УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ СА СЕДИШТЕМ У
КОСОВСКОЈ МИТРОВИЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Гордана Н. Џелетовић

Однос маркера коштаног метаболизма и микроархитектуре кости код гојазних пацијената са и без дијабетеса

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Приштина, Косовска Митровица, 2024 година.

UNIVERSITY OF PRISTINA TEMPORARY SETTLED IN
KOSOVSKA MITROVICA
FACULTY OF MEDICINE

Gordana N. Dželetović

The relationship between markers of bone metabolism and bone microarchitecture in obese patients with and without diabetes

DOCTORAL DISSERTATION

Prishtina, Kosovska Mitrovica, 2024.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор:	**Проф. др Татјана Новаковић**, редовни професор, Медицински факултет Универзитета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици.
Наслов:	**Однос маркера коштаног метаболизма и микроархитектуре кости код гојазних пацијената са и без дијабетеса.**

Резиме:

Гојазност и дијабетес као поремећаји метаболизма су повезани са матаболичким поремећајем кости, сниженом минералном густином кости и нарушеном микроархитектуром кости (TBS). Последњих деценија гојазност је распрострањена широм света и представља велики здравствени проблем. Клиничке студије су показале да је абдоминална гојазност повезана са смањеном густином кости, док су друге студије показале да је гојазност позитивно повезана са налазом минералне коштане густине (BMD) , и негативно повезана са остеопорозом, јер гојазност најчешће прати повишена, или очувана минерална коштана густина (BMD), уз често нарушену микроахитектуру кости (TBS), што може довести до учестаних прелома и поред нормалног BMD-а.

Низак степен инфламације у гојазности неповољно утиче на микроархитектуру кости (TBS), обзиром на појачану адипогенезу коштане сржи, што доводи до смањења кошатне густине (BMD). Висцерална гојазност је повезана са проинфламаторним цитокинима, TNF-α, и IL-6.

Ниске концентрације адипонектина су уобичајене код гојазности, дијабетеса и инсулинске резистенције, и у обрнутој су корелацији са нивоом маркера инфламације, CRP, TNF-α и IL-6. Дијабетес као хронична метаболичка болест дисрегулације угљених хидрата, беланчевина и масти, има значајан утицај на густину кости.

Лоша метаболичка контрола доводи до нагомилавања продуката неензимске гликозилације протеина у колагену (AGEs), микроархитектура кости се нарушава, смањује се снага и интензивира фрагилност коштаног ткива. Лоша гликорегулција доводи до хиперкалциурије са гликозуријом, узрокујући хипокалцемију и настанак остеопорозе.

Резиме:

Ремоделовање је динамски процес на молекулском нивоу који је зависан од функције остеобласта, остеоцита и остеколаста, преко остеопротерегина, RANK и RANKL лиганда, уз дејство локалних фактора раста, цитокина и простагландина (IL-1, IL-6 ,TNF-α, активатора рецептора за нукеларни фактор капа Б лиганд, инсулину сличног фактора раста IGF-1).

Коштани систем је један од најважнијих ендокриних органа, чини 15% укупне масе тела, садржи велику активну површину ткива и у физиолошким условима маса ткива је стална услед редовног процеса ремоделовања, а под утицајем је ендокриног и неуролошког система.

Научна област: медицинске науке-медицина

Научна дисциплина: интерна медицина, ендокринологија

Кључне речи: гојазност, дијабетес, минерална густина кости, микроархитектура кости, остеопороза,остеокалцин, β-CrossLaps , витамин Д, TNF-α.

UDK:

CERIF класификација:

Тип лиценце креативне заједнице:

The data about the doctoral dissertation

Mentor: **Prof. dr Tatjana Novaković**, full professor, Faculty of Medicine, University of Prishtina with headquarters in Kosovska Mitrovica

Title: **The relationship between markers of bone metabolism and bone microarchitecture in obese patients with and without diabetes.**

Abstract:

Obesity and diabetes as metabolic disorders are associated with bone metabolic disorders, reduced bone mineral density, and disturbed bone microarchitecture (TBS). Over the past decades, obesity has become widespread worldwide and represents a significant health problem. Clinical studies have shown that abdominal obesity is associated with decreased bone density, while other studies have shown that obesity is positively associated with bone mineral density (BMD) findings and negatively associated with osteoporosis, as obesity often accompanies increased or preserved bone mineral density (BMD), along with frequently disturbed bone microarchitecture (TBS), which can lead to frequent fractures despite normal BMD.

A low degree of inflammation in obesity adversely affects bone microarchitecture (TBS) due to increased adipogenesis in the bone marrow, leading to decreased bone density (BMD). Visceral obesity is associated with proinflammatory cytokines, TNF-α, and IL-6. Low concentrations of adiponectin are common in obesity, diabetes, and insulin resistance, and are inversely correlated with the level of inflammatory markers, CRP, TNF-α, and IL-6. Diabetes, as a chronic metabolic disease of carbohydrate, protein, and fat dysregulation, has a significant impact on bone density.

Poor metabolic control leads to the accumulation of non-enzymatic glycation end products in collagen (AGEs), disrupting bone microarchitecture, reducing strength, and intensifying bone tissue fragility. Poor glycemic control leads to hypercalciuria with glucosuria, causing hypocalcemia and the onset of osteoporosis.

