

**UNIVERZITET ODBRANE  
MEDICINSKI FAKULTET  
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA**

**DEJSTVO IMPULSNOG ELEKTROMAGNETNOG  
POLJA EKSTREMNO NISKE FREKVENCije NA  
MINERALNU GUSTINU KOSTI I KVALITET  
ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA HRONIČNOM  
BUBREŽNOM SLABOŠĆU NA PROGRAMU  
HEMODIJALIZE**

**Aleksandra Rakočević Hrnjak**

**Doktorska disertacija**

**Beograd, 2016.**

## **SADRŽAJ**

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. UVOD</b>                                                | <b>1</b>  |
| <b>1.1. Terapija elektromagnetnim poljem</b>                  | <b>1</b>  |
| 1.1.1. Fizičke karakteristike magnetnog polja                 | 4         |
| 1.1.2. Podela i primena magnetnih polja                       | 6         |
| 1.1.3. Mehanizam delovanja elektromagnetnog polja             | 8         |
| 1.1.3.1. Fizičko dejstvo                                      | 8         |
| 1.1.3.2. Fizičko - hemijsko i biološko dejstvo                | 8         |
| 1.1.3.3. Prednosti magnetoterapije                            | 12        |
| 1.1.3.4. Doziranje magnetoterapije                            | 12        |
| 1.1.3.5. Indikacije za primenu elektromagnetnog polja         | 13        |
| 1.1.3.6. Kontraindikacije za primenu elektromagnetnog polja   | 14        |
| <b>1.2. Anatomija i ultrastruktura kosti</b>                  | <b>15</b> |
| <b>1.3. Bubrežna osteodistrofija</b>                          | <b>27</b> |
| <b>2. RADNA HIPOTEZA</b>                                      | <b>33</b> |
| <b>3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b>                                | <b>34</b> |
| <b>4. ISPITANICI I METODE</b>                                 | <b>35</b> |
| 4.1. Ispitanici                                               | 35        |
| 4.2. Procedure fizikalne terapije                             | 36        |
| 4.3. Merenje mineralne koštane gustine                        | 36        |
| 4.4. Biohemijske analize i izračunavanje Indeksa telesne mase | 37        |
| 4.5. Ispitivanje kvaliteta života                             | 37        |
| 4.6. Statističke analize                                      | 37        |
| <b>5. REZULTATI</b>                                           | <b>39</b> |
| <b>6. DISKUSIJA</b>                                           | <b>70</b> |
| <b>7. ZAKLJUČCI</b>                                           | <b>86</b> |
| <b>8. LITERATURA</b>                                          | <b>87</b> |

## 1. UVOD

### 1.1. TERAPIJA ELEKTROMAGNETNIM POLJEM

Magnetoterapija je verovatno najstarija grana medicine, jer su magnetne sile i njihovi biološki efekti, kao i primena magnetizma poznati još od davnina, a magnet je smatran "univerzalnim isceliteljem" i "garantom besmrtnosti". Upotreba magnetnog polja u terapijske svrhe potiče još od starih Egipćana (3600. god. pre n.e.). Hipokrat (500 god. pre n.e.) je uveo magnetizam u ginekologiju za lečenje steriliteta, a filozof Platon je cenio božanska dejstva prirodnih magneta. Plinije II Gaj (23 - 79 god. n.e.) u svom delu "Historia naturalis", između ostalog pominje primenu magnetizma u lečenju vaginalnih krvarenja. Klaudije Galen (130 - 200 god. n.e.) koji se smatra "ocem eksperimentalne fiziologije" upotrebljavao je magnet kao laksans, Avicena (10. vek) za lečenje bolesti jetre, a Paracelz (16. vek) za lečenje raznih oboljenja.

U srednjem veku unapređene su studije o medicinskoj upotrebi magnetnog polja. Lekar William Gilbert je preporučivao upotrebu magneta za lečenje engleske kraljice Elizabete I, a 1600. godine je objavio rad "O magnetu i magnetnim telima i o velikom magnetu Zemlji."

Godine 1680., osnovano je Englesko kraljevsko društvo za magnetoterapiju, a 1723. godine Clairault je proizveo prve veštačke magnete, koje je medicinskom svetu predstavio Lenoir, 1777. god.

Za otkriće mnogih elektrodinamičnih fenomena, među kojima i postojanje relacije između kružne struje i proizvedenog magnetnog polja, zaslužan je Amper, a za glavna iskustva u elektromagnetizmu H. C. Oersted.

Hendrik Anton Lorentz (1853 - 1928. god.) je objasnio mnoge elektromagnetske i optičke pojave vezane za naelektrisane čestice i elektromagnetno polje i izračunao veličine vezane za elektromagnetska, optička i toplotna svojstva sredine.

Godine 1864., Maxwell uopštava sva dotadnja znanja o mehaničkim, električnim i magnetskim pojavama, i postavlja jednačine elektromagnetskog polja.

Godine 1879., na zasjedanju Ruskog lekarskog društva razmatrano je pitanje uticaja magnetnog polja na nervni sistem.

Nikola Tesla je ubrzo posle otkrića visokofrekventnih struja 1889. godine objavio prve eksperimente o njihovom uticaju na čovekovo telo. Ustanovio je da su neškodljive, da zagrevaju telo iznutra i deluju uspavljujuće.

Sa druge strane magnetoterapija je danas nedovoljno proučena oblast fizikalne medicine, jer su prva ozbiljnija proučavanja uticaja magnetnog polja na biološki sistem počela tek 60 - ih godina prošlog veka. To je dovelo do činjenice da su mehanizmi delovanja elektromagnetnog polja i optimalni parametri za primenu ovog agensa samo delimično otkriveni i razjašnjeni (Conić, 1986).

Do znatnog zaokreta u primeni elektromagnetnog polja doveli su radovi japanaca Yasude i Fukude (1957), amerikanca A. Basset-a (1962), kojima su rasvetljeni električni fenomeni u zdravim i prelomljenim kostima i okolnim tkivima, kao i radovi W.J. Erdman-a (1960) u domenu periferne cirkulacije. Uvođenje niskofrekventnog pulsirajućeg elektromagnetnog polja, sa najviše izraženim dejstvom magnetnog polja (preko 90%), u terapiju od strane Basset -a, probudilo je interesovanje evropskih stručnjaka i prema visokofrekventnom pulsirajućem elektromagnetnom polju (Basset i sar., 1982).

Prva iskustva u lečenju impulsnim elektromagnetnim poljem potiču iz radova Le Vay-a (1984) koji je pokazao da impulsno elektromagnetno polje ubrzava zarastanje preloma tibije. Rane studije na eksperimentalnim životinjama su potvrdile da impulsno elektromagnetno polje ekstremno niske frekvencije oko 15Hz (u odnosu na 75 odnosno 150Hz) povoljno utiče na osteogenezu (Mc Leod, 1992), (Rubin, 1989), brzinu i kvalitet zarastanja preloma (Ottani i sar., 1991). Impulsna elektromagnetna terapija (1Hz, 30mT tokom 30 minuta, 20 uzastopnih dana), povećava debljinu i trabekularne i kortikalne kosti kod pacova (Marquez-Gamino i sar., 2008). Nedavna meta - analiza dosadašnjih saznanja (Griffin i sar., 2011) je pokazala da primena elektromagnetnog polja definitivno stimuliše stvaranje novog koštanog tkiva, što je čini metodom u lečenju preloma kostiju sa usporenim zarastanjem.

Ispitivanja mehanizma stimulacije osteogeneze pokazala su da impulsno elektromagnetno polje kod miševa u koštanom tkivu značajno povećava ekspresiju angiopoetina - 2, fibroblastnog faktora rasta - 2 i angiogenezu (Goto i sar., 2010).

Shen i Zhao (2010) su pokazali da impulsno elektromagnetno polje posle osam nedelja povećava BMD kod pacova uz značajno povećanje TGFbeta-1 i smanjenje interleukina-6 u serumu (regulatorni citokoni u procesu remodelovanja koštanog tkiva).

Magnetna polja ekstremno niske frekvencije (*Extreme Low Frequency Pulsed Electromagnetic Magnetic Field*, ELF-PEMF), koja se primenjuju u lečenju ljudi razlikuju se od drugih vrsta magnetnih polja. To su magnetne polja frekvencije ispod 60 Hz, vrednosti indukcije koja se kreće od 1 pT do 15 mT, zapremine 130 V / m, i sa trouglastim i četvorouglastim oscilacijama magnetnog polja (Mihajlović, 2000). Ključni problem koji se postavlja odnosi se na uticaj magnetnog polja na konkretne metaboličke procese živih organizama (Irvine, 1982). Dugotrajno izlaganje organizma magnetnim poljima ekstremno niskih frekvencija pojačava proces propustljivosti ćelijske membrane, što kao posledicu daje morfološke promene u kostima (Durney, 1992).

Primena magnetnih polja sve više se prihvata za lečenje nesraslih preloma (Đurović, 1999). Kao reakcija na nadražaj u obliku delovanja magnetnih polja ekstremno niske frekvencije, vidi se povećanje biosinteze ćelijskih proteina i transkripcija u ćeliji, a javljaju se i promene u ekspresiji i diferencijaciji gena (Basset, 1986).

Magnetna polja ekstremno niske frekvencije podstiču formiranje kostiju, tako što pomažu diferencijaciju i aktivaciju osteoblasta (koštanih ćelija). U fazama razvoja i mineralizacije matrice, sadržaj kalcijuma u matrici i dva markera osteoblastnog fenotipa (alkalna fosfataza i osteokalcin) takođe pokazuju značajno povećanje (Compere, 1982).

Klinička ispitivanja su pokazala da stimulacija pomoću magneta pojačava kalcifikaciju kostiju (Satter-Syed A i sar., 1999). Ova tehnika se primenjuje za podsticanje osteogeneze, a time i kao pomoć u procesu zarastanja kosti. Nedavno je pokazano da magnetna polja ekstremno niskih frekvencija (ELF-PEMF) mogu da budu izbor metode lečenja kod avaskularne nekroze glave butne kosti (Basset, 1989). Uticaj ELF-PEMF na proliferaciju osteoblasta *in vitro* i na brzinu procesa osteogenog

zarastanja in vivo, više je evidentan i prisutan kada se kulture ćelija uzmu sa starijih davaoca ili kada je ispitan subjekat u poodmaklim godinama (Canč V i sar., 1993, Icaro Cornaglia A i sar, 2006).

### 1.1.1. Fizičke karakteristike magnetnog polja

Magnetno polje je vid materije koja se javlja u svakoj tački prostora u kojoj postoji promena jačine elektrostatičkog polja, a manifestuje se pre svega preko specifičnih (elektromagnetnih) sila na naelektrisanje u pokretu.

Magnetno polje stvaraju kako slobodne naelektrisane čestice koje se kreću, tako i one koje se kreću unutar sistema za koji su vezane (unutar atoma, molekula), a na naelektrisanu česticu koja se kreće u magnetnom polju deluje magnetna sila - Lorencova sila.

Za kvantitativno opisivanje magnetnog polja koriste se dve vektorske i jedna skalarna veličina: vektor indukcije magnetnog polja (B), vektor jačine magnetnog polja (H) i magnetni fluks ( $\phi$ ).

Osnovna fizička veličina magnetnog polja je magnetna indukcija (B). Intenzitet vektora magnetne indukcije jednak je količini magnetne sile (Fm) i proizvoda jačine struje (I), dužina provodnika (l) i sinusa ugla ( $\alpha$ ) između vektora indukcije i provodnika:

$$B = \frac{F_m}{I \cdot \sin \alpha}$$

Izražava se jedinicom Tesla (T) u SI sistemu, SGS sistemu jedinicom Gaus (Gs), gde je  $1 \text{ Gs} = 10^{-4} \text{ T} = 0,1 \text{ mT}$ . U magnetoterapiji koristi se manja jedinica miliTesla (mT),  $1 \text{ mT} = 10^{-3} \text{ T}$ .

Homogeno magnetno polje je ono u kome vektor magnetne indukcije ima u svim tačkama isti intenzitet, pravac i smer. Smer vektora B određuje se pravilom desnog zavrtnja. Magnetna indukcija B u nekoj od tački homogene sredine razlikuje se od magnetne indukcije  $B_0$  koja postoji u istoj tački u vakuumu.

Magnetna permeabilnost određena je odnosom

$$\mu = \frac{B}{B_0}$$

i opisuje svojstva sredine.

Magnetna propustljivost neke supstance ( $\mu$ ) jednaka je zbiru magnetne permeabilnosti vakuuma ( $\mu_0$ ) i magnetne susceptibilnosti ( $\chi$ ).

$$\mu = \mu_0 + \chi$$

Za grafički prikaz magnetnog polja koriste se magnetne linije sile, ili linije magnetne indukcije, koje su koncentrisane na mestima malog prečnika (krajevi ili uglovi magneta), zatvorene su, nikada se ne ukrštaju i ukoliko je magnetno polje jače linije su gušće, pa se magnetno polje naziva vrtložnim. Tangente magnetnih linija sile u svakoj tački imaju pravac i smer vektora magnetne indukcije.

Vektor jačine magnetnog polja ( $H$ ) zavisi samo od magnetnog polja, a ne zavisi od sredine u kojoj se polje nalazi. Jednak je količini vektora magnetne indukcije ( $B$ ) i koeficijenta permeabilnosti sredine ( $\mu$ ) u kojoj se polje nalazi:

$$H = \frac{B}{\mu}$$

Jedinica jačine magnetnog polja u SI sistemu je Amper po metru (A/m), a u SGS sistemu Ersted (E).

Magnetni fluks ( $\phi$ ) homogenog magnetnog polja predstavlja skalarni proizvod vektora magnetne indukcije ( $B$ ) i vektora površine ( $S$ ):

$$\phi = B S ,$$

pod uslovom da je magnetno polje normalno na površinu. Jedinica magnetnog fluksa je Weber (Wb),  $1 \text{ Wb} = \text{T m}^2$ .

Magnetni momenat je vektorska veličina koja ima posebnu važnost u razmatranju magnetnih osobina atoma i molekula. Jednak je proizvodu jačine struje ( $I$ ) i površine strujne konture ( $S$ ) :

$$P_m = IS$$

Jedinica magnetnog momenta je  $\text{Am}^2$ .

Na osnovu različite magnetne permeabilnosti, odnosno magnetnih svojstava, sva tela se dele na paramagnetna tela, dijamagnetike i feromagnetike.

Dijamagnetna i paramagnetna tela imaju magnetnu propustljivost oko 1, a pod uticajem spoljašnjeg magnetnog polja u njima se obrazuje unutrašnje, indukovano magnetno polje, manje od 1% vrednosti spoljašnjeg polja. Tkiva ljudskog organizma su dijamagnetici.

Feromagnetici imaju veliku magnetnu propustljivost i pozitivnu magnetnu suceptibilnost. Pod uticajem spoljašnjeg magnetnog polja nastaje indukovano magnetno polje koje je nekoliko stotina, pa i hiljada puta jače od spoljašnjeg.

Vektor indukcije homogenog magnetnog polja solenoida (provodnik u obliku zavojnice) može se predstaviti izrazom:

$$B = \mu \frac{NI}{l}$$

gde je N broj namotaja, I jačina struje, a l dužina provodnika.

Elektromagnet je solenoid sa jezgrom od mekog gvožđa, a vektor magnetne indukcije je nekoliko stotina, do nekoliko hiljada puta veći nego u solenoidu. Elektromagnetna indukcija predstavlja nastajanje indukovane električne struje u provodniku pri njegovom kretanju u magnetnom polju, ili pri promeni magnetnog polja. Elektromotorna sila indukcije proporcionalna je brzini promene magnetnog fluksa kroz površinu koju ograničava provodnik:

$$E = \frac{\Delta \Phi}{\Delta t}$$

Elektromagnetno polje - Maksimalna teorija govori o međusobnoj povezanosti i uslovljenosti električnog i magnetnog polja: vremenski promenljivo električno polje stvara magnetno polje, kao što i vremenski promenljivo magnetno polje stvara električno polje.

Ova dva polja ne mogu postojati nezavisno jedno od drugog. Promenljivo električno polje i promenljivo magnetno polje čine jednu celinu - elektromagnetno polje. Gustina energije elektromagnetnog polja jednaka je zbiru gustine električnog i magnetnog polja:

$$W = \frac{W_e + W_B}{2} = \frac{\epsilon_0 E^2 + \frac{B^2}{\mu_0}}{2}$$

Elektromagnetni talas je posebna vrsta elektromagnetnog polja koje se širi u prostoru i čime se prenosi energija elektromagnetnog polja iz jedne tačke prostora u drugu (Burzan, 1983).

### **1.1.2. Podela i primena magnetnih polja**

Sva magnetna polja se dele na:

1. Stalna (permanentna) i promenljiva, koja mogu da budu:
  - 1) Impulsna (potiču od impulsnih struja kroz elektromagnet) i
  - 2) Alternativna (proizvode ih naizmenične struje).
2. Niskofrekventna (frekvence od 1 do 1000 Hz), visokofrekventna (frekvencija od više desetina MHz - termički efekat) i mešovita polja (generišu se u serijama, paketima visokofrekventnih impulsa, razdvojeni odgovarajućim pauzama. Frekvencija pojavljivanja ovih serija je iz opsega niskih učestalosti.
3. Prirodna (geomagnetna polja i polja koja potiču od prirodnih pojava i sastojaka u zemlji i atmosferi) i veštačka polja (proizvode se konstruisanjem odgovarajućih uređaja).

Primena magnetnog polja može da bude:

1. Bezaparturna i
2. Aparturna
  1. U ovoj vrsti magnetoterapije koriste se tzv. magnetoformi aplikatori (magnetofori - magnetoplasti) - smeše magnetnih ruda sa vezujućom supstancom i permanentni magneti, koji se aplikuju na određene, akupunkturne tačke u cilju refleksnog delovanja.
  2. Podrazumeva primenu elektromagnetnog polja pomoću posebnih aparata. Danas se koriste:
    - 1) Aparati koji emituju niskofrekventno pulsirajuće elektromagnetno polje i
    - 2) Aparati za dobijanje visokofrekventnog impulsnog elektromagnetnog polja.
  - 1) Ovi izvori proizvode elektromagnetno polje niske frekvencije od 1 do 50 Hz, a najviše 100 Hz. Smatra se da u ovim granicama vektor magnetne indukcije prevalira nad vektorom pridruženog električnog polja, više od 90%. Vrednosti magnetne indukcije kod ovih aparata su promenljive i kreću se od 0,5 do 10 mT. Elektromagnetno polje se primenjuje putem solenoida, većeg za telo, prečnika 60 cm i manjeg, prečnika 35cm za ekstremitete. Terapija ovom vrstom elektromagnetnog polja je potpuno atermična.

2) Kod ovih aparata osnovna frekvenca emisije iznosi 27, 125 MHz, a frekvenca emitovanih serija, paketa visokofrekventnih impulsa je od 5 do 640 impulsa, odnosno Bursta u sekundi. Svaki paket pravouglanih impulsa traje 60 $\mu$ s, a paketi su odvojeni pauzama, promenljivim intervalima od 1000 do 10000  $\mu$ s, u zavisnosti od frekvence korišćenog pulsiranja. Ovim se izbegava veći termički efekat primenjene terapije. Magnetna indukcija aparata iznosi 0,1 mT (1Gs), izlazna snaga 0,5 - 1 W, a prodornost elektromagnetnog polja je oko 17 cm. Za primenu elektromagnetnog polja koriste se zavoj, fleksibilne (trakaste) antene za lokalno dejstvo, kao i pločaste antene za opšte delovanje.

### **1.1.3. Mehanizam delovanja elektromagnetnog polja**

#### **1.1.3.1. Fizičko dejstvo**

Magnetno polje i njegove promene indukuju u provodnim oblastima čovekovog organizma i promene struje koje podsećaju na vrtloge i nazivaju se zato vrtložnim, Fukoovim, ili magnetnim strujama. Zbog toga se po nekim autorima magnetoterapija definiše kao terapija magnetnim strujama.

Mehanizam delovanja magnetnog polja na izolatorske delove tela (tzv. dielektrike) se svodi na polarizaciju dielektrika, odnosno određivanje električnih dipola dielektrika duž linija indukovanih električnog polja.

#### **1.1.3.2. Fizičko - hemijsko i biološko dejstvo**

##### **1. Dejstvo na ćelije**

Pod uticajem elektromagnetnog polja dolazi do preraspodele jona u tkivima, a ovaj efekat je najdominantniji na ćelijskim membranama. Polarizacija ćelijskih membrana se menja, dolazi do stabilizovanja potencijala membrane (razlike u potencijalu se normalizuju), takođe se menja propustljivost membrane uz ubrzanje transporta materija. Parcijalni pritisak kiseonika u tkivu se povećava, što dovodi do poboljšane saturacije ćelija kiseonikom i povećane proizvodnje energije u mitohondrijama sa merljivim porastom ATP u tkivu. Elektromagnetno polje menja

orijentaciju i koncentraciju biološki aktivnih makromolekula u rastvorima, dovodi do repolarizacije strukture proteina (De Lateur, 1996).

Pod uticajem elektromagnetnog polja dolazi do aktivacije enzimskih sistema i sinteze enzima, ubrzanja oksidoredukcionih procesa, smanjivanja edema i inflamacije, poboljšanja trofike tkiva i osteogeneze, antiedematozno, antiinflamatorno i biostimulativno dejstvo (Durney, 1992). Elektromagnetno polje deluje na osteogenezu tako što u predelu koštanog diskontinuiteta u kristaloidnim makromolekulima proteina nastaje pozitivan piezoelektrični efekat (elektret fenomen), koji aktivira osteoblaste, hondroblaste i fibroblaste, uz produkciju koštanog, hrskavičavog i vezivnog tkiva, hipervaskularizaciju, bolje iskorišćavanje kiseonika i povećano taloženje kalcijumovih soli (Lažetić, 1989).

## 2. Neurovegetativno dejstvo

Elektromagnetno polje deluje na strukture centralnog nervnog sistema kao što su kora velikog mozga, talamus, hipotalamus i hipokampus. Kao rezultat ovog delovanja dolazi do promena vremena reakcije na svetlosni, auditivni i taktilni stimulus i uticaja na regulaciju nekih endokrinih funkcija (Mc Peak, 1996). Opisana je i mogućnost refleksnog delovanja na vegetativni nervni sistem, stimulacija endokrinih funkcija, povećano lučenje mineralokortikoida, naročito aldosterona, podsticanje imuniteta putem povećanog stvaranja i aktivnosti ćelija retikuloendotelijalnog sistema i ubrzane sinteze antitela. Pod uticajem elektromagnetnog polja dolazi do stimulacije hematopoeze, povećanja broja leukocita i kariocita u koštanoj srži (Melnikova, 1983).

Zahvaljujući osobini da menjaju polaritet ćelijskih membrana elektromagnetna polja mogu izazvati aktivaciju ekscitabilnih tkiva, pa se upotrebljavaju za stimulaciju motorne kore velikog mozga i nervnih korenova prilikom registracije cerebralnih i lumbalnih evociranih potencijala (Calvo, 1999).

Elektromagnetno polje ima analgetičko delovanje, a neka ispitivanja ukazuju na pozitivno dejstvo na regeneraciju perifernih nerava. Analgetsko dejstvo elektromagnetnog polja odvija se na dva nivoa: 1) Centralnom blokadom bola i 2) Lokalno, smanjenjem nastajanja bolnih senzacija.

1) Prvi efekat magnetnog polja se zasniva na lokalnoj stimulaciji A alfa nervnih vlakana koja provode impulse velikom brzinom do kičmene moždine, a time se blokira put impulsa nastalih draženjem nociceptora koji se prenose preko A delta i C vlakana, koji sporo provode nervne impulse i nose bolne nadražaje (teorija kontrole ulaza bola, "the gate control theory of pain"). Do centralnog analgetskog dejstva elektromagnetnog polja dolazi i putem stimulacije lučenja endogenih opioidnih peptida, inhibitornih neuromodulatora - betaendorfina, enkefalina, dinorfina, i neoendorfina, i njihovim vezivanjem za specifične receptore delta, mi i kapa u centralnom nervnom sistemu (Calvo, 1999).

2) Magnetno polje deluje i na lokalnom nivou i to smanjenjem nadražaja nociceptora u obolelom tkivu, usled smanjenja otoka, inflamacije, poboljšanja cirkulacije i stabilizacije nervno - ćelijske membrane (D'Avolio, 1983).

### 3. Dejstvo na cirkulaciju

Elektromagnetno polje deluje na mikrocirkulaciju tako što dolazi do poboljšanja mikrocirkulacije putem otvaranja prekapilarnih sfinktera, ubranog prelaska krvi u kapilare, smanjivanja tonusa malih krvnih sudova - dilatacija kapilara, prekapilara i arteriola, usled relaksacije glatkih mišićnih ćelija zida krvnog suda, a ima uticaja i na razvoj kapilara (Argellati, Dato, D'Avolio i sar., 1984).

Pod uticajem elektromagnetnog polja dolazi do poboljšanja reoloških osobina krvi (smanjenje viskoznosti krvi), poboljšanja krvnog protoka i smanjenja koagulabilnosti krvi - antitrombotički efekat. Smanjenje viskoznosti krvi nastaje zbog porasta negativnog naboja na površini eritrocita, trombocita i endotelijuma sa posledičnim odbijanjem između njih (Argellati, Dato, D'Avolio i sar., 1984).

Pozitivan efekat na perifernu cirkulaciju nastaje najverovatnije i zbog ubrzanja energetskih procesa u tkivima.

### 4. Dejstvo na stimulaciju osteogeneze

Proliferacija koštanih ćelija i njihova diferencijacija su važan faktor tokom ozdravljenja koštanog tkiva, a egzogeno aplikovan agens koji može stimulisati jedan ili drugi proces ima veliki terapijski potencijal. Brojna su klinička dostignuća koja su pokazala unapređenje proliferacije i diferencijacije koštanih ćelija in vitro (Mc

Leod i sar., 1991.; Fitzsimmons i sar., 1995.; Yonemori i sar., 1996.; Sollazzo i sar., 1997.; Lohmann i sar., 2000.; Lohman i sar., 2003.; Chang i sar., 2003.)

Mehanizam dejstva opisanih efekata EMF na koštani rast još uvek nije ustanovljen, a u optičaju su brojne teorije (Cain 1987.; Fitzsimmons, 1995.; Lavine, 1987.; Liboff, 1984.; McLeod, 1992.; Pilla, 1994.; Weaver, 1990).

Smatra se da su mogući sledeći mehanizmi dejstva EMF na stimulaciju osteogeneze:

- EMF može uticati na povećanje proliferacije osteoprogenitorskih ćelija, najviše diferenciranih osteoplastnih prekursora
- delujući kao agonist jednom ili više citokina, koji kontrolišu sintezu matriksa, EMF može dovesti do povećanja broja ćelija matriksa
- EMF može dovesti do jačanja veze između stvorenog matriksa, bez povećanja broja ćelija i količine stvorenog matriksa.

Različite in vitro studije predstavljaju podršku bilo kojoj od navedenih pretpostavki.

Primenom PEMF može se smanjiti resorpcija kostiju koja nastaje kao posledica inaktiviteta, ili ublažiti već postojeća: na eksperimentalnom modelu (fibula psa). Jedan sat ekspozicije PEMF doveo je do značajnog smanjenja inaktivitetne osteoporoze sa 23% na 9% (Skerry, Pead). PEMF frekvencije 100Hz niskog intenziteta vrši supresiju osteoklasta u kulturi ćelija kičmene moždine. In vitro dobijeni rezultati potvrđeni su studijama in vivo, gde je dokazano da PEMF inhibiše osteopeniju i progresiju osteonekroze (Aaron, Lennox, Bunce i sar., 1989).

Naučna osnova ovih tehnologija je poznata: target za PEMF je ćelijska membrana i transmembranski proteini. Specijalne intercelularne veze su kao medijator PEMF odgovorne za ćelularni odgovor. Pod uticajem EMF dolazi do promene u polarizaciji ćelijske membrane, i delovanjem na fibroblaste, makrofage, hondroblaste i osteoblaste, stimuliše se osteogeneza. Povećava se parcijalni pritisak kiseonika u tkivima i iskorišćavanje adenzintrifosfata u mitohondrijama ćelija (King, 1998).

Indirektno dejstvo EMF ostvaruje na neuroendokrini sistem. Smanjenjem viskoziteta krvi i refleksnom vazodilatacijom poboljšava se lokalna cirkulacija. Poboljšanje lokalne cirkulacije od suštinskog je značaja u svim slučajevima

odloženog ili manjkavog koštanog srastanja, jer je u osnovi problema smanjen dotok krvi na mesto frakturne pukotine. Pozitivan efekat EMF je pokazalo formiranje kalusa i njegovu mineralizaciju i u ranim i u kasnim stadijumima koštanih preloma (Basset, 1986).

EMF stimulacija osteogeneze u SAD se koristi od 1974.g. U poređenju sa koštanim graftom pokazala je sličnu efikasnost, a manji broj komplikacija i manju cenu lečenja, zbog čega je odobrena od FDA (*Food and Drugs Administration*) 1979.g.

#### **1.1.3.3. Prednosti magnetoterapije**

Magnetoterapija u odnosu na druge terapijske procedure ima značajne prednosti. Primenjuje se " bezkontaktno ", odnosno bez skidanja odeće, zavoja, ili gipsa, kao i preko kese sa ledom, uz eliminaciju rizika od nastanka infekcije. Čovekovo telo je magnetno neutralno, što znači da magnetno polje prolazi kroz njega praktično bez prigušenja, bez obzira na vrstu i svojstva tkiva. Nije toksična i dobro se kombinuje sa gotovo svim klasičnim postupcima, daje veliki procenat izlečenja. Magnetoterapijom se brzo postižu pozitivni efekti koji su uglavnom stalni, ili dugotrajni. Primena je atermična i konforna za pacijenta, uz mali broj neželjenih efekata. Primenjuje se i kod postojanja stranog, metalnog tela u tkivu, kao i kod postojanja infekcije, defekata kože, mišića i nerava. Može da se primeni odmah nakon povređivanja i to na mestu nastanka povrede ( npr. na sportskom terenu ) i najzad za nju postoji minimum kontraindikacija (Vesović Potić, 2000).

#### **1.1.3.4. Doziranje magnetoterapije**

Doziranje magnetoterapije se određuje kroz tri osnovne veličine:

1 ) Vreme trajanja procedure

2 ) Frekvenca impulsnog elektromagnetnog polja

3 ) Jačina impulsnog elektromagnetnog polja - magnetna indukcija

1 ) Osnovna jedinica vremenskog doziranja je 30 minuta. Vreme trajanja svake procedure zavisi od vrste oboljenja. Kod većine patoloških stanja primenjuje se jedna do dve osnovne vremenske jedinice, dok se kod posttraumatskih stanja, a posebno kod stimulacije osteogeneze, može koristiti duže trajanje procedure od 4 jedinice, a kod starih pseudoartroza i do 16 jedinica dnevno. Jedna terapijska

serija obuhvata obično 10 do 20 terapijskih procedura. Kod stimulacije formiranja kalusa potrebno je duže tretiranje (Dalton, Keating, 2000).

2 ) Kod niskofrekventnog elektromagnetnog polja koristi se frekvenca između 1 i 50 Hz. Korisnost primene različitih frekvenci za različita oboljenja i patološka stanja nije dokazana. Najbolji rezultati se postižu pomoću aparata sa soleoidom koji proizvodi dishomogeno elektromagnetno polje frekvence od 50 Hz. Kod primene visokofrekventnog pulsirajućeg elektromagnetnog polja za opšte dejstvo koristi se frekvenca od 320 Burst-a, a za lokalno 640 Burst-a (Fichner,1983).

3) Magnetna indukcija kod aparata za dobijanje niskofrekventnog pulsirajućeg elektromagnetnog polja (ELF-PEMF) iznosi od 0,5 do 10 mT, najviše 35 mT, dok je kod aparata koji emituju visokofrekventno pulsirajuće elektromagnetno polje (HF-PEMF) ona fiksna i iznosi 0,1 mT, odnosno 1 Gaus.

