			
четири разреда ош	-0,237	-22,236 - 7,745	<0,001*
основна школа	-0,016	-9,014 - 6,852	0,778
средња школа	0,198	4,671 - -17,819	0,001*
виша школа	0,060	-5,976 - 18,322	0,318
висока школа	0,009	-16,177 - 13,875	0,881
Занимање			
запослен	0,227	10,854 - 32,809	<0,001*
незапослен	0,179	4,223 - 19,52	0,002*
пољопривредник	-0,030	- 9,662 - 16,346	0,613
пензионер	-0,292	-22,964 - -10,233	<0,001*
инвалид	-0,060	-58,722 - 18,981	0,313
Брачно стање			
неожењен/неудата	0,038	-10,472 - 20,613	0,521
ожењен/удата	0,029	-5,477 - 9,133	0,623
разведен/разведена	0,095	-3,799 - 37,943	0,108
удовац/удовица	-0,089	-14,270 - 1,892	0,133
Материјални статус			
лоше	-0,066	-10,910 - 3,066	0,270
средње	0,045	-4,049 - 9,029	0,454
добро	0,024	-8,258 - 12,582	0,683
веома добро	0,006	-29,082 - 26,092	0,915

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Социо-демографске карактеристике испитаника (пол, старост, школска спрема, занимање, брачно стање и материјални статус) анализирани су у односу на скор физичког функционисања униваријантном вишеструком регресионом анализом (табела 10).

Утврђено је да старији испитаници процењују своје физичко функционисање значајно нижим вредностима скорa ($\beta = -0,457$; $p < 0,001$).

У односу на школску спрему утврђено је да особе са завршена четири разреда основне школе представљају значајан независан предиктор за ниже вредности скорa физичког функционисања ($\beta = -0,237$; $p < 0,001$), за разлику од испитаника са завршеном средњом школом који процењују физичко функционисање значајно вишим вредностима ($\beta = 0,198$; $p = 0,001$).

Запослени ($\beta = 0,227$; $p < 0,001$) и незапослени ($\beta = 0,179$; $p = 0,002$) испитаници процењују своје физичко функционисање значајно вишим вредностима скорa, за разлику од пензионера ($\beta = -0,292$; $p < 0,001$) који показују значајно ниже вредности скорa.

Брачно стање и материјални статус се нису издвојили као статистички значајне независне варијабле у процени скорa физичког функционисања.

Табела 11. Униваријантна вишеструка регресиона анализа макроваскуларних компликација у односу на физичко функционисање

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,265	-26,184 - -10,537	<0,001*
Инфаркт миокарда	0,061	-4,376 - 13,938	0,305
Срчана инсуфицијенција	0,129	1,090 - 20,701	0,030*
TIA	-0,067	-50,028 - 13,425	0,257
CVI	-0,065	-23,386 - 6,581	0,271
CVI са резидуама	-0,030	-20,268 - 12,036	0,616
Оклузије	-0,124	-19,831 - -0,670	0,036*
Foot ulcer	0,074	-6,802 - 30,212	0,214
Ампутације	-0,064	-25,026 - 7,225	0,278

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Униваријантном вишеструком анализом се желео утврдити утицај појединих макроваскуларних компликација дијабетесне болести на вредности скорa физичког функционисања. Као статистички значајни независни фактори издвојили су се присуство ангине пекторис ($\beta = -0,265$; $p < 0,001$), срчане инсуфицијенције ($\beta = 0,129$; $p = 0,030$) и оклузија ($\beta = -0,124$; $p = 0,036$). Остале макроваскуларне компликације нису показале предиктивну вредност.

Табела 12. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа макроваскуларних компликација у односу на физичко функционисање

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,248	-25,048 - -9,403	<0,001
Срчана инсуфицијенција	0,099	-1,194 - 17,910	0,086
Оклузије	-0,090	-16,744 - -1,934	0,120

Мултиваријантна регресиона анализа

У мултиваријантни вишеструки модел убачене су варијабле које су показале статистичку значајност као појединачни фактори: ангина пекторис, срчана инсуфицијенција и оклузије (табела 12).

Цео модел је био статистички значајан ($\chi^2=9,228$, $p<0,001$). Модел у целини објашњава 29,9% варијансе скорa физичког функционисања (кориговано $r^2=0,090$, $F=9,228$, $p=0,002$). Само се ангина пекторис издвојила као статистички значајна у испитиваном моделу ($\beta=-0,248$, $p<0,001$).

Табела 13. Униваријантна вишеструка регресиона анализа микроваскуларних компликација у односу на физичко функционисање

Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна полинеуропатија	-0,023	-8,828 - 5,927	0,704
Дијабетесна нефропатија	-0,166	-22,475 - -4,049	0,005*
Дијализа	0,055	-46,684 - 16,818	0,355
Дијабетесна ретинопатија	-0,166	-12,228 - -2,933	0,005*
Слепило на једно око	-0,018	-36,677 - 27,025	0,776
Слепило на оба ока	-0,074	-89,727 - 19,931	0,211

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Микроваскуларне компликације дијабетесне болести су испитиване униваријантном вишеструком регресионом анализом као предиктивне варијабле у односу на вредности скорa физичког функционисања.

Као статистички значајни независни фактори издвојили су се дијабетесна нефропатија ($\beta=-0,166$; $p=0,005$) и дијабетесна ретинопатија ($\beta=-0,166$; $p=0,005$). Остале микроваскуларне компликације нису показале предиктивну вредност.

Табела 14. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа микроваскуларних компликација у односу на физичко функционисање

Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна нефропатија	-0,161	-21,943 - -3,721	0,006
Дијабетесна ретинопатија	-0,161	-15,844 - -2,696	0,006

Мултиваријантна регресиона анализа

Мултиваријантним вишеструким моделом испитиване су варијабле које су показале статистичку значајност као појединачни фактори: дијабетесна нефропатија и дијабетесна ретинопатија (табела 14).

Цео модел је био статистички значајан ($\chi^2=7,961$, $p<0,001$). Модел у целини објашњава 23,1% варијансе скорa физичког функционисања (кориговано $r^2=0,047$, $F=7,961$, $p<0,001$). Обе варијабле су дале подједнак статистички сигнификантан допринос моделу: дијабетесна нефропатија ($\beta=-0,161$; $p=0,006$) и дијабетесна ретинопатија ($\beta=-0,161$; $p=0,006$).

4.2.2. Физичка улога

Табела 15. Униваријантна вишеструка регресиона анализа социо-демографских карактеристика испитаника у односу на физичку улогу

Карактеристика	Beta	95% CI	P
Пол	0,067	-4,082 - 15,087	0,259
Старост	-0,297	-1,521 - -0,691	<0,001*
Становање	-0,188	-24,238 - -5,851	0,001*
Школска спрема			
четири разреда ош	-0,186	-27,659 - 6,446	0,002*
основна школа	-0,078	-19,080 - 3,799	0,190
средња школа	0,105	-0,997 - 18,231	0,079
виша школа	0,175	8,830 - 43,514	0,003
висока школа	0,079	-8,439 - 34,943	0,230
Занимање			
запослен	0,208	13,025 - 44,816	<0,001*
незапослен	0,040	- 7,343 - 15,067	0,498
пољопривредник	0,006	-17,819 - 19,699	0,922
пензионер	-0,148	-21,664 - -2,684	0,012*
инвалид	-0,070	-89,489 - 22,351	0,238
Брачно стање			
неожењен/неудата	0,039	-15,023 - 29,799	0,517
ожењен/удата	0,018	-8,905 - 12,168	0,761
разведен/разведена	0,052	-16,766 - 43,616	0,382
удовац/удовица	-0,060	-17,708 - 5,647	0,310
Материјални статус			
лоше	-0,121	-20,506 - -0,461	0,040*
средње	0,046	-5,741 - 13,117	0,442
добро	0,096	-2,593 - 27,326	0,105
веома добро	0,031	-29,195 - 50,325	0,601

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Социо-демографске карактеристике испитаника (пол, старост, школска спрема, занимање, брачно стање и материјални статус) су анализирани униваријантним вишеструком регресионом анализом у односу на физичку улогу (табела 15).

Утврђено је да старији испитаници процењују своје физичко функционисање значајно нижим вредностима ($\beta = -0,297$; $p < 0,001$).

Испитаници који живе на селу процењују значајно нижим вредностима своје физичко функционисање ($\beta=-0,188$; $p=0,001$). У односу на школску спрему утврђено је да особе које су завршиле само четири разреда основне школе представљају значајан независан предиктор нижих вредности скорa физичке улоге ($\beta=-0,186$; $p=0,002$). Запослени ($\beta=0,208$; $p<0,001$) испитаници процењују своју физичку улогу значајно вишим вредностима скорa, за разлику од пензионера ($\beta=-0,148$; $p=0,012$) који показују значајно лошије вредности скорa. Испитаници лошег материјалног статуса оцењују своју физичку улогу значајно нижим вредностима ($\beta=-0,121$; $p=0,040$) у односу на остале испитанике. Брачно стање се није издвојило као статистички значајан предиктор процене скорa физичке улоге.

Табела 16. Униваријантна вишеструка регресиона анализа

макроваскуларних компликација у односу на физичку улогу

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,214	-32,810 - -9,954	<0,001*
Инфаркт миокарда	0,924	-10,553 - 15,865	0,693
Срчана инсуфицијенција	0,156	4,917 - 33,083	0,008*
TIA	-0,043	-62,653 - 28,965	0,470
CVI	-0,098	-39,701 - 3,394	0,098
CVI са резидуама	-0,044	-31,978 - 14,579	0,463
Оклузије	-0,054	-20,373 - 7,431	0,360
Foot ulcer	0,050	-15,252 - 38,198	0,399
Ампутације	-0,011	-25,474 - 21,124	0,854

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Макроваскуларне компликације су анализиране униваријантном вишеструком регресијом у предвиђању вредности скорa физичке улоге. Као статистички значајни независни фактори издвојили су се ангина пекторис ($\beta=-0,214$; $p<0,001$) и срчана инсуфицијенција ($\beta=0,156$; $p=0,030$). Остале макроваскуларне компликације нису исказале предиктивну вредност.

Табела 17. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа

макроваскуларних компликација у односу на физичку улогу

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,203	-31,889 - 8,894	0,001
Срчана инсуфицијенција	0,140	3,166 - 30,875	0,016

Мултиваријантна регресиона анализа

У мултиваријантни вишеструки модел ушле су варијабле које су показале статистички значајну предиктивну вредност према скору физичке улоге: ангина пекторис и срчана инсуфицијенција (табела 17). Цео модел је био статистички значајан ($\chi^2=9,821$, $p<0,001$). Модел у целини објашњава 25,5% варијансе скорa физичке улоге (кориговано $r^2=0,058$, $F=9,821$, $p<0,001$). Обе варијабле су и у моделу показале статистички сигнификантну предиктивну вредност: ангина пекторис ($\text{beta}=-0,203$; $p=0,001$) и срчана инсуфицијенција ($\text{beta}=0,140$; $p=0,016$).

Табела 18. Униваријантна вишеструка регресиона анализа

микроваскуларних компликација у односу на физичку улогу

Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна полинеуропатија	-0,052	-15,374 - 5,943	0,385
Дијабетесна нефропатија	-0,103	-25,275 - 1,525	0,082
Дијализа	-0,043	-62,653 - 28,965	0,470
Дијабетесна ретинопатија	-0,216	-27,40 - -8,42	$<0,001^*$
Слепило на једно око	-0,065	-71,167 - 20,396	0,276
Слепило на оба ока	-0,050	-112,653 - 45,516	0,401

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Микроваскуларне компликације су испитиване униваријантном вишеструком регресионом анализом као предиктивне варијабле у односу на вредности скорa физичке улоге. Као статистички сигнификантан независни фактор издвојила се једино дијабетесна ретинопатија ($\text{beta}=-0,216$; $p<0,001$). Остале компликације нису показале предиктивну вредност.

4.2.3. Ментално здравље

Табела 19. Униваријантна вишеструка регресиона анализа социо-демографских карактеристика испитаника у односу на ментално здравље

Карактеристика	Beta	95% CI	P
Пол	-0,053	-15,905 - 5,994	0,374
Старост	-0,279	-1,665 - -0,708	<0,001*
Становање	-0,154	-24,700 - -3,486	0,009*
Школска спрема			
четири разреда ош	-0,199	-32,949 - -8,725	0,001*
основна школа	-0,030	-16,488 - 9,790	0,616
средња школа	0,097	-1,895 - 20,220	0,104
виша школа	0,118	0,154 - 40,204	0,048*
висока школа	0,094	-4,987 - 44,586	0,117
Занимање			
запослен	0,173	9,106 - 45,770	0,003*
незапослен	0,075	-4,623 - 20,988	0,210
пољопривредник	-0,042	-29,233 - 13,694	0,477
пензионер	-0,133	-23,375 - -1,592	0,025*
инвалид	-0,065	-99,630 - 28,488	0,275
Брачно стање			
неожењен/неудата	0,076	-8,885 - 42,265	0,200
ожењен/удата	0,021	-9,934 - 14,196	0,728
разведен/разведена	0,043	-21,982 - 47,196	0,474
удовац/удовица	-0,079	-22,419 - 4,290	0,183
Материјални статус			
лоше	-0,134	-24,720 - -1,780	0,024*
средње	0,033	-7,759 - 13,847	0,580
добро	0,124	1,202 - 35,358	0,036*
веома добро	0,060	-68,812 - 22,130	0,313

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитивана је предиктивна улога социо-демографских карактеристика (пол, старост, школска спрема, занимање, брачно стање и материјални статус) испитиване популације у односу на ментално здравље (табела 19).

Утврђено је да старији испитаници представљају предикторе нижих вредности скорa менталне функције ($\beta = -0,279$; $p < 0,001$) исто као и испитаници са села ($\beta = -0,154$; $p = 0,009$).

У односу на школску спрему уочава се да особе које су завршиле само четири разреда основне школе представљају значајан независан предиктор за ниже вредности скорa менталног здравља ($\beta = -0,199$; $p = 0,001$), док особе са завршеном вишом школом јесу независни предиктор за више вредности овог скорa ($\beta = 0,188$; $p = 0,048$).

Запослени испитаници ($\beta = 0,173$; $p = 0,003$) су предиктори бољих вредности скорa менталног здравља, за разлику од пензионера ($\beta = -0,133$; $p = 0,025$) који су предиктори значајно лошијих резултата менталног скорa.

Брачно стање се није показало као статистички значајан предиктор у процени менталног здравља.

Испитаници лошег материјалног статуса представљају предикторе нижих вредности скорa за ментално здравље ($\beta = -0,121$; $p = 0,040$), док испитаници доброг материјалног статуса представљају предикторе виших вредности овог скорa ($\beta = 0,124$; $p = 0,036$).

Табела 20. Униваријантна вишеструка регресиона анализа

макроваскуларних компликација у односу на ментално здравље

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,117	-26,754 - -0,146	0,048*
Инфаркт миокарда	0,031	-11,085 - 19,167	0,599
Срчана инсуфицијенција	0,217	14,368 - 46,242	<0,001*
TIA	-0,043	-62,653 - 28,965	0,127
CVI	-0,091	-31,382 - 3,922	0,098
CVI са резидуама	-0,022	-31,652 - 21,701	0,714
Оклузије	-0,024	-19,259 - 12,618	0,682
Foot ulcer	0,124	-15,959 - 62,775	0,037*
Ампутације	0,042	-17,136 - 36,183	0,483

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

На ментално здравље су униваријантном вишеструком регресијом анализирани појединачни независни утицаји макроваскуларних компликација (табела 20). Ангина пекторис ($\beta = -0,117$; $p = 0,048$), срчана инсуфицијенција ($\beta = 0,217$; $p < 0,001$) и foot

ulcer ($\beta=-0,124$; $p=0,037$) су се издвојили као значајни предиктори за вредности скорa менталног здравља.

Табела 21. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа

макро васкуларних компликација у односу ментално здравље

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,099	27,461 - 39,932	0,088
Срчана инсуфицијенција	0,192	10,359 - 43,116	0,001
Foot ulcer	0,074	-11,28 - 50,044	0,215

Мултиваријантна регресиона анализа

У мултиваријантни вишеструки модел ушле су варијабле које су показале статистички значајну предиктивну вредност према скору менталног здравља: ангина пекторис, срчана инсуфицијенција и foot ulcer (табела 21). Цео модел је био високо статистички значајан ($\chi^2=6,235$, $p<0,001$). Модел у целини објашњава 25,0% варијансе скорa менталног здравља (кориговано $r^2=0,062$, $F=6,235$, $p<0,001$). У моделу је једино срчана инсуфицијенција показала статистички сигнификантну предиктивну вредност за ментално здравље ($\beta=0,192$; $p=0,001$).

Табела 22. Униваријантна вишеструка регресиона анализа

микро васкуларних компликација у односу на ментално здравље

Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна полинеуропатија	-0,009	-13,520 - 11,257	0,877
Дијабетесна нефропатија	-0,069	-24,489 - 6,292	0,256
Дијализа	-0,080	-88,038 - 16,643	0,181
Дијабетесна ретинопатија	-0,259	-35,37 - -13,87	<0,001*
Слепило на једно око	-0,005	-54,681 - 50,411	0,936
Слепило на оба ока	-0,046	-126,16 - 55,02	0,440

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Испитујући предиктивне вредности микро васкуларних компликација на вредности скорa менталног здравља, једина компликација који се издвојила као значајан предиктор лошијих вредности скорa је дијабетесна ретинопатија ($\beta=-0,259$; $p<0,001$).

4.2.4. Виталност

Табела 23. Униваријантна вишеструка регресиона анализа социо-демографских карактеристика испитаника у односу на виталност

Карактеристика	Beta	95% CI	P
Пол	-0,089	-8,410 - 1,154	0,136
Старост	-0,289	-0,731 - -0,313	<0,001*
Становање	-0,109	-9,026 - 0,312	0,067
Школска спрема			
четири разреда ош	-0,228	-15,606 - -5,130	<0,001*
основна школа	-0,046	-7,957 - 3,473	0,441
средња школа	0,133	0,652 - 10,220	0,026*
виша школа	0,120	0,170 - 17,598	0,046*
висока школа	0,101	-1,548 - 20,013	0,093
Занимање			
запослен	0,163	3,287 - 19,327	0,006*
незапослен	0,088	-1,373 - 9,802	0,139
пољопривредник	-0,017	-10,735 - 8,028	0,777
пензионер	-0,153	-11,012 - 1,525	0,010*
инвалид	-0,058	-41,851 - 14,131	0,331
Брачно стање			
неожењен/неудата	0,079	-3,640 - 18,725	0,185
ожењен/удата	0,068	-2,193 - 8,324	0,252
разведен/разведена	0,035	-10,548 - 19,675	0,553
удовац/удовица	-0,130	-12,315 - 0,712	0,028*
Материјални статус			
лоше	-0,147	-11,326 - -1,334	0,013*
средње	0,009	-4,341 - 5,101	0,874
добро	0,184	4,404 - 19,183	0,002*
веома добро	0,052	-11,008 - 28,730	0,381

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитивана је предиктивна улога социо-демографских карактеристика (пол, старост, школска спрема, занимање, брачно стање и материјални статус) испитиване популације у односу на скор виталности (табела 23).

Утврђено је да старији испитаници представљају предикторе нижих вредности скорa виталности ($\beta = -0,289$; $p < 0,001$).

У односу на школску спрему, уочава се да особе које су завршиле само четири разреда основне школе представљају значајан независан предиктор за ниже вредности скорa виталности ($\beta=-0,228$; $p<0,001$), док особе са завршеном средњом ($\beta=0,133$; $p=0,026$) као и вишом школом представљају независне предикторе за више вредности овог скорa ($\beta=0,120$; $p=0,046$).

Запослени испитаници ($\beta=0,163$; $p=0,006$) су предиктори бољих вредности скорa менталног здравље, за разлику од пензионера ($\beta=-0,153$; $p=0,010$) који су предиктори значајно лошијих резултата скорa виталности.

Удовци/удовице су се показали као статистички сигнификантан предиктор за ниже вредности скорa виталности ($\beta=-0,130$; $p=0,028$).

Испитаници лошег материјалног статуса представљају предикторе нижих вредности скорa за виталност ($\beta=-0,147$; $p=0,013$), док испитаници доброг материјалног статуса представљају предикторе виших вредности овог скорa ($\beta=0,184$; $p=0,002$).

Табела 24. Униваријантна вишеструка регресиона анализа

макроваскуларних компликација у односу на виталност

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,223	-16,859 - -5,451	<0,001*
Инфаркт миокарда	0,076	-2,304 - 10,868	0,202
Срчана инсуфицијенција	0,155	2,427 - 16,516	0,009*
TIA	0,011	-20,840 - 25,024	0,858
CVI	-0,006	-11,406 - 10,252	0,917
CVI са резидуама	-0,018	-13,406 - 9,899	0,767
Оклузије	-0,017	-7,948 - 5,977	0,781
Foot ulcer	0,094	-2,528 - 24,067	0,114
Ампутације	0,003	-11,378 - 11,930	0,963

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Од макроваскуларних компликација које су испитиване путем униваријантне вишеструке регресионе анализе, ангина пекторис ($\beta=-0,223$; $p<0,001$) и срчана инсуфицијенција ($\beta=0,155$; $p=0,009$) су показале предиктивну улогу у односу на скор виталности.