Abstract:

Remodeling is a dynamic process at the molecular level that depends on the function of osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts, through osteoprotegerin, RANK, and RANKL ligands, along with the action of local growth factors, cytokines, and prostaglandins (IL-1, IL-6, TNF-α, receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, insulin-like growth factor IGF-1).

The skeletal system is one of the most important endocrine organs, constituting 15% of the total body mass, containing a large active tissue surface, and under physiological conditions, the tissue mass remains constant due to the regular remodeling process, and is influenced by the endocrine and neurological systems.

Scientific Field: Medical sciences - medicine

Scientific Discipline: Internal medicine, endocrinology

Key Words: Obesity, diabetes, bone mineral density, bone microarchitecture, osteoporosis, osteocalcin, β-CrossLaps, vitamin D, TNF-α.

UDC:

CERIF Classification:

Creative Commons License Type:

Чланови комисије за одбрану докторске дисертације

1. **Проф. др Татјана Новаковић**
2. **Проф. др Александар Јовановић**
3. **Доц. др Марко Стојановић**
4. **Проф.др Златица Мироковић**

Датум одбране_____

ЗАХВАЛНИЦА

Желим да се захвалим,

Ментору Проф др Татјани Новаковић, на указаном поверењу, корисним саветима, пријатељском ставу, слободи и подршци коју ми је пружила током свих година заједничког рада , а да ову дисертацију приведем крају.

Проф. др Алкесандру Јовановићу на несебичној помоћи, срдачности, конструктивним, стручним и драгоценим сугестијама које су ми биле од велике помоћи за израду ове докторске дисертације.

Доц. Др Марку Стојановићу на племенитој и стручној помоћи, и иновативном приступу који је допринео квалитету ове тезе.

Милени Косјерини и Маји Подолски на драгоценој и несебичној помоћи приликом обраде статистичких података.

Колегама докторима, медицинским сестрама и лаборантима Поликлинике СТ медицина, Војне болнице Нови Сад, лабораторијама Aqualab у Новом саду и Београду.

Својој породици на несебичном разумевању, стрпљењу, подршци, вери и љубави, свакако неизмерну захвалност Саши,Ањи и Филипу, да све што започеним и завршим, захвалност својим родитељима, брату, сестри и њиховим породицама.

У Косовској Митровици, 2024 године. ***Гордана Целетовић***

ЛИСТА КОРИШЋЕНИХ СКРАЋЕНИЦА

ATP - аденозина три фосфат

AGEs - продукт неензимске гликације протеина (advanced glycation end products)

BMD - минерална густина кости,

β-CrossLaps - продукт деградације C терминалног телопептида колагена -b CTX

BMP6 - морфогенетски протеин костију 6 калцијум сензитивни рецептор (на ћелијама паратиреоидних жлезда)

DNK - дезоксирибонуклеинска киселина

TBS - густина трабекуларне кости,

TNF-α - фактор некрозе тумора алфа

IL-6 - интерлеукин 6

ICAM1 – интрацелуларни адхезивни молекул

IGF - инсулину сличан фактор раста

CRP - це реактивни протеин

CRF - клинички фактори ризика

HbA1c - гликозилирани хемоглобин

HDL - липопротеин високе густине

HOL - укупни холестерол

LDL - липопротеини мале густине

LPS – липополисахариди

LCN - липокалин

M-CSF - фактор стимулације колонија моноцита-макрофага

MCS - мезенхимске матичне ћелије

MMP - матриксне металопротеиназе

NF-KB - нукеларни фактор kP

NaPT 2a I 2c - натријум зависни транспортери фосфата проксималних тубула бубрега

NaPT 2b - натријум зависни транспортер фосфата у ентероцитима

VCAM - васкуаларни ћелијски адхезивни молекул

VLDL - липопротеин веома ниске густине

VNT 5A i 16-VNT - генска фамилија

RANK-рецептор активације нуклеарног фактора капа б (NF-кB)

RANKL - лиганд рецептора активације нуклеарног фактора kапа б (NF-кB)

P1NP - укупни проколаген тип 1N терминални пропептид

PDGF- VV- тромбоцитни фактор раста

OPG - остеопротегерин

OPGL - остеопротегерин лиганд

OC - остеокалцин

ODF - фактор остеокластне диференцијације

SZO - светска здравствена организација

SEMAZA - семафорин 3A

SOST- склеростин

SKM - скелетна мускулатура

FRAX – индекс за процену ризика од прелома

ISCD - Међународно друштво за клиничку остеодензитометрију

NOF - Национална фондација за остеопорозу

TGFb - тансформишући фактор раста б

FGF - фибробластни фактора раста

BSP - коштани сијалопротеин

OSN – остеонектин

SPINK 1-инхибитор серин протеазе Казал типа 1(ибитор трипсина панкреаса)

NFATc1-нуклеарни фактор активираних Т ћелија

EFNB 2- ефрин Б2-сигнални молекул на мембранама за ћелије које су у директном физичком контакту

S1P-сфингозин 1 фосфат-сигнални молекул који учествује у ћелијским процесима

SEMA 4D- протеин из породице семафорина кодиран геном SEMA 4D

CT-1-кардиотрофин-цитокин-интерлеукин остеокласта и кардијални хипертрофични фактор