#### **1.1.3.5. Indikacije za primenu elektromagnetnog polja**

Za primenu pulsirajućeg elektromagnetnog polja postoji širok spektar terapijskih indikacija:

- povrede lokomotornog sistema, posttraumatska stanja i stanja nakon operativnih zahvata (povrede mekih tkiva, prelomi, kontrakture, usporeno formiranje kalusa, pseudoartroze, algodistrofični sindrom, aseptična nekroza, korektivne osteomiotomije, artroplastika),
- metabolička oboljenja kostiju (osteoporoza i osteomalacija)
- reumatska oboljenja (zapaljenski, degenerativni i vanzglobni reumatizam)
- vaskularna oboljenja (angioorganopatije, angioneuropatije, angioalopatije, oboljenja vena i limfnog sistema)
- endokrinološka oboljenja (dijabetes mellitus, hipotireoza)
- oboljenja disajnih organa ( rino - faringitis, sinusitis, laringitis, bronhijalna astma, hronični bronhitis )
- oboljenja i oštećenja perifernog i centralnog nervnog sistema ( neuralgije, neuritisi, neuropatije, cefalea, lezije perifernog i centralnog motornog neurona, multipla skleroza, Parkinsonova i Alchajmerova bolest )

- dermatološka oboljenja i lezije kože ( herpes zooster, herpes simplex, urtikarija, psorijaza, određene vrste ekcema, atrofički dermatitis, akne, opekotine, dekubitalni ulkusi )
- oboljenja digestivnog trakta ( ulcus ventriculi et bulbi duodeni, gastritis, hepatitis, hronični proctosygmoiditis )
- urološka oboljenja - ( prostatitis, adenoma prostate, orhitis )
- stomatološka oboljenja - ( paradontosis)

#### **1.1.3.6. Kontraindikacije za primenu elektromagnetnog polja**

- Jedina apsolutna kontraindikacija za primenu elektromagnetnog polja je ugrađen srčani pjesmejker. Čak i u tom slučaju je moguća primena na rastojanju većem od 50 cm.
- dečiji uzrast
- trudnoća
- krvarenje i poremećaji koagulacije
- hipertireoza

## 1.2. ANATOMIJA I ULTRASTRUKTURA KOSTI

Kost je specijalizovano vezivno tkivo koje zajedno sa hrskavicom čini skeletni sistem. Ova tkiva imaju tri funkcije: 1) mehaničku, kao potpora i mesto pripoja mišića za lokomociju; 2) protektivnu: za vitalne organe i kostnu srž i 3) metaboličku: kao rezervoar jona za ceo organizam, posebno kalcijuma i fosfata.

Postoje dve vrste kostiju u skeletu čoveka: pljosnate (kosti lobanje, karlice, skapula, mandibula i druge) i duge kosti (tibia, femur, humerus) koje potiču od dva različita tipa histogeneze intramembranoznog i endohondralnog. Duge kosti se sastoje od dva široka okrajka (epifize) i cilindričnog srednjeg dela (dijafize).

Na prelazu dijafize i epifiza nalazi se metafiza. U toku rasta dugih kostiju (prisutna su oba tipa osifikacije intramembranozni i enhondralni) epifiza i metafiza su razdvojene slojem hrskavice koja se naziva zona rasta. Zona rasta prvo prolifериše, a kasnije se kalcifikuje i odgovorna je za longitudinalni rast kostiju. Na kraju perioda rasta ona postaje potpuno kalcifikovana. Veći deo kostiju (duge kosti i površinski delovi pljosnatih) čini "substantia compacta" - korteks, odnosno kostna masa gusto zbijene strukture i veće debljine. Drugi deo kostiju čini takozvana "spongiozna" kost, koja je zastupljena u središnjim delovima pljosnatih kostiju i u epifizama dugih kostiju, a ima gredičastu (trabekularnu) strukturu. Razlika između kortikalne i trabekularne kosti je strukturna i funkcionalna, iako se sastoje od istih ćelija i istih elemenata matriksa. Strukturne razlike su kvantitativne prirode: 80 - 90% volumena kompaktne kosti je kalcifikovano, dok je kod trabekularne kosti 5 - 20%, a ostali deo volumena čini kostan srž. Funkcionalne razlike proističu iz strukturnih i obrnuto: kompaktna kost ima uglavnom (ali nije isključivo) mehaničku i protektivnu funkciju, a trabekularna metaboličku funkciju.

### 1.2.1. Mikroskopska organizacija

Kost se sastoji, kao i sva vezivna tkiva, od ćelija i ekstracelularnog matriksa. Kostni matriks i mineralizovana kost sastoje se od kolagenih vlakana tip - 1 osnovne supstance. Kolagena vlakna čine 85 - 90 % ukupnih proteina kosti i nesolubilna su zbog mnogih kovalentnih intra i intermolekularnih veza. Molekul kolagena tip - 1 sastoji se od dva identična alfa - 1 lanca i jednog strukturno sličnog, ali genetski različitog alfa- 2 lanca. On predstavlja polimer tripleta aminokiselina sa formulom

glicin - x -y, gde simboli x i y označavaju druge aminokiseline (od kojih x često prolin), tako da se sastoji 33% od glicina i 14% od hidroksiprolina. Osnovna supstanca izgrađena je od glikoproteina i proteoglikana, nekolagenih proteina koji čine 10 - 15% ukupnih proteina u kostima. Jedna četvrtina nekolagenih proteina potiče iz plazme (kao što su albumin i alfa - 2 - HS - glikoprotein), kiselog karaktera su i bivaju apsorbovani od strane kostnog matriksa ili se vezuju za kristale hidroksiapatita. Ostali deo nekolagenih proteina sintetišu osteoblasti, a njihova uloga samo delimično je utvrđena. Tako, na primer, fibronektin, trombospondin, osteopontin i kostni sijaloprotein imaju ulogu u pripajanju ćelija za ekstracelularne makromolekule. Osteokalcin koji se sintetiše u osteoblastima pod dejstvom kalcitriola (1,25 - dihidroksiholekalciferola) ima ulogu kao signal u kaskadi kostne pregradnje (Glowacki, 1985). Određivanje koncentracije osteokalcina u serumu danas se koristi kao pouzdan marker kostne pregradnje u metaboličkim kostnim bolestim (Price, Parthemore, Deftos, 1980). Osteonektin ima veliki afinitet za vezivanje jona kalcijuma, kristala hidroksiapatita, kolagena i trombospondina.

Preferencijalni raspored kolagenih vlakana u kostima naizmenično se menja od sloja do sloja dajući kosti tipičnu lamelarnu strukturu, koja najbolje može da se vidi pod polarizacionim svetlom. Ove lamele mogu biti paralelne ako se odlažu duž ravne površine (trabekularna kost i periosteum) ili koncentrične ukoliko se odlažu duž unutrašnje površine kanala oko krvnog suda (Haverz - ov sistem lamela ili osteon). Međutim, kada se kost formira veoma brzo (tokom histogeneze, zalečenja preloma, tumora ili metaboličkih kostnih bolesti) kolagena vlakna odlažu se manje ili više nasumice, a ovaj tip kosti naziva se "isprepletana" kost ("woven bone"), za razliku od prethodno pomenute lamelarne kosti.

Mineralna faza kosti sastoji se od kristala hidroksiapatita vretenastog oblika koji se nalaze na kolagenim vlaknima, između njih i u osnovnoj supstanci. Izotopskim merenjima utvrđena je participacija pojedinih jona u interrekciji kristala hidroksiapatita i rastvora. Tako na primer joni kalijuma i hlorida nalaze se u hidratidnom omotaču i mogu brzo i kompletno da se izmene, joni magnezijuma, natrijuma i karbonata mogu prodrati do površinskog sloja kristala i

manje su izmenjivi. Joni kalcijuma i fosfata mogu prodreti u unutrašnji deo kristala i najmanje su izmenjivi.

Proces mineralizacije kosti odvija se na dva načina. Jedan je zastupljen u kalcifikovanoj hrskavici i "isprepletenoj" kosti, a drugi kod lamelarne kosti. Kalcifikovana hrskavica i "isprepletena" kost mineralizuju se putem matriksa vezikula (Hook, i sar., 1986) ćelijskih pupoljaka, koji se odvajaju od plazma membrane i migriraju u slobodan ekstracelularni prostor matriksa. Unutrašnja membrana ovih vezikula, bogata lipidima, postaje jezgro formiranja kristala hidroksiapatita. Proces kristalizacije nastavlja se do momenta obliteracije membrane vezikule pri čemu se stvara sferulit, koji se sastoji od mnoštva tankih kristala. Ovi sferuliti konglomeriraju sve dok se ne spoje sa susednom mineralizovanom masom u matriksnom prostoru. Sami kristali minerala kada se jednom vežu za membranu vezikule ubrzavaju ovaj proces mineralne kaskade. Brzina mineralizacije "isprepletene" i lamelarne kosti zavisi od prisustva inhibitornih proteina (pirofosfati i kiseli nekolageni proteini), koji u rastvoru regulišu kinetiku procesa mineralizacije (Termine i sar., 1980). Ekstracelularni matriks kod nefetalne i lamelarne kosti sastoji se od gusto zbijenih, pravilno raspoređenih kolagenih fibrila koje su "dekodirane" nekolagenim proteinima (proteoglikan, osteonektin i drugi). Proces mineralizacije kod ovog tipa kosti odvija se u vezi sa samim heteropolimernim matriksnim fibrilama (kolagen - kompleks nekolagenih proteina). Kristali minerala odlažu se u praznim zonama ("hole zones"), trodimenzionalnim kanalima koji se nalaze u prostoru između helikoidalno uvijenih longitudinalno postavljenih kolagenih monomera, gde se oni polažu na zidarski način kao "cigla i malter" (Weiner i Traub, 1986).

Nije poznato šta započinje i ubrzava proces mineralizacije, da li su to kolagena vlakna sama po sebi ili njima pridruženi nekolageni proteini. Prečišćeni kolagen je slab inicijator depozicije kristala i ima samo mehaničku ulogu. Opseg mineralizacije u kostnom matriksu ograničen je volumenom osteoida. Smanjena mineralizacija kosti može da se javi u uslovima nedostatka mineralnih jona kalcijuma i fosfata, kao što je osteomalacija. Ova bolest kostiju potpuno je reverzibilna ukoliko se poveća pul jona koji učestvuju u procesu mineralizacije.

### 1.2.2. Celularna organizacija unutar kostnog matriksa

Kalcifikovani kostni matriks nije metabolički inertan i kostne ćelije (osteociti) nalaze se duboko zbijene unutar kosti u malim osteocitnim lakunama ( $25000/\text{mm}^3$ ). One su poreklom od osteoblasta, koji bivaju obuhvaćeni kostnim matriksom koga sami stvaraju. Kasnije kostni matriks postaje mineralizovan. Osteociti imaju brojne i duge ćelijske produžetke, bogate mikrofilamentima, koji su u kontaktu s ćelijskim nastavcima drugih osteocita (preko bliskih "gap" spojnica) ili s produžecima ćelija koje oblažu kostnu površinu (površne - RSC - ćelije u endosteumu ili periosteumu). Ovi citoplazmatski produžeci su organizovani u toku formiranja matriksa pre njegove kalcifikacije, a formiraju trodimenzionalnu mrežu tankih kanalikula unutar celog kostnog matriksa. Pretpostavlja se da trodimenzionalna mreža osteocitnih produžetaka služi kao visoko senzitivni mehanoreceptor, sposoban da oseti mikroporemećaje u matriksu i da putem signala o tome obavesti kostne površne ćelije. Između membrane osteocita i samog kostnog matriksa, kako u lakunama tako i u kanalikulima postoji prazan prostor - periosteocitni prostor - koji je ispunjen kostnom ekstracelularnom tečnošću. Fiziološki značaj ovog sistema je u sledećem: ukupna kostna površina lakuna i kanalikula je oko  $1000 - 5000 \text{ m}^2$  (plućni kapilari imaju površinu od  $140 \text{ m}^2$ ), a volumen kostne ekstracelularne tečnosti iznosi 1 - 1,5 L. Količina kalcijuma na površini kostnih kristala iznosi 5 - 20g, što predstavlja značajan procenat ukupno izmenjivog kalcijuma u kostima. Činjenica da je koncentracija kalcijuma u kostnoj ekstracelularnoj tečnosti ( $0,5 \text{ mmol / L}$ ) niža nego u plazmi ( $1,5 \text{ mmol/L}$ ) sugerira da postoji konstantan protok jona kalcijuma iz kostiju prema plazmi.

Morfologija osteocita varira u odnosu na njihovu starost i funkcionalnu aktivnost. Mladi osteociti imaju većinu karakteristika osteoblasta, osim što su manjeg volumena i što su im organele koje učestvuju u sintezi proteina manje aktivne. Stariji osteociti, smešteni dublje unutar kalcifikovane kosti, pokazuju slične promene još izraženije, a uz to akumuliraju glikogen u citoplazmi. Ove ćelije sposobne su da sintetišu nov kostni matriks na površini osteocitnih lakuna, koji se zatim kalcifikuje. Ranije se smatralo da su ove ćelije sposobne da resorbuju kalcifikovanu kost sa površine osteocitnih lakuna, ali se odnedavno ova sposobnost dovela u pitanje. Sudbina osteocita je da budu fagocitovani i svareni zajedno s drugim komponentama

kosti tokom osteoklastne resorpcije kosti. Ove ćelije mogu takođe igrati ulogu u lokalnom regulisanju kostne pregradnje.

### **1.2.3. Kostna površina**

Mesto najveće kostne pregradnje je na kostnim površinama i to uglavnom na endostealnoj površini gde je kost u kontaktu sa kostnom srži. Ova površina je morfološki heterogena, jer održava različite specifične celularne aktivnosti koje učestvuju u remodeliranju i pregradnji. Fibroblasti se mogu izdiferencirati u glatke, pljosnate, ćelije koje leže na površini kosti, kada se nazivaju površne ćelije. Ove ćelije su odvojene od mineralizovane kosti vrlo tankim slojem nemineralizovanog fibroznog tkiva koje u potpunosti pokriva kostnu površinu, na koju naleže slično plastici koja naleže na vakumiranu robu. Smatra se da ovaj fini fibrozni sloj postoji zahvaljujući površnim ćelijama i da on sprečava napredovanje osteoklasta kroz mineralizovanu kost. Ove ćelije imaju sposobnost da luče kolagenaze koje mogu ukloniti fibrozni sloj i na taj način omogućiti prolaz osteoklastima koji zatim resorbuju kost (Revell,1983.)

Osteoblast je ćelija kosti odgovorna za stvaranje kostnog matriksa (kolagena i osnovne supstance) i igra važnu ulogu u procesu kalcifikacije. On vodi poreklo od lokalne mezenhimne "stem" ćelije (stromalne "stem" ćelije kostne srži ili mezenhimne ćelije vezivnog tkiva). Ovi prekursori posle stimulacije proliferišu i diferenciraju se u preosteoblaste, a zatim u zrele osteoblaste (dijametar  $> 20 - 30 \mu\text{m}$ ). Osteoblasti se nikad ne javljaju i funkcionišu pojedinačno, već se uvek više njih nalazi na jednom mestu formiranja kosti kao kuboidalne ćelije duž kostne površine (aproksimativno 100 - 400 ćelija). Osteoblasti se uvek nalaze uz sloj kostnog matriksa koji oni stvaraju i koji nije još kalcifikovan (osteoidno tkivo). Prisustvo osteoida je posledica vremenskog razmaka između formiranja matriksa i njegovog kasnijeg kalcifikovanja (period maturacije osteoida iznosi približno 10 dana). Pozadi osteoblasta obično se nalaze jedan ili dva sloja ćelija aktivisanih mezenhimnih ćelija i preosteoblasta. Plazma membrana osteoblasta je karakteristično bogata enzimom - alkalnom fosfatazom (serumska alkalna fosfataza se koristi kao indeks formiranja kosti) i poseduje receptore za parathormon, ali ne i za kalcitonin. Osteoblasti, takođe, imaju receptore za estrogen u njihovim nukleusima. Na kraju

njihovog aktivnog perioda sekrecije osteoblasti postaju ili pljosnate površne ćelije ili osteociti.

Osteoklast je kostna ćelija odgovorna za resorpciju kosti. On je velika (dijametar: 20 - 100  $\mu$ m) multinuklearna ćelija (4 - 20 nukleusa) i obično se nalazi u kontaktu sa kalcifikovanom kostnom površinom i unutar lakuna (Howship -ova lakuna), koja je rezultat njegove sopstvene resorptivne aktivnosti. Na jednom resorptivnom mestu mogu da se nađu 4 - 5 osteoklasta, ali obično se nalaze jedan ili dva. Pod svetlosnim mikroskopom nukleusi izgledaju različito unutar iste ćelije: neki su okrugli i euhromatični, a drugi neregularni i heterohromatični, verovatno održavajući asinhronu fuziju mononuklearnih prekursora. Citoplazma je penasta s mnogim vakuolama. Kontaktna zona prema površini kosti karakteriše se prisustvom "nabrane" ivice i gustih tamnih mesta na kraju svake strane, koja se zovu "zatvaračka" mesta ("sealing zone"). Ultrastrukturne karakteristike ovih ćelija su: prisustvo mnoštva Goldžijevih kompleksa (postavljenih oko svakog nukleusa), mitohondrija i transportovanih vezikula ispunjenih lizozomalnim enzimima. Bazolateralna strana plazma membrane osteoklasta bogata je ATP - azom i pumpama za natrijum i kalijum. Osteoklasti aktivno sintetišu lizozomalne enzime, koji se nalaze u endoplazmatičnom retikulumu, Goldžijevom kompleksu i transportnim vezikulama. Ovi lizozomalni enzimi sekretuju se preko "nabrane" ivice u ekstracelularni kompartment gde učestvuju u resorpciji kosti. Osteoklast acidifikuje ekstracelularni kompartment sekretujući protone (jone vodonika) kroz membranu sa "nabranom" ivicom, putem protonske pumpe. Citosol osteoklasta sadrži enzim karboanhidrazu koji učestvuje u snabdevanju ovih pumpi protonima, a mitohondrije dostavljaju ATP i ugljen - dioksid. Bazolateralna membrana osteoklasta vrši izmenu jona bikarbonata za jon hlora da bi se izbegla alkalizacija citosola.

Ekstracelularni kompartment gde se vrši resorpcija kosti je ustvari funkcionalni ekvivalent za sekundarni lizozim sa sledećim karakteristikama: 1) nizak pH; 2) prisustvo lizozomalnih enzima i 3) prisustvo substrata. Nizak pH razlaže kristale izlažući matriks kosti dejstvu enzima koji razgrađuju komponente matriksa. Ostaci ove ekstracelularne digestije bivaju ili internalizirani ili transportovani

kroz ćeliju (transcitoza) i odlagani na bazolateralnoj strani. Hronološki, kristali se mobilišu digestijom njihove veze sa kolagenom (nekolageni proteini) i razlažu u kiseloj sredini. Aktivacijom latentne kolagenaze ili dejstvom katepsina na niskoj pH rezidualna kolagena vlakna bivaju svarena. Ovi procesi objašnjavaju na koji način kostna resorpcija pomaže da se održi nivo kalcijuma i fosfata u plazmi, zatim zašto se koncentracija hidroksiprolina u mokraći povećava pri resorpciji kosti i koristi kao indirektan indeks kostne resorpcije (jer je kolagen tip-1 veoma bogat hidroksiprolinom).

Osteoklast vodi poreklo od mononuklearno - fagocitne loze, ali diferencijacija u osteoklast vrši se u promonocitnom stadijumu, jer su monociti i makrofagi suviše diferencirani u svojoj sopstvenoj lozi. Membrana osteoklasta nema receptore za Fc i C3, kao i druge markere za makrofag. On je bogat nespecifičnim esterazama i sintetiše lizosome kao mononuklearni fagocit. Osteoklast na svojoj membrani ima receptore za kalcitonin, ali ne i za parathormon i 1,25 - dihidroksi - vitamin D.

Kost je živo tkivo, primarno mesto za hematopoezu, značajno mesto imunih događanja, a pored održanja stava organizma, doprinosi radu lokomotornog sistema i regulisanju metabolizma minerala u organizmu.

Koštano tkivo se sastoji iz matriksa, u kojem su, u gotovo istim odnosima, zastupljena vezivna vlakna (sa veoma složenim proteinima) i minerali (kristali kalcijum fosfata).

Matriks izgrađuju ćelije hrskavičavog tkiva - hondrociti i on je podloga u koju se ugrađuju minerali. Vezivno tkivo je bogato kolagenom, koji daje čvrstinu strukturama kao što su hrskavica, tetive i ligamenti.

Od strukturnih minerala (makroelementi) najznačajniji je kalcijum, koji je prisutan u obliku hidroksiapatita, zatim fosfor i magnezijum.

Zdrava kost je dobro vaskularizovana (200 - 400 ml krvi/ min) i neprestano se troši i obnavlja (remodelira), uravnoteženom aktivnošću ćelija kosti, a to su osteoblasti, osteociti i osteoklasti. Neki naučnici smatraju da je reč o istom tipu ćelija u različitim fazama njihove diferencijacije i enzimske aktivnosti.

Kost raste intramembranozno i enhondralno i osifikuje na epifizama dugih kostiju, sve dok ne srastu osifikaciona jezgra. Skelet se tako uvećava linearnim rastom, apozicijom kosti sa spoljašnje strane korteksa. Na epifiznim pukotinama događa se veoma složena proliferacija diferentovanih hondrocita, koji luče matriks, bogat kolagenom tipa 1. U taj kolagen iz koštane srži dospevaju osteoblasti i obavljaju mineralizaciju ( enhondralni rast kosti).

Opisani proces je modelovanje kosti. Normalna proteinska ishrana, delovanje nekih hormona, aktivan način života i genska svojstva, značajni su za modelovanje kosti.

Stvaranju kosti, takođe, doprinose faktor rasta fibroblasta (FGF), faktori rasta slični insulinu (IGF), faktor rasta izolovan iz trombocita (PDGF), beta - 2 makroglobulin, osteoinduktivni faktor i lokalni činioci kao što su prostaglandin E<sub>2</sub>, faktor rasta dobijen iz kostiju, limfokini (IL - 1), faktor nekroze tumora (TNF), proteini koštane supstancije (ostekalcin, osteonektin, morfogenetski proteini kostiju), a veoma je značajan i uticaj jona fosfata i fluorida, pored osnovnog doprinosa ukupnog i jonizovanog kalcijuma.

Na rast dugih kostiju, ali i na širinu epifiza utiču, pri normalnom unosu belančevina, brojni hormoni stimulativno (na primer normalne koncentracije tireoidnih hormona, hormon rasta, estrogeni, androgeni) ili resorptivno (parathormon u povećanoj koncentraciji).

Stvoreni matriks je osnova u kojoj se dešava proces kalcifikovanja kosti, ugrađuje se u kalcijum i one dobijaju čvrstinu. U pravcu delovanja mehaničke sile na kost formiraju se vertikalne i horizontalne gredice, trabekule. Formirana kost, koja je dostigla skeletnu zrelost ima koštanu gustinu i kvalitet čvrstine, menja svoju unutrašnju organizaciju kako bi se prilagodila mehaničkom stresu.

#### **1.2.4. Remodelovanje kosti**

Proces adaptacije na delovanje sile je remodelovanje kosti. Kod zdrave osobe dešava se stalan, uravnotežen proces remodelovanja kosti, to jest, stvaranje, razgradnja i ponovna obnova kosti. Pod dejstvom lokalnih i sistemskih činilaca osteoklasti započinju razgradnju kosti, povećavaju lakune u trabekularnoj kosti i Haverzovim kanalima u kortikalnoj kosti. Mononuklearne ćelije postavljaju cementnu

supstanciju, vezivnu demarkaciju resorbovane i nove kosti. Predhodnici osteoblasta migriraju na površinu kosti i proces mineralizacije cementne supstancije - stvaranje nove kosti započinje.

Remodelovanje ima dva osnovna cilja: da popravi mikrooštećenja u skeletu kako bi se sačuvala snaga i da održava ravnotežu koncentracije kalcijuma u serumu. Remodelovanje je složeni proces razaranja i obnove kosti omogućen usklađenim aktivnostima osteoklasta i osteoblasta. Tkivo kosti zdrave osobe čuva količinu mase kosti neprestanim dinamičkim usklađenim procesima modelovanja, stvaranja nove kosti aktivnostima osteoblasta i resorpcije kosti, aktivnostima osteoklasta. Proces resorpcije kosti i stvaranja nove kosti predstavljaju ciklus remodelovanja koji se događa tokom tri meseca, što znači da se ceo skelet remodeluje za oko deset godina.

Složeni proces remodelovanja kosti je stalan, regulisan sistemskim i lokalnim činiocima, ali nije uvek uravnotežen. Dominacija brojnih činilaca štetnog delovanja razaranja nad obnovom kosti i njihovo udruženo delovanje, rezultuje nastankom i ispoljavanjem smanjene mineralne koštane gustine.

Lokalni faktori regulacije, sintetisani u različitim ćelijskim sistemima su: faktor rasta, citokini i prostaglandini. Oni predstavljaju lokalne regulatore stvaranja, rasta i remodelovanja kostiju tj. imaju važnu ulogu u regulaciji homeostaze koštane supstancije. Faktori rasta povećavaju masu kosti. To su insulinu sličan faktor rasta (IGF -I, IGF -II), transformišući faktor  $\beta$  (TGF -  $\beta$ ), faktor rasta fibroblasta (FGF) i faktor rasta trombocita (PDGF). Najvažniji faktor rasta je IGF, koji ne samo da stimuliše nastanak matriksa, već povećava proliferaciju i aktivnost osteoblasta i istovremeno smanjuje transkripciju u sintezi proteaze koja razara kolagen. Ovakva uloga IGF je značajna za očuvanje matriksa i mase kosti. TGF -  $\beta$  povećava broj prethodnika osteoblasta i inhibiše resorpciju kosti. TGF -  $\beta$ , FGF i PDGF deluju slično, ali PDGF može da stimuliše i resorpciju kosti.

Citokini uključeni u remodelovanje kosti, interleukini (IL - 1, 4, 6, 11) i faktor koji stimuliše makrofage (MSCF), granulocite (GMCSF) i tumorske nekroze faktor (TNF) stimulišu osteoklastnu aktivnost (Freemont, 1993.)

Sistemskim delovanjem u zdravom organizmu hormoni parathormon, kalcitonin, insulin, hormon rasta, tireoidni hormoni utiču na remodelovanje kosti.

Fiziološke koncentracije tireoidnih hormona su neophodne za razvoj i rast skeleta. Trijodtironin utiče na proliferaciju, diferencijaciju i način organizovanja hondrocita, a takođe indukuje mineralizaciju matriksa. U hipotireozu, matriks koji izmenjeni hondrociti stvore nije dobra podloga za mineralizaciju. Epifizne ploče u stanjima hipotireoze su manje osetljive na delovanje hormona rasta a smanjena je i lokalna autokrini sekrecija faktora rasta koji je sličan insulinu (IGF - I).

#### **1.2.5. Uslovljene aktivnosti osteoblasta i osteoklasta u remodelovanju kosti**

Osteoblasti nastaju iz multipotentne mezenhimske stem ćelije ( osteoprogenitorske ), koja diferencira u prethodnika osteoblasta (Aubin,1999)., u tzv. ROB ćeliju (responding osteoblast). To je rani osteoblast ili proosteoblast, ćelija koja se dalje diferencira pod uticajem parathormona (PTH), kao i TGF -  $\beta$ . Osteoblasti formiraju kost, sintetišu kolagen, formiraju matriks oko kolagena, u koji se kasnije ugrađuju strukturni minerali. Alkalna fosfataza osteoblasta hidrolizuje fosfate, a odvojeni kalcijum taloži se u matriksu.

Koliko će biti ranih osteoblasta zavisi, međutim, od osteoklasta. Osteoblasti diferenciraju u zrele ćelije - osteocyte. Za normalan rad osteoblasta značajni su kalcijum, magnezijum, neorganski fosfati, ali i oligoelement (Gur i sar., 2002)., posebno cink i bakar. U uslovima deficita cinka smanjuje se aktivnost osteoblasta, sinteza kalcitonina, kolagena, hondroitin sulfata i alkalne fosfataze (Teitelbaum, 2000). Cink stabilizuje ćelijske membrane i sprečava razaranje mastocita i oslobađanje granula endogenog heparina, koji doprinosi nastanku osteoporoze.

Aktivisanje osteoblasta direktnim kontaktom ćelije sa drugom ćelijom stimuliše diferenciranje osteoklasta u aktivnu multijedarnu ćeliju. Osnov regulisanja procesa remodelovanja su dinamične molekulske i ćelijske interakcije između receptor aktivatora NF -  $\kappa$ B (RANK), receptor aktivatora NF - $\kappa$ B (RANKL ) i OPG.

Remodelovanje kosti, mehanizam kojim se mehanička snaga kosti prilagođava delovanju sile, zavisi od uzajamnosti funkcija osteoblasta i osteoklasta.

Osteociti su zrele ćelije kosti oko kalcifikovanog matriksa.

Osteoklasti su hematopoezne, mijeloidne mnogojedarne ćelije, koje su bogate kiselom fosfatazom i sposobne su da resorbuju predhodno stvorenu mineralizovanu kost.

Diferencijacija osteoklasta je, takođe, veoma složena. Do sada je prepoznato četiri tipa osteoklastičnih ćelija (Suda i sar., 1999), koji su prethodni stadijumi zrele, aktivne ćelije osteoklasta. Za proces diferencijacije osteoklasta značajna je interakcija sa prekursorima osteoblasta na čijoj površini postoje molekuli RANKL (receptor activator NF -  $\kappa$ B ligand) i osteocita (Nishida i sar., 2005). Na membranama ćelija prethodnika osteoklasta postoje molekuli RANK koji su u interakciju sa RANKL molekulima osteoblasta. Ekspresiju RANKL povećavaju:  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , interleukin 6 (IL -6), prostaglandin E2, parathormon i TNF - $\alpha$  (Lemaire i sar., 2004). Inhibicija ekspresije RANKL direktno inhibira osteoklaste da vrše resorpciju kosti.

Ravnoteža između formiranja kosti i resorpcije kosti je regulisana lokalnim promenama odnosa RANKL i osteoprotegerina (OPG). Remodelovanje kosti se u zdravom organizmu neprestano dešava pod uticajem lokalnih i sistemskih činilaca.

Hormoni na primer glikokortikoidi, parathormon, vitamin D, sistemskim delovanjem kao i modulacijom lokalnih činilaca, imaju uticaja na proliferaciju, diferencijaciju, aktivaciju i apoptozu ćelija kosti.

Parathormon ima receptore na osteoklastima i tom interakcijom ostvaruje kataboličan efekat na kosti u svim stanjima hipokalcemije i hipomagnezemije. I na površini osteoblasta postoje receptori za PTH, kojima PTH stimuliše sintezu RANKL i inhibiše nastanak OPG u osteoblastima, što uzrokuje porast aktivnosti osteoklasta (Ma i Cain, 2001).

Periost je veoma značajan za modelovanje i remodelovanje kosti. On je tanak, dvoslojan osteogeničan i fibroblastičan sloj sa brojnim nervnim vlaknima i bogatom mrežom krvnih sudova, oblaže kortikalni deo najvećeg broja kostiju i predstavlja prelazni deo od kortikalne kosti ka okolnim mekim tkivima i mišićima. Spoljašnji sloj je sačinjen od fibroblasta, elastičnih vlakana, kolagena, nervnih vlakana i bogato razgranate mikrocirkulacije, dok unutrašnji sloj direktno naleže na površinu kortikalne kosti i u njemu je veoma veliki broj osteogeničnih ćelija - osteoblasta i njihovih

prethodnika. Dokazano je postojanje bogate mikrocirkulacije, endotelnih pericita i brojnih simpatetičkih nervnih vlakana u periostijumu.