Табела 25. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа
макроваскуларних компликација у односу на виталност

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,212	-16,275 - -4,925	<0,001
Срчана инсуфицијенција	0,138	1,520 - 15,325	0,017

Мултиваријантна регресиона анализа

У мултиваријантни вишеструки модел ушле су варијабле које су показале статистички значајну предиктивну вредност према скору виталности: ангина пекторис и срчана инсуфицијенција (табела 25). Цео модел је био високо статистички значајан ($\chi^2=10,417$, $p<0,001$). Модел у целини објашњава 26,2% варијансе скорa виталности (кориговано $r^2=0,062$, $F=10,417$, $p<0,001$). У моделу су обе варијабле биле статистички сигнификантне при чему је ангина пекторис имала већи бета коефицијент ($\beta=-0,212$; $p<0,001$) у односу на срчану инсуфицијенцију ($\beta=0,138$; $p=0,017$).

Табела 26. Униваријантна вишеструка регресиона анализа
микровакуларних компликација у односу на виталност

Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна полинеуропатија	-0,003	-5,457 - 5,219	0,965
Дијабетесна нефропатија	-0,112	-13,157 - 0,234	0,058
Дијализа	-0,127	-47,606 - -2,110	0,032*
Дијабетесна ретинопатија	-0,137	-10,523 - -0,892	0,020*
Слепило на једно око	-0,010	-20,932 - 24,935	0,864
Слепило на оба ока	-0,064	-60,962 - 18,044	0,286

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Путем вишеструке регресионе анализе желело се утврдити које микровакуларне компликације дијабетеса представљају предикторе за скор виталности (табела 26). Утврђено је да испитаници који су на хроничном програму дијализе ($\beta=0,127$; $p=0,032$) као и особе са дијабетесном ретинопатијом ($\beta=-0,137$; $p=0,020$) представљају независне предикторе лошијих вредности скорa виталности.

Табела 27. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа
микроваскуларних компликација у односу на виталност

Компликација	Beta	95% CI	P
Дијализа	-0,136	-49,299 - -4,122	0,021*
Дијабетесна ретинопатија	-0,146	-10,862 - -1,285	0,013*

Мултиваријантна регресиона анализа

У мултиваријантни вишеструки модел ушле су две варијабле које су показале статистички значајну предиктивну вредност према скору виталности: дијализа и дијабетесна ретинопатија (табела 27). Цео модел је био високо статистички значајан ($\chi^2=5,472$, $p=0,05$). Модел у целини објашњава 19,3% варијансе скорa виталности (кориговано $r^2=0,031$, $F=5,472$, $p=0,05$). У моделу су обе варијабле биле статистички сигнификантне при чему је дијабетесна ретинопатија имала већи бета коефицијент ($\text{beta}=-0,146$; $p=0,013$) у односу на дијализу ($\text{beta}=-0,136$; $p=0,013$).

4.2.5. Емоционално благостање

Табела 28. Униваријантна вишеструка регресиона анализа социо-демографских карактеристика испитаника у односу на емоционално благостање

Карактеристика	Beta	95% CI	P
Пол	-0,079	-9,209 - 1,779	0,184
Старост	-0,191	-0,654 - -0,163	0,001*
Становање	-0,094	-9,667 - 1,060	0,115
Школска спрема			
четири разреда ош	-0,139	-13,390 - 1,159	0,020*
основна школа	-0,077	-10,828 - 2,269	0,199
средња школа	0,075	-2,011 - 9,060	0,211
виша школа	0,129	1,021 - 21,005	0,031*
висока школа	0,099	-1,997 - 22,762	0,100
Занимање			
запослен	0,138	1,731 - 20,218	0,020*
незапослен	0,051	-3,613 - 9,802	0,389
пољопривредник	-0,001	-10,870 - 10,674	0,986
пензионер	-0,120	-11,112 - 0,171	0,043*
инвалид	-0,028	-39,785 - 24,558	0,642
Брачно стање			
неожењен/неудата	0,035	-9,029 - 16,712	0,557
ожењен/удата	0,088	-1,463 - 10,592	0,137
разведен/разведена	0,084	-4,843 - 29,754	0,158
удовац/удовица	-0,149	-15,178 - 1,982	0,012*
Материјални статус			
лоше	-0,188	-15,028 - -3,639	0,001*
средње	0,043	-3,444 - 7,386	0,474
добро	0,186	5,256 - 22,215	0,002*
веома добро	0,070	-9,160 - 36,413	0,240

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Социо-демографске карактеристике (пол, старост, школска спрема, занимање, брачно стање и материјални статус) испитиване су униваријантном вишеструком регресионом анализом као предиктивни фактори у односу на скор емоционалног благостања (табела 28).

Утврђено је да старији испитаници представљају предикторе нижих вредности скор емоционалног благостања ($\beta = -0,191$; $p < 0,001$).

У односу на школску спрему уочава се да особе које су завршиле само четири разреда основне школе представљају значајан независан предиктор за ниже вредности скорa емоционалног благостања ($\beta=-0,139$; $p=0,020$), док особе са завршеном вишом школом представљају независне предикторе за више вредности овог скорa ($\beta=0,129$; $p=0,031$).

Запослени испитаници ($\beta=0,138$; $p=0,020$) су предиктори бољих вредности скорa емоционалног благостања, док супротно њима, пензионери ($\beta=-0,120$; $p=0,043$) представљају предикторе лошијих резултата скорa за емоционално благостање.

Удовци/удовице су се показали као статистички сигнификантан предиктор за ниже вредности скорa емоционалног благостања ($\beta=-0,147$; $p=0,012$).

Испитаници лошег материјалног статуса представљају предикторе нижих вредности скорa за емоционално благостање ($\beta=-0,188$; $p=0,001$), док испитаници доброг материјалног статуса представљају предикторе виших вредности овог скорa ($\beta=0,186$; $p=0,002$).

Табела 29. Униваријантна вишеструка регресиона анализа макроваскуларних компликација у односу на емоционално благостање

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,159	-15,738 - -2,473	0,007*
Инфаркт миокарда	0,083	-2,205 - 12,909	0,164
Срчана инсуфицијенција	0,148	2,236 - 18,430	0,013*
TIA	0,037	-34,630 - 17,992	0,534
CVI	-0,044	-17,071 - 7,770	0,462
CVI са резидуама	-0,062	-6,288 - 20,420	0,299
Оклузије	-0,041	-10,780 - 5,195	0,492
Foot ulcer	0,082	-4,538 - 26,089	0,167
Ампутације	0,013	-11,880 - 14,877	0,826

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Од макроваскуларних компликација које су испитиване путем униваријантне вишеструке регресионе анализе ангина пекторис ($\beta=-0,159$; $p=0,007$) и срчана инсуфицијенција ($\beta=0,148$; $p=0,013$) су показале предиктивну улогу у односу на скор емоционалног благостања.

Табела 30. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа макроваскуларних компликација у односу на емоционално благостање

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,148	-15,083 - -1,877	0,012
Срчана инсуфицијенција	0,136	1,457 - 17,551	0,021

Мултиваријантна регресиона анализа

У мултиваријантни вишеструки модел ушле су варијабле ангина пекторис и срчана инсуфицијенција, које су показале статистички значајну предиктивну вредност према скору емоционалног благостања (табела 30). Цео модел је био статистички значајан ($\chi^2=6,410$, $p=0,002$). Модел у целини објашњава 20,9% варијансе скорa емоционалног благостања (кориговано $r^2=0,037$, $F=6,410$, $p=0,002$). У моделу су обе варијабле биле статистички сигнификантне при чему је ангина пекторис имала већи бета коефицијент ($\beta=-0,148$; $p=0,012$) у односу на срчану инсуфицијенцију ($\beta=0,136$; $p=0,021$).

Табела 31. Униваријантна вишеструка регресиона анализа микроваскуларних компликација у односу на емоционално благостање

Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна полинеуропатија	0,029	-4,633 - 7,619	0,632
Дијабетесна нефропатија	-0,080	-13,021 - 2,401	0,176
Дијализа	-0,103	-49,331 - 3,047	0,083
Дијабетесна ретинопатија	-0,127	-11,58 - -0,50	0,032*
Слепило на једно око	0,011	-23,931 - 28,725	0,858
Слепило на оба ока	-0,087	-78,992 - 11,550	0,144

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Микроваскуларне компликације су испитиване униваријантном вишеструком регресионом анализом као предиктивне варијабле у односу на вредности скорa емоционалног благостања (табела 31). Као статистички значајни независни фактор једино је дијабетесна ретинопатија ($\beta=-0,127$; $p=0,032$) показала статистичку сигнификантност.

4.2.6. Социјално функционисање

Табела 32. Униваријантна вишеструка регресиона анализа социо-демографских карактеристика испитаника у односу на социјално функционисање

Карактеристика	Beta	95% CI	P
Пол	-0,005	-7,326 - 6,672	0,927
Старост	-0,222	-0,912 - -0,293	<0,001*
Становање	-0,022	-8,148 - 5,544	0,708
Школска спрема			
четири разреда ош	-0,144	-17,334 - 1,812	0,016*
основна школа	-0,079	-13,909 - 2,720	0,186
средња школа	0,158	2,489 - -16,492	0,008*
виша школа	0,060	-6,305 - 19,241	0,320
висока школа	0,012	-14,148 - 17,445	0,837
Занимање			
запослен	0,109	-0,700 - 22,860	0,065
незапослен	0,077	-2,743 - 13,562	0,193
пољопривредник	-0,059	-20,517 - 6,795	0,324
пензионер	-0,091	-12,401 - 1,536	0,126
инвалид	-0,058	-61,171 - 20,445	0,327
Брачно стање			
неожењен/неудата	0,065	-7,281 - 25,360	0,277
ожењен/удата	0,015	-6,671 - 8,696	0,796
разведен/разведена	0,055	-11,619 - 32,405	0,353
удовац/удовица	-0,072	-13,772 - 3,245	0,224
Материјални статус			
лоше	0,039	-4,899 - 9,816	0,511
средње	-0,089	-12,106 - 1,605	0,133
добро	0,057	-5,578 - 16,306	0,335
веома добро	0,071	-11,409 - 46,462	0,243

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

У табели 32 приказани су резултати униваријантне вишеструке регресионе анализе социо-демографских карактеристика испитаника (пол, старост, школска спрема, занимање, брачно стање и материјални статус) у односу на социјално функционисање.

Из наших резултата се утврђује да старији испитаници процењују своје социјално функционисање значајно нижим вредностима скова ($\beta = -0,222$; $p < 0,001$).

У односу на школску спрему утврђено је да особе које су завршиле само четири разреда основне школе представљају значајан независан предиктор за мање вредности скорa социјалног функционисања ($\beta=-0,144$; $p=0,016$) док особе са завршеном средњом школом предвиђају више вредности скорa ($\beta=0,158$; $p=0,008$).

Занимање, брачно стање и материјални статус се нису издвојили као статистички значајани предиктори у процени скорa социјалног функционисања.

Табела 33. Униваријантна вишеструка регресиона анализа макроваскуларних компликација у односу на социјално функционисање

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,117	-17,025 - -0,025	0,048*
Инфаркт миокарда	0,136	1,659 - 20,739	0,022*
Срчана инсуфицијенција	0,107	-0,815 - 19,858	0,071
TIA	-0,072	-53,785 - 12,916	0,229
CVI	-0,088	-27,602 - 3,854	0,138
CVI са резидуама	-0,057	-8,711 - 25,217	0,339
Оклузије	-0,093	-18,203 - 2,014	0,116
Foot ulcer	0,055	-10,244 - 28,722	0,351
Ампутације	-0,063	-26,104 - 7,811	0,289

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Макроваскуларне компликације дијабетесне болести су испитиване униваријантном вишеструком регресионом анализом као предиктивни фактори у односу на скор социјалног функционисања (табела 33). Компликације које су се показале као значајни предиктори у процени овог скорa су ангина пекторис ($\beta=-0,117$; $p=0,048$) и инфаркт миокарда ($\beta=0,136$; $p=0,022$).

Табела 34. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа макроваскуларних компликација у односу на социјално функционисање

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,131	-18,000 - -1,112	0,027
Инфаркт миокарда	0,148	2,683 - 27,712	0,012

Мултиваријантна регресиона анализа

У мултиваријантни вишеструки модел ушле су варијабле ангина пекторис и инфаркт миокарда, које су показале статистички значајну предиктивну вредност према

скору социјалног функционисања (табела 34). Цео модел је био статистички значајан ($\chi^2=5,189$, $p=0,006$). Модел у целини објашњава 18,9% варијансе скорa социјалног функционисања (кориговано $r^2=0,029$, $F=5,189$, $p=0,006$). У моделу су обе варијабле биле статистички сигнификантне при чему је инфаркт миокарда имо већи бета коефицијент ($\beta=0,148$; $p=0,012$) у односу на ангину пекторис ($\beta=-0,131$; $p=0,012$).

Табела 35. Униваријантна вишеструка регресиона анализа микроваскуларних компликација у односу на социјално функционисање

Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна полинеуропатија	0,098	-1,1997 - 14,293	0,097
Дијабетесна нефропатија	-0,120	-19,823 - 0,317	0,043*
Дијализа	-0,027	-41,225 - 25,622	0,646
Дијабетесна ретинопатија	-0,071	-11,381 - 2,760	0,231
Слепило на једно око	0,061	-15,922 - 50,827	0,304
Слепило на оба ока	-0,041	-77,900 - 37,422	0,490

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Приликом утврђивања предиктивне улоге микроваскуларних компликација дијабетесне болести на вредности скорa за социјално функционисање, ниједна од компликација се није издвојила као статистички сигнификантна (табела 35).

4.2.7. Телесна бол

Табела 36. Униваријантна вишеструка регресиона анализа социо-демографских карактеристика испитаника у односу на телесну бол

Карактеристика	Beta	95% CI	P
Пол	-0,026	-8,318 - 5,262	0,658
Старост	-0,252	-0,960 - -0,364	<0,001*
Становање	-0,022	-8,148 - 5,544	0,708
Школска спрема			
четири разреда ош	-0,141	-16,602 - 1,531	0,019*
основна школа	-0,075	-13,183 - 2,961	0,214
средња школа	0,140	1,331 - 14,880	0,019*
виша школа	0,095	-2,394 - 22,331	0,114
висока школа	0,006	-16,100 - 14,562	0,921
Занимање			
запослен	0,121	-0,436 - 23,271	0,042*
незапослен	0,024	-6,283 - 9,584	0,683
пољопривредник	0,068	-5,510 - 20,980	0,251
пензионер	-0,091	-12,401 - 1,536	0,126
инвалид	-0,121	-13,761 - -0,278	0,041*
Брачно стање			
неожењен/неудата	0,004	-15,261 - 16,479	0,940
ожењен/удата	0,046	-4,504 - 10,396	0,437
разведен/разведена	0,056	-11,050 - 31,672	0,343
удовац/удовица	-0,075	-13,595 - 2,916	0,204
Материјални статус			
лоше	-0,160	-16,797 - -2,688	0,007*
средње	0,035	-4,652 - 8,700	0,551
добро	0,169	4,861 - 25,828	0,004*
веома добро	0,032	-20,381 - 35,893	0,588

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

У табели 36 приказани су резултати униваријантне вишеструке регресионе анализе социо-демографских карактеристика испитаника (пол, старост, школска спрема, занимање, брачно стање и материјални статус) у односу на телесну бол.

Из наших резултата се утврђује да старији испитаници процењују значајно нижим вредностима скор за телесну бол ($\beta = -0,252$; $p < 0,001$).

У односу на школску спрему утврђено је да особе које су завршиле само четири разреда основне школе представљају значајан независан предиктор за мање вредности скорa телесне боли ($\beta=-0,141$; $p=0,019$) док особе са завршеном средњом школом представљају предикторе више вредности скорa ($\beta=0,140$; $p=0,019$).

Запослени испитаници представљају предикторе виших вредности скорa за телесну бол ($\beta=0,121$; $p=0,042$) док су особе са инвалидитетом предиктори нижих вредности скорa телесне боли ($\beta=-0,121$; $p=0,041$).

Брачно стање се није издвојило као статистички значајани предиктор у процени скорa за телесну бол.

Испитаници лошег материјалног статуса представљају предикторе нижих вредности скорa за телесну бол ($\beta=-0,1160$; $p=0,007$), док испитаници доброг материјалног статуса представљају предикторе виших вредности овог скорa ($\beta=0,169$; $p=0,004$).

Табела 37. Униваријантна вишеструка регресиона анализа

макроваскуларних компликација у односу на телесну бол

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,143	-18,304 - -1,916	0,016*
Инфаркт миокарда	0,037	-6,385 - 12,293	0,534
Срчана инсуфицијенција	0,144	2,459 - 22,427	0,015*
TIA	-0,064	-50,131 - 14,634	0,282
CVI	-0,088	-27,602 - 3,854	0,138
CVI са резидуама	-0,057	-22,749 - 7,847	0,339
Оклузије	-0,023	-11,758 - 7,942	0,703
Foot ulcer	0,086	-4,874 - 32,858	0,145
Ампутације	0,030	-12,196 - 20,768	0,609

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Макроваскуларне компликације дијабетесне болести су испитиване униваријантном вишеструком регресионом анализом као предиктивни фактори према скору за телесну бол (табела 37). Компликације које су се показале као значајни предиктори у процени овог скорa су ангина пекторис ($\beta=-0,143$; $p=0,016$) и срчана инсуфицијенција ($\beta=0,144$; $p=0,015$).

Табела 38. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа

макро васкуларних компликација у односу на телесну бол

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,132	-17,511 -1,191	0,025
Срчана инсуфицијенција	0,134	1,584 - 21,474	0,023

Мултиваријантна регресиона анализа

Мултиваријантном вишеструком регресијом су анализиране варијабле ангина пекторис и инфаркт миокарда, које су показале статистички значајну предиктивну вредност према скору за телесну бол (табела 34). Цео модел је био статистички значајан ($\chi^2=5,596$, $p=0,004$). Модел у целини објашњава 19,5% варијансе скор за телесну бол (кориговано $r^2=0,031$, $F=5,596$, $p=0,004$). У моделу су обе варијабле биле статистички сигнификантне при чему је инфаркт миокарда имало већи бета коефицијент ($\beta=0,132$; $p=0,025$) у односу на ангину пекторис ($\beta=0,134$; $p=0,023$).

Табела 39. Униваријантна вишеструка регресиона анализа

микро васкуларних компликација у односу на телесну бол

Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна полинеуропатија	0,025	-5,947 - 9,155	0,676
Дијабетесна нефропатија	-0,105	-18,035 - 0,928	0,077
Дијализа	-0,049	-45,947 - 18,873	0,412
Дијабетесна ретинопатија	-0,135	-14,769 - -1,137	0,022*
Слепило на једно око	-0,024	-39,114 - 25,767	0,686
Слепило на оба ока	-0,103	-105,046 - 6,368	0,082

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

У табели 39 приказани су резултати предиктивних вредности микро васкуларних компликација дијабетес мелитуса у односу на скор за телесну бол. Дијабетесна ретинопатија у овом случају једина представља независни предиктор нижих вредности за скор телесне боли ($\beta=0,135$; $p=0,022$).

4.2.8. Опште здравље

Табела 40. Униваријантна вишеструка регресиона анализа социо-демографских карактеристика испитаника у односу на опште здравље

Карактеристика	Beta	95% CI	P
Пол	-0,124	-10,711 - 0,357	0,036*
Старост	-0,185	-0,607 - -0,142	0,002*
Становање	-0,204	-13,883 - -3,889	0,001*
Школска спрема			
четири разреда ош	-0,194	-15,353 - -3,884	0,001*
основна школа	-0,020	-7,287 - 5,146	0,735
средња школа	0,052	-2,917 - 7,579	0,383
виша школа	0,175	4,723 - 23,507	0,003*
висока школа	0,097	-2,069 - 21,373	0,106
Занимање			
запослен	0,240	9,557 - 26,727	<0,001*
незапослен	0,047	-3,633 - 8,545	0,428
пољопривредник	-0,033	-13,068 - 7,316	0,579
пензионер	-0,154	-12,023 - 1,715	0,009*
инвалид	-0,066	-47,684 - 13,125	0,264
Брачно стање			
неожењен/неудата	0,083	-3,530 - 20,769	0,164
ожењен/удата	0,104	-0,605 - 10,789	0,080
разведен/разведена	-0,063	-25,204 - 7,599	0,292
удовац/удовица	-0,134	-13,604 - -1,001	0,023*
Материјални статус			
лоше	-0,187	-14,166 - -3,382	0,002*
средње	0,142	-1,844 - 18,017	0,016*
добро	0,169	4,861 - 25,828	0,004*
веома добро	0,112	-0,856 - 42,120	0,060

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

У табели 40 приказани су резултати униваријантне вишеструке регресионе анализе социо-демографских карактеристика испитаника (пол, старост, школска спрема, занимање, брачно стање и материјални статус) у односу на опште здравље.