К-катепсини- протеазни ензими –катепсин К и катепсин С у ресорпцији кости

VEGF-васкуларни ендотелни фактор раста

ECM - екстрацелуларни матрикс

ENPP1- ендонуклеотид пирофосфат / фосфодиестераза - 1

P - неорганski фосфор

PP - неорганski пирофосфат

MV - матриксне везикуле

TNAP - ткивно неутрална алкална фосфатаза

ANK - ген за анкилозу - транспортује интрацелуларни PP

PHOSPHO1 h - ген за хидролизацију фосфомоноестара

PEA - фосфоетаноламин

PChol - фосфохолин

GPRC6A- Г протеин рецептор фамилије Ц групе 6А (сензор л- аминокиселина, остеокалцина и стероида-рецептор за тестис,мишићно ткиво,панкреас,простату)

CaSR-калцијум сензитивни рецептор

PA-алкална фосфатаза

PAB-алкална фосфатаза специфична за кост

ЛИСТА СЛИКА

Слика 1. Имуномедијатори адипозног ткива

Слика 2. Проинфламаторни цитокини у висцеларној гојазности

Слика 3. Механизми настанка инсулинске резистенције

Слика 4. Механизам дејства остеокалцина

Слика 5. Механизам дејства липокалина

Слика 6. Механизам дејства FGF23

Слика 7. RANK и остеокласт

Слика 8. Механизам дејства VEGFA

Слика 9. Екстрацелуларни матрикс

Слика 10. Инхибитори коштаног матрикса

ЛИСТА ГРАФИКОНА

Графикон 1. Средње вредности остеокалцина у испитиваним групама

Графикон 2. Средње вредности β-CrossLaps у исптиваним групама

Графикон 3. Укупне вредности ALP у испитиваним групама

Графикон 4. Укупна вредност калцијума у испитиваним групама

Графикон 5. Укупна вредност фосфора у испитиваним групама

Графикон 6. Вредности TNF-α у исптиваним групама

Графикон 7. Вредности TSH у испитиваним групама

Графикон 8. Вредности FT4 у испитиваним групама

Графикон 9. Вредности Anti -TPO у испитиваним групама

Графикон 10. Вредности Anti -TG у испитиваним групама

Графикон 11 . Вредности PTH у испитиваним групама

Графикон 12. Вредности витамина 25(OH)D у испитиваним групама

Графикон 13. Вредности TBS налаза у испитиваним групама

Графикон 14. Вредности T- scor L1-L4 налаза у испитиваним групама

Графикон 15. Вредности T**-** scor Neck налаза у испитиваним групама

Графикон 16.. Вредности T - scor Total налаза у исптиваним групама

ЛИСТА ТАБЕЛА

Табела 1. Структура узорка

Табела 2. Нормалност лабораторијских маркера: Shapiro Wilk

Табела 3. Нормалност скорова: Shapiro Wilk

Табела 4. Вредности TBS налаза

Табела 5. Поређење лабораторијских маркера у односу на испитиване групе

Табела 6. Параметри метаболизма кости

Табела 7. Параметри ниског степена инфламације

Табела 8. Параметри штитасте жлезде

Табела 9. Параметри параштитасте жлезде

Табела 10. Параметри микроархитектуре кости – TBS

Табела 11. Параметри микроархитектуре кости – TBS

Табела 12. Приказ нарушене микроархитектуре кости и/или остеопорозе вс биомаркери коштаног метаболизма: средње вредности.

Табела 13. Приказ нарушене микроархитектуре кости и/или остеопорозе вс биомаркери коштаног метаболизма: тест значајности.

Табела 14. Приказ нарушене микроархитектуре кости и/или остеопорозе вс биомаркери инфламације - средње вредности.

Табела 15. Приказ нарушене микроархитектуре кости и/или остеопорозе вс биомаркери инфламације - тест значајности.

Табела 16. Корелациона анализа

Табела 17. Omnibus тест

Табела 18. Hosmer and Lemeshow тест

Табела 19. Резултати логистичке регресије

САДРЖАЈ

1.УВОД **18**
2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ **20**
2.1. ГОЈАЗНОСТ 20
2.1.1. Маркери инфламације - цитокини 23
2.1.2 TNF-α 26
2.2 ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИПА 2 27
2.2.1 Продукти неензимске гликозилације 29
2.2.2 Активност мононуклеарних ћелија 30
2.2.3 Инсулинска резистенција 31
2.3. КОСТ КАО МЕТАБОЛИЧКИ И ЕНДОКРИНИ ОРГАН 33
2.3.1 Остеобласти и њихови биопротеински молекули 34
2.3.2 Остеоцити и синтеза биопротеинског молекула 42
2.3.3. Остеокласти и њихови биопротеински молекули 43
2.3.4 Коштани матрикс 48
2.3.5 Минерализација коштаног матрикса 50
2.4. ФАКТОРИ ХОМЕОСТАЗЕ КОШТАНОГ МЕТАБОЛИЗМА СА СИСТЕМСКИМ ДЕЈСТВОМ 54
2.4.1. Паратиродни хормон (PTH) и његова улога у кошатном метаболизму 54
2.4.2. Алкална фосфатаза специфична за кост (ПАБ) 57
2.4.3. Калцијум (Са) 58
2.4.4. Фосфор (Р) 59
2.5. ОСТЕОПОРОЗА 60
2.5.1. Остеодензитометрија 63
2.5.2. Скор трабекуларне кости – TBS 66
2.5.3. Вертебрална морфометрија (VFA) 68
3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА **69**
4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДЕ РАДА **70**
4.1. СУБЈЕКТИ ИСТРАЖИВАЊА (УЗОРАК) 71
4.1.1. Структура узорка 72
4.1.2. Дистрибуција варијабли 73
4.1.3. Трансформација података 75
4.2. ДИЈАГНОСТИЧКЕ МЕТОДЕ 76
4.2.1. Лабораторијске анализе 76