Periosta nema na zglobnim površinama, pripojima tetiva, a čini se ni na svim delovima dugih kostiju, ali postoji na mestima velikog rizika za prelome kao što su vrat butne kosti, distalni deo radijusa, i kičmeni pršljenovi. Osteoblasti, koji se nalaze u periostu, za razliku od osteoblasta dubokih delova kosti (endostealni osteoblasti), imaju veću osetljivost na delovanje mehaničke sile ( mehanosenzitivnost ) i sposobnost da brzo reaguju na promenu koncentracije parathormona (Midura i sar., 2003)., na veliki sadržaj specijalizovanog proteina - periostina (OSF - 2), koji se luči u ekstraćelijski matriks i porast alfa receptora za estrogene hormone (Bord i sar., 2001). Periostni rast kortikalne kosti povećava snagu i čvrstinu kosti, nezavisno od sadržaja minerala u kosti. Periost ima važnu ulogu u procesima remodelovanja kortikalne kosti pomažući adaptaciju na stres.

### 1.3. BUBREŽNA OSTEODISTROFIJA

Termin renalna osteodistrofija obuhvata sve kliničke sindrome bolesti kostiju i poremećene homeostaze kalcijuma, magnezijuma i fosfata koji nastaju u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji.

Lucas je prvi uočio asocijaciju između uremije i bolesti kostiju i izvestio u časopisu "The Lancet" 1883. godine (Lucas, 1883). Fletcher, 1911. godine i Parson 1927. godine definišu glavne kliničke i radiološke manifestacije skeletnih promena u bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom. Smith 1934. godine i Albright 1937. godine uočili su udruženost renalnog rahitisa, fibrocističnog osteitisa i hiperplazije paratiroidnih žlezda.

Liu i Chu 1943. godine, konstatovali su neefikasnost farmakoloških doza vitamina D u lečenju ovih promena i uveli termin "renalna osteodistrofija" smatrajući da se radi o promenama koje su posledica slabije ishrane kosti u uremiji. Stanbury je 1969. godine uveo pojam "vitamino - rezistentne" renalne osteodistrofije.

Od momenta uvođenja dijalize i produženja života bolesnika sa uremijom renalna osteodistrofija postala je jedna od glavnih komplikacija, koja može dovesti do veoma teških kliničkih posledica. U ove promene ubrajaju se: skeletni deformiteti, zastoje u rastu dece, pojava spontanih fraktura, kalcifikacije u pojedinim visceralnim organima (srce, pluća) i krvnim sudovima, ulceracije po koži, psudogit i druge.

Mnoge komplikacije koje ozbiljno ugrožavaju kvalitet života bolesnika na hroničnoj hemodijalizi danas se mogu uspešno lečiti preventivno ili kurativno. Teška uremička polineuropatija i uremički perikarditis danas su postali retkost jer se dijalizni tretman započinje ranije i sada je mnogo efikasniji. Anemija može uspešno da se tretira rekombinantnim eritropoetinom, a arterijska hipertenzija da se kontroliše na zadovoljavajući način kombinacijom optimalne dijalize i lekova. Da li je to slučaj i sa kostnim komplikacijama u hroničnoj bubrežnoj slabosti?

Spektar kostnih bolesti u bolesnika sa uremijom je u stalnoj evoluciji. Nefrolozi su odavno shvatili da renalna osteodistrofija nije jedinstven entitet koji može da se tretira univerzalnim terapijskim sredstvom. U poslednjih nekoliko godina učinjen je značajni progres u razumevanju patogeneze renalne

osteodistrofije i njenom tretmanu. Međutim osteoartikularne komplikacije ostaju važan problem u pojedinim bolesnika sa uremijom i predstavljaju i dalje veliki izazov.

### **1.3.1. Vrste bubrežne osteodistrofije**

Razvoj dijalize odnosno hemodijalize i peritonealne dijalize, nalaze se ustalnom usponu zahvaljujući razvoju nove tehnologije, korišćenjem usavršenih aparata i postojanjem novih naučnih i praktičnih znanja.

Korišćenjem novih metodologija produžuje se dužina lečenja bolesnika i otvaraju nova pitanja dijagnostike i lečenja teških, ozbiljnih i hroničnih komplikacija na hroničnom programu hemodijalize. Među ovim komplikacijama poseban značaj ima renalna osteodistrofija.

Udruženost bubrežnih i koštanih bolesti uočio je Lucas 1883.g. ali su Langmead i Ori 1933.g. ukazali da se hiperplazija paratireoidnih žlezda razvija kao sekundarna komplikacija u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji. Zatim su brojni autori kao Lin i Chu, Fourniera, Kodicek, de Luka i Norman ukazali na delovanje uremije na metabolizam vitamina D. Sa korišćenjem veštačkog bubrega od strane Scribnera počinje učestalo pojavljivanje renalne osteodistrofije i njeno proučavanje.

Renalna osteodistrofija sa morfološkim promenama na kostima u toku hronične bubrežne insuficijencije (HBI) predstavlja aktuelan klinički poremećaj. Evolucija renalne osteodistrofije, nastaje posle smanjenja glomerulske filtracije na manje od 25% od normalnih vrednosti. To su teške i ozbiljne komplikacije u toku evolucije bolesnika sa HBI na hroničnom programu hemodijalize ili peritonealne dijalize.

Renalna osteodistrofija predstavlja sistemsko metaboličko koštano oboljenje u toku evolucije hronične bubrežne insuficijencije koje se karakteriše kliničkim znacima i simptomima, biohemijskim abnormalnostima, promenama vitamina D, i njegovih metabolita uz strukturne i funkcionalne promene koštanog tkiva i promene mekih tkiva.

Metabolički poremećaji koji prate i nastaju u toku evolucije HBI mogu se rezimirati na sledeći način :

- hipokalcemija

- hiperfosfatemija
- hipermagnezemija
- hiperplazija paratireoidnih žlezda
- smanjen odgovor kosti na PTH
- poremećen metabolizam vitamina D
- rezistencija na kalcitriol
- smanjena razgradnja PTH u bubrezima
- nenormalna regulacija oslobađanja PTH jonima kalcijuma
- nepotpuna resorpcija kalcijuma u crevima
- nenormalan metabolizam kolagen

#### **A ) Osteitis fibrosa i sekundarni hiperparatireoidizam**

Osteitis fibrosa i sekundarni hiperparatireoidizam ili paratireoidna osteopatija je najraniji koštani poremećaj u bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, čiji se početak vezuje za smanjenje jačine glomerulske filtracije na vrednosti ispod 20 - 40 ml/ min i sreće se kod 5 - 30%, bolesnika na hroničnom programu hemodijalize. Nastaje kao posledica sekundarnog hiperparatireoidizma koji je posledica dejstva brojnih metaboličkih poremećaja u toku HBI a karakteriše se povećanim koštanim prometom, ubrzanim koštanim metabolizmom, patohistološkim promenama i poremećajima, radiološkim promenam i kliničkom simptomatologijom. Povećanu sekreciju paratireoidnih hormona i sekundarni hiperparatireoidizam izazivaju hipokalcemija, hiperfosfatemija, smanjen odgovor kosti na PTH, poremećen metabolizam vitamina D i rezistencija na kalcitriol, smanjena razgradnja PTH u bubrezima, nenormalna regulacija oslobađanja PTH jonima kalcijuma i kalcitonina. Ubrzani koštani metabolizam ima za posledicu intrakortikalnu eroziju, proširenje Haversovih kanala, smanjenje pa čak i brisanje kortikalnog dela kosti i stvaranje nove kosti koje je ubrzano ali dezorganizovano.

Patohistološki se nalazi hipercelularnost i iregularnost svih koštanih ćelija i struktura sa fibrozom, pseudocistama i periostalnim formiranjem nove kosti. U ranim publikacijama hipercelularnost kod ovog histološkog tipa renalne osteodistrofije pogrešno se interpretirala kao da se radi o inflamatornom procesu, pa je tako skovan termin "osteitis fibrosa" koji opisuje ovu hipercelularnost i fibrozu. Neki autori i danas

koriste ovaj termin (Sherrard, 1993). Radiološki znaci paratireoidne osteopatije pokazuju ne specifičnu osteopeniju i specifične promene kao subperiostalna reapsorpcija, akroosteoliza, koštane ciste i smeđe tumore. Kliničku simptomatologiju karakterišu slabost proksimalnih mišića, pruritus, ekstraskelletne kalcifikacije, bolovi u kostima, a ređe nastaju artritis, spontane ruptures tetiva i prelomi kostiju.

### **B ) Osteomalacija i toksičnost aluminijuma**

Aluminijumska osteomalacija je druga forma koštane metaboličke bolesti koja se sreće u 5 - 25% dijaliziranih bolesnika sa depozitima aluminijuma u kostima do 30% u bolesnika na hroničnom programu hemodijalize (Pierides i Edwards i Cullum i McCall i Ellis, 1980). Nastaje kao posledica dejstva toksičnih koncentracija aluminijuma u dijaliznoj tečnosti i posle terapijske primene vezača fosfata na bazi aluminijuma, koje dovode do smanjenja koštanog prometa. Epidemiološko istraživanje implikovalo je prisustvo aluminijuma u vodi, pošto se učestalost osteomalacije znatno povećala u područjima gde je sadržaj aluminijuma u vodi visok (Llach i Coburn, 1989). Nastaju brojne posledice dejstva aluminijuma na metabolizam kostiju, postoje patohistološke promene na kostima, dolazi do osteomalacije sa mekanim kostima koje su sklone deformisanju i frakturama, postoje oskudni radiološki znaci i nedovoljno karakteristična klinička simptomatologija sa anemijom, aluminijumskom encefalopatijom i aluminijumskom neurotoksičnošću. Patohistološke promene se izražavaju lamelarnom strukturom kosti i retkom peritrabekularnom fibrozom. Radiološke promene se izražavaju prisustvom Looser - vih zona i deponovanjem aluminijuma u kostima. Pored toga prisutna je osteomalacija sa povećanjem mase nemineralizovanog koštanog matriksa i prisustvom sklonosti ka deformitetima i spontanim frakturama. Klinički simptomi ne pokazuju određenu specifičnost, ali određen značaj imaju : bol u kostima, mišićna slabost, multiple frakture kostiju, aluminijumska encefalopatija i neurotoksičnost.

### **C ) Adinamična bolest kostiju**

Adinamična bolest kostiju je poseban modalitet ROD koji je opisan poslednjih godina sa nedovoljno karakterističnim osobinama. Koncizna definicija adinamične bolesti kostiju može se predstaviti na sledeći način: to je osteopatija sa

smanjenom brzinom stvaranja kosti, dramatičnim smanjenjem koštanog prometa i normalnom ili smanjenom debljinom osteoidnih brazdi koje se sreće u bolesnika na hroničnom programu hemodijalize sa dijabetesom, kod starijih osoba, na programu CAPD i sa aluminijumskom intoksikacijom, kod opterećenja gvožđem i kod relativnog hipoparatiroidizma. Neki autori izvestili su da i gvožđe može da ima toksičan efekat sličan aluminijumu (Phelps i Vigorita i Bansal i Einhorn, 1988.) Posledice intoksikacije aluminijumom su sledeće: smanjen koštani promet sa smanjenim vezivanjem tetraciklina, brojne posledice dejstva aluminijuma na metabolizam kostiju (smanjenje broja i aktivnosti koštanih ćelija, usporeno stvaranje nove kosti, smanjena mineralizacija novostvorenog koštanog matriksa, izmenjeno remodeliranje kostiju i supresija aktivnosti PTH), dejstvo drugih faktora kao dijabetes melitusa (glikoza i inzulin moduliraju oslobađanje parathormona, dolazi do remećenja koštanog prometa i remodelovanja kosti), program CAPD (pojačano uklanjanje parathormona i vitamina D, suprafiziološki sadržaj kalcijuma u dijalizatu, česte hiperkalcemije i supresija sekrecije parathormona). Postoje nespecifične promene laboratorijskih parametara. Patohistološki i histomorfometrijski nalaz pokazuje smanjen procenat osteoidnih polja, smanjeno stvaranje nove kosti, smanjenu mineralizaciju koštanih polja i hipocelularnost. Radiološke promene su nespecifične i izražavaju se smanjenjem koštane mase prema denzitometriji i usporenom mineralizacijom. Klinički znaci i simptomi se izražavaju proksimalnom miopatijom, bolovima u kostima i spontanim frakturama kostiju.

#### **D) Mešovita forma renalne osteodistrofije**

Mešovita forma renalne osteodistrofije je najčešća forma koštane bolesti koja se sreće u bolesnika na hroničnom programu hemodijalize. Sreće se u 45-80% slučajeva. Mešovitu formu primarno karakteriše sekundarni hiperparatiroidizam, sa lokalnim povećanjem koštanog prometa i polja defektne mineralizacije koštanog matriksa, dok je stvaranje nove kosti normalno ili neznatno izmenjeno. To je osteopatija koja istovremeno ima elemente osteitis fibroza i osteomalacija. Mešovita osteodistrofija se javlja u bolesnika sa uznapredovalim hiperparatiroidizmom na koji se nadovezuje toksičnost aluminijuma. U ranijim studijama (Ward i Ellis i Feest i sar., 1978.) autori su navodili da je fraktura rebara,

kičmenih pršljenova, karličnih kostiju ili vrata femura retka kod fibroznog osteitisa, već da je karakteristična za osteoporozu i osteomalaciju usled aluminijumske intoksikacije. Frakture se mogu javiti u bolesnika sa izraženom osteoporozom. Jedna od karakteristika u bolesnika na hemodijalizi je smanjena gustina minerala u kostima.

## **2. RADNA HIPOTEZA**

Radna hipoteza ovog istraživanja je da kod pacijenata sa bubrežnom osteodistrofijom koji su na programu hronične hemodijalize, dugotrajno izlaganje pulzirajućem niskofrekventnom elektromagnetnom polju (18 Hz), povećava mineralnu gustinu kosti, smanjuje učestalost koštanih preloma i podiže njihov kvalitet života.

### 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- (1) Ispitati efekte dugotrajnog izlaganja elektromagnetnom polju ekstremno niske frekvencije na promene mineralne koštane gustine kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću na programu hronične hemodijalize, posebno na kortikalnoj kosti.
- (2) Ispitati efekte dugotrajnog izlaganja elektromagnetnom polju ekstremno niske frekvencije kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću na programu hronične hemodijalize na smanjenje učestalosti preloma kostiju.
- (3) Ispitati efekte dugotrajnog izlaganja elektromagnetnom polju ekstremno niske frekvencije kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću na programu hronične hemodijalize na kvalitet života (poremećaj sna, zamor pri obavljanju uobičajenih dnevnih aktivnosti/briga o samom sebi, pokretljivost, bol/nelagodnost, mišićni grčevi, postdijalizna slabost i briga/potištenost).

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ispitanici

Studija je planirana i izvedena kao trogodišnja prospektivna klinička studija. Sci elementi protokola studije su bili u skladu sa Helsinčkom deklaracijom i principima Dobre Kliničke Prakse Međunarodne Konferencije za Harmonizaciju (*Good clinical practice of International Conference on Harmonisation, ICH-GCP*) i studija je odobrena od strane nezavisnog Etičkog komiteta Univerzitetske bolnice “Zvezdara” kao nastavne baze Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu na sednici održanoj 19. aprila 2011. godine. Svi ispitanici su dobrovoljno potpisali informisani pristanak za učešće u kliničkoj studiji.

U studiju je u početku uključeno ukupno 151 ispitanika oba pola. Svi ispitanici su imali terminalnu bubrežnu slabost različitog porekla (primarni hronični glomerulonefritis, tubulointersticijalni nefritis, nefroangioskleroza, dijabetična nefropatija, policistična bolest bubrega) i bili su na programu hronične hemodijalize najmanje godinu dana sa hemodijaliznim proizvodom 36. Drugi uključujući kriterijum je bila životna dob iznad 25 godina. Svi pacijenti su nastavili dotadašnju suportivnu terapiju (suplementaciju vitamin D, kalcijumom, vezivačima fosfata) koja se nije menjala tokom perioda trajanja studije.

Isključujući kriterijumi su obuhvatali prisustvo bilo koje relativne ili apsolutne kontraindikacije za primenu pulzirajućeg elektromagnetnog polja ekstremno niske frekvencije ili kineziterapiju, prisustvo bilo kojeg oboljenja ili leka koji utiču na metabolizam koštanog tkiva (izuzev hronične bubrežne slabosti i hiperparatireoidizma, suplementacije vitaminom D, kalcijumom i heparinom).

Prikupljanja demografskih i kliničkih podataka vršeno je iz istorija bolesti i druge medicinske dokumentacije koja se kod ovih bolesnika zbog prirode bolesti redovno vodi. Posebna pažnja posvećena je trajanju dijalize, pušenju, prisustvu preloma kostiju, a kod žena prisustvu menopauze. Rana menopauza definisana je kao menopauza nastala spontano ili arteficialno pre 40-te godine života.

U odnosu na primenjene procedure fizikalne terapije, ispitanici su podeljeni u dve grupe:

- Eksperimentalna grupa (n=64) koju su činili ispitanici sa potpisanim pristankom za primenu pulzirajućeg elektromagnetnog polja ekstremno niske frekvencije uz kineziterapiju što je sastavni deo lečenja pacijenata na hemodijalizi u našem Centru.
- Kontrolna grupa (n=87) koju su činili ispitanici sa primenjenom samo kineziterapijom.

#### **4.2. Procedure fizikalne terapije**

U eksperimentalnoj grupi primenjivano je elektromagnetno polje ekstremno niske frekvencije, 18 Hz prostirka, indukcija 2 mT u trajanju od 40 minuta nakon deset uzastopnih dijaliza, četiri puta godišnje, ukupno 120 tretmana. Uslov za primenu fizikalnog agensa elektromagnetnog polja ekstremno niske frekvencije, po protokolu je odsustvo relativnih i apsolutnih kontraindikacija za primenu istih kod ispitivanih pacijenata. Kao izvor elektromagnetnog polja ekstremno niske frekvencije korišćen je kompjuterizovani aparat Magomil 2, prilagodljivosti frekvencije 1-99 Hz, magnetne indukcije 4-40 mT, vremena delovanja polja 1-99 minuta sa prostirkom 35x27x13cm (Electronic Design Medical, Beograd, Srbija). Kod ovih ispitanika, po protokolu je sproveden i kineziterapijski tretman, doziran individualno u skladu sa opštim stanjem pacijenta u trajanju od 30 minuta dnevno, pasivno - potpomognute i aktivne vežbe po segmentima u dve serije po deset ponavljanja od strane istog fizijatra i fizioterapeuta. U kontrolnoj grupi po protokolu je sproveden samo kineziterapijski tretman, doziran individualno u skladu sa opštim stanjem pacijenta u trajanju od 30 minuta dnevno, pasivno - potpomognute i aktivne vežbe po segmentima u dve serije po deset ponavljanja od strane istog fizijatra i fizioterapeuta.

#### **4.3. Merenje mineralne koštane gustine**

Svim ispitanicima, na početku studije i posle tri godine urađena je osteodenzitometrija na DXA (*Dual X-ray Absorptiometry*) na aparatu Hologic explorer (Hologic™ Bedford, Massachusetts, USA). Rezultati su izražavani kao apsolutna vrednost mineralne koštane gustine (*Bone mineral Density, BMD, g/cm<sup>2</sup>*) i kao vrednosti T- i Z-skora, koji predstvaljaju broj odstupanja standardnih devijacija izmerene mineralne koštane gustine od prosečne vrednosti mineralne koštane gustine opšte zdrave

populacije tog pola i rase za mlađe godine (T-skor) ili od prosečne vrednosti mineralne koštane gustine opšte zdrave populacije tog pola i rase za tu životnu dob (Z-skor).

#### **4.4. Biohemijske analize i izračunavanje Indeksa telesne mase**

Uzimanje krvi za biohemijske analize sprovedeno je rutinski i određivanje serumskih koncentracija uree, kreatinina, parathormona, tireostimulišućeg hormona, korigovanog kalcijuma, fosfora, aktivnosti alkalne fosfataze izvedeno je metodama koje se koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi sertifikovanim i standardnim tehnikama pomoću autoanalizera. Intaktni parathormon je određivan hemiluminescentnom enzimskom imunometrijskom metodom na automatizovanom analizeru (*Immulite, Siemens Healthineers Global Corporation, Erlangen, Nemačka*). Izračunavanje Indeksa telesne mase (*Body Mass Index, BMI*) izračunavano je pomoću formule: telesna težina (kg)/ kvadrat telesne visine ( $m^2$ ) pri čemu je korišćena prosečna vrednost tri postdijalizne telesne težine u nedelji prikupljanja podataka.

#### **4.5. Ispitivanje kvaliteta života**

Zbog smanjene funkcionalne sposobnosti ispitanika sa terminalnom bubrežnom slabošću na dijalizi koja prosečno dostiže 60–65% funkcionalne sposobnosti u odnosu na one kod zdravih ljudi iste životne dobi (Esteve Simo V i sar., 2015), egzaktni testovi za procenu fizičkih komponentni kvaliteta života nisu mogli biti sprovedeni. Prema tome procena kvaliteta života napravljena je popunjavanjem za to predviđenih upitnika: FACIT (*Functional Assesment of Chronic Illness Therapy*) - upitnik koji procenjuje zamor u hroničnim bolestima i SF - 36 (*Short - Form Health Survey*) - upitnik koji procenjuje fizičku i emocionalnu komponentu kvaliteta života (Ware JE i sar, 1995; Webster K i sar., 2003). Ispitanici su popunjavali uputnike samostalno, na početku in a kraju studija. Skorovi putnika su izračunavani *on line*.

#### **4.6. Statističke analize**

U cilju statističkih analiza, svi podaci ispitanika su unošeni u program Excel® (Microsoft Office) i analizirani pomoću statističkog softvera Origin Pro 8.5 (Stata Corporation, College Station, TX, USA). Rezultati su prikazani kao učestalost i izraženi u procentima ili kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija ( $X \pm SD$ ). Kolmogorov-Smirnov test je korišćen za procenu normalne distribucije podataka. Jednostruka analiza varijanse (ANOVA), *Chi* kvadrat i t-test za zavisne uzorke su korišćeni za ispitivanje

postajanja razlika između parametara eksperimentalne i kontrolne grupe. Kao značajna smatrana je verovatnoća hipoteze manja od 0,05.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

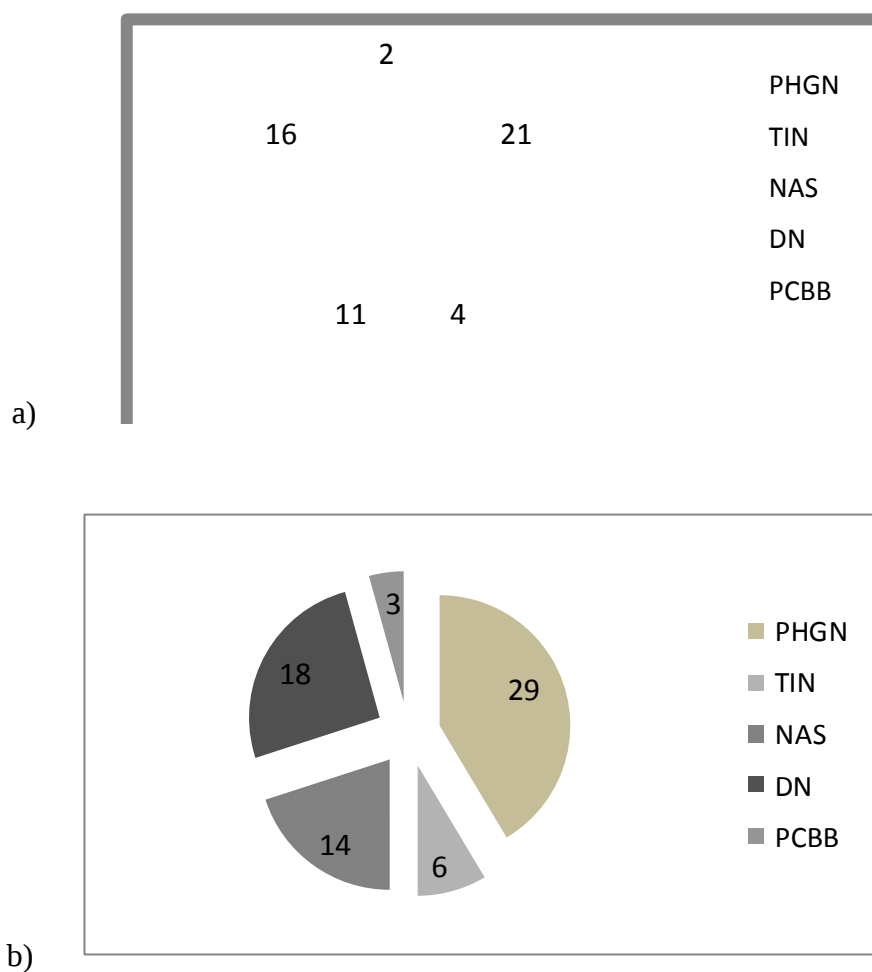
Od ukupno 151 ispitanika koji su započeli studiju, (64 u eksperimentalnoj grupi i 87 u kontrolnoj grupi), ukupno 124 ispitanika (54 u eksperimentalnoj grupi i 70 u kontrolnoj grupi) su završila sva ispitivanja posle tri godine. Deset ispitanika iz eksperimentalne grupe i sedamnaest iz kontrolne grupe nije završilo studiju: dvoje (po jedan ispitanik iz obe grupe) zbog promene u konkomitantnoj terapiji i dvadeset pet (devet iz eksperimentalne grupe i šesnaest iz kontrolne grupe) zbog smrtnog ishoda zbog kardiovaskularnog događaja. Tokom studije nijedan ispitanik nije potvrđen za transplantaciju bubrega niti je premešten u drugi centar za dijalizu ili je promenio način dijalize. Na kraju studije analizom je obuhvaćeno 29 ispitanika ženskog pola i 25 muškog pola iz eksperimentalne grupe, a 36 ispitanika ženskog pola i 34 muškog pola iz kontrolne grupe.

Učestalost uzroka terminalne bubrežne slabosti bila je slična u obe grupe i nije se međusobna razlikovala i prikazana je u Tabeli 1 i u Grafiku 1.

Tabela 1.

Učestalost uzroka terminalne bubrežne slabosti  
u eksperimentalnoj (n=54) i kontrolnoj grupi (n=70)

| Oboljenje                           | Eksperimentalna grupa<br>n (%) | Kontrolna grupa<br>n (%) | p  |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|----|
| Primarni hronični glomerulonefritis | 21 (38,9)                      | 29 (41,4)                | ns |
| Tubulointersticijalni nefritis      | 4 (7,4)                        | 6 (8,6)                  | ns |
| Nefroangioskleroza                  | 11 (20,4)                      | 14 (20)                  | ns |
| Dijabetična nefropatija             | 16 (29,6)                      | 18 (25,7)                | ns |
| Policistična bolest bubrega         | 2 (3,7)                        | 3 (4,3)                  | ns |



Grafik 1.

Učestalost uzroka terminalne bubrežne slabosti  
u eksperimentalnoj (a, n=54) i kontrolnoj grupi (b, n=70)

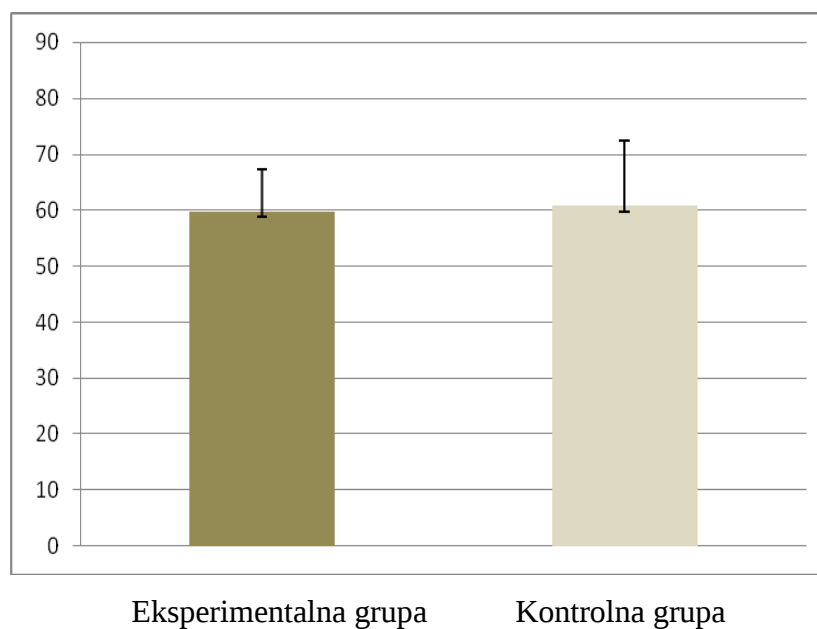
PHGN - Primarni hronični glomerulonefritis; TIN - Tubulointersticijalni nefritis; NAS – Nefroangioskleroza; DN - Dijabetična nefropatija; PCBB - Policistična bolest bubrega

Demografski i klinički podaci ispitanika iz obe grupe na koji su analizirani na kraju studije su prikazani u Tabeli 2 i Grafcima 2-9. Ispitanici iz obe grupe su bili komparabilni u odnosu na godine života, trajanje dijalize, indeks telesne mase, učestalost ranije i sadašnjeg pušenja, prisustvo preloma kostiju i prisustva prethodne paratireoidektomije.

Tabela 2.