Из наших резултата се утврђује да жене ($\beta = -0,124$; $p = 0,036$) као и старији испитаници процењују значајно нижим вредностима своје опште здравље ($\beta = -0,185$; $p = 0,002$).

У односу на школску спрему утврђено је да особе које су завршиле само четири разреда основне школе представљају значајан независан предиктор за мање вредности скорa општег здравља ($\beta=-0,240$; $p<0,001$), док особе са завршеном високом школом представљају предикторе виших вредности овог скорa ($\beta=0,175$; $p=0,030$).

Запослени испитаници представљају предикторе виших вредности ($\beta=0,240$; $p<0,001$), док су пензионери предиктори нижих вредности скорa општег здравља ($\beta=-0,121$; $p=0,041$).

Удовци/удовице су се показали као предиктори за ниже вредности у процени општег здравља ($\beta=-0,134$; $p=0,023$).

Испитаници лошег материјалног статуса представљају предикторе нижих вредности скорa ($\beta=-0,187$; $p=0,002$), док испитаници средњег материјалног статуса ($\beta=0,142$; $p=0,016$), као и испитаници доброг материјалног статуса ($\beta=0,169$; $p=0,004$) представљају предикторе виших вредности скорa за опште здравље.

Табела 41. Униваријантна вишеструка регресиона анализа

макроваскуларних компликација у односу на опште здравље

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,157	-14,816 - 2,256	0,008*
Инфаркт миокарда	0,011	-6,528 - 7,828	0,859
Срчана инсуфицијенција	0,069	-3,148 - 12,315	0,244
TIA	-0,002	-25,420 - 24,428	0,282
CVI	-0,026	-14,410 - 9,120	0,658
CVI са резидуама	-0,005	-13,178 - 12,153	0,937
Оклузије	0,011	-6,825 - 8,310	0,847
Foot ulcer	0,074	-5,260 - 23,750	0,211
Ампутације	-0,005	-13,178 - 12,153	0,937

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиване су макроваскуларне компликације дијабетесне болести као предиктивни фактори у односу на опште здравље (табела 41). Једина компликација која се издвојила као значајни предиктор у процени овог скорa јесте ангина пекторис ($\beta=-0,157$; $p=0,008$).

Табела 42. Униваријантна вишеструка регресиона анализа микроваскуларних компликација у односу на опште здравље

Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна полинеуропатија	-0,158	-13,583 - 2,126	0,007*
Дијабетесна нефропатија	-0,054	-10,695 - 3,930	0,363
Дијализа	-0,113	-48,842 - 0,686	0,057
Дијабетесна ретинопатија	-0,257	-16,698 - -6,484	<0,001*
Слепило на једно око	-0,018	-28,806 - 21,036	0,759
Слепило на оба ока	0,049	-25,116 - 60,819	0,414

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Микроваскуларне компликације дијабетес мелитуса су приказане путем униваријантне вишеструке регресије као независни предиктивни фактори у односу на скор за телесну бол (табела 42). Овде дијабетесна полинеуропатија ($\beta = -0,158$; $p = 0,007$) и дијабетесна ретинопатија ($\beta = -0,257$; $p < 0,001$) представљају независне предикторе нижих вредности скор за опште здравље.

Табела 43. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа

микроваскуларних компликација у односу на опште здравље

Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна полинеуропатија	-0,067	-9,417 - 2,810	0,288
Дијабетесна ретинопатија	-0,230	-15,959 - -4,823	<0,001

Мултиваријантна регресиона анализа

У мултиваријантни вишеструки модел ушле су две варијабле које су показале статистички значајну предиктивну вредност према скору за процену општег здравља: дијабетесна полинеуропатија и дијабетесна ретинопатија (табела 43). Цео модел је био високо статистички значајан ($\chi^2 = 10,550$, $p < 0,001$). Модел у целини објашњава 26,4% варијансе скор општег здравља (кориговано $r^2 = 0,063$, $F = 10,550$, $p < 0,001$). У моделу се само издвојила дијабетесна ретинопатија ($\beta = -0,230$; $p < 0,001$).

4.2.9. Физички композитни скор

Табела 44. Униваријантна вишеструка регресиона анализа социо-демографских карактеристика испитаника у односу на физички композитни скор

Карактеристика	Beta	95% CI	P
Пол	-0,070	-9,348 - 2,375	0,243
Старост	-0,365	-1,078 - -0,582	<0,001*
Становање	-0,186	-14,791 - -3,496	0,002*
Школска спрема			
четири разреда ош	-0,227	-19,079 - -6,256	<0,001*
основна школа	-0,063	-10,707 - 3,269	0,296
средња школа	0,151	1,720 - 13,420	0,011*
виша школа	0,155	3,483 - 24,706	0,009*
висока школа	0,047	-8,002 - 18,492	0,463
Занимање			
запослен	0,237	10,525 - 26,853	<0,001*
незапослен	0,085	-1,879 - 11,801	0,154
пољопривредник	-0,023	-9,195 - 13,765	0,695
пензионер	-0,212	-16,405 - 4,925	<0,001*
инвалид	-0,070	-54,873 - 13,586	0,263
Брачно стање			
неожењен/неудата	0,046	-8,292 - 29,136	0,437
ожењен/удата	0,052	-3,685 - 9,316	0,381
разведен/разведена	-0,051	-10,481 - 26,484	0,395
удовац/удовица	-0,102	-13,340 - -0,908	0,087
Материјални статус			
лоше	-0,156	-14,336 - -2,125	0,008*
средње	0,055	-3,072 - 8,467	0,358
добро	0,127	4,861 - 25,828	0,033*
веома добро	0,049	-14,209 - 34,433	0,414

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Социо-демографске карактеристике испитаника (пол, старост, школска спрема, занимање, брачно стање и материјални статус) су анализирани униваријантним вишеструком регресионом анализом у односу на физички композитни скор (табела 44).

Старији испитаници су предиктори нижих вредности физичког композитног скорa ($\beta = -0,365$; $p < 0,001$).

Испитаници који живе на селу представљају предикторе за ниже вредности физичког композитног скорa ($\beta=-0,186$; $p=0,002$).

У односу на школску спрему утврђено је да особе које су завршиле само четири разреда основне школе представљају значајан независан предиктор за смањење физичког композитног скорa ($\beta=-0,227$; $p<0,001$) док особе са завршном средњом ($\beta=0,151$; $p=0,011$) и вишом школом ($\beta=0,155$; $p=0,009$) јесу предиктори за више вредности композитног скорa.

Запослени ($\beta=0,237$; $p<0,001$) испитаници су предиктори виших вредности, за разлику од пензионера ($\beta=-0,212$; $p<0,001$) који су предиктори нижих вредности физичког композитног скорa.

Брачно стање се није показало као статистички значајан предиктор процене физичког композитног скорa.

Испитаници лошег материјалног статуса су предиктори нижих вредности композитног скорa за физичко здравље ($\beta=-0,156$; $p=0,008$), док су испитаници доброг материјалног статуса предиктори виших вредности композитног скорa за физичко здравље ($\beta=0,127$; $p=0,033$).

Табела 45. Униваријантна вишеструка регресиона анализа макроваскуларних компликација у односу на физички композитни скор

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,293	-21,551 - -7,642	<0,001*
Инфаркт миокарда	0,040	-5,322 - 10,832	0,503
Срчана инсуфицијенција	0,157	3,112 - 20,349	0,008*
TIA	-0,056	-41,371 - 14,676	0,349
CVI	-0,081	-22,373 - 4,047	0,173
CVI са резидуама	-0,024	-17,172 - 11,346	0,688
Оклузије	-0,021	-12,978 - 4,034	0,302
Foot ulcer	0,083	-4,720 - 27,927	0,163
Ампутације	-0,015	-16,087 - 12,436	0,801

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиване су предиктивне вредности макроваскуларних компликација дијабетесне болести у односу на физички композитни скор (табела 45). Компликације које су се издвојила као

значајни предиктори у процени овог скорa јесу ангина пекторис ($\beta = -0,293$; $p < 0,001$) као и срчана инсуфицијенција ($\beta = 0,157$; $p = 0,008$).

Табела 46. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа макроваскуларних компликација у односу на физички композитни скор

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,227	-20,832 - 6,997	<0,001
Срчана инсуфицијенција	0,139	1,940 - 18,802	0,016

Мултиваријантна регресиона анализа

У мултиваријантни вишеструки модел ушле су две варијабле које су показале статистички значајну појединачну предиктивну вредност према физичком композитном скору: ангина пекторис и срчана инсуфицијенција (табела 46). Цео модел је био високо статистички значајан ($\chi^2 = 11,613$, $p < 0,001$). Модел у целини објашњава 27,6% варијансе физичког композитног скорa (кориговано $r^2 = 0,070$, $F = 11,613$, $p < 0,001$). У моделу су обе варијабле биле статистички значајне од којих је ангина пекторис имала већи бета коефицијент ($\beta = -0,227$; $p < 0,001$) у односу на срчану инсуфицијенцију ($\beta = 0,139$; $p = 0,016$).

Табела 47. Униваријантна вишеструка регресиона анализа микроваскуларних компликација у односу на физички композитни скор

Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна полинеуропатија	-0,055	-9,622 - 3,425	0,351
Дијабетесна нефропатија	-0,132	-17,443 - -1,093	0,026*
Дијализа	-0,072	-45,342 - 10,646	0,224
Дијабетесна ретинопатија	-0,231	-17,549 - -5,971	<0,001*
Слепило на једно око	-0,042	-38,806 - 17,839	0,476
Слепило на оба ока	-0,060	-73,275 - 23,436	0,311

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Микроваскуларне компликације дијабетес мелитуса су приказане путем униваријантне вишеструке регресије као независни предиктивни фактори у односу на физички композитни скор (табела 47). У овом случају дијабетесна нефропатија ($\beta = -0,132$; $p = 0,026$) и дијабетесна ретинопатија ($\beta = -0,231$; $p < 0,001$) представљају независне предикторе нижих вредности физичког композитног скорa.

Табела 48. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа микроваскуларних компликација у односу на физички композитни скор

Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна нефропатија	-0,124	-16,709 - -0,756	0,032
Дијабетесна ретинопатија	-0,227	-17,304 - -5,794	<0,001

Мултиваријантна регресиона анализа

У мултиваријантни вишеструки модел ушле су две варијабле које су показале статистички значајну предиктивну вредност према физичком композитном скору: дијабетесна нефропатија и дијабетесна ретинопатија (табела 48). Цео модел је био високо статистички значајан ($\chi^2=10,420$, $p<0,001$). Модел у целини објашњава 26,2% варијансе скорa општег здравља (кориговано $r^2=0,069$, $F=10,420$, $p<0,001$). У моделу су обе варијабле биле статистички значајне од којих је дијабетесна ретинопатија имала већи бета коефицијент ($\beta=-0,227$; $p<0,001$) у односу на дијабетесну нефропатију ($\beta=-0,124$; $p=0,032$).

4.2.10. Ментални композитни скор

Табела 49. Униваријантна вишеструка регресиона анализа социо-демографских карактеристика испитаника у односу на ментални композитни скор

Карактеристика	Beta	95% CI	P
Пол	-0,064	-8,967 - 2,644	0,285
Старост	-0,302	-0,931 - -0,428	<0,001*
Становање	-0,186	-14,791 - -3,496	0,037*
Школска спрема			
четири разреда ош	-0,218	-18,385 - -5,661	<0,001*
основна школа	-0,066	-10,788 - 3,047	0,272
средња школа	0,139	1,092 - 12,698	0,020*
виша школа	0,129	1,106 - 22,199	0,030*
висока школа	0,092	-2,70 - 23,359	0,123
Занимање			
запослен	0,181	5,512 - 24,888	0,002*
незапослен	0,089	-1,614 - 11,926	0,135
пољопривредник	-0,041	-15,380 - 7,341	0,487
пензионер	-0,150	-13,207 - -1,706	0,011*
инвалид	-0,067	-53,255 - 14,547	0,262
Брачно стање			
неожењен/неудата	0,080	-4,264 - 22,836	0,178
ожењен/удата	0,049	-3,686 - 9,073	0,407
разведен/разведена	0,064	-8,282 - 28,290	0,282
удовац/удовица	-0,121	-14,382 - -0,305	0,041*
Материјални статус			
лоше	-0,126	-12,682 - -0,540	0,033*
средње	0,001	-5,685 - 5,575	0,990
добро	0,158	3,298 - 21,288	0,008*
веома добро	0,077	-8,200 - 39,878	0,196

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Социо-демографске карактеристике испитаника (пол, старост, школска спрема, занимање, брачно стање и материјални статус) су анализирани униваријантним вишеструком регресионим анализом у односу на ментални композитни скор (табела 49).

Старији испитаници представљају предикторе нижих вредности менталног композитног скорa ($\beta=-0,302$; $p<0,001$), као и испитаници који живе на селу ($\beta=-0,186$; $p=0,037$).

У односу на школску спрему утврђено је да особе које су завршиле само четири разреда основне школе представљају значајан независан предиктор за смањење менталног композитног скорa ($\beta=-0,218$; $p<0,001$) док особе са завршном средњом ($\beta=0,139$; $p=0,020$) и вишом школом ($\beta=0,129$; $p=0,030$) представљају предикторе за више вредности менталног композитног скорa.

Запослени ($\beta=0,181$; $p=0,002$) испитаници су предиктори виших вредности, за разлику од пензионера ($\beta=-0,150$; $p=0,011$) који су предиктори нижих вредности менталног композитног скорa.

Утврђено је да удовци/удовице јесу предиктори за ниже вредности менталног композитног скорa ($\beta=-0,121$; $p=0,041$).

Испитаници лошег материјалног статуса су предиктори нижих вредности композитног скорa за ментално здравље ($\beta=-0,126$; $p=0,033$), док су испитаници доброг материјалног статуса предиктори виших вредности композитног скорa за ментално здравље ($\beta=0,158$; $p=0,008$).

Табела 50. Униваријантна вишеструка регресиона анализа

макроваскуларних компликација на ментални композитни скор			
Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,174	-17,548 - -3,584	0,003*
Инфаркт миокарда	0,091	-1,752 - 14,189	0,126
Срчана инсуфицијенција	0,202	6,444 - 23,371	0,001*
TIA	-0,018	-32,149 - 23,424	0,758
CVI	-0,071	-21,019 - 5,162	0,234
CVI са резидуама	0,018	-11,972 - 16,268	0,765
Оклузије	-0,053	-12,225 - 4,628	0,376
Foot ulcer	0,114	-0,331 - 27,927	0,055
Ампутације	-0,015	-16,087 - 31,895	0,801

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиване су предиктивне вредности макроваскуларних компликације дијабетесне болести у односу на ментални композитни скор (табела 50). Компликације које су се издвојила као

значајни предиктори у процени овог скорa јесу ангина пекторис ($\beta=-0,174$; $p=0,003$) као и срчана инсуфицијенција ($\beta=0,202$; $p=0,001$).

Табела 51. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа макроваскуларних компликација у односу на ментални композитни скор

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,159	-16,53 - -2,76	0,006
Срчана инсуфицијенција	0,189	5,571 - 22,358	0,001

Мултиваријантна регресиона анализа

У мултиваријантни вишеструки модел ушле су две варијабле које су показале статистички значајну појединачну предиктивну вредност према менталном композитном скору: ангина пекторис и срчана инсуфицијенција (табела 51). Цео модел је био високо статистички значајан ($\chi^2=9,952$, $p<0,001$). Модел у целини објашњава 25,7% варијансе менталног композитног скорa (кориговано $r^2=0,059$, $F=9,952$, $p<0,001$). У моделу су обе варијабле биле статистички значајне од којих је срчана инсуфицијенција имала већи бета коефицијент ($\beta=0,189$; $p=0,001$) у односу на ангину пекторис ($\beta=-0,159$; $p=0,006$).

Табела 52. Униваријантна вишеструка регресиона анализа микроваскуларних компликација у односу на ментални композитни скор

Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна полинеуропатија	0,031	-4,727 - 8,205	0,597
Дијабетесна нефропатија	-0,111	-15,850 - 0,380	0,062
Дијализа	-0,096	-50,536 - 4,787	0,105
Дијабетесна ретинопатија	-0,202	-15,942 - -4,402	0,001*
Слепило на једно око	0,021	-22,853 - 32,719	0,727
Слепило на оба ока	-0,068	-75,592 - 20,120	0,255

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Микроваскуларне компликације дијабетес мелитуса су анализиране униваријантном вишеструком регресијом према менталном композитном скору (табела 52). Једино је дијабетесна ретинопатија ($\beta=-0,202$; $p=0,001$) показала предиктивну вредности за ниже вредности менталног композитног скорa.

4.3. EQ-5D-3L упитник

4.3.1. VAS скор

Табела 53. Униваријантна вишеструка регресиона анализа социо-демографских карактеристика испитаника у односу на VAS скор

Карактеристика	Beta	95% CI	P
Пол	-0,077	-7,766 - 1,596	0,196
Старост	-0,267	-0,689 - -0,279	<0,001*
Становање	-0,165	-10,973 - -1,912	0,005*
Школска спрема			
четири разреда ош	-0,128	-10,894 - -0459	0,033*
основна школа	-0,015	-6,288 - 4,901	0,807
средња школа	0,038	-3,190 - 6,261	0,523
виша школа	0,135	1,321 - 18,330	0,024*
висока школа	0,033	-7,659 - 13,524	0,586
Занимање			
запослен	0,155	2,639 - 18,346	0,009*
незапослен	0,071	-2,145 - 8,797	0,232
пољопривредник	0,011	-8,349 - 10,002	0,859
пензионер	-0,144	-10,410 - -1,120	0,015*
инвалид	-0,080	-46,095 - 8,568	0,178
Брачно стање			
неожењен/неудата	0,046	-6,661 - 15,256	0,441
ожењен/удата	0,009	-4,752 - 5,557	0,878
разведен/разведена	0,070	-5,977 - 23,527	0,243
удовац/удовица	-0,061	-8,710 - 2,713	0,302
Материјални статус			
лоше	-0,140	-10,792 - -1,011	0,018*
средње	0,078	-1,550 - 7,656	0,193
добро	0,076	-2,563 - 12,097	0,202
веома добро	0,024	-15,488 - 23,416	0,689

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Социо-демографске карактеристике испитаника (пол, старост, школска спрема, занимање, брачно стање и материјални статус) испитивани су путем униваријантне вишеструке регресионе анализе у односу на VAS скор (табела 53).

Старији испитаници ($\beta=-0,267$; $p<0,001$), као и испитаници који живе на селу ($\beta=-0,165$; $p=0,005$) представљају предикторе нижих вредности VAS скорa.

У односу на школску спрему утврђено је да особе које су завршиле само четири разреда основне школе представљају значајан независан предиктор за ниже вредности VAS скорa ($\beta=-0,128$; $p=0,033$) док особе са завршном вишом школом ($\beta=0,135$; $p=0,024$) представљају предикторе за више вредности VAS скорa.

Запослени ($\beta=0,155$; $p=0,009$) испитаници су предиктори виших вредности, за разлику од пензионера ($\beta=-0,144$; $p=0,015$) који су предиктори нижих вредности VAS скорa.

Брачно стање се није показало као статистички значајан предиктор у процени VAS скорa.

Испитаници лошег материјалног статуса су предиктори нижих вредности VAS скорa ($\beta=-0,140$; $p=0,018$).

Табела 54. Униваријантна вишеструка регресиона анализа

макроваскуларних компликација у односу на VAS скор

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,162	-13,540 - -2,246	0,006*
Инфаркт миокарда	0,055	-3,412 - 9,487	0,355
Срчана инсуфицијенција	0,132	0,921 - 14,748	0,026*
TIA	-0,090	-39,480 - 5,195	0,132
CVI	-0,042	-14,373 - 6,790	0,481
CVI са резидуама	0,017	-9,756 - 13,036	0,777
Оклузије	-0,102	-12,723 - 0,825	0,085
Foot ulcer	0,035	-9,217 - 16,944	0,561
Ампутације	-0,048	-16,020 - 6,749	0,424

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Макроваскуларне компликације дијабетесне болести су испитиване униваријантном вишеструком регресионом анализом у односу на VAS скор (табела 54). Компликације које су се издвојиле као значајни предиктори у процени овог скорa јесу ангина пекторис ($\beta=-0,162$; $p=0,006$) и срчана инсуфицијенција ($\beta=0,132$; $p=0,026$).