4.2.2. Снимање коштане густине двоапсорпцином остеодензитометријом (DXA) и одређивање TBS скора 77
4.3. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА 78
5. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА 79
5.1. ОПШТЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТИВАНЕ ПОПУЛАЦИЈЕ 79
5.1.1. Поређење лабораторијских маркера у односу на испитиване групе 80
5.1.2. Параметри метаболизма кости: остеокалцин, β-CrossLaps , ALP, укупни калцијум, укупни фосфор 84
5.1.3. Параметри ниског степена инфламације: TNF-α 90
5.1.4. Параметри функције штитасте жлезде: TSH, FT4, anti-TPO, anti-TG 92
5.1.5. Параметри функције параштитастих жлезди: PTH, витамин Д 97
5.1.6. Параметри микроархитектуре кости и/или остеопорозе 100
5.2. ОПШТИ ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА 105
5.3. СПЕЦИФИЧНИ ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА 109
6. ДИСКУСИЈА 120
7. ЗАКЉУЧАК 140
7.1. ЗАКЉУЧЦИ НА ОСНОВУ ДОБИЈЕНИХ РЕЗУЛТАТА 140
7.2. ЗАКЉУЧЦИ НА ОСНОВУ СПЕЦИФИЧНИХ ЦИЉЕВА 141
8. ЛИТЕРАТУРА 142
9. БИОГРАФИЈА 171

1.УВОД

Веза између метаболизма кости и гојазности је још увек недовољно разјашњена, и доста специфична за локализацију скелетног прелома обзиром да су резултати студија контраверзни. Неколико студија је показало повишену минералну коштану густину (BMD) код пацијената са гојазношћу, али измењену микроархитектуру кости, као главну детерминанту порозности и фрактура. Повећан утицај телесне тежине на кост првенствено се приписује масној маси тела, деловању биомаркера ниског степена инфламације на микроархитектуру кости. Повезаност метаболизма кости, гојазности и коморбидитета гојазности је доста сложена, и није у потпуности јасно дефинисана. Иако гојазност, по многим клиничким и епидемиолошким студијама има повољан утицај на минералну густину кости (BMD), нејасно је какав ефекат има на микроархитектуру кости (TBS). Низак степен инфламације у гојазности вероватно неповољно утиче на микроархитектуру кости, обзиром на појачану адипогенезу коштане сржи, што доводи до смањења густине кости. Висцерална гојазност је повезана са проинфламаторним цитокинима, TNF-α и IL-6 . Ниске концентрације адипонектина су уобичајене код гојазности, дијабетеса и инсулинске резистенције, и у обрнутој су корелацији са CRP, TNF-α и IL-6 .

Дијабетес утиче на метаболизам шећера, масти и беланчевина чиме истовремено изазива дисрегулацију калцијума, фосфора, магнезијума, и уз присуство компликација, неуропатије, микро- и макроангиопатије, и метаболичке болести костију, доводи до нарушавања минералне густине кости.

Скелет као један највећи органски систем еволутивно најмлађи, заузима 15% укупне телесне масе човека, са основном потпорном улогом коштаног система, са константним ремоделовањем што га чини динамичним органом, резервоаром електролита, и врло значајним ендокриним ограном, у осовинама кост- панкреас, кост-масно ткиво, кост- тестис, кост –мозак и кост –бубрег.

Кост као ендокрини орган располаже високим нивоом системске регулације и ауторегулације, синхронизован са енергетским метаболизмом, контролише метаболизам калцијума и фосфора, преко фибробластног фактора раста (FGF23) и

склеростина (SCL), метаболизам глукозе и инсулина преко остеокалцина (OC), утицај на масно ткиво преко остеокалцина (OC) и липокалина (LCN2), утицај на тестисе преко остеокалцина (OC), утицај на мишиће преко остеокалцина (OC) и склеростина (SCL), и утицај на CNS преко остеокалцина (OC), одговорног за стимулацију ексцитаторних неуротрансмитера и когнитивних способности. Коштани систем ремоделовањем, као динамским процесом, одржава своју функцију на молекуларном нивоу преко остеобласта, остеоцита и остеокласта, и њихових протеинских молекула паракриним и ендокриним деловањем.

Процес ремоделовања се одвија кроз фазу ресорпције (траје 20 дана), и процес формирања кости (траје између 60 и 160 дана), уз дејство локалних фактора раста, цитокина и интерлеукина (IL-1, IL- 6, TNF-α , активатора рецептора за нуклеарни фактор kB лиганд, инсулину сличног фактора раста IGF-1). Трабекуларна кост је у 66-99% заступљена у вертебралним пршљеновима, док је у врату бутне кости присутно 25% у односу на кортикалну кост.