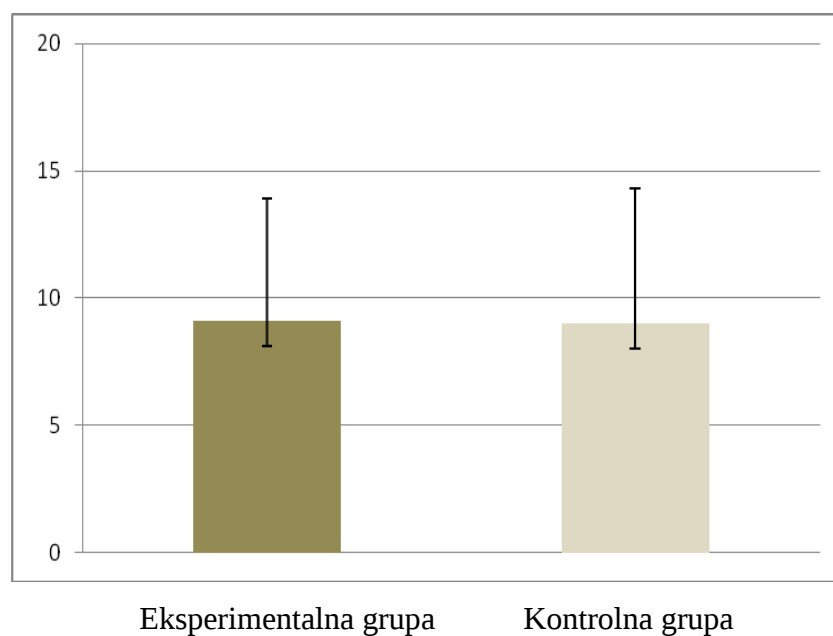
Najvažniji demografski i klinički podaci ispitanika u eksperimentalnoj (n=54) i kontrolnoj grupi (n=70)

| Parametar                      | Eksperimentalna grupa |           | Kontrolna grupa |           | p                      |
|--------------------------------|-----------------------|-----------|-----------------|-----------|------------------------|
|                                | x ±SD                 | Raspon    | x ±SD           | Raspon    |                        |
| Životna dob (godine)           | 59,8 ± 7,5            | 42-80     | 60,8 ± 11,6     | 29-80     | F=1,09<br>p=0,41       |
| Trajanje dijalize (godine)     | 9,1 ± 4,8             | 1-23      | 9,0 ± 5,3       | 1-23      | F=1,65<br>p=0,10       |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )       | 24,8 ± 3,2            | 18,0-34,5 | 24,5 ± 4,9      | 19,3-38,9 | F=1,14<br>p=0,39       |
| Učestalost pušenja (%)         |                       |           |                 |           |                        |
| Tokom života                   | 31 (57,4%)            |           | 38 (54,3%)      |           | Chi = 0,03<br>P=0,98   |
| Trenutno                       | 16 (29,6%)            |           | 21 (30,0%)      |           | Chi = 0,0007<br>P=0,99 |
| Prisustvo preloma kostiju (%)  | 15 (27,7%)            |           | 15 (21,4%)      |           | Chi = 0,286<br>P=0,88  |
| Parathormon (pg/mL)            | 739,7 ± 83,4          |           | 768,1 ± 105,0   |           | F=1,08<br>P=0,42       |
| Učestalost paratireoidektomije | 7 (13,0 %)            |           | 9 (12,8%)       |           | Chi = 0,0007<br>P=0,99 |



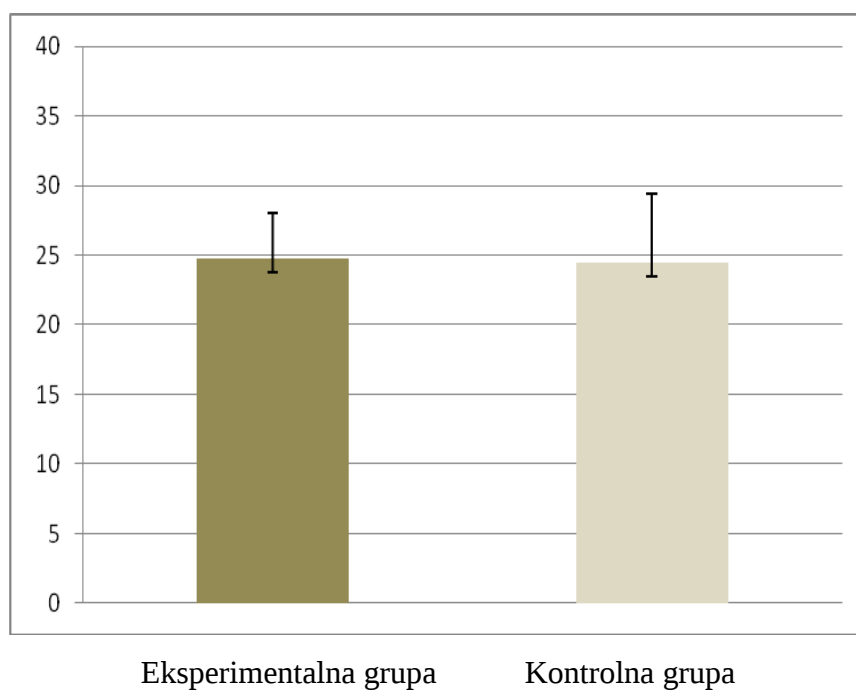
Grafik 2

Prosečna životna dob (godine, x ±SD) ispitanika u eksperimentalnoj (n=54) i kontrolnoj grupi (n=70)



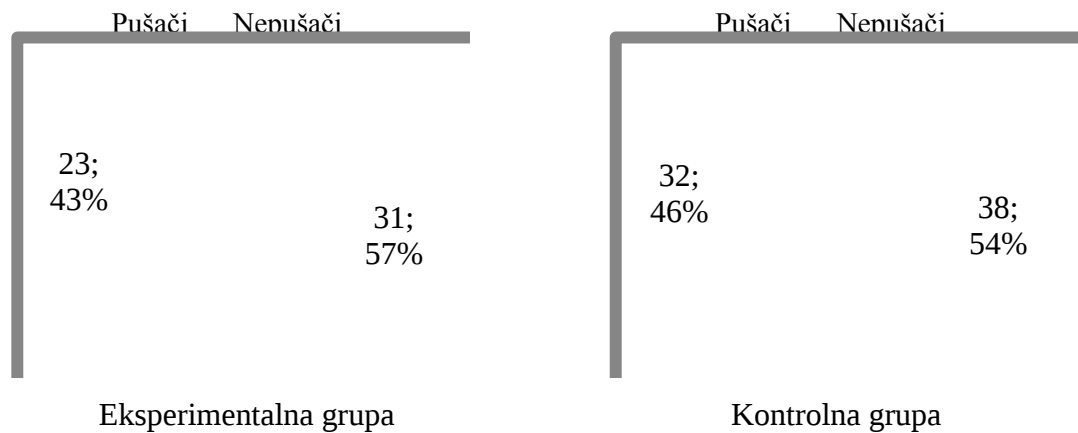
Grafik 3

Prosečno trajanje dijalize (godine,  $\bar{x} \pm SD$ ) ispitanika u eksperimentalnoj (n=54) i kontrolnoj grupi (n=70)



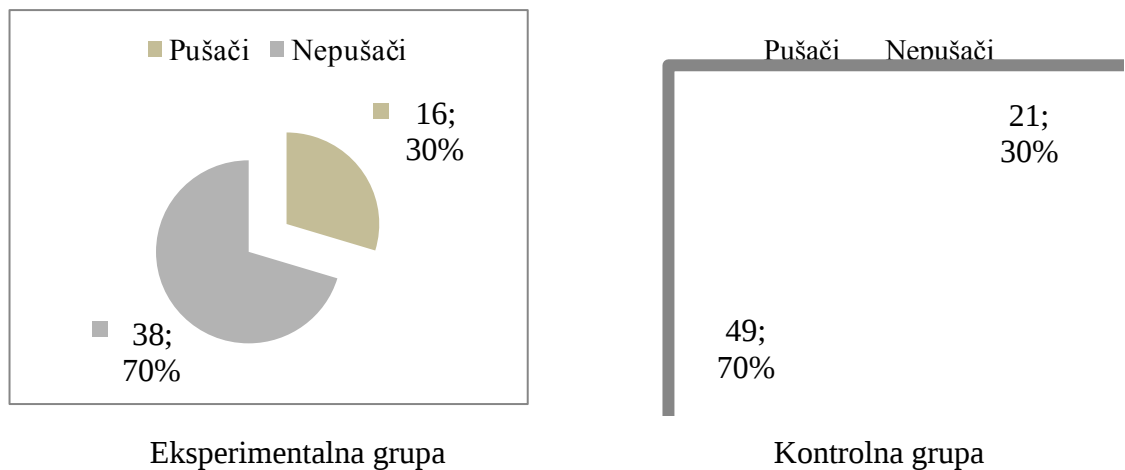
Grafik 4

Prosečan Indeks telesne mase ( $\text{kg/m}^2$ ,  $\bar{x} \pm SD$ ) ispitanika u eksperimentalnoj (n=54) i kontrolnoj grupi (n=70)



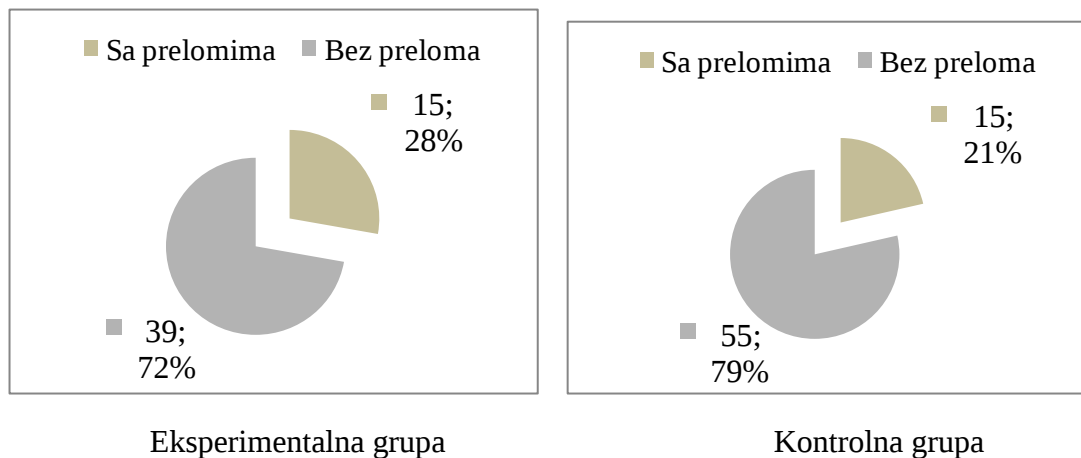
Grafik 5

Učestalost pušenja tokom života ispitanika u eksperimentalnoj (n=54) i kontrolnoj grupi (n=70)



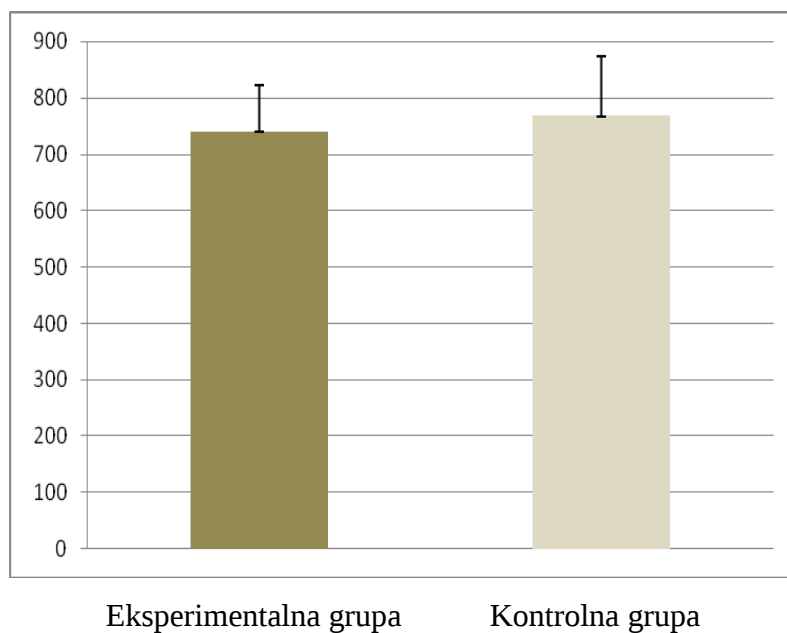
Grafik 6

Učestalost trenutnog pušenja života ispitanika u eksperimentalnoj (n=54) i kontrolnoj grupi (n=70)



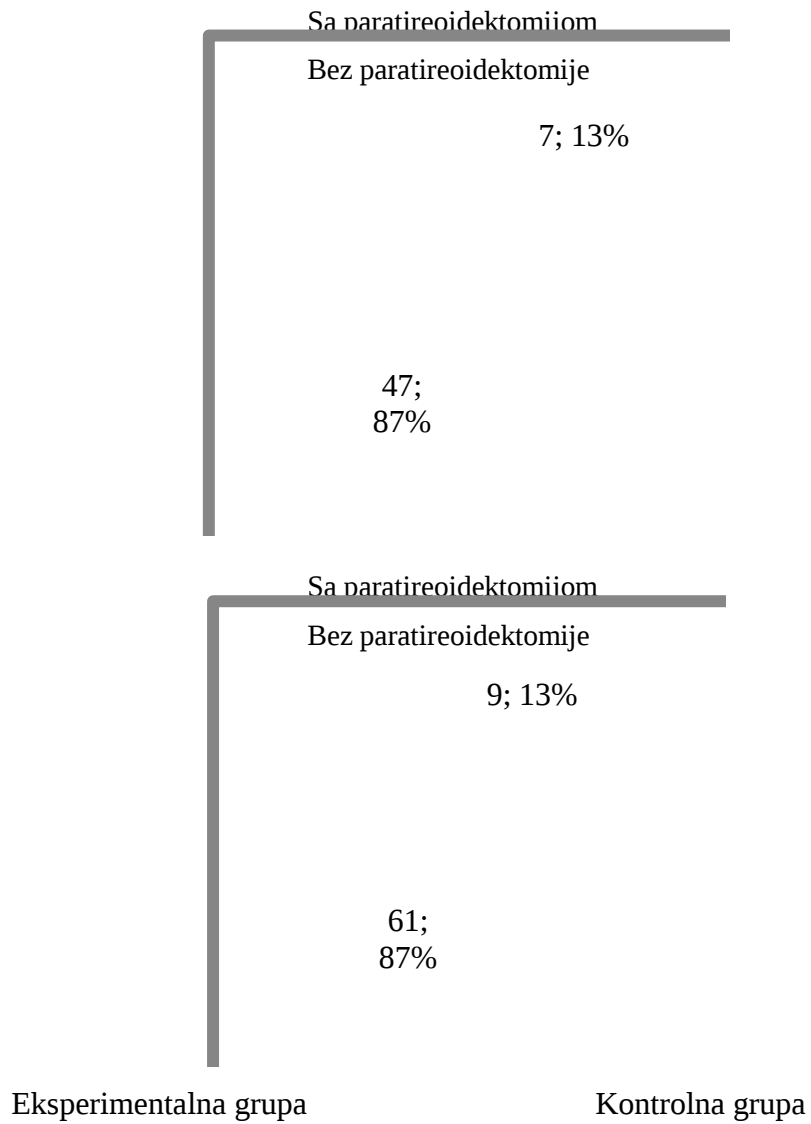
Grafik 7

Učestalost preloma kostiju ispitanika u eksperimentalnoj (n=54) i kontrolnoj grupi (n=70)



Grafik 8

Serumske koncentracije paratireoidnog hormona ( $\bar{x} \pm SD$ , pg/mL) kod ispitanika u eksperimentalnoj (n=54) i kontrolnoj grupi (n=70)



Grafik 9

Učestalost paratireoidektomije kod ispitanika u eksperimentalnoj (n=54) i kontrolnoj grupi (n=70)

Najvažniji faktori rizika za smanjenje mineralne koštane gustine i rezultati osteodenzitometrije na početku studije odvojeno su posmatrani i prikazani za ispitanike ženskog pola i ispitanike muškog pola u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi. Među svim ispitivanim parametrima, životna dob, trajanje dijalize, Indeks telesne mase, učestalost pušenja, trajanje menopauze i prisustvo rane menopauze u početku ispitivanja nisu se razlikovali između eksperimentalne i kontrolne grupe kod ženskog pola (Tabela 3).

Tabela 3.

Životna dob, trajanje dijalize, Indeks telesne mase, učestalost pušenja, trajanje menopauze i prisustvo rane menopauze u početku ispitivanja

| Parametar                           | Eksperimentalna grupa (n=29) | Kontrolna grupa (n=36) | p                 |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------|
| Životna dob (godine)                | 56.9 ± 6.4                   | 61.2 ± 7.6             | F=1.89, P=0.13    |
| Trajanje dijalize (godine)          | 9.3 ± 5.6                    | 9.2 ± 6.6              | F= 1.64, P=0.17   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )            | 23.7 ± 3.2                   | 24.9 ± 5.4             | F=2.15, P=0.09    |
| Trajanje menopauze (godine), X ± SD | 9.0 ± 4.5                    | 10.8 ± 6.2             | F=1.72, P=0.15    |
| Učestalost rane menopauze (%)       | 20.7                         | 16.7                   | Chi=0.07, P=0.98  |
| Pušenje (%)                         |                              |                        |                   |
| Ikada                               | 44.8                         | 47.2                   | Chi=0.011, P=0.99 |
| Trenutno                            | 20.7                         | 19.4                   | Chi=0.006, P=0.99 |
| Učestalost preloma kostiju (%)      | 31.0                         | 22.2                   | Chi=0.264, P=0.88 |

BMI: Indeks telesne mase (*Body Mass Index*)

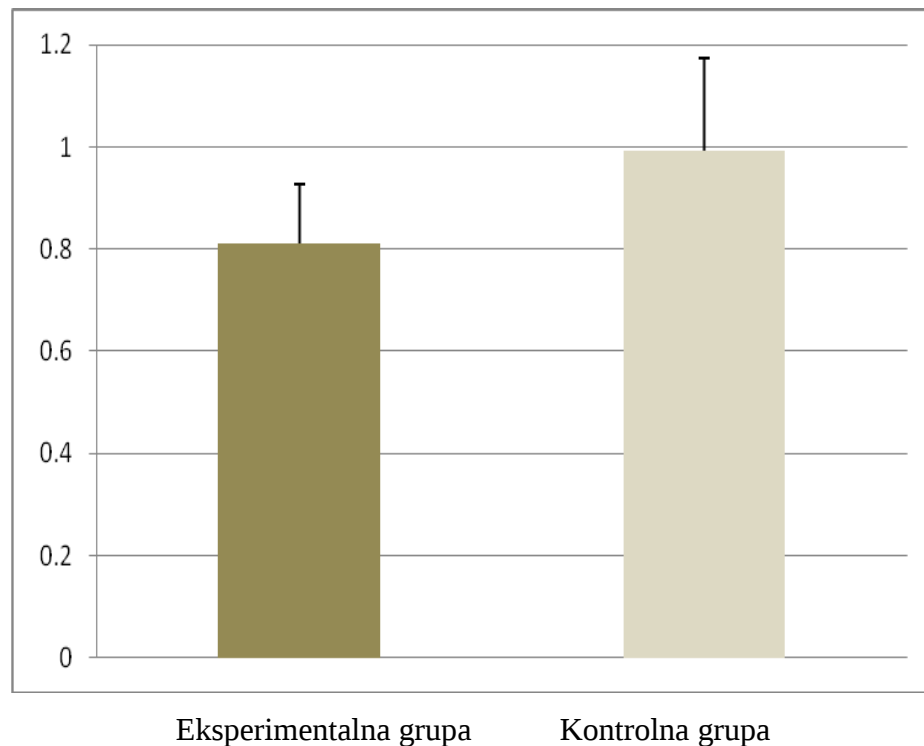
Rezultati osteodenzitometrije na početku studije kod ispitanika ženskog pola, apsolutna vrednost mineralne koštane gustine (BMD kg/m<sup>2</sup>), T-skor i Z-skor na oba merna mesta, lumbalnoj kičmi i vratu butne kosti prikazani su u Tabeli 4, i Grafcima 10-15. U početku ispitivanja nije bilo razlike između eksperimentalne i kontrolne grupe.

Tabela 4

Rezultati osteodenzitometrije na početku studije kod ispitanika ženskog pola

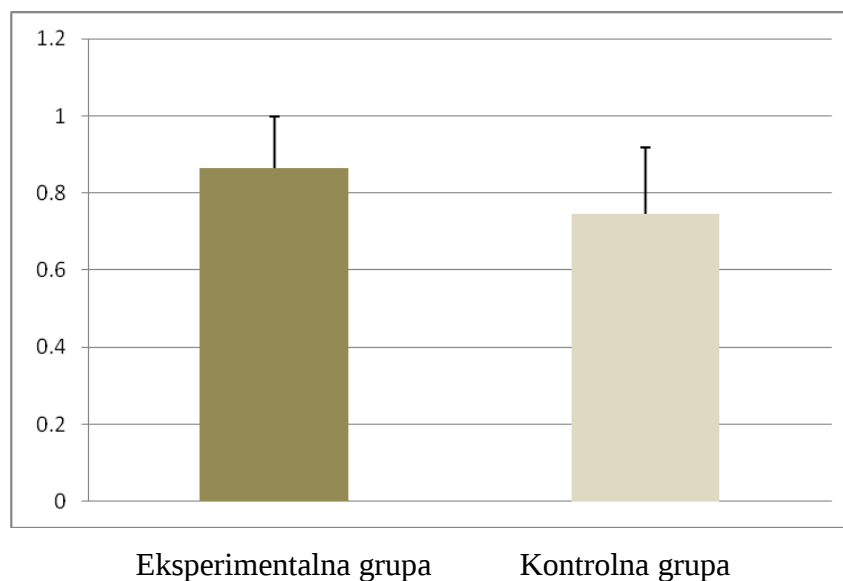
| Parametar                                         | Eksperimentalna grupa (n=29) | Kontrolna grupa (n=36) | p              |
|---------------------------------------------------|------------------------------|------------------------|----------------|
| BMD L1-L4, (g/cm <sup>2</sup> ), X ± SD           | 0.812 ± 0.114                | 0.993 ± 0.182          | F=0.52, P=0.88 |
| T-skor L1-L4, X ± SD                              | -2.8 ± 1.2                   | -1.7 ± 1.4             | F=1.83, P=0.14 |
| Z-skor L1-L4, X ± SD                              | -1.3 ± 1.1                   | -1.4 ± 1.4             | F=1.39, P=0.31 |
| BMD vrat butne kosti (g/cm <sup>2</sup> ), X ± SD | 0.866 ± 0.132                | 0.745 ± 0.174          | F=1.17, P=0.51 |
| T-skor vrat butne kosti, X ± SD                   | -1.9 ± 0.9                   | -2.4 ± 1.2             | F=1.93, P=0.12 |
| Z-skor vrat butne kosti, X ± SD                   | -0.7 ± 0.9                   | -1.1 ± 1.2             | F=1.34, P=0.36 |

BMD: mineralna koštana gustina, *Bone mineral density*



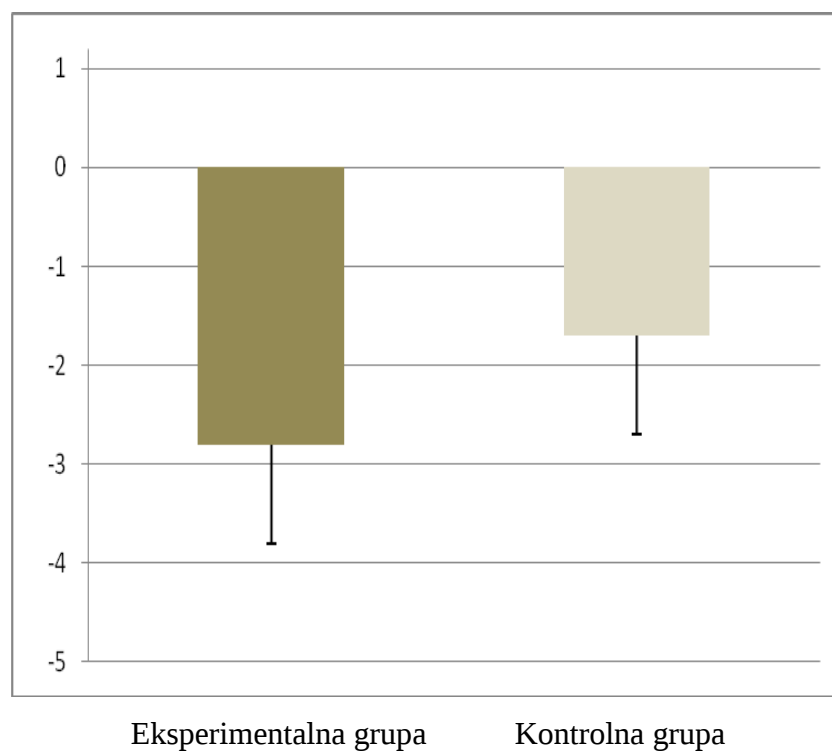
Grafik 10

Rezultati osteodenzitometrije - apsolutna vrednost mineralne koštane gustine (x ± SD, BMD kg/m<sup>2</sup>) merena na lumbalnoj kičmi na početku studije kod ispitanika ženskog pola u eksperimentalnoj (n=29) i kontrolnoj grupi (n=36)



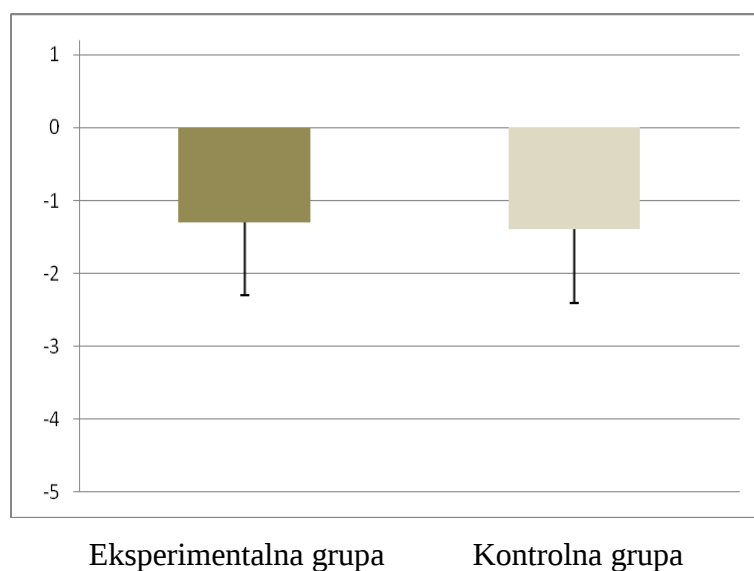
Grafik 11

Rezultati osteodenzitometrije - apsolutna vrednost mineralne koštane gustine ( $x \pm SD$ , BMD kg/m<sup>2</sup>) merena na vratu butne kosti na početku studije kod ispitanika ženskog pola u eksperimentalnoj (n=29) i kontrolnoj grupi (n=36)



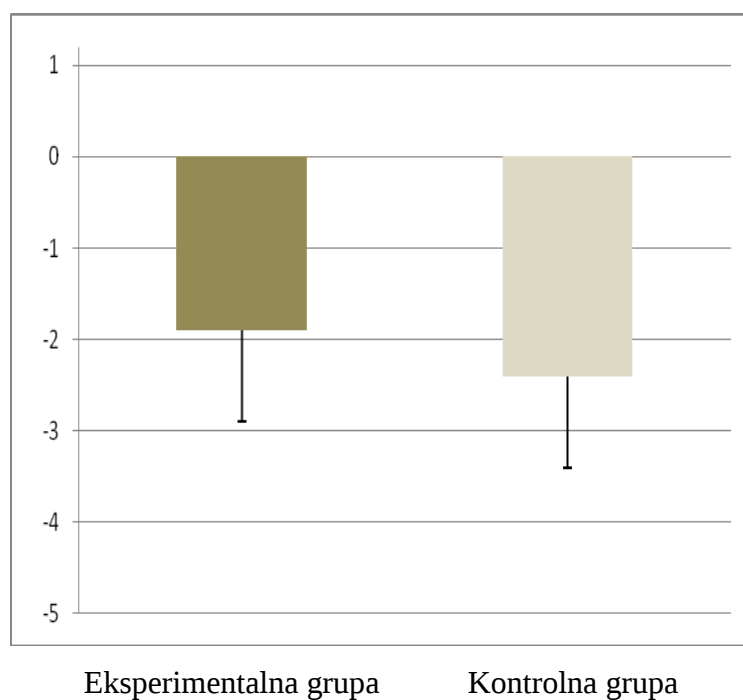
Grafik 12

Rezultati osteodenzitometrije – T-skor ( $x \pm SD$ ) meren na lumbalnoj kičmi na početku studije kod ispitanika ženskog pola u eksperimentalnoj (n=29) i kontrolnoj grupi (n=36)



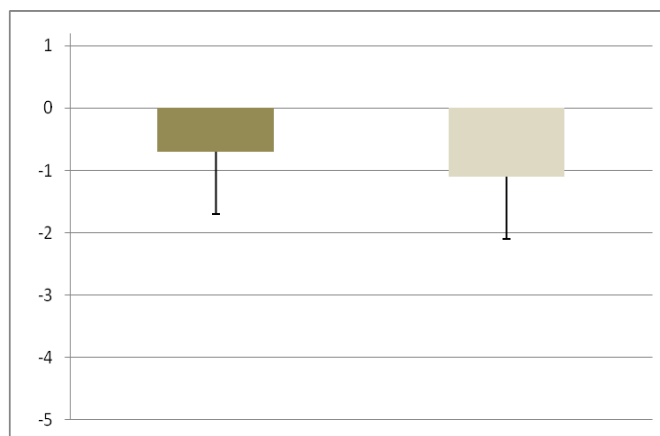
Grafik 13

Rezultati osteodenzitometrije – Z-skor ( $x \pm SD$ ) meren na lumbalnoj kičmi na početku studije kod ispitanika ženskog pola u eksperimentalnoj ( $n=29$ ) i kontrolnoj grupi ( $n=36$ )



Grafik 14

Rezultati osteodenzitometrije – T-skor ( $x \pm SD$ ) meren na vratu butne kosti na početku studije kod ispitanika ženskog pola u eksperimentalnoj ( $n=29$ ) i kontrolnoj grupi ( $n=36$ )

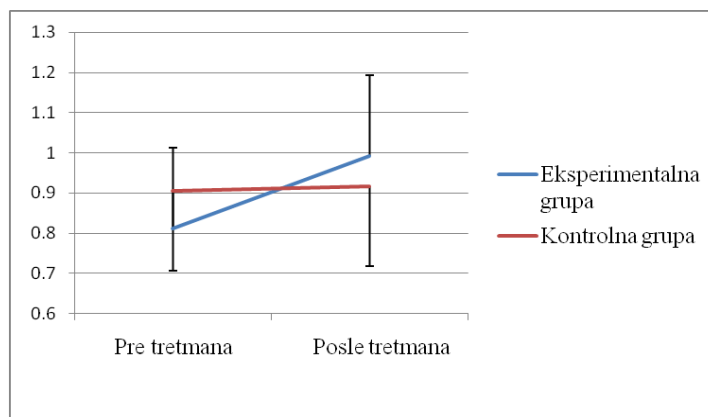


Grafik 15

Rezultati osteodenzitometrije – Z-skor ( $x \pm SD$ ) meren na vratu butne kosti na početku studije kod ispitanika ženskog pola u eksperimentalnoj (n=29) i kontrolnoj grupi (n=36)

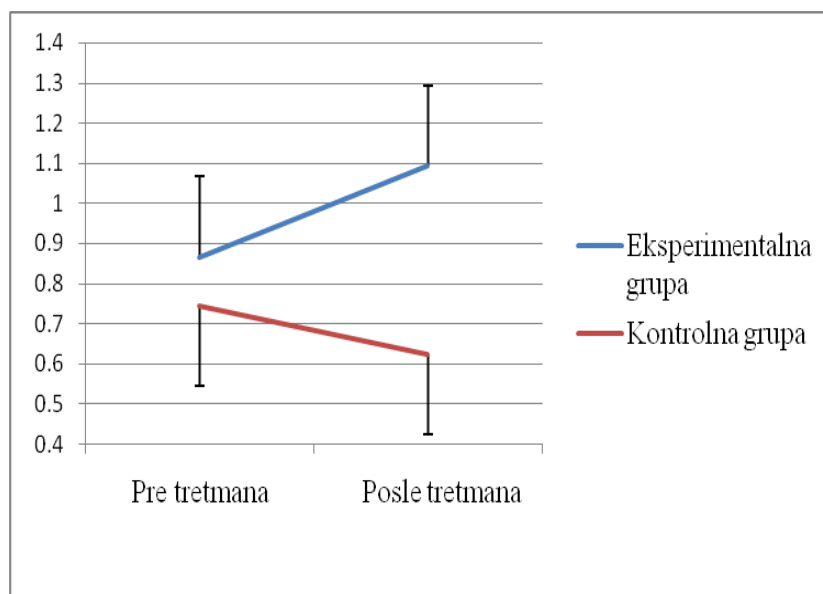
## 5.2. Efekti trogodišnje primene elektromagnentnog polja niske frekvencije na mineralnu koštanu gustinu i učestalost preloma

Posle tri godine ispitivanja, kod ispitanika ženskog pola u eksperimentalnoj grupi dejstvom elektromagnentnog polja niske frekvencije primećeno je značajno povećanje mineralne koštane gustine, T-skora i Z-skora (i na lumbalnoj kičmi i na vratu butne kosti). (Tabela 5, Grafici 16-23). Suprotno, u kontrolnoj grupi, zapaženo je smanjenje mineralne koštane gustine i T-skora i na lumbalnoj kičmi i na vratu butne kosti, i Z-skora samo na vratu butne kosti. Takođe, u eksperimentalnoj grupi tokom trogodišnjeg praćenja bila je manja učestalost novih preloma kostiju u odnosu na kontrolnu grupu, ali ta razlika nije bila statistički značajna. Koncentracije parathormona u obe grupe se nisu menjale tokom studije.