Табела 55. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа
макроваскуларних компликација у односу на VAS скор

Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,152	-13,059 - -1,791	0,010
Срчана инсуфицијенција	0,119	0243 - 13,975	0,042

Мултиваријантна регресиона анализа

У мултиваријантни вишеструки модел ушле су две варијабле које су показале статистички значајну појединачну предиктивну вредност у односу на VAS скор: ангина пекторис и срчана инсуфицијенција (табела 55). Цео модел је био статистички значајан ($\chi^2=5,904$, $p=0,003$). Модел у целини објашњава 20,1% варијансе VAS скорa (кориговано $r^2=0,033$, $F=5,904$, $p=0,003$). У моделу су обе варијабле биле статистички значајне од којих је ангина пекторис имала већи бета коефицијент ($\beta=-0,152$; $p=0,010$) у односу на срчану инсуфицијенцију ($\beta=0,119$; $p=0,042$).

Табела 56. Униваријантна вишеструка регресиона анализа
микровакуларних компликација у односу на VAS скор

Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна полинеуропатија	-0,083	-8,884 - 1,522	0,165
Дијабетесна нефропатија	-0,167	-15,908 - -2,914	0,005*
Дијализа	-0,072	-36,138 - 8,602	0,227
Дијабетесна ретинопатија	-0,218	-13,185 - -4,204	<0,001*
Слепило на једно око	0,016	-19,448 - 25,405	0,794
Слепило на оба ока	-0,073	-62,618 - 14,598	0,222

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Микровакуларне компликације дијабетес мелитуса су приказане путем униваријантне вишеструке регресије као независни предиктивни фактори у односу на VAS скор (табела 56). Утврђено је да су дијабетесна нефропатија ($\beta=-0,167$; $p=0,005$) и дијабетесна ретинопатија ($\beta=-0,218$; $p<0,001$) независни предиктори нижих вредности VAS скорa.

Табела 57. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа
микро васкуларних компликација у односу на VAS скор

Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна нефропатија	-0,160	-15,369 - -2,652	0,006
Дијабетесна ретинопатија	-0,213	-13,215 - -4,038	<0,001

Мултиваријантна регресиона анализа

У мултиваријантни вишеструки модел ушле су дијабетесна нефропатија и дијабетесна ретинопатија, које су показале статистички значајну предиктивну вредност према VAS скору (табела 57). Цео модел је био високо статистички значајан ($\chi^2=11,097$, $p<0,001$). Модел у целини објашњава 27,1% варијансе VAS скорa (кориговано $r^2=0,067$, $F=11,097$, $p<0,001$). У моделу су обе варијабле биле статистички значајне од којих је дијабетесна ретинопатија имала већи бета коефицијент ($\text{beta}=-0,213$; $p<0,001$) у односу на дијабетесну нефропатију ($\text{beta}=-0,160$; $p=0,006$).

4.3.2. EQ-5D-3L индекс

Табела 58. Униваријантна вишеструка регресиона анализа социо-демографских карактеристика испитаника у односу на EQ-5D-3L индекс

Карактеристика	Beta	95% CI	P
Пол	-0,024	-0,028 - 0,019	0,689
Старост	-0,233	-0,003 - -0,001	<0,001*
Становање	-0,103	-0,043 - 0,003	0,087
Школска спрема			
четири разреда ош	-0,143	-0,058 - -0,006	0,017*
основна школа	-0,051	-0,040 - 0,016	0,400
средња школа	0,083	-0,007 - 0,040	0,168
виша школа	0,158	0,015 - 0,099	0,009*
висока школа	0,002	-0,052 - 0,054	0,973
Занимање			
запослен	0,094	-0,008 - 0,071	0,116
незапослен	0,047	-0,016 - 0,038	0,432
пољопривредник	0,094	-0,009 - 0,082	0,117
пензионер	-0,125	-0,048 - -0,002	0,036*
инвалид	-0,112	-0,267 - 0,006	0,060
Брачно стање			
неожењен/неудата	-0,091	-0,097 - 0,012	0,128
ожењен/удата	0,055	-0,014 - 0,038	0,356
разведен/разведена	0,046	-0,045 - 0,103	0,445
удовац/удовица	-0,031	-0,036 - 0,021	0,599
Материјални статус			
лоше	-0,117	-0,049 - 0,011	0,051
средње	0,075	-0,008 - 0,038	0,212
добро	0,050	-0,021 - 0,052	0,399
веома добро	0,013	-0,087 - 0,108	0,835

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Социо-демографске карактеристике испитаника (пол, старост, школска спрема, занимање, брачно стање и материјални статус) испитивани су путем униваријантне вишеструке регресионе анализе у односу на EQ-5D-3L индекс (табела 58).

Старији испитаници ($\beta = -0,233$; $p < 0,001$) представљају предикторе за ниже вредности EQ-5D-3L индекса.

У односу на школску спрему утврђено је да особе које су завршиле само четири разреда основне школе представљају значајан независан предиктор за ниже вредности EQ-5D-3L индекс ($\beta=-0,143$; $p=0,017$), док особе са завршном вишом школом ($\beta=0,158$; $p=0,009$) представљају предикторе за више вредности EQ-5D-3L индекса.

Пензионери су предиктори нижих вредности EQ-5D-3L индекса ($\beta=-0,125$; $p=0,036$).

Брачно стање и материјални статус се нису издвојили као статистички значајани предиктори у процени EQ-5D-3L индекса.

Табела 59. Униваријантна вишеструка регресиона анализа

макроваскуларних компликација у односу на EQ-5D-3L индекс			
Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,211	-0,079 - -0,023	<0,001*
Инфаркт миокарда	0,039	-0,022 - 0,043	0,521
Срчана инсуфицијенција	0,154	0,011 - 0,080	0,010*
TIA	-0,080	-0,188 - 0,035	0,179
CVI	-0,033	-0,068 - 0,038	0,585
CVI са резидуама	0,017	-9,756 - 13,036	0,777
Оклузије	-0,039	-0,045 - 0,023	0,520
Foot ulcer	0,088	-0,016 - 0,114	0,141
Ампутације	-0,002	-0,058 - 0,056	0,973

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Макроваскуларне компликације дијабетесне болести су испитиване униваријантном вишеструком регресионом анализом у односу на EQ-5D-3L индекс (табела 59). Компликације које су се издвојиле као значајни предиктори у процени овог скорa јесу ангина пекторис ($\beta=-0,211$; $p<0,001$) и срчана инсуфицијенција ($\beta=0,154$; $p=0,010$).

Табела 60. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа

макроваскуларних компликација у односу на EQ-5D-3L индекс			
Компликација	Beta	95% CI	P
Ангина пекторис	-0,200	-0,076 - -0,021	0,001
Срчана инсуфицијенција	0,138	0,007 - 0,075	0,019

Мултиваријантна регресиона анализа

У мултиваријантни вишеструки модел ушле су две варијабле које су биле статистички значајне као појединачни предиктори у односу на EQ-5D-3L индекс: ангина пекторис и срчана инсуфицијенција (табела 60). Цео модел је био високо статистички значајан ($\chi^2=9,337$, $p<0,001$). Модел у целини објашњава 25,1% варијансе EQ-5D-3L индекса (кориговано $r^2=0,056$, $F=9,377$, $p<0,001$). У моделу су обе варијабле биле статистички значајне међу којима је ангина пекторис имала већи бета коефицијент ($\beta=-0,200$; $p=0,001$) у односу на срчану инсуфицијенцију ($\beta=0,138$; $p=0,019$).

Табела 61. Униваријантна вишеструка регресиона анализа

миковаскуларних компликација у односу на EQ-5D-3L индекс			
Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна полинеуропатија	-0,029	-0,033 - 0,020	0,627
Дијабетесна нефропатија	-0,140	-0,072 - -0,007	0,019*
Дијализа	-0,032	-0,143 - 0,081	0,590
Дијабетесна ретинопатија	-0,134	-0,051 - -0,004	0,024*
Слепило на једно око	0,040	-0,150 - 0,074	0,505
Слепило на оба ока	-0,034	-0,249 - 0,138	0,575

* - $p<0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Миковаскуларне компликације дијабетес мелитуса су анализирани у униваријантном вишеструком регресијом према EQ-5D-3L индексу (табела 61). Утврђено је да су дијабетесна нефропатија ($\beta=-0,140$; $p=0,019$) и дијабетесна ретинопатија ($\beta=-0,134$; $p=0,024$) независни предиктори нижих вредности EQ-5D-3L индекса.

Табела 62. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа

миковаскуларних компликација у односу на EQ-5D-3L индекс			
Компликација	Beta	95% CI	P
Дијабетесна нефропатија	-0,136	-0,70 - -0,006	0,022
Дијабетесна ретинопатија	-0,130	-0,050 - -0,003	0,028

Мултиваријантна регресиона анализа

У мултиваријантни вишеструки модел ушле су дијабетесна нефропатија и дијабетесна ретинопатија, које су показале статистички значајну предиктивну вредност према EQ-5D-3L индексу (табела 62). Цео модел је био статистички значајан ($\chi^2=5,265$,

$p=0,006$). Модел у целини објашњава 19,1% варијансе EQ-5D-3L индекса (кориговано $r^2=0,030$, $F=5,265$, $p=0,006$). У моделу су обе варијабле биле статистички значајне, а дијабетесна нефропатија је имала већи бета коефицијент ($\beta=-0,136$; $p=0,022$) у односу на дијабетесну ретинопатију ($\beta=-0,130$; $p=0,028$).

4.3.3. Акутне компликације

Табела 63. Дистрибуција акутних компликација дијабетесне болести

Компликација		n (%)
Хипогликемија	да	207 (72,9)
	не	77 (27,1)
Дијабетесна кетоацидоза	да	5 (1,8)
	не	280 (98,2)
Хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање	да	10 (3,5)
	не	275 (96,5)

Дистрибуција акутних компликација дијабетесне болести испитиване групе је приказана у табели 63. Највећи број пацијената је имао регистровану хипогликемију, њих 207 (72,9%), само је 5 (1,8%) пацијената имало дијабетесну кетоацидозу, а 10 (3,5%) хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање.

Табела 64. Униваријантна вишеструка регресиона анализа акутних компликација дијабетесне болести у односу на физичко функционисање

Компликација	Beta	95% CI	P
Хипогликемија	-0,061	-11,100 - 3,499	0,306
Дијабетесна кетоацидоза	0,093	-5,045 - 44,180	0,119
Хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање	-0,067	-27,729 - 7,466	0,258

Униваријантна регресиона анализа

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиване су предиктивне вредности акутних компликација дијабетесне болести у односу на физичко функционисање (табела 64). Ниједна од наведених компликација није се издвојила као предиктивни фактор.

Табела 65. Униваријантна вишеструка регресиона анализа акутних компликација дијабетесне болести у односу на физичку улогу

Компликација	Beta	95% CI	P
Хипогликемија	-0,100	-19,455 - 1,531	0,094
Дијабетесна кетоацидоза	0,022	-28,84 - 42,42	0,708
Хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање	-0,123	-52,011 - 1,535	0,038*

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиване су предиктивне вредности акутних компликација дијабетесне болести у односу на физичку улогу (табела 65). Хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање се издвојило као независни предиктивни фактор нижих вредности скорa физичке улоге ($\beta = -0,123$; $p = 0,038$).

Табела 66. Униваријантна вишеструка регресиона анализа акутних компликација дијабетесне болести у односу на ментално здравље

Компликација	Beta	95% CI	P
Хипогликемија	-0,098	-22,093 - 1,943	0,100
Дијабетесна кетоацидоза	0,014	-36,05 - 45,57	0,819
Хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање	-0,064	-44,94 - 13,18	0,283

Униваријантна регресиона анализа

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиване су предиктивне вредности акутних компликација дијабетесне болести у односу на ментално здравље (табела 66). Ниједна од наведених компликација није се издвојила као предиктивни фактор.

Табела 67. Униваријантна вишеструка регресиона анализа акутних компликација дијабетесне болести у односу на виталност

Компликација	Beta	95% CI	P
Хипогликемија	-0,026	-6,451 - 4,094	0,660
Дијабетесна кетоацидоза	0,072	-6,853 - 28,710	0,227
Хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање	-0,064	-19,703 - 5,685	0,287

Униваријантна регресиона анализа

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиване су предиктивне вредности акутних компликација дијабетесне болести у односу на виталност (табела 67). Ниједна од наведених компликација није се издвојила као предиктивни фактор.

Табела 68. Униваријантна вишеструка регресиона анализа акутних компликација дијабетесне болести у односу на емоционално функционисање

Компликација	Beta	95% CI	P
Хипогликемија	-0,111	-11,770 - 0,265	0,061
Дијабетесна кетоацидоза	0,010	-18,80 - 22,13	0,873
Хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање	-0,050	-19,530 - 9,654	0,506

Униваријантна регресиона анализа

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиване су предиктивне вредности акутних компликација дијабетесне болести у односу на емоционално функционисање (табела 68). Ниједна од наведених компликација није се издвојила као предиктивни фактор.

Табела 69. Униваријантна вишеструка регресиона анализа акутних компликација дијабетесне болести у односу на социјално функционисање

Компликација	Beta	95% CI	P
Хипогликемија	-0,074	-12,524 - 2,814	0,214
Дијабетесна кетоацидоза	0,022	-21,11 - 30,85	0,713
Хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање	-0,026	-22,65 - 14,42	0,663

Униваријантна регресиона анализа

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиване су предиктивне вредности акутних компликација дијабетесне болести у односу на социјално функционисање (табела 69). Ниједна од наведених компликација није се издвојила као предиктивни фактор.

Табела 70. Униваријантна вишеструка регресиона анализа акутних компликација дијабетесне болести у односу на телесну бол

Компликација	Beta	95% CI	P
Хипогликемија	-0,140	-16,30 - -1,53	0,018*
Дијабетесна кетоацидоза	0,013	-22,40 - 28,04	0,826
Хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање	-0,003	-18,49 - 17,50	0,957

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиване су предиктивне вредности акутних компликација дијабетесне болести у односу на телесну бол (табела 70). Хипогликемија се издвојила као независни предиктивни фактор нижих вредности скорa за телесну бол ($\beta = -0,140$; $p = 0,018$).

Табела 71. Униваријантна вишеструка регресиона анализа акутних компликација дијабетесне болести у односу на опште здравље

Компликација	Beta	95% CI	P
Хипогликемија	-0,089	-10,045 - 1,375	0,136
Дијабетесна кетоацидоза	0,024	-15,45 - 23,28	0,691
Хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање	-0,054	-20,186 - 7,422	0,364

Униваријантна регресиона анализа

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиване су предиктивне вредности акутних компликација дијабетесне болести у односу на опште здравље (табела 71). Ниједна од наведених компликација није се издвојила као предиктивни фактор.

Табела 72. Униваријантна вишеструка регресиона анализа акутних компликација дијабетесне болести у односу на физички композитни скор

Компликација	Beta	95% CI	P
Хипогликемија	-0,118	-12,91 - -0,10	0,047*
Дијабетесна кетоацидоза	0,044	-13,52 - 30,06	0,456
Хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање	-0,082	-26,46 - 4,56	0,166

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиване су предиктивне вредности акутних компликација дијабетесне болести у односу на физички композитни скор (табела 72). Хипогликемија се издвојила као независни предиктивни фактор нижих вредности за физички композитни скор ($\beta = -0,118$; $p = 0,047$).

Табела 73. Униваријантна вишеструка регресиона анализа акутних компликација дијабетесне болести у односу на ментални композитни скор

Компликација	Beta	95% CI	P
Хипогликемија	-0,100	-11,828 - 0,891	0,092
Дијабетесна кетоацидоза	0,030	-16,03 - 27,14	0,613
Хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање	-0,061	-23,370 - 7,401	0,308

Униваријантна регресиона анализа

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиване су предиктивне вредности акутних компликација дијабетесне болести у односу на ментални композитни скор (табела 73). Ниједна од наведених компликација није се издвојила као предиктивни фактор.

4.3.4. EQ-5D-3L индекс и VAS скор

Табела 74. Униваријантна вишеструка регресиона анализа акутних компликација дијабетесне болести у односу на EQ-5D-3L индекс

Компликација	Beta	95% CI	P
Хипогликемија	-0,114	-0,051 - 0,001	0,057
Дијабетесна кетоацидоза	0,036	-0,061 - 0,114	0,594
Хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање	-0,050	-0,089 - 0,036	0,402

Униваријантна регресиона анализа

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиване су предиктивне вредности акутних компликација дијабетесне болести у односу на EQ-5D-3L индекс (табела 74). Ниједна од наведених компликација није се издвојила као предиктивни фактор.

Табела 75. Униваријантна вишеструка регресиона анализа акутних компликација дијабетесне болести у односу на VAS

Компликација	Beta	95% CI	P
Хипогликемија	-0,123	-10,510 - 0,272	0,039*
Дијабетесна кетоацидоза	0,085	-4,726 - 30,017	0,153
Хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање	-0,089	-21,837 - 2,944	0,135

* - $p < 0,05$ (Униваријантна регресиона анализа)

Униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиване су предиктивне вредности акутних компликација дијабетесне болести у односу на VAS скор (табела 75). Хипогликемија се издвојила као независни предиктивни фактор нижих вредности VAS скорa ($\beta = -0,123$; $p = 0,039$).

4.4. Терапија

Табела 76. Дистрибуција терапије

Врста	Терапија	n (%)
Регулација гликемије	дијета и физичка активност	4 (1,4)
	орални антидијабетици	131 (46,1)
	инсулин	50 (17,6)
	инсулин и таблете	99 (34,9)
Врста инсулина	хумани	74 (48,4)
	инсулински аналог	79 (51,6)
Дневне дозе	1	23 (15,0)
инсулина	2	69 (45,1)
	3	12 (7,8)
	>3	49 (32,0)

Утврђено је да највећи број болесника, њих 131 (46,1%) користи оралне антидијабетике, 99 (34,9%) испитаника комбинује оралне антидијабетике и инсулин, 50 (17,6%) испитаника је само на инсулину, а само 4 (1,4%) испитаника шећер регулишу дијетом и физичком активношћу (табела 76). Од испитаника који имају инсулинску терапију, 74 (48,4%) њих користи хумани инсулин, а 79 (51,6%) испитаника инсулинске аналоге. Највећи број болесника, 69 (45,1%) њих, апликују две дозе инсулина дневно, 63 више од 3 дневне дозе њих 49 (32,0%), једну дозу 23 (15,0%) и три дозе 12 (7,8%) испитаника.

Табела 77. Резултати корелационе анализе терапијских режима и SF-36 скорова

Субскала SF-36		Дијета и физичка активност	Орални антидијабетици	Инсулин	Инсулин и таблете
Физичко функционисање	Correlation	0,064	-0,025	0,068	-0,044
	Coefficient p	0,285	0,673	0,253	0,462
Физичка улога	Correlation	-0,008	0,001	0,001	0,000
	Coefficient p	0,891	0,984	0,981	0,995
Ментално здравље	Correlation	0,013	0,009	0,024	-0,032
	Coefficient p	0,821	0,883	0,686	0,594
Виталност	Correlation	0,021	-0,062	0,104	-0,024
	Coefficient p	0,720	0,301	0,079	0,684
Емоционално благостање	Correlation	0,045	0,012	-0,017	-0,010
	Coefficient p	0,455	0,837	0,773	0,865
Социјално функционисање	Correlation	0,002	0,042	0,000	-0,045
	Coefficient p	0,977	0,478	0,999	0,454
Висцерална бол	Correlation	0,014	-0,037	0,070	-0,021
	Coefficient p	0,812	0,537	0,242	0,729
Опште здравље	Correlation	0,060	0,003	0,028	-0,040
	Coefficient p	0,316	0,960	0,644	0,503
Физички композитни скор	Correlation	0,036	-0,022	0,043	-0,020
	Coefficient p	0,545	0,710	0,471	0,736
Ментални композитни скор	Correlation	0,015	0,015	0,019	-0,035
	Coefficient p	0,804	0,798	0,745	0,556

Спирманов коефицијент корелације рангова

Спирманова корелациона анализа је коришћена како би се утврдило да ли постоји статистички значајна међузависност између ординираних терапија (дијета и физичка активност, орални антидијабетици, инсулин и комбинација инсулина и оралних антидијабетика) и SF-36 скорова (физичко функционисање, физичка улога, ментално здравље, виталност, емоционално благостање, социјално функционисање, телесна бол, опште здравље, физички композитни скор, ментални композитни скор). Није утврђено постојање статистички значајне корелације међу испитиваним параметрима (табела 77).