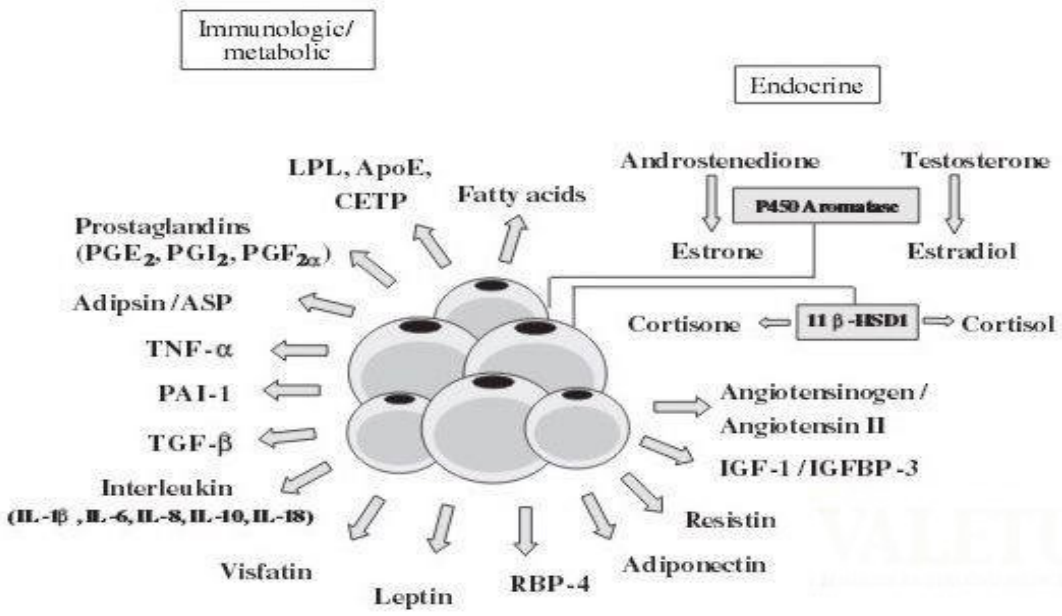
Коштано ткиво чине интрацелуларни матрикс и коштане ћелије. Интрацелуларни матрикс у највећој мери чини неорганска компонента (80%), у знатно мањој мери органска компонента (20%). Неорганski део костију је посебан тип калцијум фосфата (хидроксиапатит), док су друге органске компоненте колаген типа 1(око 90%) и остеокалцин (око 10%) То је испреплетаност влакана колагена тип 1 и кристала хидроксиапатита (јони калцијума и фосфата правилно распоређени) који у ствари представљају микроархитектуру кости, и остварују основну улогу тог ткива, пружање потпоре на дејство сила, формирање ћелија и депо минерала, одржавање хомеостазе калцијума и фосфата. Метаболички ефекти коштаног ткива се заснивају на интерћелијској комуникацији, биопротеинским молекулима који се продукују, или експримирају на површини ћелија, директно, или индиректно везујући се са компатибилним рецепторима, чиме остварују своју функцију.

2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

2.1. ГОЈАЗНОСТ

Гојазност као хронични метаболички поремећај најчешће је удружен са ДМ тип 2, инсулинском резистенцијом, интолеранцијом глукозе, хипертензијом, а све их карактерише патофизиолошки механизам ниског степена инфламације и ендотелне дисфункције. Инфламација у гојазности је условљена, у првом реду продуктима висцералног, а у мањој мери продуктима субкутаног масног ткива. Висцерално (смеђе) масно ткиво, названо још и мултилокуларно, са интраперитонеалном и ретроперитонеланом локализацијом, изузетно метаболички активно, као највећи ендокрини орган, има утицај на развој ендотелене дисфункције и атеросклерозе (1). Субкутано (бело) масно ткиво, са централном и периферном локализацијом, названо још и унилокуларно, заступљено је у већој мери, са слабијом метаболичком активношћу, заузима 80% укупног масног ткива, а око 20 % чини висцерално масно ткиво, са оменталним и мезентеричним делом (2). Масно ткиво ослобађа и ствара различите проинфламаторне и антиимфламаторне факторе. Адипоцити и макрофаги луче адипокине (биоактивне пептиде), адипонектин, лептин, резистин, висфатин, адипсин, ангиотенсиноген, естроген и кортизол, настале конверзијом из андрогена и кортизона, дејством ензима ароматазе и 11β - хидроксилазе, из матрикса адипозног ткива лучи се цитокини, IL-1, IL-6, PAI , TNF-α и простагландини (3). Адипокини утичу на апетит, хомеостазу глукозе, осетљивост на инсулин, крвни притисак, метаболизам липида, енергетски баланс и имунитет. Масне ћелије својим секреторним ефектом утичу на инсулинску сензитивност, атеросклерозу и инфламацију кроз секрецију антиинфламаторних молекула као што су адипонектин, антагонисти IL-6, IL-10, или секрецију инфламаторних молекула IL-6 , TNF-α , PAI-1, IL-8. Повезаност ектопичног депоновања масти (епикард, јетра, оментум и скелетни мишићи), инсулинске резистенције, и кардиоваскуларних обољења генерише кардиометаболички ризик, масно ткиво ослобађа биоактивне факторе из адипоцита, макрофага, маст ћелија, лимфоцита, ендотелних ћелија, глатких мишићних ћелија и ендотелних прогениторских ћелија. Експресија адипокина удружена са гојазношћу доводи до индукције системске инфламације ниског степена и липидемије, које заједно могу да доведу до убрзане атеросклерозе. Као резултат настају кардиоваскуларна обољења која у знатној мери нарушавају квалитет живота, а самим тим доводе до значајног морбидитета и

морталитета. У ектопичном масном ткиву се налазе резистентне масне ћелије које имају ендокрину, паракрину и аутокрину секрецију.