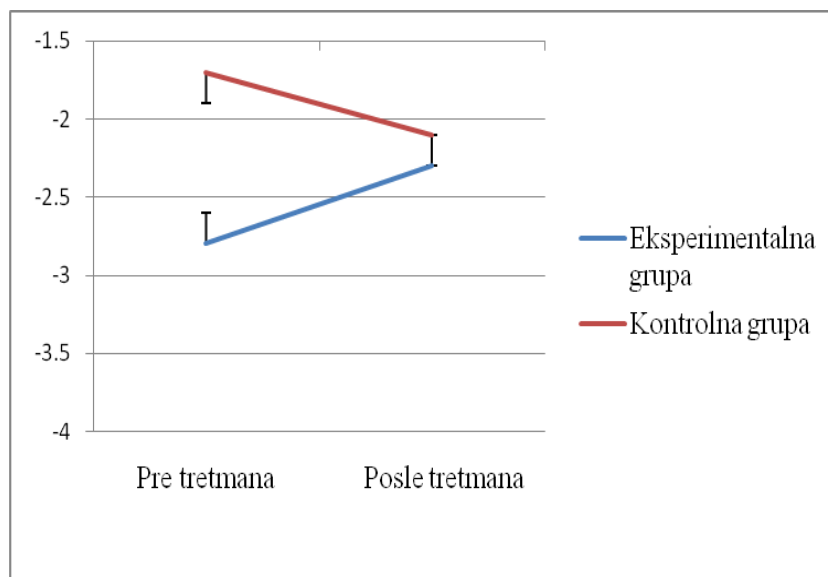
Grafik 16

Promene apsolutne vrednosti mineralne koštane gustine ( $\bar{x} \pm SD$ , BMD kg/m<sup>2</sup>) merene na lumbalnoj kičmi na početku i na kraju studije kod ispitanika ženskog pola u eksperimentalnoj (n=29) i kontrolnoj grupi (n=36)



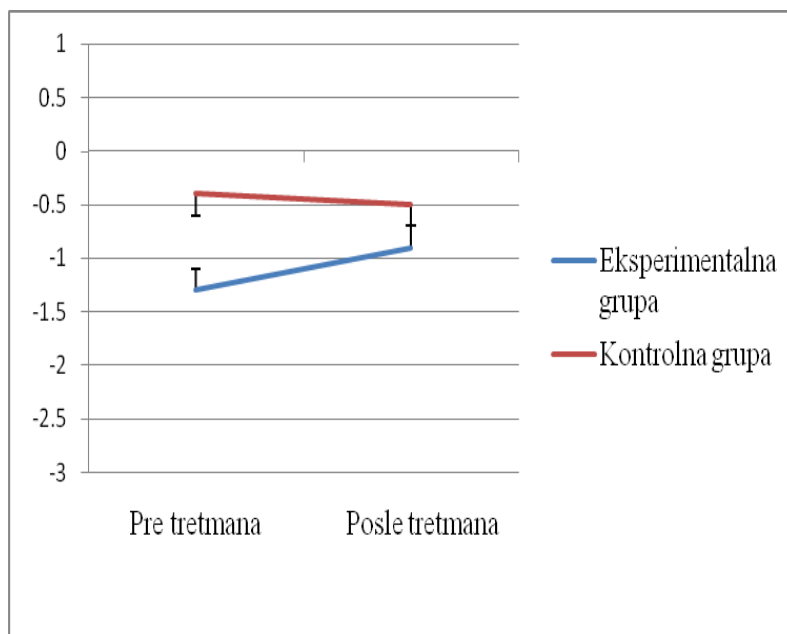
Grafik 17

Promene apsolutne vrednosti mineralne koštane gustine ( $\bar{x} \pm SD$ , BMD kg/m<sup>2</sup>) merene na vratu butne kosti na početku i na kraju studije kod ispitanika ženskog pola u eksperimentalnoj (n=29) i kontrolnoj grupi (n=36)



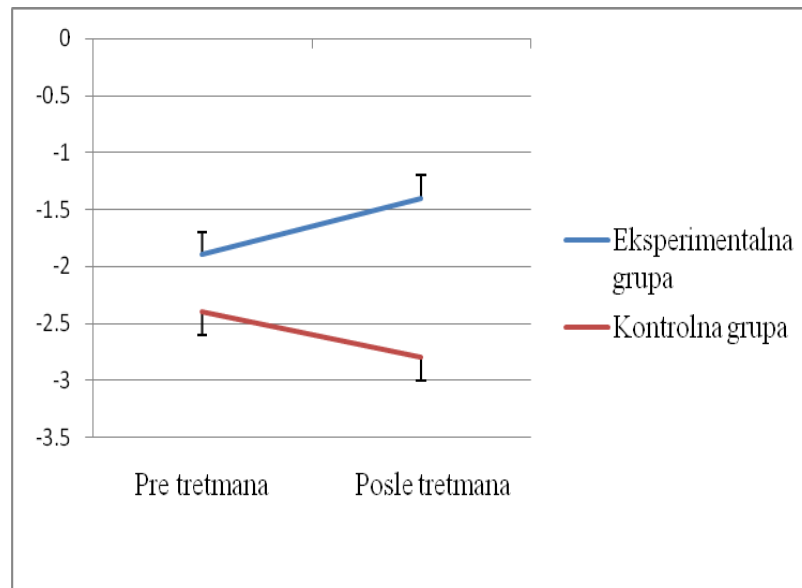
Grafik 18

Promene T-skora ( $\bar{x} \pm SD$ ) merenog na lumbalnoj kičmi na početku i na kraju studije kod ispitanika ženskog pola u eksperimentalnoj (n=29) i kontrolnoj grupi (n=36)



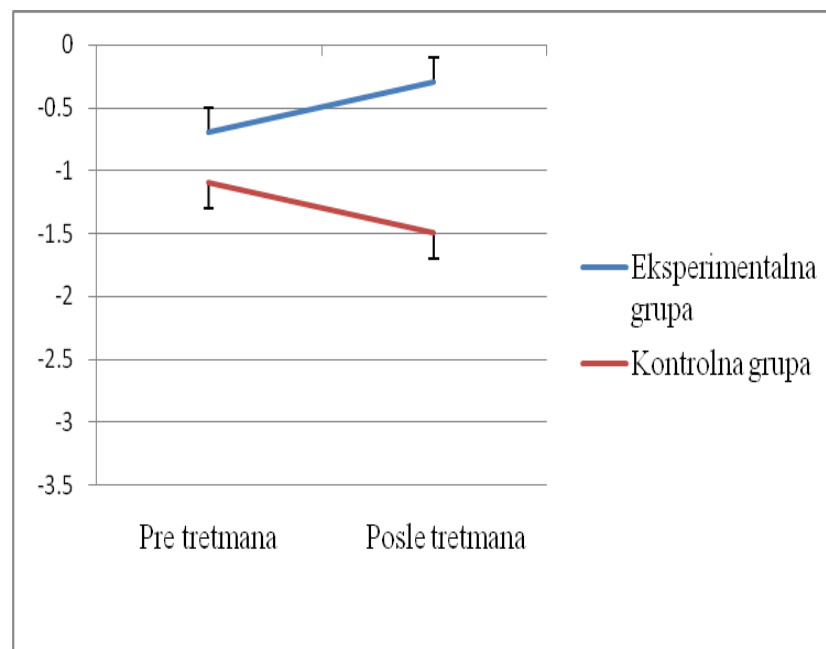
Grafik 19

Promene Z-skora ( $\bar{x} \pm SD$ ) merenog na lumbalnoj kičmi na početku i na kraju studije kod ispitanika ženskog pola u eksperimentalnoj (n=29) i kontrolnoj grupi (n=36)



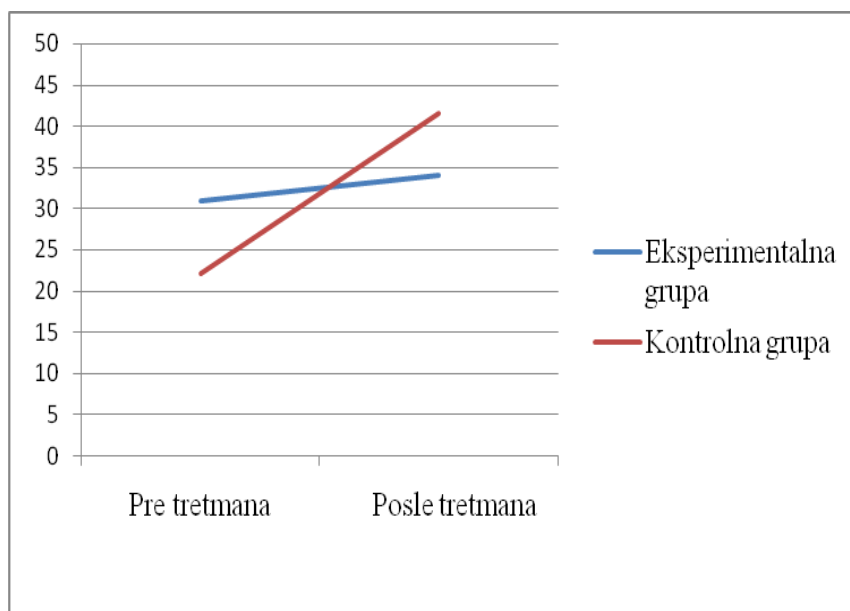
Grafik 20

Promene T-skora ( $x \pm SD$ ) merenog na vratu butne kosti na početku i na kraju studije kod ispitanika ženskog pola u eksperimentalnoj ( $n=29$ ) i kontrolnoj grupi ( $n=36$ )



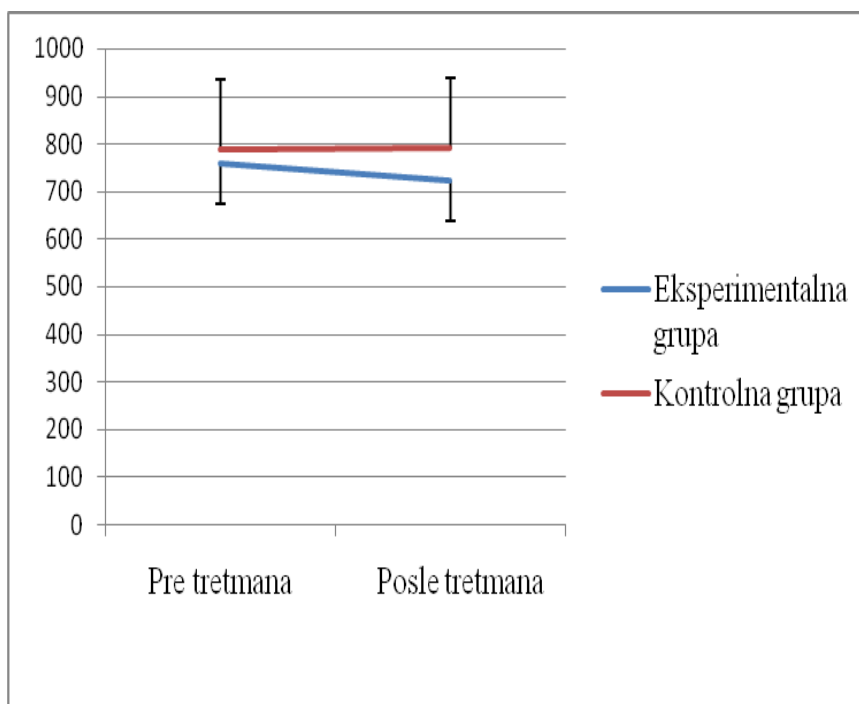
Grafik 21

Promene Z-skora ( $x \pm SD$ ) merenog na vratu butne kosti na početku i na kraju studije kod ispitanika ženskog pola u eksperimentalnoj ( $n=29$ ) i kontrolnoj grupi ( $n=36$ )



Grafik 22

Promene učestalosti fraktura kostiju na početku i na kraju studije kod ispitanika ženskog pola u eksperimentalnoj (n=29) i kontrolnoj grupi (n=36)



Grafik 23

Promene koncentracija parathormona na početku i na kraju studije kod ispitanika ženskog pola u eksperimentalnoj (n=29) i kontrolnoj grupi (n=36)

Tabela 5.

Efekti trogodišnje primene pulsnog elektromagnetnog polja ekstremno niske frekvencije na rezultate ostedenzitometrije, učestalost preloma kostiju i koncentracije parathormona na početku i na kraju studije kod ispitanika ženskog pola u eksperimentalnoj (n=29) i kontrolnoj grupi (n=36)

| Parametar                                             | Eksperimentalna grupa (n=29) |                |                            | Kontrolna grupa (n=36) |                |                        |
|-------------------------------------------------------|------------------------------|----------------|----------------------------|------------------------|----------------|------------------------|
|                                                       | Pre tretmana                 | Posle tretmana | p                          | Pre tretmana           | Posle tretmana | p                      |
| BMD L1-L4 (g/cm <sup>2</sup> ),<br>X ± SD             | 0,812 ± 0,114                | 0,906 ± 0,188  | t=4,28; DF=28, p<0.05      | 0,993 ± 0,182          | 0,917 ± 0,179  | t=4,02; DF=35, p<0.05  |
| T-skor L1-L4, X ± SD                                  | -2,8 ± 1,                    | -2,3 ± 1,0     | t=3,12; DF=28, p<0.05      | -1,7 ± 1,4             | -2,1 ± 1,4     | t=14,06; DF=35, p<0.05 |
| Z-skor L1-L4, X ± SD                                  | -1,3 ± 1,1                   | -0,9 ± 0,8     | t=6,79; DF=28, p<0.05      | -0,4 ± 1,4             | -0,5 ± 1,4     | t=0,89; DF=35, P=0,38  |
| BMD vrat butne kosti,<br>(g/cm <sup>2</sup> ), X ± SD | 0,866 ± 0,132                | 1,094 ± 0,291  | t=3,26; DF=28, p<0.05      | 0,745 ± 0,174          | 0,625 ± 0,097  | t=5,55; DF=35, p<0.05  |
| T-skor vrat butne kosti,<br>X ± SD                    | -1,9 ± 0,9                   | -1,4 ± 0,6     | t=-4,10; DF=28, p<0.05     | -2,4 ± 1,2             | -2,877 ± 0,804 | t=3,27; DF=35, p<0.05  |
| Z-skor vrat butne kosti,<br>X ± SD                    | -0,7 ± 0,9                   | -0,3 ± 0,5     | t=10,19; DF=28, p<0.05     | -1,1 ± 1,2             | -1,5 ± 0,9     | t=2,73; DF=35, p<0.05  |
| Prelomi kostiju (%)                                   | 31.0                         | 34.4           | Chi=0.026, DF=1,<br>p=0.88 | 22.2                   | 41.6           | Chi=1.065, p=0.37      |
| PTH (pg/mL), X ± SD                                   | 760,7 ± 125,0                | 724,5 ± 85,0   | t=1,03; DF=28, p=0,31      | 788,4 ± 147,2          | 791,7 ± 115,4  | t=-0,88; DF=35, p=0,38 |

BMD: Mineralna koštana gustina (Bone Mineral Density), PTH:Paratireoidni hormon

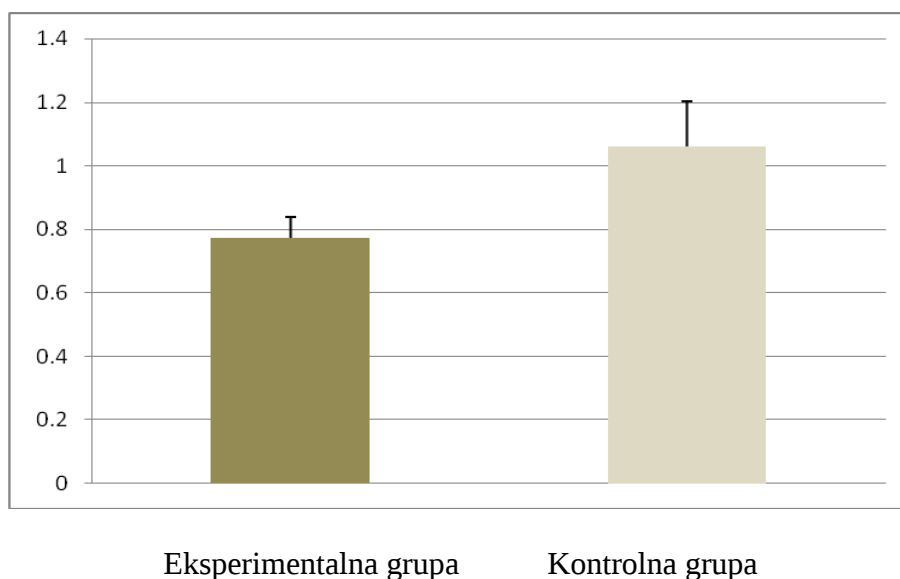
Rezultati osteodenzitometrije na početku studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi prikazani su u Tabeli 6 i Graficima 24-29. Među svim ispitivanim parametrima, apsolutna vrednost mineralne koštane gustine (BMD  $\text{kg/m}^2$ ), T-skor i Z-skor na oba merna mesta, lumbalnoj kičmi i vratu butne kosti u početku ispitivanja nije bilo razlike između eksperimentalne i kontrolne grupe.

Tabela 6.

Rezultati osteodenzitometrije na početku studije kod ispitanika muškog pola

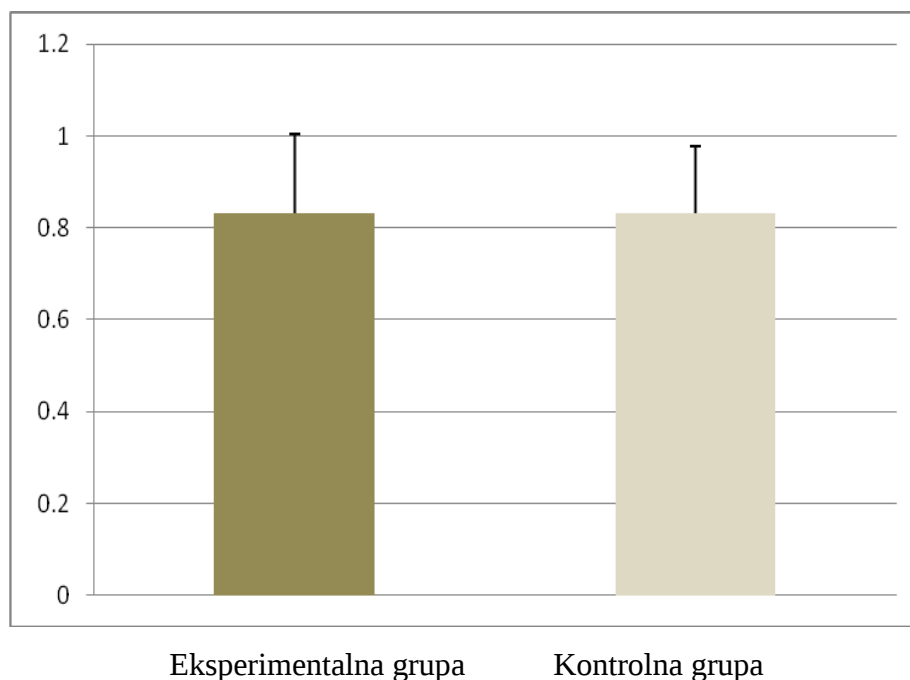
| Parametar                                                         | Eksperimentalna grupa (n=25) | Kontrolna grupa (n=34) | p                 |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------|
| BMD L1-L4, ( $\text{g/cm}^2$ ), $\bar{X} \pm \text{SD}$           | $0.774 \pm 0.065$            | $1.060 \pm 0.143$      | $F=4.74, P=0.18$  |
| T-skor L1-L4, $\bar{X} \pm \text{SD}$                             | $-2.9 \pm 0.8$               | $-1.3 \pm 1.1$         | $F=1.45, P=0.39$  |
| Z-skor L1-L4, $\bar{X} \pm \text{SD}$                             | $-1.3 \pm 1.0$               | $-0.9 \pm 1.1$         | $F=3.04, P=0.057$ |
| BMD vrat butne kosti ( $\text{g/cm}^2$ ), $\bar{X} \pm \text{SD}$ | $0.831 \pm 0.173$            | $0.831 \pm 0.146$      | $F=-64.48, P=1$   |
| T-skor vrat butne kosti, $\bar{X} \pm \text{SD}$                  | $-2.3 \pm 0.4$               | $-2.1 \pm 1.0$         | $F=0.46, P=0.89$  |
| Z-skor vrat butne kosti, $\bar{X} \pm \text{SD}$                  | $-1.0 \pm 0.5$               | $-1.2 \pm 0.8$         | $F=2.17, P=0.13$  |

BMD: mineralna koštana gustina, *Bone mineral density*



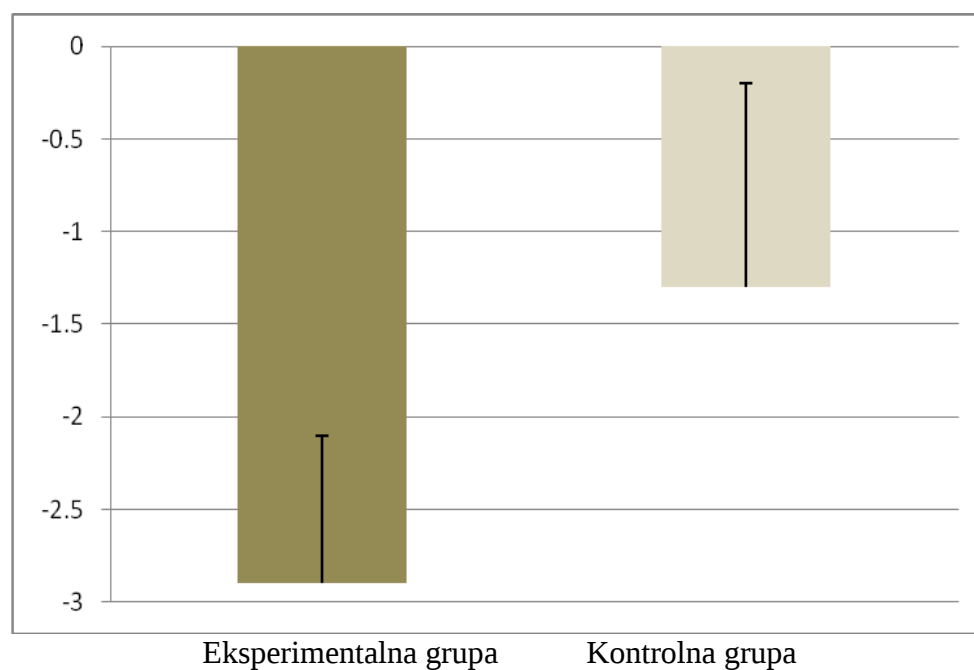
Grafik 24

Rezultati osteodenzitometrije - apsolutna vrednost mineralne koštane gustine ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ , BMD  $\text{kg/m}^2$ ) merena na lumbalnoj kičmi na početku studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj (n=25) i kontrolnoj grupi (n=34)



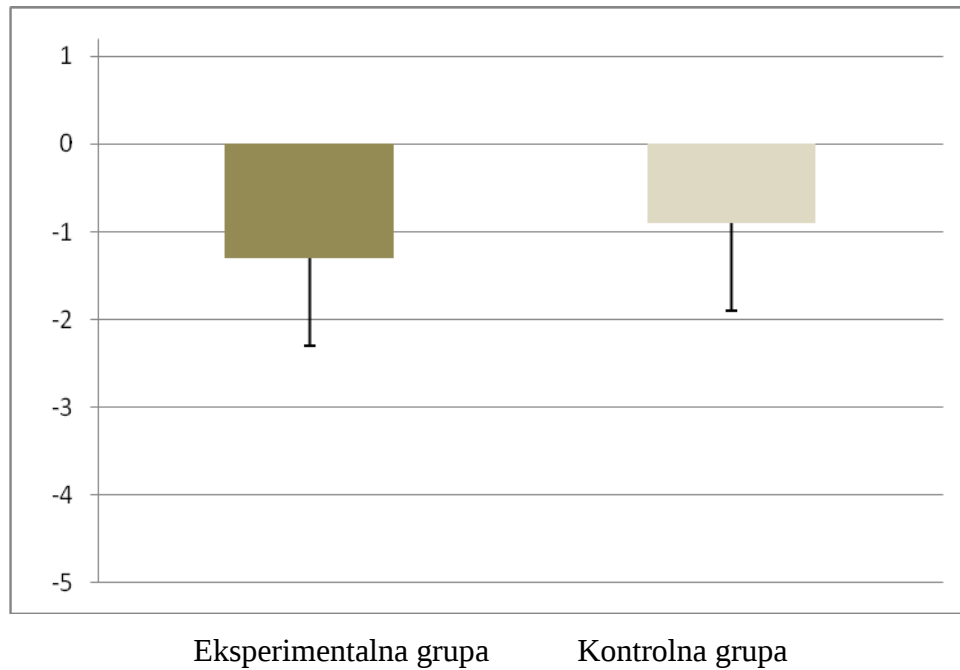
Grafik 25

Rezultati osteodenzitometrije - apsolutna vrednost mineralne koštane gustine ( $x \pm SD$ , BMD kg/m<sup>2</sup>) merena na vratu butne kosti na početku studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj (n=25) i kontrolnoj grupi (n=34)



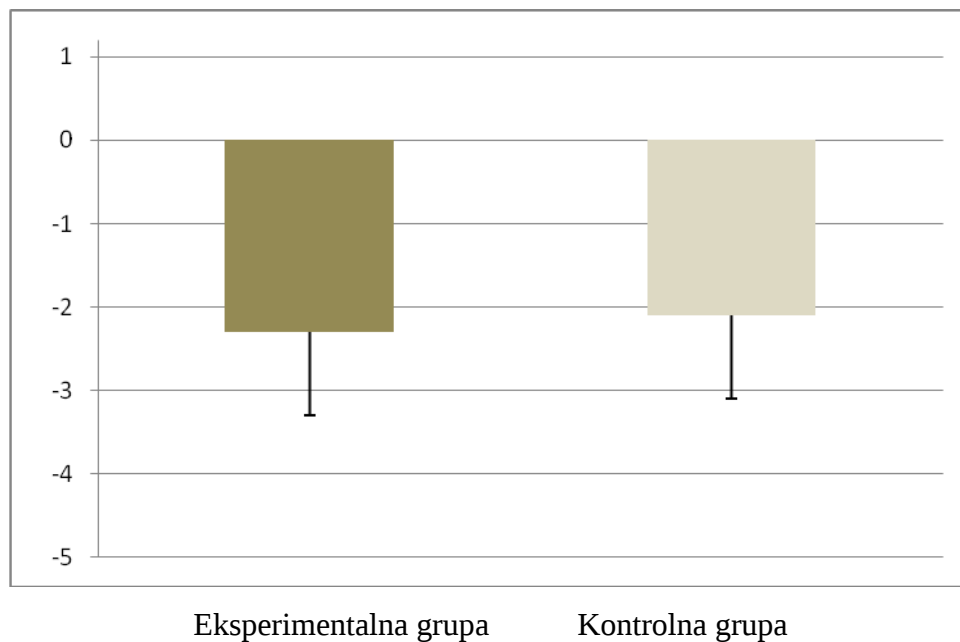
Grafik 26

Rezultati osteodenzitometrije – T-skor ( $x \pm SD$ ) meren na lumbalnoj kičmi na početku studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj (n=25) i kontrolnoj grupi (n=34)



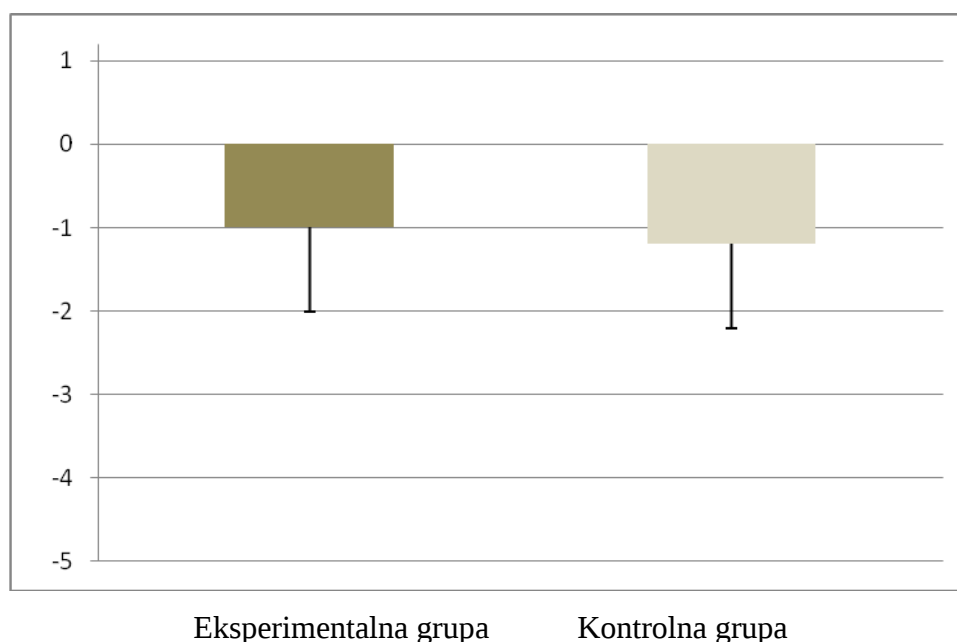
Grafik 27

Rezultati osteodenzitometrije – Z-skor ( $x \pm SD$ ) meren na lumbalnoj kičmi na početku studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj (n=25) i kontrolnoj grupi (n=34)



Grafik 28

Rezultati osteodenzitometrije – T-skor ( $x \pm SD$ ) meren na vratu butne kosti na početku studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj (n=25) i kontrolnoj grupi (n=34)



Grafik 29

Rezultati osteodenzitometrije – Z-skor ( $x \pm SD$ ) meren na vratu butne kosti na početku studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj ( $n=25$ ) i kontrolnoj grupi ( $n=34$ )

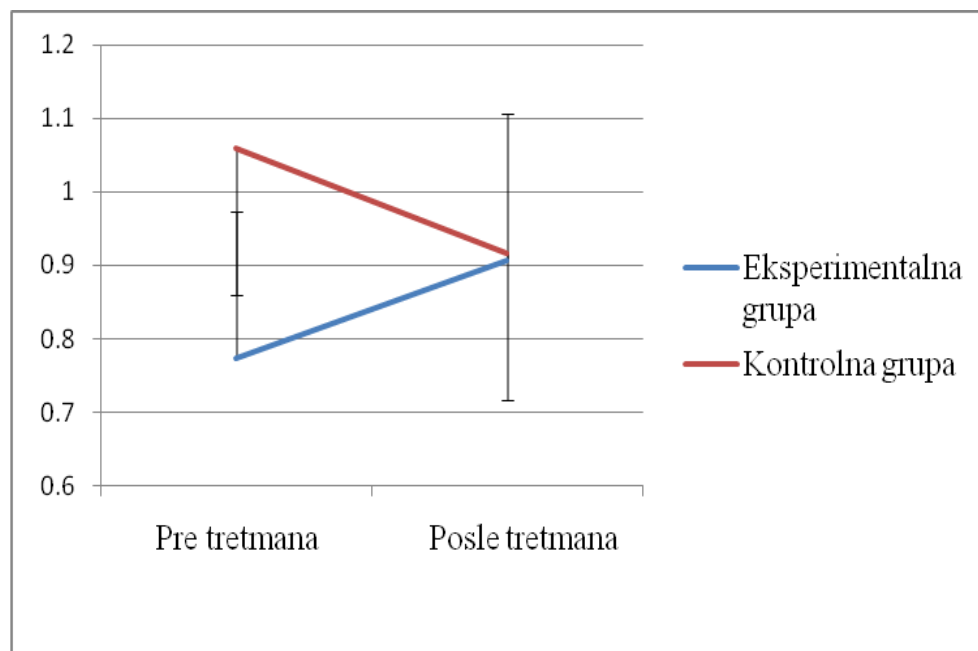
Posle tri godine studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj grupi dejstvom elektromagnetnog polja niske frekvencije primećeno je značajno povećanje svih ispitivanih parametara - mineralne koštane gustine, T-skora i Z-skora i na lumbalnoj kičmi i na vratu butne kosti. Suprotno, u kontrolnoj grupi, zapaženo je značajno smanjenje mineralne koštane gustine, T-skora i Z-skora na lumbalnoj kičmi i mineralne koštane gustine na vratu butne kosti. Takođe, u eksperimentalnoj grupi tokom trogodišnjeg praćenja bila je manja učestalost novih preloma kostiju u odnosu na kontrolnu grupu, ali ta razlika nije bila statistički značajna. Koncentracije parathormona u obe grupe se nisu menjale tokom studije (Tabela 7, Grafici 30-37).