Табела 78. Резултати корелационе анализе броја дневних доза и SF-36 скорова

Субскала SF-36	Број дневних доза	
Физичко функционисање	Pearson Coefficient	0,061
	p	0,452
Физичка улога	Pearson Coefficient	0,043
	p	0,600
Ментално здравље	Pearson Coefficient	0,102
	p	0,209
Виталност	Pearson Coefficient	0,173
	p	0,032*
Емоционално благостање	Pearson Coefficient	0,027
	p	0,739
Социјално функционисање	Pearson Coefficient	0,005
	p	0,956
Телесна бол	Pearson Coefficient	0,038
	p	0,639
Опште здравље	Pearson Coefficient	-0,037
	p	0,650
Физички композитни скор	Pearson Coefficient	0,037
	p	0,648
Ментални композитни скор	Pearson Coefficient	0,089
	p	0,273

Пирсонова корелациона анализа

Пирсонова корелациона анализа је коришћена како би се утврдило да ли постоји статистички значајна међузависност између броја дневних доза инсулина и SF-36 скорова (физичко функционисање, физичка улога, ментално здравље, виталност, емоционално благостање, социјално функционисање, телесна бол, опште здравље, физички композитни скор, ментални композитни скор). Утврђена је статистички значајна позитивна међузависност између броја дневних доза инсулина и скорa виталности ($p=0,173$; $p=0,032$) (табела 78).

5. ДИСКУСИЈА

У опсервационој студији пресека испитиван је утицај акутних и хроничних компликација шећерне болести на квалитет живота оболелих од дијабетес мелитуса тип 1 и тип 2, при чему је квалитет живота везан за здравствено стање мерен уз помоћ стандардизованих евалуационих система представљених са EuroQoL 5D (EQ-5D-3L) упитником и Short Form 36 Health Survey (SF-36) упитником. Ови упитници се широко примењују као стандардизовани евалуациони системи код болесника са DM тип 2 у земљама западне Европе и Азије (Lee и сар. 2012). Уједно у склопу EQ-5D-3L упитника коришћена је и визуелна аналогна скала (VAS) којом се директно мери оцена здравственог стања болесника на основу њихове самопроцене (Rabin и de Charro, 2001). У раду су анализиране социо-демографске карактеристике, трајање дијабетес мелитуса, квалитет гликорегулације и начин лечења болести као и присуство акутних и хроничних компликација болести.

5.1. Социо-демографске и антропометријске карактеристике болесника

Социо-епидемиолошке карактеристике болесника који су укључени у ово истраживање имају значајну улогу у добијеним вредностима за квалитет живота јер оне утичу на исход лечења, појаву компликација и бригу о себи, а посебно на степен социјалне изолације и појаву депресивних симптома (Bierman и Dunn, 2006; Walker и сар. 2014). Сличне налазе износи и велика опсервациона студија пресека спроведена код 2.419 болесника са DM тип 1 у Данској која показује да су лоши социо-економски услови, млађе животно доба и женски пол, присуство коморбидитета и других хроничних обољења, лошија гликорегулација и нижи степен образовања удружени са појавом депресивних садржаја и сниженим квалитетом живота (Joensen и сар. 2016).

Једна од кључних компоненти у развоју шећерне болести тип 2 је присуство гојазности која је често удружена са лошим социо-економским профилем и појавом депресије са осећајем самоизолације. Гојазност у млађем узрасту значајно повећава

ризик за појаву дијабетеса и у овој популацији. Велика епидемиолошка студија у Канади којом је обухваћена популација од 471 детета и адолесцената до 18 година показује да су болесници са DM тип 2 имали нижи социо-економски статус и виши ИТМ у односу на тип 1 и осталу здраву популацију (Gregory и сар. 2010). Слична релација је показана и код испитиваних пацијената у нашој студији где је око 80% болесника било прекомерно ухрањено или гојазно, са просечним ИТМ око 29 kg/m^2 , при чему је гојазност била ређе заступљена код болесника са DM тип 1.

Присуство централне гојазности представља независан фактор ризика за појаву DM који је повезан са лошијим квалитетом гликорегулације и чешћом појавом хроничних компликација болести. Због својих метаболичких специфичности масно ткиво у пределу телесних абдоминалних органа има значајан утицај на метаболизам липопротеина и заједно са инсулинском резистенцијом води до појаве карактеристичних липидних поремећаја названих једним именом дијабетесна дислипидемија. Ови липидни поремећаји који се срећу у оба типа дијабетеса карактеришу се високим нивоима триглицерида, укупног и LDL холестерола а сниженим вредностима HDL. Испитивани болесници са дијабетес мелитусом имали су изражено присуство централне гојазности мерено кроз просечан обим струка који је био знатно изнад препорука за етички специфичну гојазност (обим струка $\geq 80 \text{ cm}$ за жене и $\geq 94 \text{ cm}$ за мушкарце европског порекла), (International Diabetes Federation, 2006). Уједно просечне вредности липидних параметара су изнад препоручених вредности за секундарну превенцију кардиоваскуларних обољења у којој се налазе испитивани болесници. Слични подаци презентовани су у другим Европским регистрима болесника са DM где су болесници били сличне просечне старости $64,8 \pm 11,2$ година, углавном прекомерно ухрањени или гојазни са присуством дислипидемије у преко 70% болесника која се карактерише високим укупним и LDL холестеролом а ниским нивоима HDL холестерола (Penforis и сар. 2001; Đinđić и сар. 2004; Bajović и Kostić, 2002). Карактеристичан липидни профил у болесника са DM тип 2 „дијабетесна дислипидемија” (American Diabetic Association, 1993) често је удружен са инсулинском резистенцијом (Xu и сар. 2003), и хипероксидативним стресом (King и Loeken, 2004), што све води брзом развоју макроваскуларних компликација (Kitada и сар. 2010). Удруженост централне гојазности и дислипидемије је чест налаз код болесника са кардиоваскуларним обољењима (Daousi и сар. 2006).

Нађене вредности липидних фракција сличне су оним вредностима које износи студија Maksimović и сарадници (2016) где су вредности укупног холестерола $4,8 \pm 1,1$ mmol/L а HDL $1,3 \pm 0,4$ mmol/L.

Огромна већина болесника има повишен крвни притисак који лечи, док мање од 15% болесника нема повишене вредности крвног притиска. Просечне вредности систолног притиска које су нађене у великој проспективној кохортној студији код 35.261 болесника са DM тип 2 износе 141 ± 12 mmHg за систолни и 78 ± 10 mmHg за дијастолни, док је терапија за артеријску хипертензију примењена код око 70% болесника (Li и сар. 2016), што је слично добијеним резултатима у спроведеном истраживању. Сличне вредности крвног притиска нађене су и код лоше регулисаних болесника са DM тип 2 у сличним студијама (Jabbour и Miller, 2001).

5.2. Карактеристике шећерне болести и хипогликемијски догађаји

Карактеристике шећерне болести сагледаване су кроз њено трајање, породично оптерећење на постојање шећерне болести, тип примењене терапије, квалитет гликорегулације, појаву хипогликемијских епизода, њихову тежину и учесталост. Просечна старост и трајање дијабетес мелитуса код испитаника у спроведеном истраживању су слични онима нађеним у великој кохорти дијабетесних болесника у Француској (mean 11 година), (Penfornis и сар. 2001). Уједно велика инциденција болесника са позитивним оптерећењем на DM је слична оној регистрованој у другим студијама (Omar и сар. 1996).

Дуже присуство шећерне болести повезује се са смањеним квалитетом живота у оба типа болести (Wändell, 2005; Redekop и сар. 2002; Kiadaliri и сар. 2013). Међутим, није у свим истраживањима потврђено да је дуже присуство шећерне болести предиктор са негативним утицајем на квалитет живота оболелих (Jacobson и сар. 2013; Coffey и сар. 2002; Lloyd и сар. 2001).

Временом долази до развоја већег броја хроничних компликација које значајно утичу на смањење квалитета живота. Дужина трајања шећерне болести не утиче битно на квалитет живота уколико није дошло до настанка компликација (Rose и сар. 2003). Трајање шећерне болести преко 10 година битно утиче на смањење квалитета живота у оболелих од шећерне болести тип 2 (Wexler и сар. 2006).

Највећи број испитаника у спроведном истраживању користи оралне хипогликемике, док је инсулинска терапија регистрована у око половине болесника. Око половине болесника са инсулинском терапијом користи хумане инсулине. Сличне налазе износе регистри болесника са шећерном болешћу тип 2 у урбаним срединама у Канади и Колумбији (Harris и сар. 2015). У овим регистрима 46% Канадске испитиване кохорте узима један или више оралних хипогликемика а 47% користи инсулин самостално или у комбинацији са оралним хипогликемцима, док у Колумбијској кохорти болесника 55% узима један или више оралних хипогликемика а 37% користи инсулин са или без оралних хипогликемика. Анализа наводи да су орални хипогликемици били заступљени у око 81% а инсулинска терапија у 47% болесника, што одговара терапијским модалитетима нађеним у нашем истраживању. Нешто већи проценат болесника на инсулинској терапији у односу на наведене регистре је последица чињенице да је испитивана кохорта болесника имала око 8% болесника са DM тип 1 који су неизоставно на терапији инсулином. Скоро сваки шести болесник на инсулинској терапији има једну дневну дозу инсулина, што указује на огромну већину болесника код којих постоји потреба да се интензивира инсулинска терапија у испитиваној кохорти болесника.

Просечне вредности јутарње гликемије и HbA1c регистроване код испитиваних болесника су далеко изнад оптималних препоручених граница од 7,2 mmol/L и 7,0% према ADA критеријумима (American Diabetes Association, 2015a; American Diabetes Association, 2015b), што иде у прилог констатацији о врло лошој гликорегулацији у испитиваној кохорти болесника. Урађена субанализа показала је да више од половине болесника са DM није постигла терапијске циљеве HbA1c мањи од 7,0%. Још су резултати UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) показали да добра гликорегулација редукује ризик за појаву дијабетесних компликација. Епидемиолошке анализе података UKPDS студије показују импресивну редукцију микроваскуларних компликација за 35% и макроваскуларних за 21% за сваки 1% редукције HbA1c (UKPDS Group, 1998; DCCT/EDIC Study Research Group, 2005). Показано је да редукција концентрације глукозе у крви представља критични фактор у превенцији микроваскуларних компликација. Упркос томе, постизање и одржавање добре гликемијске контроле представља велики изазов у клиничкој пракси. Главне баријере су честе хипогликемије, добијање у тежини, субоптимална иницијација и титрација дозе инсулина. Врло лоша гликорегулација и незадовољавајуће вредности јутарње гликемије, постпрандијалне гликемије и гликозилираног хемоглобина A1c представљају основу за убрзани развој

пре свега микро али и макроваскуларних компликација, што за последицу има и негативан ефекат на квалитет живота испитиваних болесника. Разлози за овакве налазе могу бити и релативно слаба организација примарне здравствене заштите болесника оболелих од шећерне болести и недостатак адекватне едукације, али и лош социо-економски положај становништва на југу Србије.

Литературни подаци јасно указују да је преваленција и ризик од појаве DM удружен са ниским социо-економским статусом пре свега код болесника са типом 2 (Lysy и сар. 2013), при чему неке студије не наводе разлику у налазима и код болесника са типом 1 шећерне болести (Vocquier и сар. 2011). Квалитет гликорегулације и појава акутних и хроничних компликација болести је у релацији са социо-демографским карактеристикама болесника. Недвосмислено је показано да постоји сигнификантна повезаност вредности HbA1c са степеном школске спреме, месечним приходима, перцепцијом и бригом о сопственом здрављу која укључује и адхеренцију према терапији (Walker и сар. 2014). Социо-епидемиолошке карактеристике болесника са типом 1 и 2 шећерне болести који су укључени у ово истраживање сличне су онима који се наводе у великој студији спроведној у Аргентини (Elgart и сар. 2014), што је у складу са карактеристикама испитиване популације у спроведеном истраживању.

Оболели са лошом гликорегулацијом ($HbA1c > 9\%$) имали су значајно ниже резултате на субскалама физичког и емотивног функционисања у односу на оболеле са адекватном гликорегулацијом (Wikblad и сар. 1996). Виталност је била значајно смањена у лоше регулисаних пацијената са типом 2 шећерне болести (Wexler и сар. 2006). Утицај лоше гликорегулације на квалитет живота највише зависи од степена изражености субјективних симптома хипергликемије (Goddijn и сар. 1999).

Хипогликемијске епизоде регистроване су код три од четири болесника током протекле године при чему је највећи број болесника имао хипогликемијске епизоде чешће од једном месечно. Све ово је условило да скоро тећина болесника страхује од могућности да им падне ниво шећера у крви и да неће моћи сами себи да помогну. Охрабрује чињеница да сви болесници са DM контролишу ниво гликемије у крви и највећи проценат њих то чини 1-4 пута месечно.

Учесталост глукоконтроле код болесника са DM стоји у директној спрези са квалитетом гликорегулације и развојем хроничних компликација болести. Уједно литературни подаци показују да је учесталост самоконтроле шећера у крви субоптимална, посебно код болесника који плаћају траке за мерење концентрације глукозе. Због тога је боља едукација болесника и обезбеђивање јефтинијих/бесплатних

трака у многим слабије развијеним земљама опција да би се поправила гликемијска контрола и смањио морбидитет од хроничних и акутних компликација болести (Charity и сар. 2016).

Укупан број хипогликемијских епизода регистрован је на основу анамнестичких података карактеристичних за појаву хипогликемије, узетих од болесника, и вредности гликемије испод 3,5 mmol/L регистроване било самомерачем или у лабораторијским анализама. Хипогликемија је врло честа компликација фармаколошке терапије DM и повлачи велике материјалне трошкове у здравственом систему (Cryer, 2007). Познато је да деривати сулфонил уреје имају велики хипогликемијски потенцијал у односу на остале оралне хипогликемике али су због своје ниске цене још увек најчешће заступљени у већини неразвијених и земаља у развоју. Уједно и инсулинска терапија носи велики ризик од развоја хипогликемијских епизода, те је предуслов увођења ове терапије добра едукација болесника и развијена мрежа здравствених установа и саветовалишта за дијабетес. Најновији резултати указују да су базални инсулински аналози захваљујући свом оптималном фармаколошком профилу супериорни у поправљању квалитета гликорегулације а посебно у редукцији ризика за развој хипогликемијских епизода у односу на хумане инсулине (Riddle и сар. 2003). Велика пропорција болесника на инсулинским аналозима у спроведеном истраживању указује на примену савремене инсулинске терапије у лечењу болесника са DM, али мали проценат болесника са једном дневном дозом инсулина указује на потребу интензивирања инсулинске терапије што за собом вуче и већи ризик за појаву хипогликемијских епизода. Ови резултати вазани за карактеристике инсулинске терапије су битни јер је циљ ране и интензивне терапије поправљање гликемијске контроле без индукције хипогликемија и добијања на телесној тежини, чиме се дугорочно превенира настанак микро и макроваскуларних компликација болести (Yan и сар. 2012; Kunt и Snoek, 2009).

Инциденција хипогликемије код болесника са T2DM варира између студија које су анализирале ове болеснике. У великој обсервационој студији инциденција озбиљних хипогликемијских епизода је 11,8 епизода на 100 болесник/година, што је слично оној нађеној код T1DM болесника у истој студији (Leese и сар. 2003). Далеко теже је проценити фреквенцу симптоматских хипогликемија које често остају непријављене или непрепознате. Тако је у сличној кохорти болесника у великој ретроспективној студији која је обрађивала 14.357 болесника са дијабетес мелитусом третираних оралним антидијабетикама и/или инсулинском терапијом показано да је 11% болесника

имало најмање једну епизоду „значајне” хипогликемије у претходних годину дана (Sarkar, 2010). Ово је у складу са налазима да инциденција озбиљних хипогликемија достиже 50% годишње код болесника са DM тип 1 и вишегодишњим трајањем болести (UK Hypoglycaemia Study Group, 2007). Ризик за појаву озбиљних хипогликемијских епизода у T2DM болесника се креће око 7% годишње код оних са оралним антидијабетицима а инциденција симптоматских достиже и до 50% годишње у T2DM болесника са трајањем инсулинске терапије преко 5 година. Овај ризик је посебно изражен код старијих болесника у присуству бубрежне слабости (Sarkar, 2010; van Staa и сар. 1997).

5.3. Акутне и хроничне компликације дијабетес мелитуса

Шећерна болест је хронична прогресивна болест која временом узрокује бројне, хроничне компликације. Присуство компликација смањује квалитет живота утичући на многе аспекте живота оболелог. Такође, велики је утицај саме болести и њених компликација на физичко, социјално и психичко функционисање, професионалне и слободне активности.

Акутне компликације DM сагледаване су кроз присуство хипогликемије, кетоацидозе, лактатне ацидозе и хиперосмоларног некетогеног стања. Најчешће акутне компликације биле су представљене симптоматском хипогликемијом, дијабетесном кетоацидозом и хеперосмоларним некетогеним стањем током последњих годину дана. Као што је већ наглашено, инциденца хипогликемија варира али је у неким студијама достигала 50% на годишњем нивоу (van Staa и сар. 1997). Нешто већа стопа инциденце акутних компликација пре свега хипогликемијских епизода може се објаснити лошом гликорегулацијом, присуством опште и централне гојазности код испитиваних болесника али и лошим социо-економским положајем. Подаци из велике мултицентричне студије спроведене у Европи (PANORAMA) показују да болесници са хипогликемијским епизодама имају лошији квалитет живота, и мању сатисфакцију антидијабетесном терапијом што представља баријеру адекватном третману и комплијанси болесника. Уједно озбиљност хипогликемијских епизода има значајну улогу у лошијој HbA1c контроли (DePablos-Velasco и сар. 2014).

Присуство хроничних макроваскуларних компликација анализирано је кроз анамнестичке податке и медицинску документацију о коронарној болести,

цереброваскуларној болести, периферној васкуларној болести, интермитентним клаудикацијама, ампутацијама екстремитета и периферним некротичним процесима на стопалима. Коронарна болест била је регистрована код скоро половине болесника оболелих од DM тип 2, при чему је најчешће презентована као стабилна и/или нестабилна ангина пекторис. Цереброваскуларна обољења регистрована су у значајно мањем проценту болесника а периферна васкуларна болест код сваког петог испитаника.

Присуство микроваскуларних хроничних компликација DM презентовано је у виду неуролошких, нефролошких и офталмолошких компликација. Дијабетесна полинеуропатија је била најчешће заступљена у три од четири испитивана болесника, а у врло сличној пропорцији регистрована је и дијабетесна ретинопатија код два од три испитивана болесника. Дијабетесна нефропатија је најређе регистрована компликација.

Компарирајући добијене податке са регистрима оболелих од дијабетес мелитуса на различитим терапијским режимима у другим земљама, уочено је да испитивани болесници у спроведеном истраживању имају сличну старост и трајање дијабетес мелитуса али значајно већу преваленцу хроничних компликација. Тако је регистар болесника у Колумбији показао да преваленција ампутација износи 2%, дијабетесног стопала 11%, неуропатије 22%, нефропатије 22% и ретинопатије 17%, при чему су ти проценти значајно нижи у сличном урбаном регистру у Канади (Harris и сар. 2015). Сличне налазе износи велики регистар болесника са DM у Француској, који такође показује велику преваленцу хроничних компликација код болесника са DM (неуропатију: 25%; абнормалности фундуса: 27%), и кардиоваскуларна обољења (ангина пекторис: 13%; инфаркт миокарда: 10%; CVI: 6%; оклузије доњих екстремитета: 15%) као и фактора ризика посебно хипертензије 77,5% и дислипидемије 71% (Rassah и сар. 2006). Осим нешто мање преваленце бубрежних микроваскуларних промена по типу дијабетесне нефропатије, све остале хроничне компликације су чешћи налаз у испитиваних болесника. Кохорта болесника у спроведеној студији показује знатно већу преваленцу макроваскуларних компликација, пре свега коронарне болести али и цереброваскуларне и периферне васкуларне болести. Уједно регистрована је и значајно већа пропорција болесника са микроваскуларним променама него у Француској и Колумбијској студији. Посебно је индикативан податак о мањој стопи дијабетесног стопала а дупло већој стопи ампутација као директног показатеља квалитета здравственог збрињавања овог захтевног медицинског стања. Слична је ситуација и са дијабетесном ретинопатијом која је значајно чешћа у спроведеном испитивању у

односу на поменуте регистре, што је директан показатељ лоше гликорегулације и високих вредности гликозилираног HbA_{1c}, уколико имамо на уму резултате UKPDS студије. Све ово указује на лошу метаболичку контролу болести али и неке друге факторе који могу утицати на убрзани развој компликација као што су гојазност, хипертензија, хиперлипидемија и лош социо-економски статус болесника (Gregory и сар. 2010).

У студији која је анализирала 515 болесника са DM на терапији оралним хипогликемичима са циљем да покаже утицај различитих клиничких карактеристика болесника и кардиоваскуларних фактора ризика на појаву касних компликација шећерне болести, показано је да постоји значајна повезаност појаве компликација са старошћу OR 1,073, трајањем дијабетес мелитуса OR 1,11 и трајања артеријске хипертензије OR 1,213. У мултиваријатној анализи након прилагођавања за остале клиничке факторе једино је систолни крвни притисак био значајно повезан са појавом хроничних компликација (Islam и сар. 2015).