Слика 1. Имуномедијатори адипозног ткива

И гојазност, као и атеросклерозу карактерише низак степен инфламације. Проинфламаторни маркери, CRP и IL-6 су повећани код гојазних особа у односу на негојазне, али не у степену који се виђа у правој инфламацији. У гојазности је изражена интеракција ћелија масног ткива и лимфоцита, посебно у лимфним чворовима који су окружени перикапсуларним масним ткивом. Ту постоји реверзибилна интеракција лимфоцита и адипоцита (4).

Након што је лептин изолован као адипокин 1994 г., разјашњени су многи детаљи његовог ефекта на имуни и инфламаторни одговор (5-7).
Лептин регулише пролиферацију и активацију Т лимфоцита, утичући на пролиферацију и усмеравање фенотипа ка Th1 одговору. Антиинфламаторна улога адипокина се огледа у инхибицији продукције IL-6, као и индукцији стварања антиинфламаторних цитокина IL-10 и рецепторских антагониста за IL-1 (8-10) као и инхибицију нуклеарног фактора кБ (NF-kB). Адипонектин редукује и индукцију ендотелног адхезионог молекула ICAM-1 и VACM-1, а дејство остварује преко TNF-α или резистина (11-13).

Уз гојазност и дисфункцију масног ткива потоји митохондријална дисфункција узрокована поремећајем мембране митохондија, повећаном концентрацијом слободних радикала и смањеном потрошњом кисеоника, што узрокује смањену производњу митохондријалног АТР-а (14). Студије су показале да прекомерни унос хранљивих материја доводи до високих вредности слободних радикала, хипергликемије, митохондријалне дисфункције у адипоцитима, односно гојазност изазива оксидативни стрес и митохондријалну дисфункцију (15).

2.1.1. Маркери инфламације - цитокини

Маркери инфламације –цитокини (интерлеукини) су продукти мононуклеарних леукоцита (моноцити-макрофаги и Т леукоцити), гликопротеини мале молекулске масе који своје дејство испољавају у имуном систему, одговорни за све фазе имуног одговора, одговорни за регулацију имуне реакције. Цитокине (интерлеукине) излучују поред лимфоцита и моноцита, фибробласти и друге ћелије организма које нису ћелије имуног система. Дејство цитокина углавном је локално, аутокрино и паракрино. (12,13).

Цитокини се према ћелијама које их продукују класификују као:

- монокини (цитокини које продукују мононуклеарни фагоцити),
- лимфокини (цитокини које продукују лимфоцити)
- интерлеукини (са више аминокиселина, продуковани од леукоцита), од IL-1 до IL-29
- миокини (цитокини које продукују мишићне ћелије)
- остеокини (цитокини које продукују коштане ћелије)

Монокини и лимфокини као цитокини своје дејство остварују преко специфичних рецептора који се налазе на ћелијској мембрани, или у самој ћелији , и као гласници, преносе информације, након чега настаје активација гена са функционим променама циљне ћелије (16-18) .

Регулацију активности цитокина остварују природни инхибитори:

- антагонисти цитокинских рецептора,
- растворљиви рецептори,
- и цитокини са антагонистичким дејством (13).

Активност цитокина је условљена:

- интензитетом специфичних рецептора на површини ћелије
- и њиховом концентрацијом,

а стварање цитокина је стимулисано антиген специфичном активацијом Т4 лимфоцита.

У људском организму свака ћелија са једром ствара цитокине, а количина и врста цитокина зависи од саме ћелије, њене диференцијације и активације (19).

Интерлеукини, туморски фактори раста и интерферон припадају групи цитокина, остварују комуникацију као медијатори између леукоцита. Постоји 29 врста интерлеукина и преко 30 различитих цитокина. Одговорни су за раст и диференцијацију ћелија имунолошког система, модификацију биолошког одговора. Неки интерлеукини су хематопоетски фактори раста, неки су фактори раста ћелија, док неки имају антивирусну активност и називају се интерфероном (IFN).

Миокини (IL-6 , IL-7, IL-15 ирисин, IGF-1, миостатин и фибробластни фактор раста (FGF2) испољавају анаболичке/катаболичке ефекте на кост испољавајући своје дејство аутокриним и паракриним ефектима локално, и преко ендокриног система. IL-6 је значајни миокин скелетно мишићног система (SKM) који је изолован у великој мери у мишићима током физичке активности, са доказаним антиинфламаторним ефектом и повећањем пропустљивости глукозе у мишићним ћелијама (20,21).

Миостатин који припада групи цитокина -миокина је члан трансформишућег фактора раста (TGFb), има негативан ефекат на ремоделовање кости, подстиче остеокластогенезу катаболичко ресорптивним механизмима (22). Корелира са смањеном физичком активношћу и негативном регулацијом мишићне масе, повредама и саркопенијом (23).

Дејство **фолистатина**, као инхибитора трансформишућег фактора раста TGFb доводи до побољшања регенерације костију на животињским моделима са дијабетесом (24).

Насупрот миостатину постоји велики број миокина као фактора раста који имају анаболички ефекат на кост, IGF-1, фибробластни фактор раста 2 (FGF2), фибробластни фактор раста 21 (FGF21) .

IGF-1 који се синтетише у јетри, има анаболички ефекат у свим ткивима, са снажним анаболичким ефетом на коштани систем, пролиферативним ефектом и дужином трајања остеобласта (25).