Tabela 7.

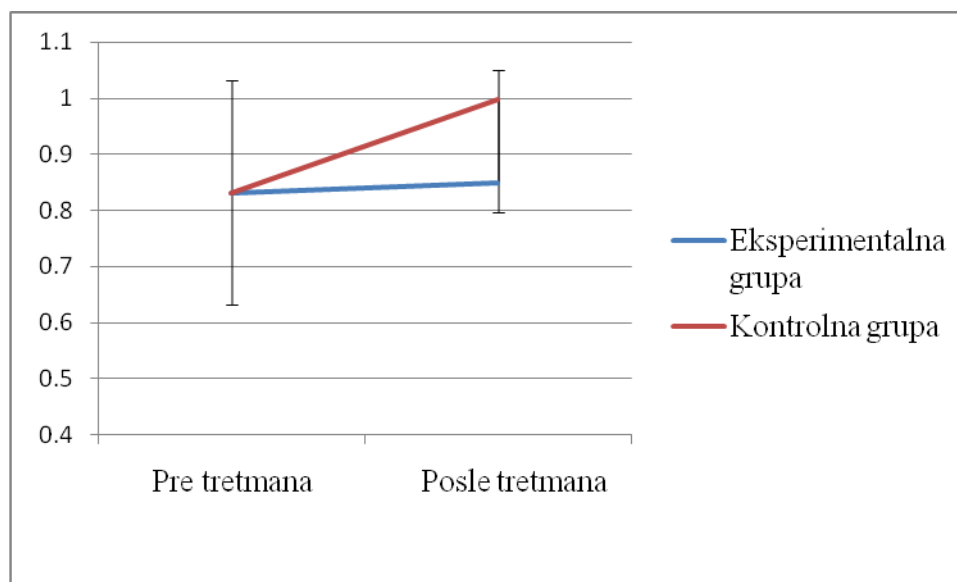
Efekti trogodišnje primene pulsnog elektromagnetnog polja ekstremno niske frekvencije na rezultate ostedenzimetrije, učestalost preloma kostiju i koncentracije parathormona na početku i na kraju studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj (n=25) i kontrolnoj grupi (n=34)

| Parametar                                         | Eksperimentalna grupa (n=25) |                |                         | Kontrolna grupa (n=34) |                |                         |
|---------------------------------------------------|------------------------------|----------------|-------------------------|------------------------|----------------|-------------------------|
|                                                   | Pre tretmana                 | Posle tretmana | p                       | Pre tretmana           | Posle tretmana | p                       |
| BMD L1-L4 (g/cm <sup>2</sup> ), X ± SD            | 0,774 ± 0,065                | 0,906 ± 0,188  | t=4,02; DF=24, p<0.05   | 1,060 ± 0,143          | 0,917 ± 0,179  | t=4,28; DF=33, p<0.05   |
| T-skor L1-L4, X ± SD                              | -2,9 ± 0,8                   | -2,3 ± 1,0     | t=14,06; DF=24, p<0.05  | -1,3 ± 1,1             | -2,1 ± 1,4     | t=3,12; DF=33, p<0.05   |
| Z-skor L1-L4, X ± SD                              | -1,3 ± 1,0                   | -1,2 ± 0,5     | t=11,25; DF=24, p<0.05  | -0,9 ± 1,1             | -1,4 ± 0,9     | t=2,66; DF=22, p<0.05   |
| BMD vrat butne kosti (g/cm <sup>2</sup> ), X ± SD | 0,831 ± 0,173                | 0,850 ± 0,058  | t=6,92; DF=24, p<0.05   | 0,831 ± 0,146          | 0,997 ± 0,115  | t=3,59; DF=33, p<0.05   |
| T-skor vrat butne kosti, X ± SD                   | -2,3 ± 0,4                   | -1,4 ± 0,6     | t=6,95; DF=24, p<0.05   | -2,1 ± 1,0             | -2,6 ± 1,0     | t=1,95; DF=33, p=0,06   |
| Z-skor vrat butne kosti, X ± SD                   | -1,0 ± 0,5                   | -0,6 ± 0,4     | t=5,67; DF=24, p<0.05   | -1,2 ± 0,8             | -1,4 ± 0,8     | t=1,01; DF=33, p=0,32   |
| Učestalost preloma (%)                            | 6 (24.0%)                    | 8 (32.0%)      | Chi=0.142, DF=1, p=0.94 | 7 (20.5%)              | 12 (35.2%)     | Chi=0.658, DF=1, p=0.91 |
| PTH (pg/mL), X ± SD                               | 795,5 ± 119,4                | 712,2 ± 52,6   | t=1,21; DF=24, p=0,25   | 774,0 ± 114,7          | 792,0 ± 123,3  | t=1,76; DF=33, p=0.38   |

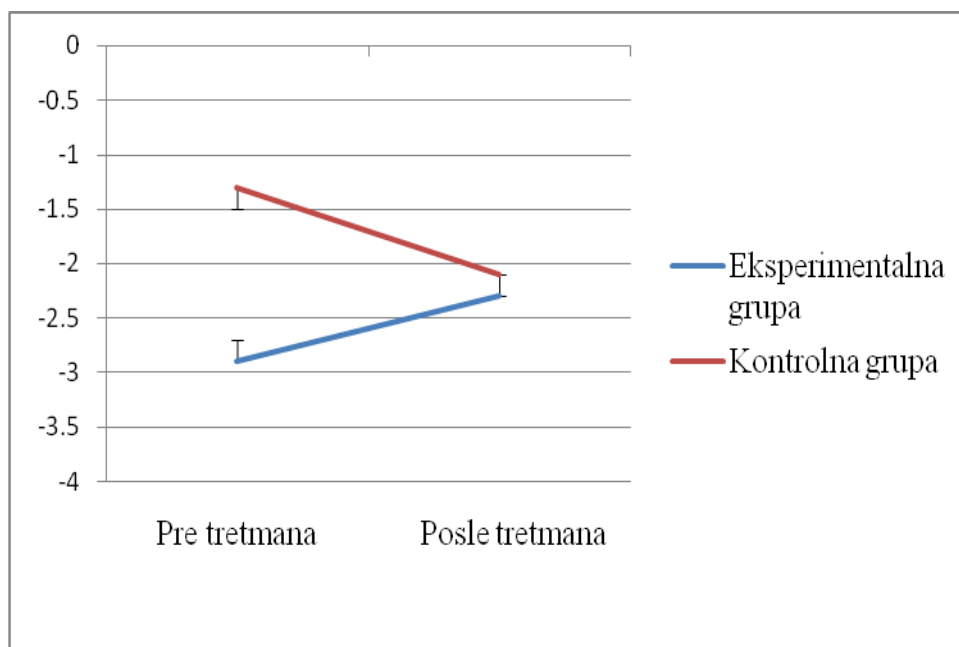
BMD – mineralna koštana gustina (*Bone Mineral Density*); PTH – paratireoidni hormon



Grafik 30  
Promene apsolutne vrednosti mineralne koštane gustine ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ , BMD  $\text{kg/m}^2$ ) merene na lumbalnoj kičmi na početku i na kraju studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj (n=25) i kontrolnoj grupi (n=34)

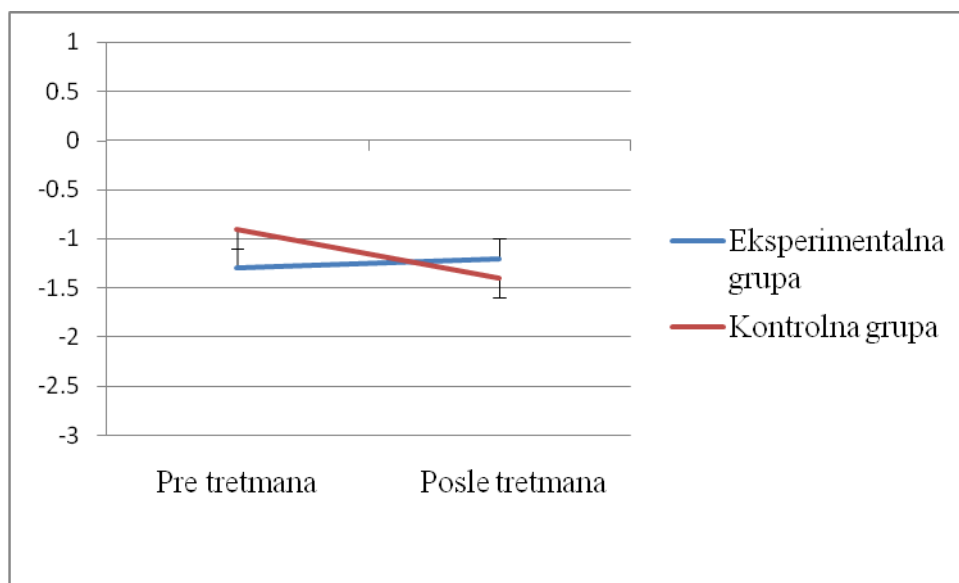


Grafik 31  
Promene apsolutne vrednosti mineralne koštane gustine ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ , BMD  $\text{kg/m}^2$ ) merene na vratu butne kosti na početku i na kraju studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj (n=25) i kontrolnoj grupi (n=34)



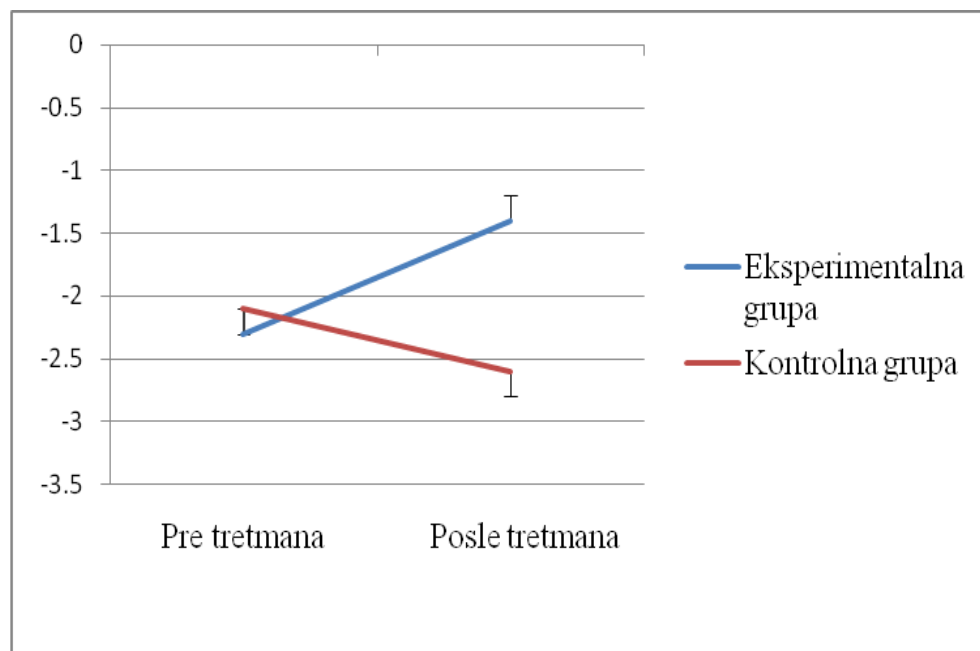
Grafik 32

Promene T-skora ( $\bar{x} \pm SD$ ) merenog na lumbalnoj kičmi na početku i na kraju studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj ( $n=25$ ) i kontrolnoj grupi ( $n=34$ )



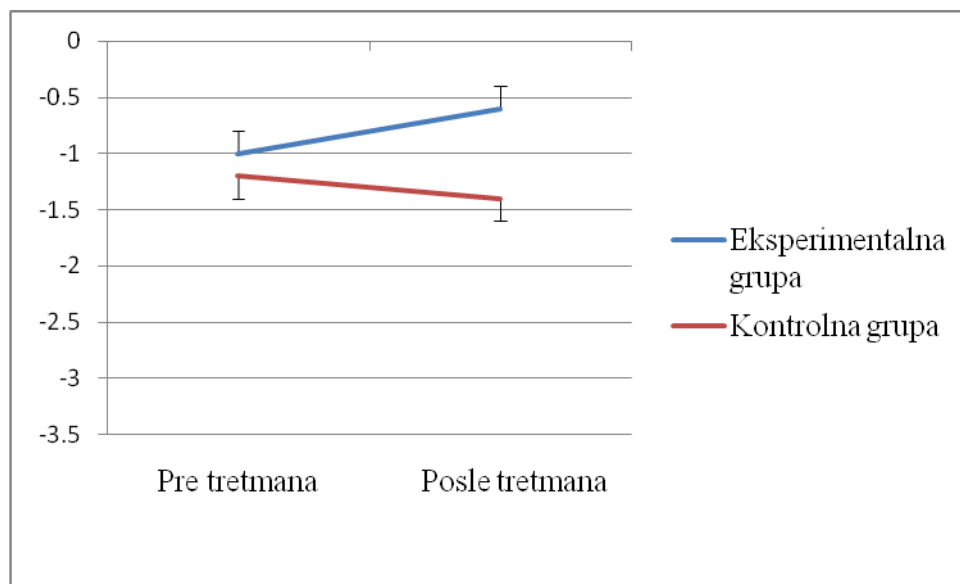
Grafik 33

Promene Z-skora ( $\bar{x} \pm SD$ ) merenog na lumbalnoj kičmi na početku i na kraju studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj ( $n=25$ ) i kontrolnoj grupi ( $n=34$ )



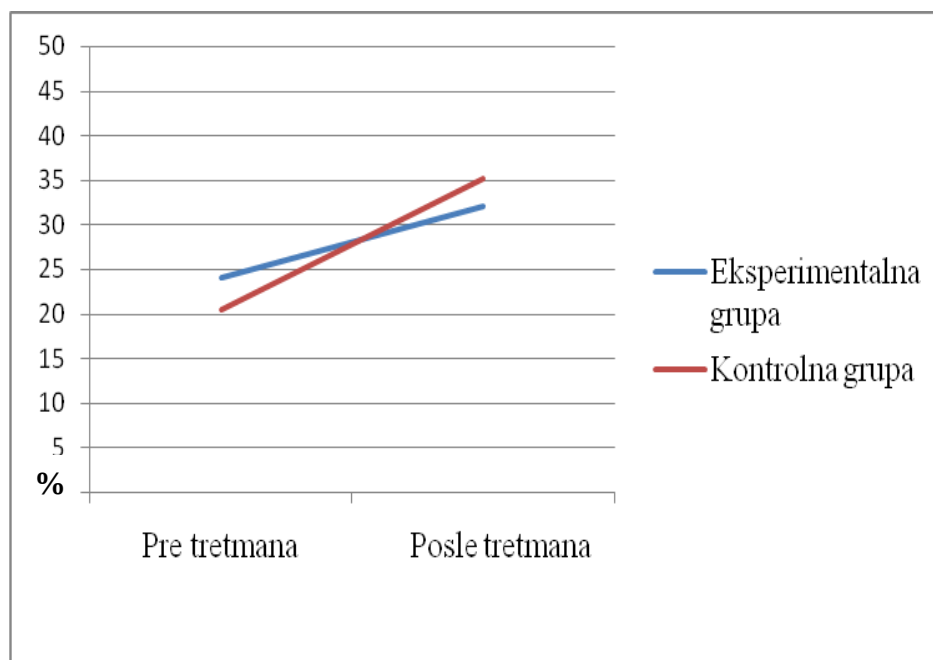
Grafik 34

Promene T-skora ( $x \pm SD$ ) merenog na vratu butne kosti na početku i na kraju studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj ( $n=25$ ) i kontrolnoj grupi ( $n=34$ )



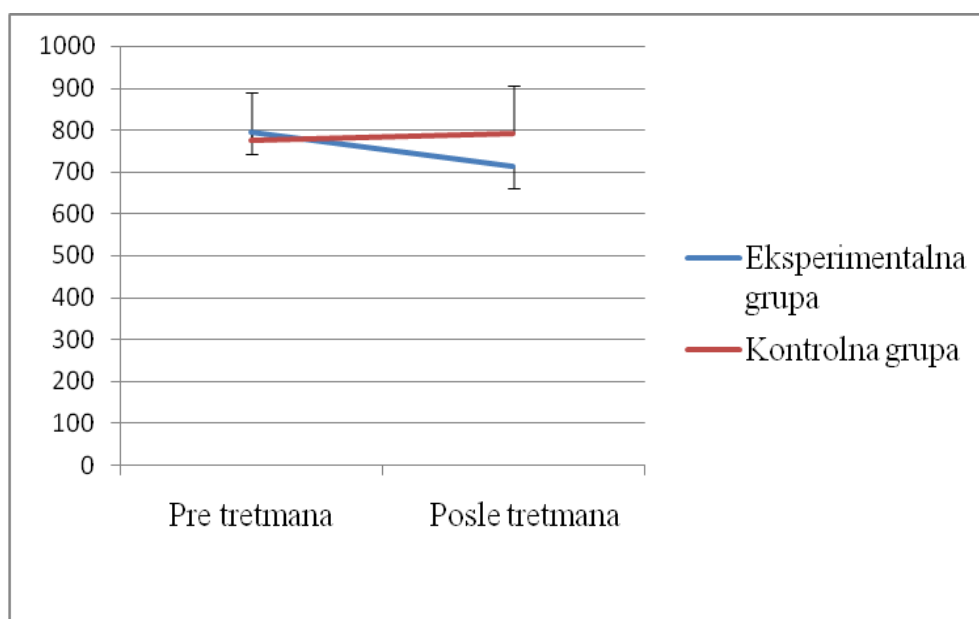
Grafik 35

Promene Z-skora ( $x \pm SD$ ) merenog na vratu butne kosti na početku i na kraju studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj ( $n=25$ ) i kontrolnoj grupi ( $n=34$ )



Grafik 36

Promene učestalosti fraktura kostiju na početku i na kraju studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj (n=25) i kontrolnoj grupi (n=34)



Grafik 37

Promene koncentracija paratireoidnog hormona na početku i na kraju studije kod ispitanika muškog pola u eksperimentalnoj (n=25) i kontrolnoj grupi (n=34)

### 5.3. Efekti elektromagnetnog polja ekstremno niske frekvencije na kvalitet života

U početku studije vrednosti skorova FACIT Fatigue v4 skale i skorova SF36v2 skale (izraženi kroz domene fizičkog i mentalnog zdravlja i svih osam subdomena, fizičko funkcionisanje, bol, ograničenje zbog fizičkog zdravlja, ograničenje zbog emocionalnih problema, emocionalno blagostanje, socijalno funkcionisanje, energija/zamor, opšte zdravstveno stanje) nisu se razlikovali između ispitivanih grupa (Tabela 8).

Tabela 8.

Skor FACIT Fatigue v4 i skorovi domena SF36v2 skale ispitanika eksperimentalne (n=54) i kontrolne grupe (n=70) na početku ispitivanja

| Parametar                                             | Eksperimentalna grupa | Kontrolna grupa | p    |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|------|
| FACIT Fatigue v4, X ± SD                              | 20.35±9.54            | 21.36±10.38     | 0.85 |
| SF36v2 fizičko zdravlje, X ± SD                       | 50.72±10.33           | 48.75±9.72      | 0.83 |
| SF36v2 mentalno zdravlje, X ± SD                      | 59.52±17.05           | 62.58±14.45     | 0.88 |
| SF36v2 fizičko funkcionisanje, X ± SD                 | 54.38±16.19           | 52.35±15.23     | 0.91 |
| SF36v2 bol, X ± SD                                    | 50.91±7.55            | 52.12±10.26     | 0.92 |
| SF36v2 ograničenje zbog fizičkog zdravlja, X ± SD     | 43.61±12.74           | 44.65±13.24     | 0.89 |
| SF36v2 ograničenje zbog emocionalnih problema, X ± SD | 65.18±23.39           | 67.58±25.22     | 0.83 |
| SF36v2 emocionalno blagostanje, X ± SD                | 71.55±19.37           | 70.25±20.87     | 0.89 |
| SF36v2 socijalno funkcionisanje, X ± SD               | 49.02±21.70           | 47.36±22.32     | 0.87 |
| SF36v2 energija/zamor, X ± SD                         | 51.55±23.31           | 50.21±19.27     | 0.92 |
| SF36v2 opšte zdravstveno stanje, X ± SD               | 54.05±12.91           | 55.58±14.35     | 0.90 |

Efekti trogodišnje primene pulsno elektromagnetnog polja niske frekvencije na skor FACIT Fatigue v4 skale i skorove SF36v2 skale u eksperimentalnoj grupi su prikazani na Tabeli 9 i Grafcima 38 - 40. Rezultati pokazuju da tretman pulsno elektromagnetno poljem niske frekvencije značajno smanjuje zamor ispitanika (procenjeno kroz skor FACIT Fatigue v4 skalu, Grafik 38) i neke domene kvaliteta života (procenjeno kroz skorove SF36v2 skale): fizičko zdravlje, fizičko funkcionisanje,

bol i energija/zamor (Grafik 39). Na domene mentalnog zdravlja, ograničenje zbog fizičkog zdravlja, ograničenje zbog emocionalnih problema, socijalno funkcionisanje i opšte zdravstveno stanje primena pulsnog elektromagnetnog polja niske frekvencije nije imala efekta (Grafik 40).

Tabela 9.

Efekti trogodišnje primene pulsnog elektromagnetnog polja niske frekvencije na skor FACIT Fatigue v4 skale i skorove SF36v2 skale u eksperimentalnoj grupi (n=54)

| Parametar                                                 | Pre tretmana | Posle tretmana | p      |
|-----------------------------------------------------------|--------------|----------------|--------|
| FACIT Fatigue v4, $X \pm SD$                              | 20.35±9.54   | 41.35±12.35    | p<0.05 |
| SF36v2 fizičko zdravlje, $X \pm SD$                       | 50.72±10.33  | 68.13±11.54    | p<0.05 |
| SF36v2 mentalno zdravlje, $X \pm SD$                      | 59.52±17.05  | 59.33±15.39    | p=0.98 |
| SF36v2 fizičko funkcionisanje, $X \pm SD$                 | 54.38±16.19  | 65.33±16.57    | p<0.05 |
| SF36v2 bol, $X \pm SD$                                    | 50.91±7.55   | 69.77±12.87    | p<0.05 |
| SF36v2 ograničenje zbog fizičkog zdravlja, $X \pm SD$     | 43.61±12.74  | 51.11±15.86    | p=0.25 |
| SF36v2 ograničenje zbog emocionalnih problema, $X \pm SD$ | 65.18±23.39  | 63.32±13.41    | p=0.85 |
| SF36v2 emocionalno blagostanje, $X \pm SD$                | 71.55±19.37  | 71.28±18.10    | p=0.82 |
| SF36v2 socijalno funkcionisanje, $X \pm SD$               | 49.02±21.70  | 52.36±19.78    | p=0.93 |
| SF36v2 energija/zamor, $X \pm SD$                         | 51.55±23.31  | 61.22±21.13    | p<0.05 |
| SF36v2 opšte zdravstveno stanje, $X \pm SD$               | 54.05±12.91  | 56.05±10.56    | p=0.89 |

Promene skorova FACIT Fatigue v4 skale i skorova SF36v2 skale u kontrolnoj grupi su prikazani na Tabeli 10 i Grafikima 38 - 40. U kontrolnoj grupi, u odsustvu tretmana pulsnim elektromagnetnim poljem niske frekvencije nije bilo promena zamora ispitanika (procenjeno kroz skor FACIT Fatigue v4 skalu, Grafik 38) ni bilo kojeg domena kvaliteta života (procenjeno kroz skorove SF36v2 skale): fizičko zdravlje, fizičko funkcionisanje, bol i energija/zamor, mentalno zdravlje, ograničenje zbog

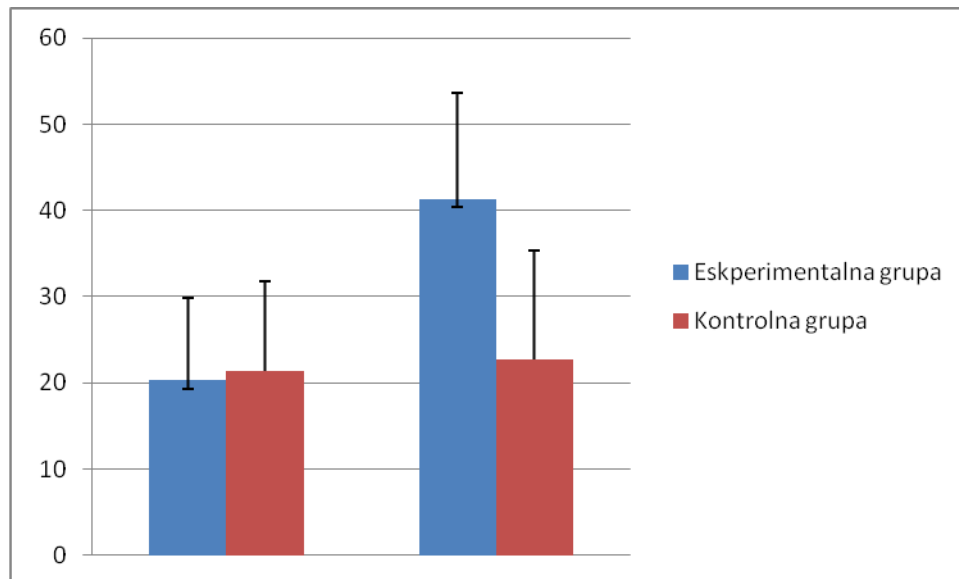
fizičkog zdravlja, ograničenje zbog emocionalnih problema, socijalno funkcionisanje i opšte zdravstveno stanje (Grafici 39 i 40a i 40b).

Tabela 10.

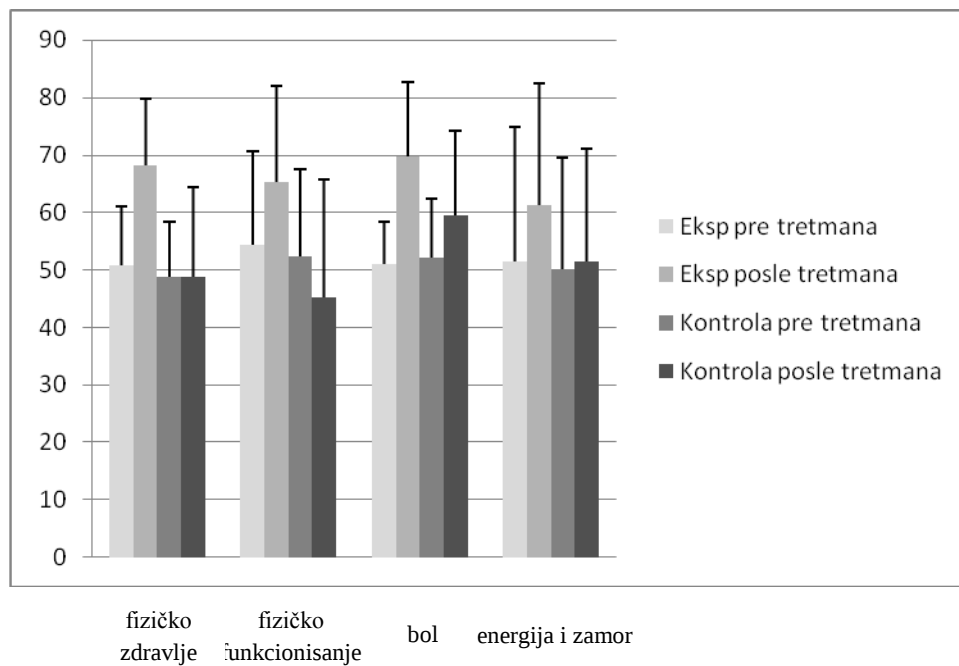
Promene skora FACIT Fatigue v4 skale i skorova SF36v2 skale u kontrolnoj grupi (n=70)

| Parametar                                             | Pre tretmana | Posle tretmana | p      |
|-------------------------------------------------------|--------------|----------------|--------|
| FACIT Fatigue v4, X ± SD                              | 21.36±10.38  | 22.74±12.54    | p=0.88 |
| SF36v2 fizičko zdravlje, X ± SD                       | 48.75±9.72   | 48.75±15.58    | p=0.99 |
| SF36v2 mentalno zdravlje, X ± SD                      | 62.58±14.45  | 59.14±17.65    | p=0.78 |
| SF36v2 fizičko funkcionisanje, X ± SD                 | 52.35±15.23  | 45.33±20.33    | p=0.25 |
| SF36v2 bol, X ± SD                                    | 52.12±10.26  | 59.58±14.53    | p=0.19 |
| SF36v2 ograničenje zbog fizičkog zdravlja, X ± SD     | 44.65±13.24  | 41.85±14.20    | p=0.85 |
| SF36v2 ograničenje zbog emocionalnih problema, X ± SD | 67.58±25.22  | 65.32±13.96    | p=0.82 |
| SF36v2 emocionalno blagostanje, X ± SD                | 70.25±20.87  | 71.28±14.52    | p=0.96 |
| SF36v2 socijalno funkcionisanje, X ± SD               | 47.36±22.32  | 45.95±15.24    | p=0.84 |
| SF36v2 energija/zamor, X ± SD                         | 50.21±19.27  | 51.55±19.58    | p=0.87 |
| SF36v2 opšte zdravstveno stanje, X ± SD               | 55.58±14.35  | 52.25±17.97    | p=0.78 |

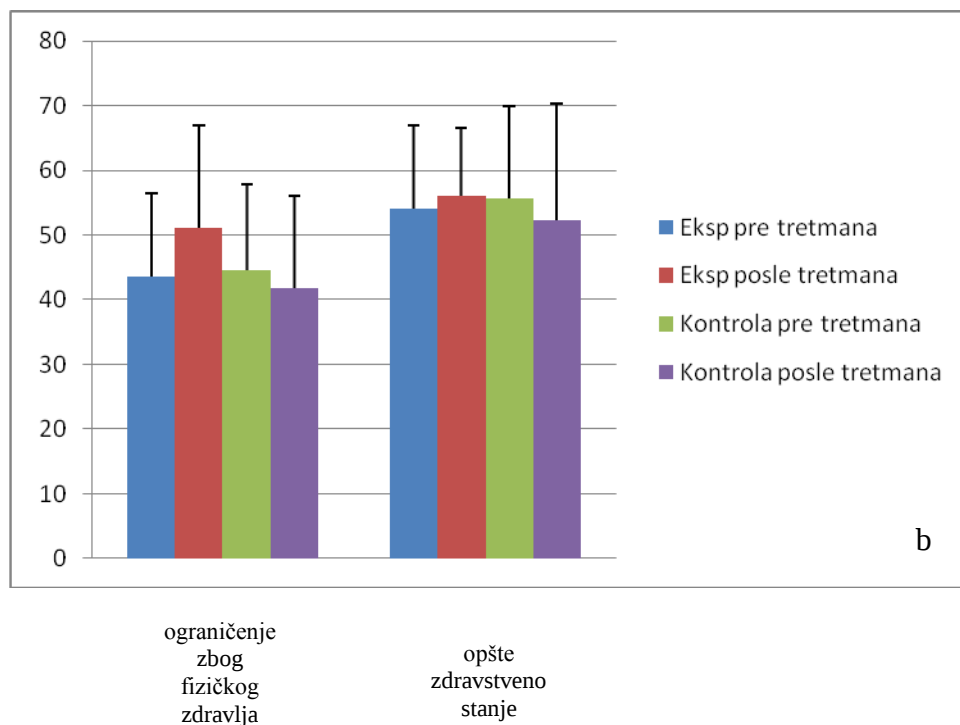
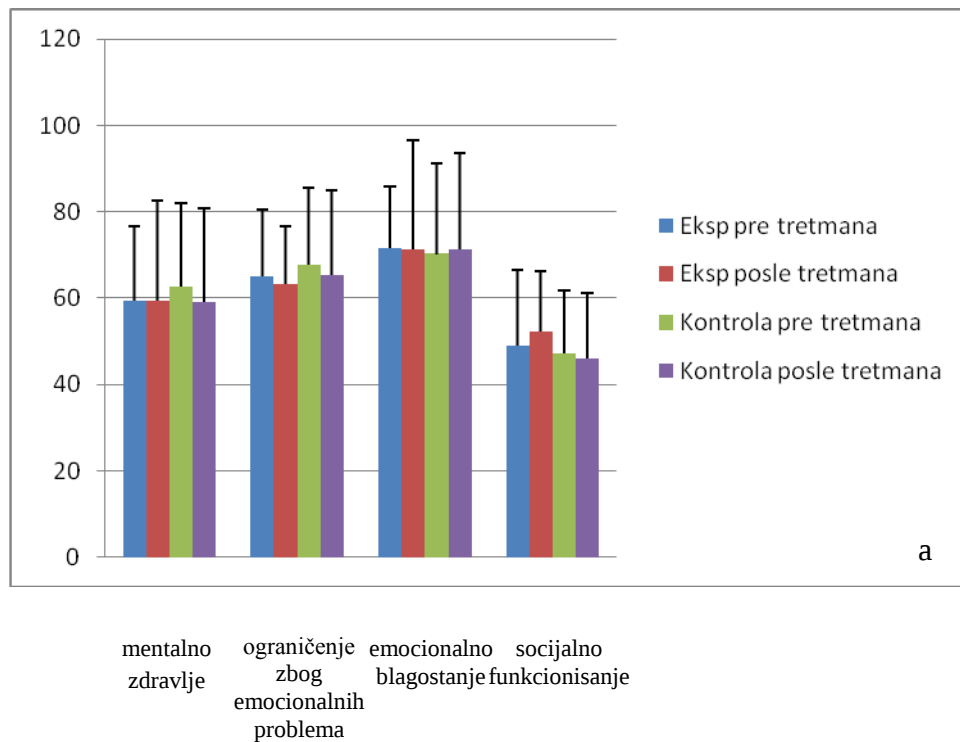
Tokom trajanja studije, primena pulsnog elektromagnetnog polja niske frekvencije nije imala bilo kakve neželjene efekte.