Значај уочене дискрепанце у великој заступљености микро- и макроваскуларних компликација дијабетес мелитуса лежи у потреби даљег развоја здравствене службе чиме би се омогућило не само раније дијагностиковање болести већ и боље пратила успешност терапије којом је могуће редуковати број новонасталих компликација. На тај начин се директно делује на поправљање квалитета живота оболелих од DM а посредно и њихов социо-економски положај.

5.4. Процена квалитета живота и његова повезаност са присуством компликација

Компликације шећерне болести су предиктори квалитета живота у оболелих са најјачим утицајем. У оболелих од шећерне болести код којих није дошло до развоја компликација забележен је значајно већи квалитет живота у односу на оболеле са развијеним компликацијама. Пацијенти са истовремено развијеним макроваскуларним и макроваскуларним компликацијама имали су најнижи квалитет живота (Redekop и сар. 2002). У оболелих са развијеним компликацијама чешћа је била депресија, посебно уколико је дошло до настанка макроваскуларних компликација што је додатно утицало на смањење квалитета живота (Redekop и сар. 2002). Истраживањем квалитета живота у оболелих од дијабетес мелитуса, показано је да су исхемијска болест, шлог и лош вид

компликације са највећим утицајем на квалитет живота оболелих (Wändell, 2005). Утицај компликација на квалитет живота углавном зависе од субјективних сметњи и бројних ограничења и потешкоћа у свакодневном животу. Присуство две или више компликација је значајно повећавало изгледе за настанак депресије и смањења квалитета живота (Peugot и Rubin, 1997).

Процена квалитета живота вршена је помоћу два упитника SF-36 и EQ-5D-3L који представљају валидиране генеричке инструменте за процену квалитета живота и који су коришћени у већем броју студија које су анализирале квалитет живота оболелих од различитих хроничних обољења. Преглед просечних вредности скорова SF-36 упитника добијених у нашем истраживању показује да су физичка улога, ментално и опште здравље били најлошије оцењени аспекти квалитета живота везани за здравствено стање са просечним вредностима скорa испод 40. Уједно, испитивани болесници су најмање проблема имали са социјалним и физичким функционисањем који су оцењени преко 60. Велика проспективна студија која је обухватила жене оболеле од DM тип 2 које нису на инсулинској терапији и које нису имале регистроване хроничне микро- и макроваскуларне компликације дијабетеса, показује сличне скорове за физичко функционисање, физичку улогу, виталност, социјално функционисање и телесну бол. Испитанице у наведеној студији имале су значајно већи скор за ментално и опште здравље (57 и 52) док су имале значајно нижи скор за емоционално благостање (41), (Dadgostar и сар. 2016). Имајући на уму да су у питању нешто млађе жене (просечне старости око 50 година), са краћим трајањем дијабетеса (просечно 7 година), релативно задовољавајућом гликорегулацијом мереном кроз просечне вредности HbA1c 7,8% и без пратећих компликација, сличне вредности скорова могле би указати на значај других детерминанти које утичу на ове скорове везане за квалитет живота. Међутим, значајно боље ментално и опште здравље које наводе испитанице јасно указује да су ове врло битне компоненте квалитета живота највероватније у функцији година, добре гликорегулације и присуства пратећих компликација болести. Резултати велике COMPASS студије која је анализирала болеснике са DM тип 2 сличне старости, трајања болести и вредности HbA1c, показују да су просечне вредности за физичко функционисање 80,1, физичку улогу 65,1, телесну бол 75,9, опште здравље 49,1, виталност 68,3, социјално функционисање 88,6 емоционално благостање 65,1 и ментално здравље 67,2. Наведени резултати такође указују на значајно бољи квалитет живота испитиваних болесника у COMPASS студији у поређењу са нашом кохортом, осим у поимању општег здравља где су нађене вредности приближно сличне (Gaоа и

сар. 2016). Имајући у обзир велику хетерогеност у социо-демографским и културолошким карактеристикама испитиваних популација које имају значајан утицај и на поимање квалитета живота везаног за здравље, спроведена је велика Европска мултицентрична, мултинационална студија која је анализирала квалитет живота и задовољство дијабетесном терапијом.

Резултати EQ-5D-3L упитника показују да су брига о себи и покретљивост две најбоље оцењене димензије у упитнику, док су бол/нелагодност као и брига/потештеност биле најгоре оцењене димензије. Забрињавајући је податак да велики проценат болесника испољава крајњу брижност или потештеност и да није у стању да обавља своје уобичајене активности. Сличне резултате износи и студија која је обухватила болеснике са DM тип 2 сличне старости, трајања дијабетеса и квалитета гликорегулације који су попуњавали EQ-5D-3L упитник. У студији која је укључивала само болеснике са лошом гликорегулацијом HbA1c преко 8%, показано је да 24,2% има проблема са кретањем, 6,1% са бригом о себи, 12,1% са уобичајеним дневним активностима, 42,4% са болом и дискомфортом, а 39,4% са бригом и потештеношћу. Укупан VAS скор је био $70,6 \pm 18,3$ (Butt и сар. 2016). Упоредјујући ове резултате са онима добијеним у спроведеном истраживању, може се уочити скоро дупло већи проценат болесника који имају неких или изразитих проблема у свим димензијама упитника. Овај резултат посебно забрињава уколико се у обзир узме да је анализирана популација у студији Butt и сарадника (2016) такође лоше гликорегулисана и са дужим трајањем дијабетеса. Остаје претпоставка да ове разлике могу потицати од других фактора као што је број и присуство коморбидитета или социо-економски статус, који нису били доступни за анализу. Сличне релације постоје и након анализе регистра болесника са DM тип 2 у Јапану који износи да је постојање било ког проблема везаног за проблем покретљивости присутан код око 21,2%, тешкоће око бриге о себи код 2,8%, проблеми са уобичајеним дневним активностима код 17,3%, са болом и дискомфортом код 35,7% и са бригом/потештеношћу код 19,7%, што је скоро три пута мање за сваку димензију у односу на резултате у нашој студији. Треба напоменути да је испитивана популација у Јапану била старија али са значајно бољом гликорегулацијом и нешто краћим трајањем болести (Sakamaki и сар. 2006). Иако обе студије износе значајно бољи квалитет живота оболелих од DM тип 2 у свим димензијама упитника, резултати добијени компарацијом VAS скорa су приближно слични са оним нађеним у нашој студији. Тако су болесници у Јапану имали просечан VAS скор 74,3 а у студији Butt и сарадници (2016) 70,2 што потврђује да можда неки други фактори као што су социо-

демографске карактеристике, окружење болесника, радни статус, испољавање депресије и друго имају велики утицај на оцену појединих димензија квалитета живота, а да присуство коморбидитета и хроничних компликација болести има значајнију улогу у процени квалитета живота преко VAS скале. Потврду ове тезе можемо наћи у резултатима студије која је обрађивала DM тип 2 болеснике са срчаном инсуфицијенцијом. У овој популацији болесника код којих су коморбидитети били присутни у 71,6%, а који су били сличне старости и квалитета гликорегулације, просечна вредност VAS скорa била је 56,4 што је значајно мање од вредности у нашој студији (Dunbar и сар. 2015). Ово јасно потврђује да присуство тешких болести и оптерећење коморбидитетима има значајну везу са укупном проценом здравственог стања мереном кроз VAS скалу.

Велика SHIELD студија са сличном полном и старосном структуром болесника са DM тип 2 и сличним квалитетом гликорегулације (око половине болесника са HbA1c преко 7,0%) као у нашој студији, износи сличан VAS скор 66,8 (Grandy и сар. 2008). Анализа спроведена у овој студији показује да је EQ-5D-3L индекс и VAS скор нижи код болесника са испољеним епизодама хипогликемије те да појава хипогликемијских епизода а посебно озбиљних хипогликемија утиче на пораст проблема везаних за бол/дискомфорт и бригу/потиштеност, што је у складу са резултатима других аутора (Pettersson и сар. 2011). Сличне налазе износи и велика мултицентрична PANORAMA студија која налази значајну разлику у VAS скору између група болесника са DM тип 2 у односу на присуство хипогликемијских епизода (Simon и сар. 2015). Ово може бити додатно објашњење за велику пропорцију болесника са постојањем проблема у свим димензијама EQ-5D-3L упитника, узимајући у обзир огромну пропорцију болесника са хипогликемијским епизодама задњих годину дана.

На квалитет живота битно утичу број компликација и њихова озбиљност. Присуство микроваскуларних компликација смањује квалитет живота али не значајно у односу на оболеле од дијабетеса без компликација. Макроваскуларне компликације значајно утичу на смањење квалитета живота у односу на оболеле без компликација (Coffey и сар. 2002).

Прегледом литературе, подаци о утицају појединих компликација на квалитет живота оболелих од шећерне болести су различити. Компликације са највећим утицајем на квалитет живота у оболелих од DM тип 1 и тип 2 су цереброваскуларни инзулт и неуропатија. У оболелих са тип 1 болести на смањење квалитета живота највише утиче

исхемијска болест срца, док у типу 2 болести најјачи утицај на смањење квалитета живота има страх од хипогликемије (Solli и сар. 2010).

Према истраживању Coffey и сарадника (2002), компликације са највећим утицајем на квалитет живота међу оболелима у оба типа дијабетеса су слепило, дијализа, неуропатија, дијабетесно стопало, ампутације, шлог и конгестивна срчана инсуфицијенција.

Блага ретинопатија није битно реметила квалитет живота, међутим, њена прогресија и поремећај вида знатно је нарушио квалитет живота међу оболелима од шећерне болести (Lloyd и сар. 2001).

5.4.1. Социо-демографске карактеристике и аспекти квалитета живота у SF-36 упитнику

Урађена униваријантна вишеструка регресиона анализа социо-демографских карактеристика испитаника у односу на аспекте квалитета живота мерених SF-36 упитником показује да су старост, нижа школска спрема и незапосленост повезани са свим аспектима квалитета живота у SF-36 упитнику.

Поред старости, ниже школске спреме и незапослености који показују значајну повезаност са свим аспектима SF-36, лош материјални положај болесника је показао значајну повезаност са нижим степеном физичке улоге, поремећајима менталног здравља, поремећајима виталности, нижим вредностима физичког композитног скорa, поремећајима емоционалног благостања, телесног бола, лошијим степеном општег здравља и нижим вредностима менталног композитног скорa. Живот на селу је повезан са лошијим степеном физичке улоге и поремећајима менталног здравља. Брачно стање удовац/разведен повезан је са поремећајима емоционалног благостања, лошијим степеном општег здравља и нижим вредностима менталног композитног скорa, док је женски пол повезан са лошијим степеном општег здравља.

Сагледавање социо-економских карактеристика болесника оболелих од DM и њихове везе са квалитетом живота мора се вршити посебно за болеснике са различитим типовима дијабетес мелитуса, јер дијабетес мелитус тип 1 је најчешће хронично обољење која наступа у ранијем животном добу те је очекивати да има значајан утицај на квалитет живота и социо-демографске карактеристике испитаника у односу на општу популацију. Студија спроведена у Француској испитивала је ове параметре између болесника са DM тип 1 и опште популације и дошла до закључка да присуство

болести нема значајнији утицај на постигнути ниво образовања, степен запошљености али да је материјални положај оболелих нешто нижи у односу на општу популацију. Уједно физички композитни скор у SF-36 упитнику је сличан оном у општој популацији, али је ментални композитни скор нижи што се најчешће доводи у везу са присуством депресивних поремећаја и сексуалне дисфункције (Mellerio и сар. 2015), што је регистровано и у другим истраживањима (Collins и сар. 2009). С обзиром да обе студије не наводе квалитет гликорегулације као предиктивни фактор за квалитет живота, закључује се да су особе са DM тип 1 значајније погођене социјалним последицама које носи њихова болест али и појавом хроничних компликација болести.

Детерминисање квалитета живота везаног за присуство болести код оболелих од DM је од кључног значаја за лечење. Код болесника са DM тип 2, физичко оштећење, емоционалне последице и проблеми са дневном бригом о себи доводе до добро документованог губитка у квалитету живота у односу на општу популацију (Norris и сар. 2011). Уједно лош квалитет живота може урушити капацитет болесника за бригу о себи и повећати ризик за настајање хроничних компликација и коморбидитета (Polonsky, 2002). Ово је најбоље показано у великој мета анализи на преко 17.000 оболелих од DM, где је јединично снижење вредности скорa у скоро свим аспектима SF-36 упитника (физичког функционисања, физичке улоге, виталности, социјалног функционисања, телесног бола, општег здравља и физичког композитног скорa) имало пораст ризика општег морталитета за око 9% и неспособности за рад око 12% (Bjorner и сар. 2013).

Повезаност различитих социо-демографских карактеристика са вредностима SF-36 субскала испитивана је у студији Ohsawa и сарадника (2003), и слично резултатима у нашем истраживању, показано је да су старост, степен школске спреме, трајање дијабетеса и присуство компликација болести значајно повезани са вредностима ових скорова. Треба напоменути да слично нашим резултатима, и друге студије налазе повезаност женског пола са нижим вредностима скорова у SF-36 упитнику везане за физичко и социјално функционисање (Lloyd и сар. 2001).

Квалитет живота мерен SF-36 упитником у спроведеном истраживању је компариран са вредностима које су добијене у америчкој популацији болесника са DM тип 2. Добијене вредности код наших болесника су сличне онима које су нађене у референтној америчкој популацији (Ware и сар. 1994). Скорови за ментално здравље и социјално функционисање су били нешто нижи у спроведеном истраживању у односу на поменути студију у Америци. Физички композитни скор од 46,6 и ментални

композитни скор од 50,9 наведени у другој сличној студији су такође у складу са добијеним резултатима у нашој популацији болесника са шећерном болешћу (Lloyd и сар. 2001).

5.4.2. Хроничне компликације и аспекти квалитета живота у SF-36 упитнику

Хроничне компликације удружене са дијабетес мелитусом су главни узрок морбидитета и морталитета у ових болесника. Према проценама ADA, око 75% до 80% одраслих болесника са DM ће умрети услед кардиоваскуларних обољења у чијој основи стоји присуство хроничних макроваскуларних компликација (American Diabetes Association, 2003). Уједно ове компликације представљају велико оптерећење за здравствени систем. Само је у Великој Британији током 2000. године око 4% националног здравственог буџета потрошено за лечење компликација шећерне болести (Baxter и сар. 2000). Показано је да присуство чак и лакших дијабетесних компликација има значајан утицај на квалитет живота оболелих, одређиван помоћу SF-36 упитника (Lloyd и сар. 2001).

Урађена униваријантна вишеструка регресиона анализа присуства хроничних микро- и макроваскуларних компликација шећерне болести у односу на аспекте квалитета живота мерених SF-36 упитником показује да њихово присуство има значајну повезаност са свим аспектима. Показало се да су ангина пекторис и дијабетесна ретинопатија најзначајнији фактори који су повезани са лошијим квалитетом живота у свим аспектима SF-36 упитника. Поред ангине пекторис, једино је постојање периферне васкуларне оклузије као макроваскуларне компликације показало повезаност са лошијим степеном физичког функционисања.

Дијабетесна ретинопатија као макроваскуларна компликација једино није показала значајнију повезаност са социјалним функционисањем. Поред ретинопатије, као значајан предиктивни фактор повезан са појединим аспектима издвојила се дијабетесна нефропатија. Она је била повезана са нижим степеном физичког функционисања, смањеном виталношћу и смањеним физичким композитним скором.

Показано је да болесници са DM тип 1 и присутним компликацијама имају снижен како физички тако и ментални композитни скор у SF-36 упитнику при чему је показана и јака корелација присуства компликација са вредностима физичког композитног скорa (Jacobson и сар. 2013; Ahola и сар. 2010).

Присуство и број дијабетесних компликација има значајан ефекат на квалитет живота оболелих од дијабетеса у бројним студијама (Jacobson и сар. 2013; Brown и сар. 2000). Бројне студије су показале да присуство дијабетесне неуропатије (Galer и сар. 2000), ретинопатије (Ahola и сар. 2010) и дијабетесног стопала (Price и Harding, 2000) редукује квалитет живота.

Све студије које су укључиле у анализу присуство компликација као фактора који утиче на квалитет живота потврдиле су наведене ставове о њиховом значајном негативном утицају. Налаз значајне повезаности присуства коронарне болести а посебно њеног клиничког облика у виду ангине пекторис са лошијим скоровима у свим сегментима SF-36 упитника потврђен је и у другим студијама. Истраживање које су спровели Lloyd и сарадници (2001) показује да је коронарна болест (CAD) најчешће удружена са значајном редукцијом квалитета живота посебно у домену физичког функционисања. Уједно истраживање је показало и значајну везу између периферне васкуларне болести и физичког функционисања што аутори објашњавају и утицајем ових компликација на начин живота оболелих (Lloyd и сар. 2001). Слични резултати везани за присуство макроваскуларних компликација и физичко функционисање добијени су и у нашем истраживању.

5.4.3. Акутне компликације и аспекти квалитета живота у SF-36 упитнику

Урађена униваријантна вишеструка регресиона анализа присуства акутних компликација шећерне болести у односу на аспекте квалитета живота мерених SF-36 упитником показује да њихово присуство има значајну повезаност само са појединим аспектима. Хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање се издвојило као независни предиктивни фактор нижих вредности скорa физичке улоге, док се хипогликемија издвојила као независни предиктивни фактор нижих вредности за физички композитни скор.

Хипогликемија као најчешћа и врло значајна акутна компликација дијабетес мелитуса посебно је значајна за сагледавање кроз призму антидијабетесне терапије. Сличне студије које су анализирале повезаност хипогликемије и квалитета живота износе налазе да постоји значајна повезаност између броја хипогликемија које пацијент региструје и лошијег квалитета живота у свим сферама SF-36 упитника осим физичке активности, при чему ова повезаност није нађена за фреквенцу лабораторијски документованих хипогликемија. Уједно болесници који су имали чешћу појаву

хипогликемија имали су и значајно нижи индекс квалитета живота (Gilet и сар. 2012). И друге студије наводе сличне резултате при чему је појава хипогликемијских епизода имала за последицу ниже скорове за физичко и ментално здравље у односу на болеснике без хипогликемије. Уједно налази указују да хипогликемија има и значајну повезаност са чешћим и интензивнијим испољавањем депресивних симптома (Green и сар. 2012).

5.4.4. Социо-демографске карактеристике и квалитет живота у EQ-5D-3L упитнику

Старост, нижа школска спрема, живот на селу, незапосленост и лош материјални статус повезани су са нижим вредностима VAS скорa, док су старост, нижа школска спрема и пензионерски статус повезани су са нижим вредностима EQ-5D-3L индекса.

Слични резултати о значају социо-демографских карактеристика са квалитетом живота нађени су у кохорти болесника са DM тип 2 у Грчкој. Студија наводи евидентни утицај старости и лошег материјалног статуса на вредности EQ-5D-3L индекса и VAS скорa. Најближи индикатори социо-економског статуса (запошљеност и степен школске спреме) су удружени са нижим вредностима EQ-индекса и EQ-VAS у наведеној студији, што указује да нижи социо-економски статус има значајну улогу у лошијем квалитету живота оболелих од шећерне болести (Kontodimopoulos и сар. 2008). Ови резултати одговарају онима добијеним у спроведеном истраживању. Други аутори такође налазе значајну повезаност EQ-5D-5L индекса са старошћу, ITM, местом становања, школском спремом, бројем лекова и укупним бројем коморбидитетних стања, као и са применом инсулина брачним статусом и материјалним стањем. Старији болесници, незапошљеност и лош материјални положај као и присуство коморбидитета су независни фактори ризика за лош квалитет живота, што указује да су квалитет живота и задовољство примењеном терапијом блиско повезани са социо-демографским и клиничким карактеристикама болесника.

Резултати нашег истраживања су у складу са налазима Rubin и Peyrot (1999) који систематизују најновије литературне податке везане за DM и квалитет живота. Студија спроведена у Кореји од стране Lee и сарадника (2012) користећи EQ-5D-3L налази да је старост важан фактор који детерминише квалитет живота код болесника са DM тип 2. У наведеној студији млађи болесници наводе бољи квалитет живота највероватније због краћег трајања DM и мањег броја компликација. Ови резултати су у складу са

претходним налазима студије Redekor и сарадници (2002). Наши резултати указују да незапосленост има значајну повезаност са ниским EQ-5D-3L индексом, што је у складу са налазима истраживања Javanbakht и сарадника (2012) који су користили EQ-VAS скор и EQ-5D-3L индекс да би показали да незапослени болесници имају већу вероватноћу да пријаве неке или екстремне проблеме у већини димензија EQ-5D-3L упитника. Једна друга студија спроведена у Малезији која је имала за циљ да анализира повезаност DM са квалитетом живота, износи налазе да незапошљени болесници имају значајно нижи квалитет живота у односу на запошљене, и да ово може бити у релацији са ниским приходима и лошијим материјалним стањем (Cheah и сар. 2012).