FGF2 има сличну улогу на дејство остеобласта као и IGF1, повећава пролиферацију и убрзава формирање кости (26), ублажава ресорпцију кости код примене кортикостероидне терапије инхибицијом склеростинског сигналног пута (SOST) (27).

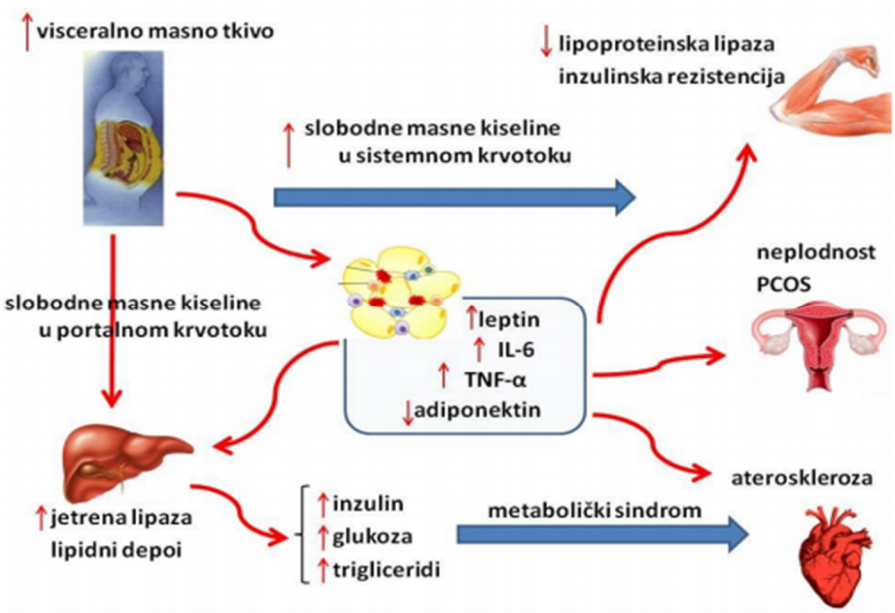
Најопсежније проучаван остеокин је **остеокалцин (OCN)** кога продукују остеобласти, а који делује системски и има ендокрину улогу на скелетну мускулатуру (SKM). У циркулацији се налази у карбоксилном, прокарбоксилном и некарбоксилном облику. Више студија је доказало утицај прокарбосилне и некарбоксилне форме остеокалцина на повећање сензитивности и секреције инсулина од стране панкреаса (28) Многа истраживања су показала да се концентрација OCN повећава након интензивне физичке активности, чиме се доказује и метаболички ефекат на инсулинску сензитивност (29-31).

Помажући Т хелпер лимфоцити, и њихови цитокини су главни регулатори имунолошке реакције, одговорни за препознавање интрацелуларних патогена, активацију макрофага, осталих Т и Б лимфоцита, NK ћелија. Та реакција је регулисана равнотежом између Th1 цитокина (IL-2, IFN-u) и Th2 цитокина (IL-4, IL-5, IL-10).

2.1.2. TNF-α

TNF-α (тумор некрозе фактор алфа) је проинфламаторни цитокин, и има знатну улогу у имунолошком одговору. Ген који кодира TNF-α је на шестом хромозому, стварају га моноцити, макрофаги, Т и В лимфоцити. Својим дејством подстиче пролиферацију и диференцијацију В лимфоцита, и експресију адхезионих молекула на ендотелним ћелијама (ICAM-1).

Рецептори за TNF-α (TNF-α -P1 и TNF-α -P2) налазе се углавном у свим ћелијама са једром, и представљају трансмембранске протеине са екстра и интрацецуларним формама (32). TNF-α је повећан током акутног и хроничног запаљења, канцерогенезе и инсулинске резистенције. Инсулинска резистенција је условљена смањењем фосфорилације инсулинских рецептора, субстрата инсулинских рецептора и смањењем експресије гена за инсулин-сензитивни транспортер глукозе GLUT4. TNF-α повећава липолизу слободних масних киселина и узрокује инсулинску резистенцију. Концентрација TNF-α у крви гојазних особа са дијабетесом, и гојазних особа без дијабетеса није значајно повећана у поређењу са нормално ухрањеним особама, али је знатно повећана конентрација TNF-α у масном ткиву гојазних особа уз повећану експресију гена за TNF-α у масном ткиву (3,33).



Слика 2. Проинфламаторни цитокини у висцеларној гојазности

2.2. ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИПА 2

Преваленца дијабетеса тип 2 у последњој деценији је знатно порасла и има тенденцију ширења, условљена повећаном преваленцом гојазности. Дијабетес мелитус као хронична, полигенска, наследна метаболичка болест, представља поремећај регулације угљених хидрата, протеина и масти, и као таква има значајан системски утицај, а тиме и утицај на коштану густину. Лоша метаболичка контрола доводи до нагомилавања продуката неензимске гликозилације протеина у колагену (AGEs), микроархитектура кости се нарушава, смањује се снага и интензивира фрагилност коштаног ткива, повећава се хиперкалциурија са гликозуријом, узрокујући хипокалцемију и настанак остеопорозе.