Grafik 38.  
Skor FACIT Fatigue v4 skale u eksperimentalnoj grupi (n=54) i kontrolnoj grupi (n=70)



Grafik 39.  
Skor pojedinih domena SF36v2 skale u eksperimentalnoj grupi (n=54) i kontrolnoj grupi (n=70) na početku i na kraju studije



Grafik 40a i b.

Skor pojedinih domena SF36v2 skale u eksperimentalnoj grupi (n=54) i kontrolnoj grupi (n=70) na početku i na kraju studije

## 6. DISKUSIJA

Incidencija obolelih od hronične bubrežne slabosti raste starenjem. Metaboličke promene koje prate hroničnu bubrežnu slabost imaju znatnog uticaja na smanjenje kvaliteta života ovih pacijenata. Promene koštanog metabolizma i strukture kosti su nezaobilazni komorbiditet terminalne bubrežne slabosti (Nickolas i sar, 2008). Simptomi udruženi sa terminalnom uremijom su: opšta slabost, smanjenje tolerancije na napor, poremećaji sna, glavobolja, mišićni grčevi, postdijalizna slabost (Young, 2002). Prema preporukama National Kidney Foundation (NKF) i Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) iz 2009.g., promene morfologije i metabolizma koštanog tkiva kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću označavaju se terminom bubrežna osteodistrofija i uz poremećaje hormona koji regulišu metabolizam koštanog tkiva, vaskularne i ekstravaskularne mekotkivne kalcifikacije predstavljaju sastavni deo sindroma " mineralni koštani poremećaj u hroničnoj bubrežnoj bolesti" (CKD - MBD, Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder) ( London i sar, 2010 ). Bubrežna osteodistrofija u terminalnoj bubrežnoj slabosti obuhvata (Lorenzo Sellares i Torregrosa, 2008):

- 1) *Osteitis fibrosa cystica*, 2) *Adinamičnu bolest kosti*, 3) *Osteomalaciju*, 4) *Mešovitu osteodistrofiju*.

Bez obzira o kojoj vrsti bubrežne osteodistrofije se radi, kod bolesnika postoji smanjenje mineralne koštane gustine (BMD-*Bone Mineral Density*), čvrstine kosti i povećanje verovatnoće nastanka preloma što značajno povećava mortalitet. Niska BMD kod bolesnika sa bubrežnom slabošću može biti posledica i primarne senilne i postmenopauzne osteoporoze, cistične bolesti kostiju usled taloženja depozita beta2 - mikroglobulina odnosno amiloida kod bolesnika na dugogodišnjim hemodijalizama, poremećaja koštanog metabolizma usled nedostatka vitamina K, akumulacije stroncijuma u koštanom tkivu, nedostatka BMP - 7 (bone morphogenic protein - 7) koji se sintetišu u bubregu i važan je za diferencijaciju osteoblasta.

Coco i Rush (2000) su analizirali više od 1000 pacijenata na hroničnoj hemodijalizi i našli su da je prelom kuka kod muškaraca 14 puta, a kod žena 17 puta češći u odnosu na opštu populaciju. Rizik od smrtnog ishoda posle preloma kuka isti je (

2,8 % ), kao rizik od smrtnog ishoda zbog karcinoma dojke. U vreme početka hemodijalize, 50% bolesnika je već imalo jedan prelom kostiju usled smanjene BMD (West i sar, 2010), a desetogodišnja verovatnoća preloma kostiju kod bolesnika na hemodijalizi je 20% (Jamal i sar, 2007). Prema istraživanjima Rodriguez - Garcia i saradnika (2009), kod pacijenata na hemodijalizi koji su praćeni dve godine, prisustvo vertebralnih preloma usled bubrežne osteodistrofije i smanjenja BMD su u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa vaskularnim kalcifikacijama, kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim komorbiditetom i mortalitetom.

*Osteitis fibrosa cystica* nastaje usled ubrzanog metabolizma koštanog tkiva zbog sekundarnog hiperparatireoidizma. Progresija bubrežne slabosti praćena je smanjenjem ili odsustvom sinteze kalcitriola i hipokalcemijom (smanjenje resorpcije kalcijuma iz digestivnog trakta, smanjenje broja calcium - sensing receptora) zbog čega nastaje sekundarni hiperparatireoidizam. Povećanje sekrecije parathormona (PTH) koriguje hipokalcemiju resorpcijom koštanog tkiva, smanjuje ekskreciju fosfata u proksimalnim tubulima sa 80 - 95% u ranoj fazi na 15% u terminalnoj fazi bubrežne slabosti i pojačava hiperfosfatemiju resorpcijom kosti uz smanjenje broja receptora za kalcitriol. U začaranom krugu, hiperfosfatemija direktno dodatno smanjuje sintezu kalcitriola i povećava ekspresiju gena za PTH. Uremički toksini dalje smanjuju sintezu kalcitriola i aktivnost receptora za vitamin D u paratireoidnim ćelijama. U daljem toku bubrežne slabosti mogu se ispoljiti rezistencija koštanog tkiva prema PTH zbog " down regulacije " receptora za PTH usled visokih koncentracija ovog hormona, deficijencije vitamina D i hiperfosfatemije, metabolička acidoza usled retencije vodonikovih jona koja stimuliše aktivnost osteoklasta, metastatske kalcifikacije u arterijama, zglobovima, mekim tkivima i unutrašnjim organima koje mogu dovesti i do ishemije tkiva ( kalcifilaksa), tercijerni hiperparatireoidizam.

Sekundarni hiperparatireoidizam je česta komplikacija terminalne renalne insuficijencije i hronične hemodijalize. novija saznanja iz ove oblasti naglašavaju ulogu citokina u remodeliranju kosti direktnim putem ili modulacijom ekspresije, i / ili efekata PTH. Dobro je poznato da ćelije koštane srži mogu uticati na remodeliranje kosti putem lokalnog oslobađanja citokina. Sve je veći broj dokaza da neki citokini autokrinim delovanjem mogu regulisati funkciju osteoblasta i osteoklasta. Proinflamatorni citokini

(IL - 1, IL - 6 i TNF - alfa), čija je produkcija pojačana tokom bioinkompatibilne hemodijalize, mogu direktno indukovati resorpciju kosti preko stimulacije razvoja multinuklearnih ćelija sličnih osteoklastima i putem povećanja aktivnosti osteoklasta.

*Adinamična bolest kosti* se karakteriše smanjenim metabolizmom koštanog tkiva i najčešće nastaje usled supresije paratireoidnih žlezda sintetskim analogima vitamina D i preparatima kalcijuma za vezivanje fosfata ili zbog depozicije aluminijuma u koštanom tkivu. Za razliku od osteomalacije nema povećanja nemineralizovanog osteoidnog tkiva. Faktori rizika za nastanak adinamične bolesti kosti su starije životno doba, dijabetes, povećan unos kalcijuma zbog korišćenja preparata za vezivanje fosfata na bazi kalcijuma ili aluminijuma. Mada je bolest često asimptomatska, učestalost preloma kostiju je velika. Serumska koncentracija PTH ispod 195 pg/mL je značajan prediktivan faktor za nastanak preloma. U adinamičnoj bolesti kosti moguće su i povišene koncentracije PTH kada se koristi intermitentna primena vitamina D u velikim dozama.

U poslednjih nekoliko decenija, prevalencija osteitis fibrosa cystica kod pacijenata na hemodijalizi je u značajnom padu, dok je prevalenca adinamične bolesti kostiju u značajnom porastu. U studiji Changsirikulchai i saradnika (2000), biopsija kosti kod pacijenata na hemodijalizi je pokazala da je učestalost adinamične bolesti kostiju 41%, osteitis fibrosa cystica 29%, mešovite osteodistrofije 20%, i osteomalacije 10%. Razlozi sve veće učestalosti adinamične bolesti kostiju su savremene preporuke upotrebe vitamina D i njegovih sintetskih analoga, upotreba kalcijumskih soli koja vezuju fosfat u digestivnom traktu umesto ranije češće korišćenih aluminijumskih jedinjenja i napredak tehnika dijalize (Huang et al, 2009).

Dijagnoza bubrežne osteodistrofije uključuje laboratorijske testove (određivanje koncentracija uree, kreatinina, PTH, fosfata, kalcijuma, albumina, 25 - OH vitamina D, aktivnosti alkalne fosfataze u serumu), radiografska ispitivanja, merenje BMD osteodenzitometrijom - po standardu koji je predložila SZO dvostrukom apsorpciometrijom (DXA), kvantitativnu kompjuterizovanu tomografiju i biopsiju kosti.

Osteodenzitometrijom se u bubrežnoj osteodistrofiji pokazuje smanjenje BMD u najmanje 70% bolesnika (Petrauskiene i sar, 2007). U studiji Huang - a i saradnika (2009 ), pokazano je da su životno doba, nizak BMI (Body Mass Index),

hipoalbuminemija, povišena aktivnost alkalne fosfataze i hiperparatireoidizam ključni faktori za nisku BMD kod bolesnika na hemodijalizi.

Većina lekova koji se koriste u lečenju osteoporoze (a to je uglavnom antiresorptivna terapija bisfosfonatima) mogu se koristiti i kod bolesnika sa blažim i umerenim smanjenjem bubrežne funkcije (GF 30 - 90 ml/min) i neće uticati na bubrežnu funkciju (Miller, 2005). Kod bolesnika sa teškim smanjenjem bubrežne funkcije (GF < 30ml/min), zbog dominantne eliminacije preko bubrega, doza bisfosfonata se smanjuje za 50% (Torregosa i Ramos, 2010). Prema KDIGO i NKF preporukama, kod bolesnika na hemodijalizi antiresorptivna terapija bisfosfonatima se ne preporučuje, naročito kod suspektne adinamične bolesti kostiju. Iskustva sa raloksifenom, teriparatitom, kalcitoninom i stroncijum ranelatom se svode na manje opservacione studije.

Magnetna polja ekstremno niske frekvencije (*Extreme Low Frequency Magnetic Field, ELF - MF*), koja se primenjuju u biomedicini su magnetna polja frekvencije ispod 60 Hz, vrednosti indukcije koja se kreće od 1 pT do 15 mT, zapremine 130 V/m, i sa trouglastim i četvorouglastim oscilacijama magnetnog polja. Jedno od prvih iskustva u lečenju impulsnim magnetnim poljem potiču od Le Vay-a [1984] koji je pokazao da impulsno elektromagnetno polje ubrzava zarastanje preloma tibije. Kasnije su studije na eksperimentalnim životinjama potvrdile da impulsno elektromagnetno polje ekstremno niske frekvencije oko 15 Hz (u odnosu na 75 odnosno 150 Hz) povoljno utiče na osteogenezu [McLeod i Rubin, 1992], brzinu i kvalitet zarastanja preloma [Ottani i sar, 1991]. Kod pacova impulsno elektromagnetno polje (1Hz, 30 mT tokom 30 minuta, 20 uzastopnih dana), povećava debljinu i trabekularne i kortikalne kosti [Marquez-Gamino i sar, 2008]. Nedavno je pokazano da magnetna polja ekstremno niskih frekvencija mogu da budu izbor metode lečenja i kod avaskularne nekroze glave butne kosti.

U ovoj studiji su prikazani rezultati trogodišnjeg ispitivanja uticaja niskofrekventnog impulsnog elektromagnetnog polja (ELF-PEMF) na osteodenzitometrijske parameter, incidencu novih fraktura kostiju i kvalitet života kod bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (ESRD) na lečenju dijalizom. Na početku su ispitivana i kontrolna grupa bile slične u pogledu demografskih i svih ispitivanih parametara. U ispitivanoj grupi je u vrlo velikom stepenu postojalo pridržavanje terapije, i nijedno lice nije isključeno zbog lošeg pridržavanja.

Naši rezultati su jasno pokazali da je ELF-PEMF značajno povećala mineralnu koštanu gustinu (BMD), T skorove kao i Z skorove na svim merenim mestima. Iako postoje dileme o značaju merenja BMD kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (ESRD) (Jamal i sar., 2012), naši nalazi u velikoj meri ukazuju na korisna dejstva ove fizikalne procedure kod ESRD bolesnika. Ispitivanje uticaja ELF-PEMF na mineralnu koštanu gustinu kod naših bolesnika nije imala za cilj da istraži dejstvo na osteoporozu jer, kao što je ranije pomenuto, uloga i značaj DXA u proceni mineralne koštane gustine kao komponente osteoporoze kod ovih bolesnika nisu dobro definisani. Međutim, pokazano je da bolesnici koji su u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (ESRD) i koji imaju nizak BMD znatno kraće preživljavaju i da je smanjena BMD takođe prediktivni pokazatelj za povećani mortalitet svih uzroka i najviše kardiovaskularni mortalitet (Ureña i sar., 2003, Disthabanchong i sar., 2014, Panaput i sar., 2014, von der Recke i sar., 1999). Prema najstarijoj studiji preseka autora von der Recke i saradnika, nizak BMD na vratu butne kosti izgleda da predviđa mortalitet kod bolesnika sa ESRD čak i nakon korekcije za starost, godine menopauze, postojanje hipertenzije, pušenje i abnormalnosti u lipidnom profilu. U studiji Kohnoa i saradnika 2009.g., ispitivana je veza između smanjenja BMD i povećanog mortaliteta kod bolesnika na hemodijalizi kao jednocentrična prospektivna opservacijska studija obavljena na 269 muških bolesnika na hemodijalizi koji su praćeni tokom perioda od 61 meseca. Rezultati su ukazali na to da smanjenje BMD može da bude klinički relevantan marker koji predviđa povećani rizik od mortaliteta kod muških bolesnika na hemodijalizi. Prema Matsubari i saradnicima, čak i nakon korekcije za nekoliko smetnji i faktora rizika, mortalitet svih uzroka i kardiovaskularni mortalitet ostali su značajno povezani sa niskim BMD kao nezavisnim predskazivačem kod ESRD bolesnika. Veruje se da je povezanost između arterijske kalcifikacije i gubitka kosti jedna od karika koja objašnjava odnos između smanjenog BMD i loših kardiovaskularnih ishoda (Salam i sar., 2014., Kohno i sar., 2009., Matsubara i sar., 2008., Park i sar., 2013.). Pokazalo se da je kod ovih bolesnika BMD obrnuto povezana sa vaskularnim kalcifikacijama. Nedostatak povezanosti između merenja koštane mase lumbalne kičme i mortaliteta nije bio neočekivan i objašnjava se činjenicom da kičmeni osteofiti i kalcifikacija abdominalne aorte mogu da povise lumbalni BMD i stoga zamaskiraju povezanost sa drugim faktorima (von der

Recke i sar., 1999). Broj bolesnika u našoj studiji suviše je mali da bi se donosili smeli zaključci, ali su rezultati pokazali da nizak BMD može da bude predskazivač mortaliteta kod bolesnika na dijalizi. Celokupna stopa mortaliteta je bila 1,7 puta veća u kontrolnoj grupi. Sa druge strane, celokupan mortalitet u našoj kontrolnoj grupi sličan je, kao što se očekuje u kliničkim ispitivanjima (oko 7,9 smrti/100 lica-godišnje) (von der Recke i sar., 1999).

Postojanje fraktura kod bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (ESRD) može značajno da utiče na njihov ishod (Beaubrun i sar., 2013). Važan nalaz ove studije predstavlja manja incidenca novih fraktura kod bolesnika ESRD koji su podvrgnuti lečenju sa ELF-PEMF, naročito kod žena. KDIGO smernice za kliničku praksu CKD-MBD ukazuje na to da BMD ne predviđa rizik od frakture kao u opštoj populaciji, iako je stepen ovog dokaza 2B, što znači blaga preporuka sa umerenim stepenom dokaza (Stevens i sar., 2013). Međutim, Iimori i saradnici (2012) su pratili 485 bolesnika na hemodijalizi tokom šest godina i pokazali su značajnu prediktivnu moć koju ima BMD. Ovi autori su zaključili da je naročito BMD u celom kuku i ostalim regijama kuka bio koristan za predviđanje bilo koje vrste incidenca frakture za žene sa niskim PTH ili za diskriminisanje prevalentne frakture kičme za svakog bolesnika. Zatim, među 13 studija preseka koje su bile osnova za KDIGO smernice za CKD-MBD u pogledu povezanosti između BMD i fraktura u CKD (Stevens i sar., 2013), sedam studija nije pronašlo vezu između BMD i stope fraktura, dok je u šest studija pronađena veza na najmanje jednom mestu skeleta. Kada se izaberu samo studije u kojima je korišćen DXA za BMD kod ESRD bolesnika koji primaju hemodijalizu, preostaje devet studija (četiti negativna i pet pozitivnih rezultata) (Iimori i sar., 2012).

Dobro je poznato i dokazano u prethodnim studijama da starost, terapija za smanjenje želudačne kiseline, ženski pol, godine nastupanja menarhe, istorija prethodnih fraktura, a naročito nivoi serumskog PTH, predstavljaju važne negativne determinatne BMD kod hroničnih bolesnika na hemodijalizi (Ureña i sar., 2003). Sekundarni hiperparatiroidizam, čest kod bolesnika sa ESRD direktno utiče na pregradnju i mineralizaciju kostiju, i povezan je sa bolom i frakturama (Wagner i sar., 2014). Naši rezultati nisu pokazali bilo koji uticaj ELF-PEMF na nivo PTH.

Postoji veliki broj dokaza da ELF-PEMF ima veliki potencijal u osteogenezi, ali ti mehanizmi još nisu razjašnjeni. Izgleda da je u uticajima na reparaciju kosti uključen određen broj različitih mehanizama (Shupak, 2003). Pokazano je da PEMF stimuliše kalcifikaciju u ekstracelularnom prostoru između koštanih ćelija, povećava snabdevanje krvi koje raste usled uticaja PEMF na kanale jonskog kalcijuma, da ima inhibitoran uticaj na resorptivnu fazu u remodelovanju kostiju, vodeći do ranog formiranja osteoida i kalusa, i da povećava brzinu formiranja kostiju osteoblastima. Na podćelijskom nivou postoje najmanje dva aspekta, biomehanički i biohemijski.

ELF-PEMF može da podražava i potencira efekte fizičke aktivnosti na osteogenezu (Shupak, 2003). Frekvencije i jačine polja kod korišćenja ELF-PEMF jesu najdelotovrniji u egzogenoj stimulaciji formiranja kostiju kada su slični onima koje stvara normalna fizička aktivnost. Primena fizičkog stresa na kosti unapredila je formiranje vrlo malih električnih struja, pijezelektričnih potencijala koji su povezani sa formiranjem kosti (Rajabi i sar., 2015). Pijezelektrični potencijali primarno nastaju usled kretanja elektrolita koji sadrže tečnost. Kada se ovi elektroliti kreću u kanalu kosti, koji ima organske konstituente sa nepromenljivim naelektrisanjem, oni stvaraju strujne potencijale transformišući mehanički stres u električni fenomen koji može da stimuliše sintezu komponenata matrice. Korišćenjem modela *in vivo*, takođe je pokazano da se resorpcija kosti može sprečiti ili čak preokrenuti egzogenom indukcijom električnih polja (Shupak, 2003). Važno je da način formiranja, pregradnje ili resorpcije jeste izuzetno osetljiv na suptilne promene u parametrima električnog polja indukovano na frekvencijama između 50 i 150 Hz za 1 h/dan dovoljnim da održavaju koštanu masu čak i u odsustvu funkcije, a smanjenje frekvencije na 15 Hz je učinilo polje izuzetno osteogenim (Shupak, 2003). Koristili smo sličnu vrlo nisku frekvenciju, 18 Hz, koja je bezbedna za upotrebu u primenjenim terapijskim režimima.

Vremenski promenljiv EMF takođe stvara promene u metaboličkoj aktivnosti žive kosti. Interakcija između ćelijske membrane i PEMF modulira kritične događaje u mehanizmima prenosa signala kao što su  $\text{Ca}^{2+}$  influks i mobilizacija, redistribucija površinskih receptora i aktivnost protein kinaze C (Schnoke i Midura, 2007). Ćelijska proizvodnja cAMP kao odgovor na PTH znatno je smanjena. PEMF može da stvori modifikaciju organizacije citoskeleta membrane, zajedno sa menjanjem aktivnosti

protein kinaze, da modifikuje strukturu membrane i da ometa inicijaciju kaskadne putanje signala.

Prijavljeno je da PEMF stimulacija poboljšava diferencijaciju osteoblasta i da povećava formiranje kostiju kroz puteve protein kinaze A, protein kinaze C i protein kinaze G, transkripciono povećanje koštanih morfogenih proteina (BMP) 4, 5 i 7, i da povećava nivoe BMP-2 i BMP-4 mRNA. Slični efekti su primećeni u mezenhimskim matičnim ćelijama. Nekoliko ćelijskih mehanizama, uključujući povećanja faktora rasta, obuhvaćeni su kao mogući uzroci osteogeneze od PEMF stimulacije. Sa druge strane, PEMF takođe može da cilja na osteoklaste kroz povećanje broja A2a adenozin receptora, što dovodi do smanjenja aktivnosti lizozomalnih enzima (Vincenzi i sar., 2013).

Primećeno je značajno smanjenje proinflamatornih citokina poput  $\text{TNF}\alpha$  i IL-6 i inflamatornih medijatora, poput PGE2.

PEMF povećava serumske markere formiranja kosti, uključujući osteokalcin i N-terminalni propeptid prokolagena tipa 1 uz manje inhibitorne efekte na markere resorpcije kosti, uključujući C-terminalne umrežene telopeptide kolagena tipa I i tartrat-rezistentne kisele fosfataze 5b (Jing i sar., 2014). Histomorfometrijska analiza kosti je pokazala da je PEMF povećao brzinu apozicije minerala, brzinu formiranja kosti i broj osteoblasta u spongioznoj kosti, ali PEMF nije izazvala očigledne promene u broju osteoklasta. PCR u realnom vremenu pokazuje da je PEMF poboljšao ekspresiju gena Wnt1, LRP5,  $\beta$ -catenine, OPG, i OC, ali nije menjao nivoe RANKL, RANK, ili Sost mRNA (Jing i sar., 2013). PEMF je umanjio propadanje mikroarhitekture i jačine kosti kod pacova tako što je pre poboljšao aktivaciju Wnt/LRP5/ $\beta$ -catenin signaliranja nego inhibirala RANKL-RANK signaliranje (Luo i sar, 2012). Rezultati nekih studija pokazuju da je frekvencija PEMF važan faktor u pogledu indukcije diferencijacije ljudskih mezenhimalnih matičnih ćelija. Dalje, frekvencija PEMF od 50 Hz bila je najdelotvornija u indukovanju diferencijacije osteoblasta ljudskih mezenhimalnih ćelija *in vitro* (Goto i sar., 2010). Kod miševa, nivoi ekspresije angiopoietin-2 i faktora rasta fibroblasta -2 u koštanoj srži bili su znatno viši sa PEMF (Shen i Zhao, 2010). Takvo ubrzanje angiogeneze predstavlja jedan mogući mehanizam za ubrzanje isceljenja frakture kosti pomoću PEMF. Rezultati kod pacova su pokazali da stimulacija PEMF

može efikasno da suprimira gubitak koštane mase kroz poboljšanje sekrecije TGF-beta1 i inhibiranje ekspresije IL-6 (Bragin i sar., 2015). Neke studije su navele kao hipotezu i potvrdile da PEMF povećava NO, što indukuje vazodilataciju, poboljšava mikrovaskularnu perfuziju i oksigenaciju tkiva (Wang i sar., 2014). PEMF može da pomogne osteogenu diferencijaciju mezenhimalnih matičnih ćelija u koštanoj srži *in vitro* (Luo i sar., 2012). Stimulacija PEMF bi mogla da indukuje ekspresiju osteoblastnih specifičnih gena i proteina, uključujući alkalnu fosfatazu i osteokalcin, kao i ekspresiju gena BMP-2, Runx2,  $\beta$ -catenin, Nrf2, Keap1 i integrin $\beta$ 1.

U ovoj studiji je izvršena i procena uticaja ELF-PEMF u kombinaciji sa kineziterapijom na kvalitet života u poređenju sa primenom samo kineziterapije. Kvalitet života, po definiciji Svetske zdravstvene organizacije iz 1994., predstavlja percepciju njihove životne pozicije u kontekstu kulture i vrednosnim sistema u kojima žive i u vezi sa njihovim ciljevima, očekivanjima, standardima i interesovanjima (Bergner, 1989). Ona obuhvata širok raspon pokazatelja koji uključuju sveukupno zadovoljstvo životom u oblastima kao što su zdravlje, stambeni uslovi, posao, bezbednost, obrazovanje i slobodno vreme. U pogledu zdravlja, u obzir su uzeti fizički, društveni i emocionalni uticaji koje donosi određena bolest i njeno lečenje.

U našoj studiji, kvalitet života bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću na dijalizi procenjena je pomoću skale SF36v2. Skala SF 36v2 predstavlja generički upitnik o kvalitetu života koji se sastoji od 36 pitanja u vezi sa stanjem fizičkog i mentalnog zdravlja i predstavlja dokazan objektivni način da se izmere aspekti kvaliteta života, kao što su fizički, psihološki, socijalni i kulturni uslovi iz perspektive bolesnika sa hroničnim bolestima.

Prema našim rezultatima nisu postojali uticaji ELF-PEMF u domenu mentalnog zdravlja, ograničenja uloge usled ličnih ili emocionalnih problema, emocionalnog blagostanja, socijalnog funkcionisanja i percepcija o opštem zdravlju.

Ovi domeni upitnika SF36v2 blisko su povezani sa psihološkim simptomima kod bolesnika sa ESRD na dijalizi. Postoji dosta publikacija u vezi sa psihološkim simptomima kod bolesnika sa ESRD na dijalizi. Prethodne studije su utvrdile da psihološki simptomi utiču na kvalitet života i razmatrale su povezanost između psiholoških simptoma i kvalitetm života bolesnika na dijalizi (Bujang i sar., 2015,

Zhang i sar., 2014). Prema izveštajima, među bolesnicima na dijalizi oko 27-36% navodi depresiju, 38-46% anksioznost i oko 20% hronični stres (Bujang i sar., 2015, Anand i sar., 2013). Depresija, anksioznost i stres značajno doprinose smanjenom kvalitetu života kod bolesnika na dijalizi u domenima fizičkog zdravlja, psihološkog zdravlja, društvenog uticaja, spoznaje sredine i celokupnog kvaliteta života. Kousolula i saradnici (2015) su primetili da su celokupno raspoloženje i emocionalni domeni kvaliteta života u korelaciji sa starošću, višim obrazovanjem, kraćim trajanjem dijalize, boljom porodičnom ili društvenom sredinom (Kousolula i sar., 2015). Hronična bubrežna insuficijencija utiče i na bolesnike i na njihove porodice. Pored sociodemografskih promenljivih, mnoge druge promenljive mogu biti razlog za lošije raspoloženje i osećanja, uključujući zdravstvene troškove, česte posete centrima za dijalizu, sposobnost za putovanje, finansijske probleme, problemi pristupa dijalizi, komorbidnu bolest, lošu ishranu, seksualnu disfunkciju, ograničavanje tečnosti i hrane, socijalnu podršku (Jassal i sar., 2016). U našoj studiji ELF-PEMF nije pokazao nikakve značajne promene u ovim domenima. U literaturi postoji vrlo mali broj radova koji istražuju uticaje ELF-PEMF na mentalno zdravlje. Martiny i saradnici (2012) su objavili da je lečenje transkranijalnim PEMF bilo superiorno u odnosu na prividno lečenje kod bolesnika sa depresijom povezanom sa lečenjem ESRD. S druge strane, lečenje sa ELF-PEMF značajno je poboljšalo rezultate na skali FACIT Fatigue v4 kao i na skali upitnika SF=36v2 u domenima fizičko zdravlje, fizičke funkcije, telesni bol i energija/umor. U kontrolnoj grupi, vežbanje nije pokazalo značajne uticaje na ove domene, mada su neki manji ali ne značajni efekti postignuti u domenu fizičkog funkcionisanja i telesnog bola.

Sistematskom ananlizom su prikupljeni dosledni dokazi pozitivnih efekata aerobnih vežbi na fizičku kondiciju, snagu mišića i kvalitet života kod bolesnika sa ESRD. Vežbanje zahteva integrisanu funkciju više vitalnih organa (Barcellos i sar., 2015, Jassal i sar., 2016). Iako do danas ne postoje randomizirane kontrolisane studije koje potvrđuju ovu hipotezu, Studija o morbiditetu i mortalitetu dijalize, kohortna studija, utvrdila je da bolesnici na dijalizi koji su vežbali češće pokazuju značajno smanjenu stopu mortaliteta nasuprot bolesnicima koji su manje aktivni (Stack i sar., 2015). Utvrđeni su značajni blagotvorni uticaji raznih vežbanja kod pacijenta sa

hroničnom bubrežnom bolešću na fizičku kondiciju, funkciju mišića, mogućnost hodanja, kardiovaskularnu funkciju i kvalitet života, uz jače dokaze za bolesnike na dijalizi i programe aerobnih vežbi.