5.4.5. Акутне и хроничне компликације и квалитет живота у EQ-5D-3L упитнику

У овом истраживању одређиван је квалитет живота код болесника са дијабетес мелитусом коришћењем EQ-5D-3L упитника и израчунаван VAS скор и EQ-5D-3L скор коришћењем сетова за Европску популацију, у циљу испитивања повезаност између EQ-5D-3L индекса и VAS скор са присуством акутних и хроничних компликација као и социо-демографским карактеристикама болесника. Показано је да квалитет живота има значајну повезаност са присуством појединих акутних и хроничних компликација болести као и са социо-демографским показатељима. Ангина пекторис, дијабетесна нефропатија и ретинопатија су се издвојили као значајни предиктивни фактори за EQ-5D-3L индекс и VAS скор док је хипогликемија имала повезаност само са VAS скором.

Подаци из литературе показују да квалитет живота болесника са DM опада са појавом компликација болести и почетком дијализне терапије (Manns и сар. 2003). Поред овога, поремећаји вида у склопу дијабетесне ретинопатије су такође фактор који снижава квалитет живота. Анализирани болесници су имали велику инциденцу ретинопатије и нефропатије што је и један од кључних разлога за ниже вредности индекса квалитета живота у VAS скале. Слично истраживање које су спровели Sakamaki и сарадници (2006), износи сличне резултате и показује повезаност тежине и броја присутних хроничних компликација болести са EQ-5D-3L индексом и VAS скалом. Ова повезаност је посебно јака код болесника са већим бројем субјективних симптома који потичу од присуства компликација. Показано је да присуство четири и више симптома редукује EQ-5D-3L индекс са 0,84 (просечна вредност код болесника са хроничним компликацијама) на 0,71, што је слично оном нађеном код болесника са

реуматоидним артритисом функционалне класе 1 код којих је овај индекс 0,74 (Hurst и сар. 1997).

Коришћење визуелне аналогне скале омогућава директно мерење квалитета здравственог стања на основу осећаја болесника, што указује да VAS директно мери тежину обољења онако како га болесник осећа. EQ-5D-3L је коришћен у UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) да одреди ефекте терапије, присуства компликација и хипогликемијских епизода на квалитет живота оболелих од DM тип 2 (UK Prospective Diabetes Study Group, 1999). Једна студија пресека и једна проспективна студије су накнадно урађене на основу података UKPDS на тему квалитета живота оболелих. У њима није показана статистички значајна повезаност између типа терапије (орални хипогликемици и инсулин) и EQ-5D-3L индекса. Међутим, показано је да болесници са присутним микроваскуларним компликацијама имају нижи EQ-5D-3L индекс и већи број проблема у различитим димензијама здравља EQ-5D-3L упитника (UK Prospective Diabetes Study Group, 1999).

Повезаност присуства компликација шећерне болести са квалитетом живота мереним EQ-5D-3L упитником показано је у новијој студији која је обрађивала болеснике са DM тип 2 сличне старости, трајања дијабетеса и заступљености компликација као у спроведеном истраживању. Резултати ове студије показују да су просечне вредности EQ-5D-3L индекса код болесника са компликацијама значајано мање у односу на оне без компликација (0,75 наспрам 0,90). Уједно показано је да присуство микроваскуларних компликација мање редукује EQ-5D-3L индекс (0,74 наспрам 0,83) у односу на макроваскуларне компликације (0,69 наспрам 0,83), (Wang и сар. 2016).

Појава акутних компликација и њихов утицај на квалитет живота сагледаван је у PANORAMA студији која наводи значајно мању учесталост хипогликемијских епизода током годину дана (око 20%) у односу на нашу испитивану популацију болесника (око 75%), али и њихову значајну повезаност са поремећајима квалитета живота и вредностима VAS скорa (Simon и сар. 2015). Велика мултинационална студија која је изучавала утицај хипогликемија на квалитет живота на преко 2.000 болесника са DM тип 1 и тип 2, показала је да хипогликемијске епизоде било које врсте имају негативан утицај на квалитет живота одређиван EQ-5D-3L упитником, при чему ноћне и/или озбиљне хипогликемије имају значајнији утицај на губитак квалитета у односу на дневне и симптоматске хипогликемије. Треба напоменути да је EQ-5D-3L скор био приближно сличан без обзира на тип дијабетес мелитуса (0,75 у DM тип 1 и 0,75 у DM

тип 2), (Harris и сар. 2014). Сличне резултате о степену повезаности износи и велика студија у пацифичком региону у којој су просечне вредности EQ-VAS и EQ-5D-3L индекса значајно ниже код болесника са хипогликемијским епизодама у односу на оне без хипогликемије (73,6 наспрам 76,9 и 0,88 наспрам 0,90). Уједно, урађени мулти-варијантни модел, показује да је присуство хипогликемијских епизода независно удружено са нижим вредностима EQ-5D-3L индекса (-0,019) и EQ-VAS скорa (-2,37) (Sheu и сар. 2012).

Сличне студије које су изучавале повезаност хипогликемије и квалитет живота су спроведене и у земљама Западне Европе и Америке. Све оне наводе сличну негативну повезаност појаве хипогликемијских епизода са квалитетом живота код болесника са DM тип 2 који користе инсулин или оралне хипогликемике (Lundkvist и сар. 2005; Tabaei и сар. 2004).

5.5. Терапија дијабетес мелитуса и квалитет живота

У спроведеном истраживању није утврђено постојање статистички значајне корелације између режима ординираних антидијабетесних терапија (дијета и физичка активност, орални антидијабетици, инсулин и комбинација инсулина и оралних антидијабетика) са квалитетом живота одређиваним SF-36 упитником. Једино је утврђена статистички значајна позитивна међузависност између броја дневних доза инсулина и скорa виталности. Слична студија која је спроведена у Француској износи резултате да је хипогликемија била удружена са лошијим квалитетом живота код болесника са DM тип 2 лечених метформином и сулфонил урејом у трајању од 6 месеци, али да сам тип терапије није имао значајнију повезаност са квалитетом живота (Vexiau и сар. 2008).

Студија спроведена у Италији која је испитивала квалитет живота и задовољство болесника са терапијом дијабетес мелитуса наводи да је перцепција здравственог стања одређена не само социо-економским статусом (пре свега незапосленост и ниски приходи) већ и озбиљношћу клиничких симптома, што за последицу има ниже задовољство примењеном терапијом и нижи квалитет живота (Nicolucci и сар. 2009).

Спроведена анализа предиктивног значаја типа терапије и учесталости примене инсулина са квалитетом живота оболелих од DM није показала значајнију повезаност инсулинске терапије са вредностима скорова у SF-36 упитнику (Ohsawa и сар. 2003).

Пацијенти који су са оралне антидијабетске терапије прешли на инсулински третман имали су смањење квалитета живота, нарочито на скалама социјалног функционисања и бола (Goddijn и сар. 1999). Утицај дијабетеса на квалитет живота у оболелих од шећерне болести тип 2 је био већи међу онима који су користили инсулин (Jacobson и сар. 1994). Показано је да у оболелих од шећерне болести тип 2 који који у терапији користе оралне хипогликемике квалитет живота је бољи у односу на оболеле који су на инсулинској терапији (Redekop и сар. 2002; Lloyd и сар. 2001; Wexler и сар. 2006; Jacobson и сар. 1994). Најбољи квалитет живота међу оболелима од дијабетеса тип 2 имају пацијенти који су на режиму немедикаментне терапије (Redekop и сар. 2002; Coffey и сар. 2002). Међу оболелима од тип 1 дијабетеса терапијски третман аналозима инсулина наводи се као предиктор са позитивним утицајем на квалитет живота. Пацијенти су употребом аналога постизали бољу гликорегулацију, имали мање хипоглекемијских епизода, осећали су већу флексибилност и били су задовољнији третманом шећерне болести (Sheu и сар. 2012). Испитаници са субкутаном инсулинском пумпом у типу 1 болести имали су мањи број хипогликемија, бољу метаболичку контролу и већи квалитет живота у односу на испитанике који су били на интензивираном инсулинском третману (Linkeschova и сар. 2002).

6. ЗАКЉУЧЦИ

- Анализирана популација болесника са дијабетес мелитусом је углавном старије животне доби, просечног трајања дијабетес мелитуса преко 10 година, са високим степеном породичног оптерећења за шећерну болест, ниским степеном образовања и лошим материјалним статусом.
- У наведеној популацији болесника регистрована је велика учесталост акутних и хроничних компликација болести код преко две трећине испитиваних болесника.
- Урађена анализа је показала да постоји значајна предиктивна вредност присуства акутних и хроничних компликација дијабетес мелитуса на вредности индекса SF-36 и EQ-5D-3L којима се детерминише квалитет живота оболелих од шећерне болести.
- Хипогликемија је била најчешћа акутна компликација која је регистрована код 72,9% болесника, док су остале акутне компликације као дијабетесна кетоацидоза и хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање, нађене код мање од 5% болесника. Од акутних компликација једино је хипогликемија показала значајну повезаност са појавом телесног бола и нижим вредностима физичког композитног скорa у SF-36 упитнику као и са нижим вредностима VAS скорa у EQ-5D-3L упитнику.
- Хиперосмоларно некетогено дијабетесно стање је показало значајну повезаност једино са нижим вредностима скорa улоге физичког здравља у SF-36 упитнику.
- Ангина пекторис је била најзаступљенија макроваскуларна компликација у 20% док је дијабетесна полинеуропатија у 74% и дијабетесна ретинопатија у 63,5% болесника биле најзаступљеније хроничне микроваскуларне компликације.
- Од макроваскуларних компликација, ангина пекторис и срчана инсуфицијенција издвојиле су се као најважнији самостални предиктори

повезани са лошијим квалитетом живота у скоро свим аспектима SF-36 упитника код оболелих од дијабетес мелитуса.

- Периферна артеријска болест је негативни предиктивни фактор скорa за физичко функционисање, док је foot ulcer негативни предиктивни фактор за ментално здравље у SF-36 упитнику.
- Од микроваскуларних компликација као најважнији самостални негативни предиктивни фактор издвојила се дијабетесна ретинопатија у скоро свим аспектима SF-36 упитника.
- Дијабетесна нефропатија се издвојила као негативни предиктивни фактор физичког функционисања и укупног физичког композитног скорa. Дијализни третман испитаника са бубрежном инсуфицијенцијом имао је негативни утицај на вредности скорa за виталност, док је присуство дијабетесне полинеуропатије повезано са лошијим квалитетом општег здравља.
- Ангина пекторис и срчана инсуфицијенција од макроваскуларних компликација и дијабетесна нефропатија и ретинопатија од микроваскуларних компликација издвојили су се као негативни предиктори у односу на EQ-5D-3L индекс и VAS скор.
- Спроведена анализа није утврдила постојање статистички значајне корелације између режима ординиране антидијабетесне терапије (дијета и физичка активност, орални антидијабетици, инсулин и комбинација инсулина и оралних антидијабетика) са квалитетом живота одређиваним SF-36 упитником или EQ-5D-3L упитником.
- Утврђена је статистички значајна позитивна међузависност између броја дневних доза инсулина и скорa виталности.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2002; 25(5): 894-9.
2. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2002; 23(4): 373-8.
3. Ahola AJ, Saraheimo M, Forsblom C, Hietala K, Sintonen H, Groop PH, FinnDiane Study Group. Health-related quality of life in patients with type 1 diabetes—association with diabetic complications (the Finn Diane Study). *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1903-8.
4. Air EL, Kissela BM. Diabetes, the metabolic syndrome and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care* 2007; 30(12): 3131-40.
5. Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, Youssef AM, Subhani SN, Ibrahim HM, Alamri BN. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. *PloS one* 2015; 10(5):e0124446.
6. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2015a; 38(1): S8-16.
7. American Diabetic Association. Detection and management of lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 828-33.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010a; 35(Suppl 1): S62-69.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35(suppl 1): S64-71.
10. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3333-41.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2010b; 33(1): S11-61.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015b; 38(suppl 1): S1-93.

13. Antić S. Hronične komplikacije dijabetesa. U: Ilić S (Ured), Interna medicina. Niš, Galaksija:2009; 990-7.
14. Armstrong D, Caldwell D. Origins of the concept of quality of life in health care: a rhetorical solution to a political problem. *Soc Theory Health* 2004; 2(4): 361-71.
15. Bajović Lj, Kostić N. Hronične komplikacije dijabetesa-specifičnost dijagnostike i terapije. U: Lalić N i sar. Diabetes mellitus. Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse. Beograd, Radna grupa za dijabetes u Srbiji:2002; 56-8.
16. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(S1): 225-31.
17. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care* 2008; 31: S61-78.
18. Barratt BJ, Payne F, Lowe CE, Hermann R, Healy BC, Harold D, Concannon P, Gharani N, McCarthy MI, Olavesen MG, McCormack R, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Undlien DE, Ronningen KS, Gillespie KM, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, Bennett ST, Clayton DG, Cordell HJ, Todd JA. Remapping the insulin gene/IDDM2 locus in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(7): 1884-9.
19. Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1193-204.
20. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004; 63(4): 582-92.
21. Baxter H, Bottomley J, Burns E, Harvey J, Kernohan E, Lawlor D. CODE-2* UK - The annual direct cost of care for people with type 2 diabetes in Great Britain. *Diabet Med* 2000; 17(S1): A42.
22. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fatin pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: Peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 463-78.
23. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287(19): 2570-81.

24. Bierman AS, Dunn JR. Swimming upstream: access, health outcomes, and the social determinants of health. *J Gen Intern Med* 2006; 2(1): 99-100.
25. Bjorner J, Lyng Wolden M, Gundgaard J, Miller K. Benchmarks for Interpretation of Score Differences on the SF-36 Health Survey for Patients with Diabetes. *Value Health* 2013; 16(6): 993-1000.
26. Bocquier A, Cortaredona S, Nauleau S, Jardin M, Verger P. Prevalence of treated diabetes: geographical variations at the small-area level and their association with area-level characteristics. A multilevel analysis in Southeastern France. *Diabetes Metab* 2011; 37: 39-46.
27. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368: 29-36.
28. Boulton AJM. Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *J Foot Ankle Res* 2011; 4(Suppl 1): A2.
29. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 956-62.
30. Bourdel-Marchasson I, Dubroca B, Manciet G, Decamps A, Emeriau JP, Dartigues JF. Prevalence of diabetes and effect on quality of life in older French living in the community: the PAQUID Epidemiological Survey. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45(3): 295-301.
31. Brown GC, Brown MM, Sharma S, Brown H, Gozum M, Denton P. Quality of life associated with diabetes mellitus in an adult population. *J Diabetes Complications* 2000; 14(1): 18-24.
32. Butt M, Ali M, Bakry MM, Mustafa N. Impact of a pharmacist led diabetes mellitus intervention on HbA1c, medication adherence and quality of life: A randomised controlled study. *Saudi Pharm J* 2016; 24(1): 40-8.
33. Čizmić M, Životić-Vanović M, Živanić S, Dragojević R. The effects of two-week program of individually measured physical activity on insulin resistance in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Vojnosanit pregl* 2003; 60(6): 683-90.
34. Cade TW. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Phys Ther* 2008; 88(11): 1322-35.
35. Calman KC. Quality of life in cancer patients-an hypothesis. *J Med Ethics* 1984; 10(3): 124-7.

36. Cameron FJ, Kean MJ, Wellard RM, Werther GA, Neil JJ, Iner TE. Insights into the acute cerebral metabolic changes associated with childhood diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 648-53.
37. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Bowering K, Embil JM. Foot care. *Can J Diabetes* 2013; 37(Suppl 1): S145-9.
38. Cella DF. Quality of life: the concept. *J Palliat Care* 1992; 8(3): 8-13.
39. Charity KW, Kumar A, Hinderaker S, Chinnakali P, Pastakia S, Kamano J. Do diabetes mellitus patients adhere to self-monitoring of blood glucose (SMBG) and is this associated with glycemic control? Experiences from a SMBG program in western Kenya. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 112: 37-43.
40. Cheah W, Lee P, Lim P, AA Fn, Luk K. Perception of quality of life among people with diabetes. *Malays Fam Physician* 2012; 7: 21-30.
41. Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, Engelgau MM, Kaplan RM, Herman WH. Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes care* 2002; 25(12): 2238-43.
42. Collins MM, Corcoran P, Perry IJ. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet Med* 2009; 26: 153-61.
43. Cryer PE. Severe iatrogenic hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 4-5.
44. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 1902-12.
45. Dadgostar H, Firouzinezhad S, Ansari M, Younespoure S, Mahmoudpour A, Khamseh ME. Supervised group-exercise therapy versus home-based exercise therapy: Their effects on Quality of Life and cardiovascular risk factors in women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2016. S1871-4021(15)30077-1. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.016.
46. Dahl-Jørgensen K, Larsen JR, Hanssen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia* 2005; 48(8): 1445-53.
47. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25(1): 4-7.
48. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2422-9.

49. Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J* 2006; 82(966): 280-4.
50. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard lecture 2009. *Diabetologia* 2010; 53: 1270-87.
51. DePablos-Velasco P, Salguero-Chaves E, Mata-Poyo J, DeRivas-Otero B, García-Sánchez R, Viguera-Ester P. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: Results in Spain of the PANORAMA study. *Endocrinol Nutr* 2014; 61(1): 18-26.
52. Dunbar S, Reilly C, Gary R, Higgins M, Culler S, Butts B, Butler J. Randomized clinical trial of an integrated self-care intervention for persons with heart failure and diabetes: quality of life and physical functioning outcomes. *J Card Fail* 2015; 21(9): 719-29.
53. Đinđić B, Damnjanović G, Mitrović V, Sokolović D. Dijabetesna dislipidemija i ateroskleroza. *Vojnosanit pregl* 2004; 61(1): 71-5.
54. Elasy CW, Tom A. A Review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients. *Clin Diabetes* 2009; 27(2): 52-8.
55. Elgart JE, Caporale J, Asteazarán S, De La Fuente J, Camilluci C, Brown J, González C, Gagliardino J. Association between socioeconomic status, type 2 diabetes and its chronic complications in Argentina. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104(2): 241-7.
56. Elkinton JR. Medicine and the quality of life. *Ann Intern Med* 1966; 64(3): 711-4.
57. Feinstein A. Problems in defining quality of life. In: Levy AJ, Claude J, Bez G (Eds.), *Cancer, aids, and quality of life*. New York-London, Plenum Press:1997; 11-7.
58. Ferrans CE. Development of a quality of life index for patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 1990; 17(3): 15-9.
59. Fidler C, Elmelund Christensen T, Gillard S. Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. *J Med Econ* 2011; 14(5): 646-55.
60. Fletcher AA, Campbell WR. The blood sugar following insulin administration and the symptom complex: hypoglycemia. *J Metab Res* 1922; 2: 637-49.
61. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin diabetes* 2008; 26(2): 77-82.
62. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ. Evidence-based nutrition

- principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25(1): 148-98.
63. Frier BM. The incidence and impact of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. *Int Diabetes Monit* 2009; 21: 210-8.
64. Galer BS, Ganas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47(2): 123-8.
65. Gao L, Jia L, Sub Q, Feng B, Shand Z, Hue R, Xingf X, Xueg Y. Impact of structured self-monitoring of blood glucose on the quality of life of insulin-treated Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: Results from the COMPASS study. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 112: 88-93.
66. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannell WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23(2): 105-11.
67. Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Thörne J, Eneroth M, Apelqvist J. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52(3): 398-407.
68. Gilet H, Gruenberger JB, Bader G, Viala-Danten M. Demonstrating the burden of hypoglycemia on patients' quality of life in diabetes clinical trials: measurement considerations for hypoglycemia. *Value Health* 2012; 15(8): 1036-41.
69. Glaser N. Pediatric diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 1611-35.
70. Goddijn PP, Bilo HJ, Feskens EJ, Groenier KH, van der Zee KI, Meyboom-de Jong B. Longitudinal study on glycaemic control and quality of life in patients with Type 2 diabetes mellitus referred for intensified control. *Diabet Med* 1999; 16(1): 23-30.
71. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, Jacobsen SJ, Frye RL, Roger VL. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(5): 946-53.
72. Grandy S, Fox MK. EQ-5D visual analog scale and utility index values in individuals with diabetes and at risk for diabetes: Findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 18.
73. Green A, Fox K, Grandy S, for the SHIELD Study Group. Self-reported hypoglycemia and impact on quality of life and depression among adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96(3): 313-8.