Pretpostavili smo da se otkrivena značajna razlika u kvalitetu života između studijske grupe i kontrolne grupe pripisuje smanjenju bola. ELF-PEMF je dobro poznati fizički agens koji može da utiče na stanja hroničnog bola, naročito kod refraktornog bola. Ispitivanje analgetske delotvornosti ELF-PEMF koji je primenjivan dva puta dnevno tokom perioda od 45 dana na 34 ispitanika (68% žene) sa perzistentnim ili rekurentnim bolom nakon operacije kičme pokazalo je da je 33% prijavilo klinički značajno ( $\geq 30\%$ ) smanjenje u jačini bola (Harper i sar., 2014). Poboljšanja u pogledu jačine bola odvijala su se paralelno sa poboljšanjima sekundarnih ishoda. Pedeset procenata ispitanika i dvanaest procenata neispitanika prijavilo je manje uzimanje analgetika na kraju lečenja nasuprot početnim vrednostima. Šezdeset sedam procenata ispitanika je prijavilo klinički značajno poboljšanje celokupnog blagostanja na skali bolesnikovog utiska o promeni. Stimulacija magnetima vrlo niskog intenziteta može da predstavlja bezbedno i delotvorno lečenje za hronični bol i druge simptome povezane sa stanjima bez strukturalnog oštećenja ali sa disfunkcionalnim poremećajima, poput fibromijalgije (Maestu i sar, 2013, Sutbeyaz i sar., 2015). ELF-PEMF takođe može da utiče na modifikaciju bola kod polineuropatije koja je česta kod bolesnika sa ESRD na dijalizi. Rezultati efekata ELF-PEMF kod dijabetične polineuropatije kao paradigme jesu kontradiktorni. Dok neki autori zaključuju da nisko-frekventni PEMF mogu da se koriste kao pomoćna terapija u smanjenju neuropatskog bola kao i za usporavanje progresije neuropatije, drugi nisu imali takve nalaze (Weintraub i sar., 2014, Wróbel i sar, 2008). Prijavljeno je da se izlaganjem elektromagnetnim poljima utiče ne samo na nocicepciju, već takođe i na funkcionalne poremećaje u transdukciji, transmisiji, percepciji, tumačenju i modulaciji bola (Sutbeyaz i sar., 2015). Mehanizmi kojima izlaganje centralnog nervnog slabim elektromagnetnim poljima može imati analgetska i antinociceptivna dejstva i dalje treba razjasniti. Postoji dokaz da magnetna polja utiču na endogeni opioidni sistem (Thomas i sar, 2008).

Drugi aspekt predstavljaju uticaji ELF-PEMF na umor. Regenerativne koristi ELF-PEMF na umor u hroničnim bolestima potvrđene su u brojnim stanjima. U

dugoročnoj studiji je pokazano lekovito dejstvo ELF-PEMF na umor kod multiple skleroze ukazujući da ona može da bude koristan terapijski modalitet (Haase i sar., 2011). Dokazi iz ovog randomiziranog, duplo-slepog, placebo kontrolisanog ispitivanja dosledni su rezultatima iz manjih studija koje ukazuju na to da izlaganje pulsirajućim slabim elektromagnetnim poljima može da umani simptome multiple skleroze (Lappin i sar., 2003). Takođe je potrebno dodatno istraživanje radi ispitivanja mogućnosti da ambulatni bolesnici i bolesnici mogu da imaju koristi od ELF-PEMF terapije za umor u hroničnim bolestima.

Ova studija je imala ograničenja kojima se treba baviti u budućem istraživanju. Neki aspekti mentalnog zdravlja su procenjeni pomoću upitnika, ali ne od strane stručnjaka za mentalno zdravlje. Stoga se povećavaju mogućnosti postojanja lažnih pozitivnih i lažnih negativnih rezultata. Druga ograničenja obuhvataju nedostatak analize nekih sociodemografskih i kliničkih podataka koji mogu da ometaju kvalitet života bolesnika, i nedostatak mogućnosti proučavanja podgrupa po nivoima energije ili drugim parametrima lečenja, a kako bi se dobile preporuke za buduće studije. Na kraju, više kontrolisanih i duplo slepih studija koje uključuju više bolesnika moglo bi da smanji sumnje i pokaže značajne efekte uz punu podršku naših nalaza.

U zaključku, lečenje sa ELF-PEMF značajno poboljšava fizičko zdravlje, fizičke funkcije, telesni bol i energiju. Važno je da ne postoje izveštaji o neželjenim efektima ELF-PEMF koji imaju jasan i povoljan bezbednosni profil. Naši rezultati su ostavili dovoljno prostora za poboljšanje pokazanih značajnih rezultata u budućim, većim studijama. Vreme započinjanja i naknadno trajanje efekata ELF-PEMF treba uzeti u obzir u budućem planu studije kako bi se postigla precizna merenja. Jasnija definicija mehanizama takođe može da pomogne u izboru bolesnika koji će verovatno imati koristi od takvog lečenja.

U zaključku naša studija pruža dokaze za delotvorno dejstvo ELF-PEMF na BMD i na rizik od frakture kod ESRD bolesnika na dijalizi. Fizikalna terapija uopšte, i naročito magnetobiologija obezbeđuju neinvazivne, bezbedne i lako primenljive metode kojima se direktno tretira mesto povrede ili izvor bola, zapaljenja i disfunkcije. Kao što je ranije primećeno, ELF-PEMF ima znatan osteogeni potencijal koji je dokazan kliničkim studijama, studijama na životinjama i kulturama tkiva tokom perioda od 20

godina. Naši nalazi ukazuju da ELF-PEMF ima klinički značaj kao uspešna adjuvantna opcija u lečenju niskog BMD u ESRD po prvi put bez prijavljenih neželjenih dejstava. U budućoj strukturi studije ELF-PEMF efekti treba da dokažu ovu pretpostavku kako bi se uzeli u obzir tačni rezultati. Jasnija definicija ovih mehanizama takođe bi mogla da pomogne u izboru bolesnika i modaliteta za koje postoji veća verovatnoća da će imati koristi od takvog lečenja. Ograničenje ove studije leži u nedostatku mogućnosti da se prouče podgrupe po niovima energije ili drugim parametrima lečenja kako bi se dobile preporuke.

## 7. ZAKLJUČCI

Dugotrajno izlaganje pulsirajućeg elektromagnetnog polja ekstremno niske frekvencije značajno povećava mineralnu koštanu gustinu kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću na programu hronične hemodijalize.

Dugotrajno izlaganje pulsirajućeg elektromagnetnog polja ekstremno niske frekvencije kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću na programu hronične hemodijalize smanjenje učestalost preloma kostiju.

Dugotrajno izlaganje pulsirajućeg elektromagnetnog polja ekstremno niske frekvencije kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću na programu hronične hemodijalize značajno utiče na određene komponente kvaliteta života (fizičko zdravlje, fizičko funkcionisanje, bol i energija/zamor).

Dugotrajno izlaganje pulsirajućeg elektromagnetnog polja ekstremno niske frekvencije kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću na programu hronične hemodijalize značajno ne uziče na pojedine komponente kvaliteta života (mentalno zdravlje, ograničenja zbog fizičkog zdravlja, ograničenja zbog emocionalnih problema, socijalno funkcionisanje i opšte zdravstveno stanje).

Dugotrajno izlaganje pulsirajućeg elektromagnetnog polja ekstremno niske frekvencije kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću ima siguran bezbednosi profil.

## 8. LITERATURA

- Albright F., Drake T.G., Sulkowitch H.W., Renal osteitis fibrosa cystica: report of case with discussion of metabolic aspects. *John Hopkins Med. J.* 60:377-385, 1937.
- Anand S, Johansen KL, Grimes B, Kaysen GA, Dalrymple LS, Nancy G et al. Kutner, physical activity and self-reported symptoms of insomnia, restless legs syndrome and depression: the comprehensivedialysis study. *Hemodial Int* 2013; 17 (1): 50–8.
- Argellati G, Dato D, Avolio L., et al. Low tension high frequency electromagnetotherapy in angiology rehabilitation. In: VI National congress of the vascular pathology italian society, Catania, 1984, 31-7.
- Aubin JE. Advances in the osteoblast lineage. *Biochem Cell Biol.* 1998a; 76 (6): 899-910.
- Bachl N et al.: Electromagnetic interventions in musculoskeletal disorders. *Clin Sports Med.* 2008; 27(1): 87-105.
- Barcellos FC, Santos IS, Umpierre D, Bohlke M, Hallal PC. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Kidney J* 2015; 8 (6): 753-65.
- Basset C.A.L. Effects of pulsed electromagnetic fields on Steiberg ratings of femoral head necrosis. *Clin Orthop*, 1989; 246: 172-85.
- Basset C.A.L. Pulsed electromagnetic fields, a noninvasive therapeutic modality for fracture nonunion. *Orthop Rev*, 1986; 15(12): 781-95.
- Basset C.A.L., Schink M.M., Mitchel S.N. The compatibility of metallic fixation with pulsed electromagnetic fields. In: Transaction of the second annual meeting of the bioelectrical repair and growth society, Oxford, 1982, 65- 9.
- Bassett CA. Fundamental and practical aspects of therapeutic uses of pulsed electromagnetic fields (pEMFs). *Crit Rev Biomed Eng* 1989; 17: 451–529.
- Bassett CAL, Pilla AA, Pawluk RJ. A non-operative salvage of surgically resistant pseudarthrosis and non-unions by pulsing electromagnetic fields. A preliminary report. *Clin Orthop* 1977; 124: 128–143.

Beaubrun AC, Kilpatrick RD, Freburger JK, Bradbury BD, Wang L, Brookhart MA. Temporal trends in fracture rates and postdischarge outcomes among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(9): 1461-9.

Benazzo F et al.: Effects of biophysical stimulation in patients undergoing arthroscopic reconstruction of anterior cruciate ligament: prospective, randomized and double blind study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008; 16(6): 595-601.

Bergner M. Quality of life, health status, clinical research. *Med Care* 1989; 27: S148-56.

Bord S, Homer A, Beavan S, Compston J. Estrogen receptors alpha and beta are differentially expressed in developing human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2309-14.

Bragin DE, Statom GL, Hagberg S, Nemoto EM. Increases in microvascular perfusion and tissue oxygenation via pulsed electromagnetic fields in the healthy rat brain. *J Neurosurg* 2015; 122(5): 1239-47.

Bujang MA, Musa R, Liu WJ, Chew TF, Lim CT, Morad Z. Depression, anxiety and stress among patients with dialysis and the association with quality of life. *Asian J Psychiatr* 2015; 18:49-52.

Calvo A.C , AzanzaM.J. Synaptic neurone activity under applied 50Hz alternating magnetic fields. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1999; 124(1): 99-107.

Canč V et al.: Pulsed magnetic fields improve osteoblast activity during the repair of an experimental osseous defect. *J Orthop Res.* 1993; 11(5): 664-70.

Chen YJ, Kung PT, Wang YH, Huang CC, Hsu SC, Tsai WC, et al. Greater risk of hip fracture in hemodialysis than in peritoneal dialysis. *Osteoporosis Int* 2014; 25 (5): 1513-8.

Ciombor DM et al.: Low frequency EMF regulates chondrocyte differentiation and expression of matrix proteins. *J Orthop Res.* 2002; 20(1): 40-50.

Ciombor DM et al.: Modification of osteoarthritis by pulsed electromagnetic field-a morphological study. *Osteoarthr Cartil.* 2003; 11(6): 455-62.

Cohen SB et al.: Reducing joint destruction due to septic arthrosis using an adenosine2A receptor agonist. *J Orthop Res.* 2004, 22: 427-435.

Compere C.L. Electromagnetic fields and bones . JAMA,1982;247(5):669.

Conić Ž. Osnovi fizikalne medicine i rehabilitacije. Naučna Knjiga, Beograd, 1986.

Coquillat PB: Use of magnetic fields in medicine. Rev Clin Esp. 1996; 196(2): 63-5.

Dalton W.G., Keating J.L. Number needed to treat: a statistic relevant for physical therapists. Physical therapy, 2000;80(12)

De Lateur B.J. Therapeutic exercise.In: Physical medicine & rehabilitation. Randall B.L. ed. : 3-42.W.B. Saunders company, Philadelphia,1996.

De Mattei M et al.: Effects of electromagnetic fields on proteoglycan metabolism of bovine articular cartilage explants. Connect Tissue Res. 2003; 44: 154-9.

De Mattei M et al.: Effects of pulsed electromagnetic fields on human articular chondrocyte proliferation. Connect Tissue Res. 2001; 42(4): 269–79.

Disthabanchong S, Jongjirasiri S, Adirekkit S, Sumethkul V, Ingsathit A, Domrongkitchaiporn S, et al. Low hip bone mineral density predicts mortality in maintenance hemodialysis patients: a five-year follow-up study. Blood Purif 2014; 37(1): 33-8.

Durney C.H. Interactions between electromagnetic fields and biological system. Ann NY Acad Sci, 1992;649:19-34.

Đurović A. Efekti pulzirajućeg niskofrekventnog magnetnog polja u ranoj rehabilitaciji bolesnika sa totalnom bescementnom artroplastikom kuka. Doktorska disertacija, Vojnomedicinska Akademija, Beograd, 1999.

Elliott JP et al.: Time-varying magnetic fields: effects of orientation on chondrocyte proliferation. J Orthop Res. 1988; 6(2): 259-64.

Esteve Simo V, Junqué Jiménez A, Moreno Guzmán F, Carneiro Oliveira J, Fulquet Nicolas M, Pou Potau M, et al. Benefits of a low intensity exercise programme during haemodialysis sessions in elderly patients. Nefrologia 2015; 35 (4): 385-94.

Farrell E et al.: Cell labelling with superparamagnetic iron oxide has no effect on chondrocyte behaviour. Osteoarthritis Cartilage. 2009; 17(7): 958-64.

Fichner M. Primena pulsirajućih magnetnih polja u fizikalnoj medicini.U: I edukacioni seminar sa međunarodnim učešćem - elektrobiološka indukcija osteogeneze: zbornik radova, Novi Sad, 1989,90-103.

Finì M et al.: Pulsed electromagnetic fields reduce knee osteoarthritic lesion progression in the aged Dunkin Hartley guinea pig. *J Orthop Res.* 2005; 23(4): 899-908.

Fletcher H.M., Case of infantillism with polyuria and chronic renal disease, *Proc. Roy. Soc. Med.* 4:95-101, 1911.

Fournier A., Oprisiu R., Said.S., et al., Invasive versus noninvasive diagnosis of renal bone disease, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* Vol.6. No4:333-348, 1997.

Fournier A., Yvernau P.H., Hue P., et al., Adynamic bone disease in patients with uremia, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 3(4):396-410, 1994.

Freemont JA. Basic bone cell biology. *J Exp Path* 1993; 74:411-416.

Giannakopoulos XK, Giotis C, Karkabounas S, Verginadis II, Simos YV, Peschos D, et al. Effects of pulsed electromagnetic fields on benign prostate hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2011; 43 (4): 955-60.

Glowacki J, Lisn JB. Impaired recritment of osteoclast progenitors by osteocalcium-deficient bone implants. In: Butler WT (ed). *The Chemistry and Biology of Mineralized Tissues*. Ebsco Media, Birmingham 1985; 164-169.

Goldstein C, Sprague S, Petrisor BA. Electrical stimulation for fracture healing: current evidence. *J Orthop Trauma* 2010; 24 Suppl 1:S62-5.

Gonçalves FA, Dalosso IF, Borba JM, Bucaneve J, Valerio NM, Okamoto CT, et al. Quality of life in chronic renal patients on hemodialysis or peritoneal dialysis: a comparative study in a referral service of Curitiba - PR. *J Bras Nefrol* 2015; 37(4): 467-74.

Goto T, Fujioka M, Ishida M, Kuribayashi M, Ueshima K, Kubo T. Noninvasive up-regulation of angiopoietin-2 and fibroblast growth factor-2 in bone marrow by pulsed electromagnetic field therapy. *J Orthop Sci* 2010; 15(5): 661-5.

Graham-Brown MPM, Churchward DR, Smith AC, Baines RJ, Burton JO. A 4-month programme of in-centre nocturnal haemodialysis was associated with improvements in patient outcomes. *Clinical Kidney Journal* 2015; 8 (6): 789–95.

Gur A, Colpan L, Nasa K. The role of trace minerals in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis and a new effect of calcitonin. *J Bone Miner Metab* 2002;20:39-43.

Haase R, Piatkowski J, Ziemssen T. Long-term effects of Bio-Electromagnetic-Energy Regulation therapy on fatigue in patients with multiple sclerosis. *Altern Ther Health Med* 2011; 17 (6): 22-8.

Harper WL, Schmidt WK, Kubat NJ, Isenberg RA. An open-label pilot study of pulsed electromagnetic field therapy in the treatment of failed backsurgery syndrome pain. *Int Med Case Rep J* 2014; 8: 13-22.

Haupt HA. Electrical stimulation of osteogenesis. *South Med J*. 1984; 77(1): 56-64.

Hook M, Woods A, Johansson S, Kiellen L, Couchman Jr. Functions of proteoglycans at the cell surface. In: Evered E and Whelan J (eds). *Functions of the Proteoglycans*, Ciba Foundation Symposium 124. John Wiley and Sons, Chichester, 1986; 143-156.

Hsieh CH et al.: Deleterious effects of MRI on chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16(3): 343-51.

Hug K, Rösli M. Therapeutic effects of whole-body devices applying pulsed electromagnetic fields (PEMF): a systematic literature review. *Bioelectromagnetics* 2012; 33: 95-105.

Icaro Cornaglia A et al.: Stimulation of osteoblast growth by an electromagnetic field in a model of bone-like construct. *Eur J Histochem*. 2006; 50(3): 199-204.

Iimori S, Mori Y, Akita W, Kuyama T, Takada S, Asai T, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 345–51.

Irvine R.D. Pulsing electromagnetic field treatment. *JAMA*, 1982;248(8):921.

Jahns M et al.: A programmable ramp waveform generator for PEMF exposure studies on chondrocytes. *Eng Med Biol Soc*. 2006; 1: 3230-3.

Jamal SA, West SL, Miller PD. Fracture risk assessment in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int* 2012; 23:1191–8.

Jassal SV, Karaboyas A, Comment LA, Bieber BA, Morgenstern H, Sen A et al. Functional Dependence and Mortality in the International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2016; 67(2):283-92.

Jing D, Cai J, Wu Y, Shen G, Li F, Xu Q, et al. Pulsed electromagnetic fields partially preserve bone mass, microarchitecture, and strength by promoting bone formation in hindlimb-suspended rats. *J Bone Miner Res* 2014; 29(10): 2250-61.

Jing D, Li F, Jiang M, Cai J, Wu Y, Xie K, et al. Pulsed electromagnetic fields improve bone microstructure and strength in ovariectomized rats through a Wnt/Lrp5/ $\beta$ -catenin signaling-associated mechanism. *PLoS One* 2013; 8(11): e79377.

Kesemenli CC et al.: The effects of electromagnetic field on distraction osteogenesis. *Yonsei Med J*. 2003; 44(3): 385-91.

King R.W. Nerves in a human body exposed to low-frequency electromagnetic field with the human body. *Eng Med Biol Mag*, 1998; 17(6):67-73.

Kohno K, Inaba M, Okuno S, Maeno Y, Maekawa K, Yamakawa T, et al. Association of reduction in bone mineral density with mortality in male hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int* 2009; 84(3): 180-5.

Kousolula G, Lagou L, Lena M, Alikari V, Theofilou P, Polikandrioti M. Quality of life in hemodialysis patients. *Mater Sociomed* 2015; 27 (5): 305-9.

Lappin MS, Lawrie FW, Richards TL, Kramer ED. Effects of a pulsed electromagnetic therapy on multiple sclerosis fatigue and quality of life: a double-blind, placebo controlled trial. *Altern Ther Health Med* 2003; 9 (4): 38-48.

Lažetić B. Fiziološke osnove delovanja terapijskih elektromagnetnih polja. U I edukacioni seminar sa međunarodnim učešćem - elektrobiološka indukcija osteogeneze: zbornik radova, Novi Sad, 1989, 17-26.

Le Vay D. Pulsed magnetic field therapy for tibial non-union. *Lancet* 1984; 2(8395):171-2.

Lemaire V, Tobin FL, Greller LD, Cho CR, Suva LJ. Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. *Journal of Theoretical Biology* 2004; 229:293-309.

Liu S.H., Chu H.I., Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dihydrotachysterol (AT 10) and iron, *Medicine* 22: 103-161, 1943.

Llach F., Coburn J.W., Renal osteodystrophy and maintenance hemodialysis. In: Replacement of renal function by dialysis. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/Lancaster,p: 911-952, 1989.

Lucas R.C., On a form of late rickets associate with albumin-uria,rickets of adolescence, Lancet 1:993 -994,1883.

Luo F, Hou T, Zhang Z, Xie Z, Wu X, Xu J. Effects of pulsed electromagnetic field frequencies on the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. Orthopedics 2012; 35(4): 526-31.

Ma YL, Cain RL. Catobolic effects of continuous human PTH in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene - associated bone formation. Endocrinology 2001;149(9):4047 -54.

Maestu C, Blanco M, Nevado A, Romero J, Rodriguez-Rubio P, Galindo J, et al. Reduction of pain thresholds in fibromyalgia after very low-intensity magnetic stimulation: A double-blinded, randomized placebo-controlled clinical trial. Pain Res Manag 2013; 18(6): 101–6.

Martiny C, e Silva AC, Neto JP, Nardi AE. Psychiatric disorders in patients with end-stage renal disease.J Ren Care 2012; 38 (3): 131-7.

Massari L et al.: Effects of electrical physical stimuli on articular cartilage. J Bone Joint Surg Am. 2007; 89(Suppl 3): 152-61.

Matsubara K, Suliman ME, Qureshi AR, Axelsson J, Martola L, Heimbürger O, et al. Bone mineral density in end-stage renal disease patients: association with wasting, cardiovascular disease and mortality. Blood Purif 2008; 26(3): 284-90.

McLeod KJ et al.: The effect of low - frequency electrical fields on osteogenesis . J Bone Joint Surg Am. 1992; 74 (6): 920-9.

McPeak L.A. Physiatrie history and examination. In: Physical medicine & rehabilitation. Randall B.L. ed : 3 -42.W.B. Saunders company, Philadelphia,1996.

Melnikova M.M. Use of weak acoustic-frequency magnetic field in the complex treatment of diseases of the internal genital organs of women. Akush Ginekolog, 1983; 9:55-7.

Midura RJ, Su X, Morcuende JA, Tammi M, Tammi R. Parathyroid hormone rapidly stimulates hyaluronan synthesis by periosteal osteoblasts in the tibia diaphysis of the growing rat. *J. Biol Chem* 2003; 278(51):51462-8.

Mihajhović. V. Osnovi fizikalne medicine. NIO Univerzitetska Riječ, Titograd,1983.

Mundy JR . Cellular and molecular regulation of bone turnover. *Bone* 1999;24(5):35S-8S.

Negm A, Lorbergs A, Macintyre NJ. Efficacy of low frequency pulsed subsensory threshold electrical stimulation vs placebo on pain and physical function in people with knee osteoarthritis: systematic review with meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21(9):1281-9.

Neu CP et al.: Heterogeneous three-dimensional strain fields during unconfined cyclic compression in bovine articular cartilage explants. *J Orthop Res.* 2005; 23(6): 1390-8.

Nicolin V et al.: In vitro exposure of human chondrocytes to pulsed electromagnetic fields. *Eur J Histochem.* 2007; 51(3): 203-12.

Nishida S, Tsubaki M, Hoshino M, Namimatsu A, Uji H, Yoshioka S, Tanimori Y, Yanae M, Iwaki M, Irimajiri K. Nitrogen-containing bisphosphonate, YM529/ONO5920 8 (a novel minodronic acid), inhibits RANKL expression in a cultured bone marrow stromal cell line ST2. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005; 328:91-7.

Panaput T, Thinkhamrop B, Domrongkitchaiporn S, Sirivongs D, Praderm L, Anukulanantachai J. Dialysis Dose and Risk Factors for Death Among ESRD Patients Treated with Twice-Weekly Hemodialysis: A Prospective Cohort Study. *Blood Purif* 2014; 38:253–62.

Park SH, Jia T, Qureshi AR, Bárány P, Heimbürger O, Larsson TE, et al. Determinants and survival implications of low bone mineral density in end-stage renal disease patients. *J Nephrol* 2013; 26(3): 485-94.

Parsons L.G., The bone changes occurring in renal coeliac infantillism an their relation to rickets. I Renal rickets, *Arch. Dis. Child.* 2:1 - 10, 1927.

Pezzetti F et al.: Effects of pulsed electromagnetic fields on human chondrocytes: an in vitro study. *Calcif Tissue Int.* 1999; 65: 396-401.

Phelps K.R., Vigorita V.J., Bansal M., Einhorn T.A., Histochemical demonstration of iron but not aluminium in a case of dialysis-associated osteomalacia, *Am. J. Med.* 84:775-780,1988.

Pieber K, Herceg M, Paternostro-Sluga T. Electrotherapy for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Rehabil Med* 2010; 42 (4): 289-95.

Pierides A.M., Edwards W.G. Jr., Cullum U.X. Jr., Mc Call J.T., Ellis H.A. Hemodialysis encephalopathy with osteomalacia, fractures and muscle weakness, *Kidney Int.* 18:115, 1980.

Pierides A.M., Ellis H.A., Ward M., et al., Barbiturate and anticonvulsant treatment relation to osteomalacia with hemodialysis and renal transplantation, *Br. Med. J.* 1:190-193, 1976.

Price PA, Parthemore JG, Deftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. *J Clin Invest* 1980;66:870-883.

Rajabi AH, Jaffe M, Arinzeh TL. Piezoelectric materials for tissue regeneration: A review. *Acta Biomater* 2015; 24: 12-23.

Revell PA. Histomorphometry of bone. *J Clin Pathol* 1983;36:1323-1331.

Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, Díaz-López JB, Díaz-Corte C, Cannata-Andía JB and the Asturias Study Group. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 239–246.

Rubin CT et al.: Prevention of osteoporosis by pulsed electromagnetic fields. *J Bone Joint Surg Am.* 1989; 71 (3): 411-7

Saad MM, El Douaihy Y, Boumitri C, Rondla C, Moussaly E, Daoud M, et al. Predictors of quality of life in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2015; 8: 119-23.

Salam SN, Eastell R, Khwaja A. Fragility fractures and osteoporosis in CKD: pathophysiology and diagnostic methods. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(6): 1049-59.

Satter Syed A et al.: Pulsed electromagnetic fields for the treatment of bone fractures. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 1999; 25(1): 6-10.

Schmidt-Rohlfing B et al.: Effects of pulsed and sinusoid electromagnetic fields on human chondrocytes cultivated in a collagen matrix. *Rheumatol Int.* 2008; 28(10): 971-7.

Schnoke M, Midura RJ. Pulsed electromagnetic fields rapidly modulate intracellular signaling events in osteoblastic cells: comparison to parathyroid hormone and insulin. *J Orthop Res* 2007; 25(7): 933-40.

Schulz RM et al.: Development and validation of a novel bioreactor system for load- and perfusion-controlled tissue engineering of chondrocyte-constructs. *Biotechnol Bioeng.* 2008; 101(4): 714-28.

Shen WW, Zhao JH. Pulsed electromagnetic fields stimulation affects BMD and local factor production of rats with disuse osteoporosis. *Bioelectromagnetics* 2010; 31(2):113-9.

Sherrard D.J., Hercz G., Maloney N.A., et al., The spectrum of bone disease in end stage renal failure - an evolving disorder, *Kidney Int.*43:436-442, 1993.

Shupak NM. Therapeutic uses of pulsed magnetic-field exposure: a review. *Radio Science Bulletin* 2003; 307: 9-32.

Smith E.S., Glodman L., Renal rickets with metastatic calcification and parathyroid dysfunction, *Am.J.Dis.Child.*48:597,1934.

Stack AG, Molony DA, Rives T, Tyson J, Murthy BV. Association of physical activity with mortality in the US dialysis population. *Am J Kidney Dis*; 45: 690–701.

Stanbury S.W., Lumb G.A., Mawer E.B., Osteodystrophy developing spontaneously in the course of renal failure, *Arch. Int. Med.* 124:274-280, 1969.

Stevens PE, Levin A and Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158 (11): 825-30.

Stolfa S et al.: Effects of static magnetic field and pulsed electromagnetic field on viability of human chondrocytes in vitro. *Physiol Res.* 2007; 56(Suppl 1): 45-9.

Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespi MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr. Rev* 1999; 20:345-57.

- Sunk IG et al.: Impairment of chondrocyte biosynthetic activity by exposure to 3-tesla high-field magnetic resonance imaging is temporary. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(4): 106.
- Sutbeyaz ST, Sezer N, Koseoglu F, Kibar S. Low-frequency pulsed electromagnetic field therapy in fibromyalgia: a randomized, double-blind, sham-controlled clinical study. *Clin J Pain*; 25 (8): 722-8.
- Tabrah F, Hoffmeier M, Gilbert F Jr, Batkin S, Bassett CA. Bone density changes in osteoporosis-prone women exposed to pulsed electromagnetic fields (PEMFs). *J Bone Miner Res* 1990; 5(5): 437-42.
- Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289(5484):1504-50.
- Termin JD, Eanes ED, Conn KM. Phosphoprotein modulation of apatite crystallization. *Calcif Tiss Int* 1980; 31:247 - 251.
- Thomas AW, Graham K, Prato FS, McKay J, Forster PM, Moulin DE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial using a low-frequency magnetic field in the treatment of musculoskeletal chronic pain. *Pain Res Manag* 2007; 12 (4): 249-58.
- Ulrich-Vinther M et al.: Articular cartilage biology. *J Am Acad Orthop Surg.* 2003; 11(6): 421-30.
- Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(11): 2325-31.
- Varani K et al.: Characterization of adenosine receptors in bovine chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes exposed to low frequency low energy pulsed electromagnetic fields. *Osteoarthritis Cartil.* 2008; 16(3): 292-304.
- Varani K et al.: Effect of low frequency electromagnetic fields on A<sub>2A</sub> adenosine receptors in human neutrophils. *Br J Pharmacol.* 2002; 136: 57-66.
- Vesović Potić Vladislava *Fizikalna medicina i rehabilitacija u ovom veku. U: Deseti fizijatrijski dani Jugoslavije: zbornik rezimea, 2000, Banja Koviljača, 3-6.*
- Vincenzi F, Targa M, Corciulo C, Gessi S, Merighi S, Setti S, et al. Pulsed electromagnetic fields increased the anti-inflammatory effect of A<sub>2A</sub> and A<sub>3</sub>

adenosine receptors in human T/C-28a2 chondrocytes and hFOB 1.19 osteoblasts. *PLoS One* 2013; 8(5): e65561.

von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999; 106 (3): 273-8.

Wagner J, Jhaveri KD, Rosen L, Sunday S, Mathew AT, Fishbane S. Increased bone fractures among elderly United States hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (1): 146-51.

Wang Q, Wu W, Han X, Zheng A, Lei S, Wu J, et al. Osteogenic differentiation of amniotic epithelial cells: synergism of pulsed electromagnetic field and biochemical stimuli. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15:271.

Ward M., Ellis H., Feest T., et al., Osteomalacic dialysis osteodystrophy : Evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminium, *Lancet* 1: 841-845, 1978.

Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 physical and mental health summary scales: a user manual. Boston MA: The health institute, New England Medical Center, 1995.

Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 79- 85.

Wei Y et al.: Effects of extremely low-frequency-pulsed electromagnetic field on different- derived osteoblast-like cells. *Electromagn Biol Med.* 2008; 27(3): 298-311.

Weiner S, Traub W. Organization of hydroxyapatite crystals within collagen fibrils. *FEBS Letters* 1986;206:262-266.

Weintraub MI, Herrmann DN, Smith AG, Backonja MM, Cole SP. Pulsed electromagnetic fields to reduce diabetic neuropathic pain and stimulate neuronal repair: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*; 90 (7): 1102-9.

Werhahn C.: Biophysical foundations in the application of electromagnetic fields in the modification of osteogenesis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1991; 129(1): 118-25.

West SL, Lok CE, Jamal SA. Fracture Risk Assessment in Chronic Kidney Disease, Prospective Testing Under Real World Environments (FRACTURE): a prospective study. *BMC Nephrology* 2010, 11:17-22.

Wróbel MP, Szyborska-Kajane A, Wystrychowski G, Biniszkiewicz T, Sieroń-Stołtny K, Sieroń A, et al. Impact of low frequency pulsed magnetic fields on pain

intensity, quality of life and sleep disturbances in patients with painful diabetic polyneuropathy. *Diabetes Metab* 2008; 34 (4 Pt 1): 349-54.

Zhang M, Kim JC, Li Y, Shapiro BB, Porszasz J, Bross R, et al. Relation Between Anxiety, Depression and Physical Activity and Performance in Maintenance Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr* 2014; 24(4): 252–60.