74. Gregory E, Crouse D, Krishnamoorthy P, Legault L. Comparisons of type 1 and 2 diabetes socioeconomic characteristics in a Montreal pediatric clinic. *Can J Diabetes* 2010; 34(4): 340-5.
75. Grey M, Boland EA, Davidson M, Li J, Tamborlane WV. Coping skills training for youth with diabetes mellitus has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. *J Pediatr* 2000; 137(1): 107-13.
76. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28(1): 164-76.
77. Grujić V. Metode merenja zdravlja i zdravstvenog stanja stanovništva. U: Jakovljević Dj, Grujić V. Menadžment u zdravstvenim ustanovama. ECPD:1998: 139-64.
78. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 367-77.
79. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(6): 1553-78.
80. Härkönen T, Paananen A, Lankinen H, Hovi T, Vaarala O, Roivainen M. Enterovirus infection may induce humoral immune response reacting with islet cell autoantigens in humans. *J Med Virol* 2003; 69(3): 426-40.
81. Harris S, Aschner P, Mequanint S, Esler J. Use of diabetes registry data for comparing indices of diabetes management: a comparison of 2 urban sites in Canada and Colombia. *Can J Diabetes* 2015; 39(6): 496-501.
82. Harris S, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Bøgelund M, Gundgaard J, Groleau D. The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. *Can J Diabetes* 2014; 38(1): 45-52.
83. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286(11): 1317-24.
84. Hoey H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Fitzgerald M, Garandeau P, Greene S, Holl R, Hougaard P. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2001; 24(11): 1923-8.

85. Ho JE, Paultre F, Mosca L. Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the women's pooling project. *Stroke* 2003; 34: 2812-6.
86. Hörnquist JO. Quality of life: concept and assessment. *Scand J Soc Med* 1990; 18(1): 69-79.
87. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *BMJ* 1997; 36(5): 551-9.
88. International Diabetes Federation. The IDF 2006 consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels, Belgium:2006.
89. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Global IDF/ISPAD Guideline for diabetes in childhood and adolescence. Berlin, Germany:2011.
90. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *Jama* 2002; 287(3): 360-72.
91. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-9.
92. Islam SMS, Alam D, Wahiduzzaman M, Niessen L, Froeschl G, Ferrari U, Rouf S, Lechner A. Clinical characteristics and complications of patients with type 2 diabetes attending an urban hospital in Bangladesh. *Diabetes Metab Syndr* 2015; 9: 7-13.
93. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 28-43.
94. Jabbour SA, Miller JL. Uncontrolled diabetes mellitus. *Clin Lab Med* 2001; 21: 99-110.
95. Jacobson AM. Impact of improved glycemic control on quality of life in patients with diabetes. *Endocr Pract* 2004; 10(6): 502-8.
96. Jacobson AM, Braffett BH, Cleary PA, Gubitosi-Klug RA, Larkin ME. The long-term effects of type 1 diabetes treatment and complications on health-related quality of life: a 23-year follow-up of the Diabetes Control and Complications/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Diabetes Care* 2013; 36: 3131-8.
97. Jacobson AM, De Groot M, Samson JA. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. *Diabetes care* 1994; 17(4): 267-74.
98. Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(3): 736-44.

99. Javanbakht M, Abolhasani F, Mashayekhi A, Baradaran HR, Jahangiri noudeh Y. Health related quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus in Iran: a national survey. *PLoS One* 2012; 7:e44526.
100. Joensen LE, Almdal TP, Willaing I. Associations between patient characteristics, social relations, diabetes management, quality of life, glycaemic control and emotional burden in type 1 diabetes. *Prim Care Diabetes* 2016; 10(1): 41-50.
101. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJM. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: A comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001; 24(8): 1433-7.
102. Jones DE, James O, Falko M. Evaluation and prevention of diabetic neuropathy. *Am Fam Physician* 2005; 71(11): 2123-8.
103. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241(19): 2035-8.
104. Kiadaliri AA, Najafi B, Mirmalek-Sani M. Quality of life in people with diabetes: a systematic review of studies in Iran. *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12(1): 54.
105. King DS, Dalsky GP, Clutter WE, Young DA, Staten MA, Cryer PE, Holloszy JO. Effects of lack of exercise on insulin secretion and action in trained subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1988; 254(5): E537-42.
106. King GL, Loeken MR. Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. *Histochem Cell Biol* 2004; 122(4): 333-8.
107. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, Miller R, Ewing I, Moomaw CJ, Szaflarski JP, Gebel J, Shukla R, Broderick JP. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky stroke study. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 355-9.
108. Kitada M, Zhang Z, Mima A, King GL. Molecular mechanisms of diabetic vascular complications. *J Diabetes Investig* 2010; 1(3): 77-89.
109. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18(2): 258-68.
110. Kocić R. Hipoglikemija u dijabetesu. U: Lalić N i sar. Diabetes mellitus. Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse. Beograd, Radna grupa za dijabetes u Srbiji:2002: 40-55.
111. Kokić Š. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix* 2009; 15(80/81): 90-8.

112. Kontodimopoulos N, Pappa E, Niakas D, Yfantopoulos J, Dimitrakaki H, Tountas Y. Validity of the EuroQoL (EQ-5D) Instrument in a Greek general population. *Value Health* 2008; 11(7): 1162-9.
113. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1496-504.
114. Kreisberg RA. Diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 1998; 82(12): 67U-73U.
115. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents. *Drugs* 2005; 65(3): 385-411.
116. Kuller LH. Stroke and diabetes. *Diabetes in America* 1995; 2: 449-56.
117. Kunt T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *Int J Clin Pract Suppl* 2009; (164): 6-10.
118. Lalić MN. Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse. Radna grupa za dijabetes, 2002.
119. Lalić MN. Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse. Radna grupa za dijabetes, 2012.
120. Lee WJ, Song KH, Noh JH, Choi YJ, Jo MW. Health-related quality of life using the EuroQol 5D questionnaire in korean patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 255-60.
121. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, Frier BM, Morris AD; DARTS/MEMO Collaboration. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1176-80.
122. Li W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Hu G. Blood pressure and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2016; 206: 116-21.
123. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet Med* 2002; 19(9): 746-51.
124. Lloyd A, Sawyer W, Hopkinson P. Impact of long-term complications on quality of life in patients with type 2 diabetes not using insulin. *Value Health* 2001; 4(5): 392-400.
125. Lönnrot M, Korpela K, Knip M, Ilonen J, Simell O, Korhonen S, Savola K, Muona P, Simell T, Koskela P, Hyöty H. Enterovirus infection as a risk factor for β -cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes* 2000; 49(8): 1314-8.

126. Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jonsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ* 2005; 6(3): 197-202.
127. Lysy Z, Booth GL, Shah BR, Austin PC, Luo J, Lipscombe LL. The impact of income on the incidence of diabetes: a population-based study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 372-9.
128. Maksimovic A, Hanewinkel R, Verlinden VJ, Ligthart S, Hofman A, Franco OH, van Doorn PA, Tiemeier H, Dehghan A, Ikram MA. Gait characteristics in older adults with diabetes and impaired fasting glucose: The Rotterdam Study. *J Diabetes Complications* 2016; 30(1): 61-6.
129. Malý R, Chovanec V. Peripheral arterial disease and diabetes. *Vnitr Lek* 2010; 56(4): 341-6.
130. Manns B, Johnson JA, Taub K, Mortis G, Ghali WA, Donaldson C. Quality of life in patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis: what are the important determinants? *Clin Nephrol* 2003; 60(5): 341-51.
131. Margolis DJ, Malay DS, Hoffstad OJ, Leonard CE, MaCurdy T, López de Nava K, Tan Y, Molina T, Siegel KL. Prevalence of diabetes, diabetic foot ulcer, and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008: Data Points #1. 2011. In: Data Points Publication Series [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).
132. Meerwaldt R, Links TP, Graaff R, Hoogenberg K, Lefrandt JD, Baynes JW, Gans ROB, Smit AJ. Increased accumulation of skin advanced glycation end-products precedes and correlates with clinical manifestation of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2005; 48(8): 1637-44.
133. Mellerio H, Guilmin-Crépon S, Jacquin P, Labéguerie M, Lévy-Marchal C, Alberti C. Long-term impact of childhood-onset type 1 diabetes on social life, quality of life and sexuality. *Diabetes Metab* 2015; 41(6): 489-97.
134. Mitrović M, Pantelinac P, Radosavljević J, Bajkin I, Todorović-Đilas L. The role of insulin analogues in the current treatment of diabetes mellitus. *Med pregl* 2006; 59(11-12): 539-44.
135. Morrato EH, Hill JO, Wyatt HR, Ghushchyan V, Sullivan PW. Physical activity in US adults with diabetes and at risk for developing diabetes, 2003. *Diabetes Care* 2007; 30(2): 203-9.
136. Mujovic MV. Kvalitet života, zdravlje i faktori rizika. Beograd:Draslar partner, 2013.

137. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, Brown MS, Dorosz JL, Hull A, Zeitler P, Draznin B, Reusch JE. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(2): 513-21.
138. Nambam B, Hirsch IB, Danne T, Schatz D. Lowering targets for hemoglobin A1c in children with type 1 diabetes: raising the bar. *Pediatr Diabetes* 2015; 16: 16-21.
139. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg* 2008; 207(6): 928-34.
140. Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, Lapolla A, Musacchio N, Leotta S, Vitali L, Bulotta A, Nicoziani P, Coronel G; QuoLITy Study Group. Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(1): 45-53.
141. Nikolić G. Procena funkcionalne sposobnosti, kvaliteta života i kliničkih manifestacija u osteoartritisu kolenih zglobova. Doktorska disertacija, Kosovska Mitrovica, 2014.
142. Norris SL, McNally TK, Zhang X, Burda B, Chan B, Chowdhury FM, Zhang P, Patrick D. Published norms underestimate the health-related quality of life among persons with type 2 diabetes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 358-65.
143. Nyholm B, Mengel A, Nielsen S, Skjaerbaek C, Møller N, Alberti KG, Schmitz O. Insulin resistance in relatives of NIDDM patients: the role of physical fitness and muscle metabolism. *Diabetologia* 1996; 39(7): 813-22.
144. Ohsawa I, Ishida T, Oshida Y, Yamanouchi K, Sato Y. Subjective health values of individuals with diabetes in Japan: comparison of utility values with the SF-36 scores. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 62(1): 9-16.
145. Omar MAK, Motala AA, Seedat MA, Pirie F. The significance of a positive family history in South African Indians with non-insulin-dependent diabetes (NIDDM). *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 34 (Supplement 1): S13-6.
146. Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, Krischer JP, Skyler JS, Jackson R, Yu L, Palmer JP, Schatz D, Eisenbarth G; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the diabetes prevention trial-type 1. *Diabetes Care* 2009; 32(12): 2269-74.
147. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. *Lancet* 2001; 358(9283): 739-46.

148. Ozougwu JC, Obimba KC, Belonwu CD, Unakalamba CB. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol* 2013; 4(4): 46-57.
149. Penfornis A, San-Galli F, Cimino L, Huet D. Current insulin therapy in patients with type 2 diabetes: Results of the ADHOC survey in France. *Diabetes Metab* 2001; 37: 440-5.
150. Pettersson B, Rosenqvist U, Deleskog A, Journath G, Wa P. Self-reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92: 19-25.
151. Peyrot M, Rubin RR. Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care* 1997; 20(4): 585-90.
152. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005; 111(5): 697-716.
153. Polonsky WH. Emotional and quality-of-life aspects of diabetes management. *Curr Diab Rep* 2002; 2: 153-9.
154. Pozzilli P, Guglielmi C, Pronina E, Petraikina E. Double or hybrid diabetes associated with an increase in type 1 and type 2 diabetes in children and youths. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(s9): 88-95.
155. Price P, Harding K. The impact of foot complications on health-related quality of life in patients with diabetes. *J Cutan Med Surg* 2000; 4(1): 45-50.
156. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33: 337-43.
157. Raccach D, Hanaire-Broutin H, Sert-Langeron C, Brin S, Chabrier G, Fontaine PM, Rodier M, Vaur L, Eschwege E. Insulin initiation in type 2 diabetic patients admitted in hospital in France and follow-up at 1 year. *Diabetes Metab* 2006; 32(3): 244-50.
158. Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, Holl RW. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes care* 2007; 30(10): 2523-8.

159. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympatho-adrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-81.
160. Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GE, Wolffenbuttel BH, Niessen LW. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 458-63.
161. Reutens AT, Atkins RC. Epidemiology of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011; 170: 1-7.
162. Ribu L, Hanestad BR, Moum T, Birkeland K, Rustoen T. A comparison of the health-related quality of life in patients with diabetic foot ulcers, with a diabetes group and a nondiabetes group from the general population. *Qual Life Res* 2007; 16(2): 179-89.
163. Richens ER, Abdella N, Jayyab AK, Alsaffar M, Behbehani K. Type 2 diabetes in Arab patients in Kuwait. *Diabetic Med* 1988; 5: 231-4.
164. Riddle M, Rosenstock J, Gerich J, Investigators IGS: The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080-6.
165. Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Schirop T, Klapp BF. The network of psychological variables in patients with diabetes and their importance for quality of life and metabolic control. *Diabetes Care* 2002; 25(1): 35-42.
166. Rosenbloom AL. Hyperglycemic Coma in Children. In: Lifshitz F (Ed), *Pediatric Endocrinology*, 5th Edition, Vol 1. New York, Informa Healthcare Inc:2007; 155-68.
167. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15(3): 205-11.
168. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 319-30.
169. Sakamaki H, Ikeda S, Ikegami N, Uchigata Y, Iwamoto Y, Origasa H, Otani T, Otani Y. Measurement of HRQL Using EQ-5D in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan. *Value Health* 2006; 9(1): 47-53.
170. Sarkar U. Hypoglycemia is more common among type 2 diabetes patients with limited health literacy: the Diabetes Study of Northern California (DISTANCE). *J Gen Intern Med* 2010; 25: 962-8.
171. Sartore G, Chillelli NC, Burlina S, Lapolla A. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2003; 50(3): 437-42.

172. Savoldelli RD, Farhat SC, Manna TD. Alternative management of diabetic ketoacidosis in a Brazilian pediatric emergency department. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2: 41.
173. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291(3): 335-42.
174. Shahi SK, Kumar A, Kumar S, Singh SK, Gupta SK, Singh TB. Prevalence of diabetic foot ulcer and associated risk factors in diabetic patients from North India. *J Diab Foot Comp* 2012; 4(3): 83-91.
175. Sheu WH, Ji LN, Nitiyanant W, Baik SH, Yin D, Mavros P, Chan SP. Hypoglycemia is associated with increased worry and lower quality of life among patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents in the Asia-Pacific region. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96(2): 141-8.
176. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and Type 2 diabetes A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1433-8.
177. Simon D, de Pablos-Velasco P, Parhofer K.G, Gönder-Frederick L, Lomon I, Vandenberghe H, Eschwège E, Bradley C. Hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes – risk factors and associations with patient-reported outcomes: The PANORAMA Study. *Diabetes Metab* 2015; 41(6): 470-9.
178. Solli O, Stavem K, Kristiansen IS. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8: 18-20.
179. Spilker B, Revicki D. Taxonomy of quality of life. In: Spilker B (Ed.), *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical* 526 *Measuring Health trials*. Philadelphia, Lippincott-Raven:1996; 25-31.
180. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16(2): 434-44.
181. Stargardt T, Gonder-Frederick L, Krobot KJ, Alexander CM. Fear of hypoglycaemia: defining a minimum clinically important difference in patients with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 91-9.
182. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405-12.

183. Stewart AL, Hays RD, Wells KB, Rogers WH, Spritzer KL, Greenfield S. Long-term functioning and well-being outcomes associated with physical activity and exercise in patients with chronic conditions in the Medical Outcomes Study. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(7): 719-30.
184. Sundaram M, Kavookjian J, Patrick JH, Miller LA, Madhavan SS, Scott VG. Quality of life, health status and clinical outcomes in type 2 diabetes patients. *Qual Life Res* 2007; 16(2): 165-77.
185. Tabaei BP, Shill-Novak J, Brandle M, Burke R, Kaplan RM, Herman WH. Glycemia and the quality of well-being in patients with diabetes. *Qual Life Res* 2004; 13(6): 1153-61.
186. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ* 2011; 343(7828): 837-42.
187. The DCCT Research Group. Factors in development of diabetic neuropathy: baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes* 1988; 37(4): 476-81.
188. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
189. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353(25): 2643-53.
190. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342(6): 381-9.
191. Torrance GW. Utility approach to measuring health related quality of life. *J Chronic Dis* 1987; 6: 593-600.
192. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.

193. Turner R. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *The Lancet* 1998; 351(9099): 376.
194. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50: 1140-7.
195. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-53.
196. UK Prospective Diabetes Study Group. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). *Diabetes Care* 1999; 22: 1125-36.
197. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317(7160): 703-13.
198. US National Guideline Clearinghouse. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care* 2012; 35(s1): S11-63.
199. van Staa T, Abenhaim L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 735-41.
200. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 16-24.
201. Walker RJ, Gebregziabher M, Martin-Harris B, Egede LE. Independent effects of socioeconomic and psychological social determinants of health on self-care and outcomes in Type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36(6): 662-8.
202. Wang P, Luo N, Tai ES, Thumboo J. The EQ-5D-5L is more discriminative than the EQ-5D-3L in patients with diabetes in Singapore. *Value Health Reg Issues* 2016; 9: 57-62.
203. Wändell PE. Quality of life of patients with diabetes mellitus An overview of research in primary health care in the Nordic countries. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23(2): 68-74.
204. Wändell PE, Brorsson B, Aberg H. Quality of life in diabetic patients registered with primary health care services in Sweden. *Scand J Prim Health Care* 1997; 15(2): 97-102.

205. Ward WK, Beard JC, Halter JB, Pfeifer MA, Porte D. Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984; 7(5): 491-502.
206. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health survey: manual and interpretation guide. Boston, New England Medical Center:1994.
207. Wexler DJ, Grant RW, Wittenberg E, Bosch JL, Cagliero E, Delahanty L, Blais MA, Meigs JB. Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49(7): 1489-97.
208. Wikblad K, Leksell J, Wibell L. Health-related quality of life in relation to metabolic control and late complications in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Qual Life Res* 1996; 5(1): 123-30.
209. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. a conceptual model of patient outcomes. *JAMA* 1995; 273(1): 59-65.
210. Winter WE, Harris N, Schatz D. Immunological markers in the diagnosis and prediction of autoimmune type 1a diabetes. *Clin Diabetes* 2002; 20(4): 183-91.
211. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1150-9.
212. Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, Sharrett AR, Shea S. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(3): 446-55.
213. Workgroup on Hypoglycemia, ADA. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1245-9.
214. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO technical report series 894. Geneva, WHO:2000.
215. World Health Organisation. WHOQOL measuring quality of life. WHO, Geneva:1997.
216. Wright AD, Dodson PM. Medical management of diabetic retinopathy: fenofibrate and ACCORD Eye studies. *Eye* 2011; 25: 843-9.
217. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1821-30.
218. Yan B, Xiubin L, Daizhi Y, Yuantao H, Hua L, Dalong Z, Jianping W. Comparative efficacy and safety of long-acting insulin analogs in patients with type 2 diabetes failing

- on oral therapy: Systemic review and meta-analyses. *J Diabetes Investig* 2012; 3(3): 283-93.
219. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35(3): 556-64.
220. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, Yamada H, Muto K, Uchigata Y, Ohashi Y, Iwamoto Y. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 2000; 58(1): 302-11.
221. Younossi ZM, Guyatt G. Quality-of-life assessments and chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(7): 1037-41.
222. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414(6865): 782-7.

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Горан Цветановић рођен је 11.03.1965. године у Лесковцу. Основну школу и Гимназију завршио је у Лесковцу са одличним успехом.

Медицински факултет у Нишу уписао је школске 1984. године где је дипломирао 1990. године са просечном оценом 8,13. Своје даље медицинско усавршавање наставио је на специјалистичким студијама. Специјалистички испит из интерне медицине положио је одличном оценом.

Током своје медицинске каријере радио је као лекар специјалиста интерне медицине у служби медицине рада Дома здравља у Лесковцу. Сада ради у служби за интерну медицину са дерматовенерологијом Опште болнице у Лесковцу.

Академске докторске студије на Медицинском факултету у Нишу уписао је 2008. године, из области клиничке медицине.

Аутор је и коаутор више научних радова из области медицине.

Члан је Председништва Српског лекарског друштва и Лекарске коморе Србије.

Течно говори и пише енглески језик.

Живи и ради у Лесковцу.

Отац је два сина.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

Утицај акутних и хроничних компликација на квалитет живота оболелих од шећерне болести

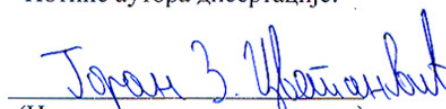
која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:


(Име, средње слово и презиме)

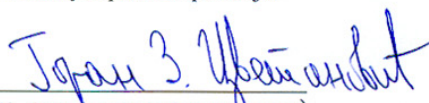
**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације: Утицај акутних и хроничних компликација на квалитет живота оболелих од шећерне болести

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:



(Име, средње слово и презиме)

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

Утицај акутних и хроничних компликација на квалитет живота оболелих од шећерне болести

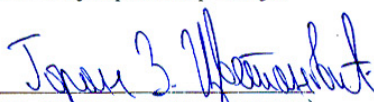
Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:


(Име, средње слово и презиме)