Проинфламацијски цитокини (IL-1,IL-6 ,IL-11, TNF-α) су повишени у дијабетесу и доводе до убрзане коштане ресорпције и губитка кости (34,35). Прелом кука код жена са дијабетесом тип 2, које нису на инсулинској терапији расте, а објашњава се утицајем инсулина на остеобласте, преко IGF рецептора, и његово деловање на коштано формирање, као потентни митогени фактор за остеобласте. Повишене вредности PTH имају негативан утицај на кост код пацијената са дијабетесом, условљене су пре свега метаболичком контролом, дужином трајања болести, присуством компликација дијабетеса и генетском предиспозицијом квалитета густине кости. У претходној деценији постоје докази да кост функционише као ендокрини орган који регулише системски метаболизам глукозе и енергије. Остеокалцин, кога луче остеобласти делује као хормон стимулишући за производњу инсулина, и повећавајући инсулинску осетљивост у циљним органима. Студије на животињама су показале да циркулишуће концентрације остеокалцина, укључујући и егзогену примену остеокалцина, спречавају гојазност и интолеранцију глукозе. Карсенти и сарадници, на мишевима којима је мутиран ген за остеокалцин доказали су абнормалне количине висцералног масног ткива и поремећај метаболизма глукозе (36) .

Дијабетес мелитус, као фактор ризика за настанак поремећаја метаболизма кости, има за последицу промене на ендотелу крвних судова узроковане ниским степеном инфламације, инсулинском резистенцијом, повишеном гликемијом наште, поремећеном гликозном толеранцијом, повећаним оксидативним стресом, повећањем слободних радикала, неензимском гликозилацијом протеина, нагомилавањем макромолекула, и активирањем протеин киназе Ц, као иреверзибилног процеса на

ендотелу крвног суда. Завршни продукти гликације (неензимске гликозилације) протеина и LDL честица доводе до смањења редукованог глутатиона, активирања редокс сензитивне транскрипције нуклеарног фактора NF-kB.

2.2.1. Продукти неензимске гликозилације

Продукти неензимске гликозилације, оксидисане LDL молекуле AGE (advanced glycation end products) доводе до експресије адхезионог молекула васкуларних ћелија VCAM-1 и моноцитно –ендотелне интеракције, са формирањем атеросклеротских лезија. Код дијабетеса се оксидативна модификација LDL честица дешава у циркулацији, код недијабетичара се углавном дешава у зиду крвног суда, а због веће концентрације антиоксиданаса у циркулацији недијабетичара. Моноцити и лимфоцити адхерирањем, и интеракцијом са рецептором адхезионог молекула васкуларних ћелија (VCAM -1), пролазе ендотел и инфилтришу интиму. Цитокини, IL-6 и TNF-α, индукују, и делују на екпресију адхезионог молекула васкуларних ћелија (VCAM1) и интраћелијски адхезиони молекул(ICAM-1), на ендотелним ћелијама. Оксидисано измењени липопротеини у ћелијама васкуларног зида изазивају продукцију цитокина хемоатрактанта протеина 1 од стране моноцита.

Оксидација липопротеина, модификацијом липидских и протеинских партикула, ствара хидропероксидне, лизофосфолипидне, оксистеролне и алдехидне продукте разлагања масних киселина и фосфолипида.

2.2.2. Активност мононуклеарних ћелија

Активност мононуклераних ћелија (моноцита и лимфоцита) настаје након акумулације есктраћелијских липопротеина, у интеракцији са адхезионим молекулом васкуларних ћелија (VCAM-1) и интраћелијским адхезионим молекулом (ICAM-1), као чланова суперфамилије имуноглобулинских гена, и П селектина, укључујући и дејство цитокина (IL-6 и TNF-α) , учествују заједно у даљем процесу атерогенезе. Моноцити и лимфоцити адхерирањем са ендотелним ћеијама артерија, као и рецептором VCAM-1 инфилтришу интиму. Цитокиниским ефектом интерлеукина 1 (IL-1), и фактором туморске некрозе (TNF-α) се даље експримира VCAM-1 и ICAM-1 на ендотелним ћелијама. Модификовани липопротеини индукују ослобађање цитокина из ћелија васкуларног зида, остварујући додатну интеракцију леукоцита и липопротеина. (37-39). Стварање пенастих ћелија настаје преузимањем и диференцијацијом моноцита у макрофаге, у самој интими, и фагоцитовањем липопротеинских честица преко LDL рецептора , за LDL честице. Обзиром на редукцију LDL рецептора, или њихову неактивност због хиперхолестеролемије, преко специфичних рецептора на моноцитима, макрофагима и ендотелним ћелијама, долази до уклањања LDL од стране истих, настајања пенастих ћелија, што води поремећеној вазодилатацији крвног суда, повећаној стимулацији ендотелина 1, и смањеној активности NO синтетазе. Макрофаги који преузимају LDL честице луче цитокине, IL-1, TNF-α и факторе раста, утичу на пролиферацију глатких мишићних ћелија и продукцију екстраћелијског матрикса у атероклеротским плаковима. Тромбоцитни фактор раста и фибробластни факор раста синтетишу цитокини, IL-1 и TNF-α , док интерферон Y из Т ћелија инхибише пролиферацију глатких мишићних ћелија и синтезу колагена. Атерогенеза зависи од комплексног баланса медијатора који промовишу формирање лезије и других путева који изазивају атерогени процес (38-40).

2.2.3. Инсулинска резистенција

Инсулинска резистенција као стање поремећаја ефекта везивања инсулина за инсулинске рецепторе и претеча појаве дијабетеса, хиперсекрецијом од стране панкреаса доводи до повећане хепатичне продукције глукозе и дислипидемије, а самим тим нагомилавањем слободних масних киселина (SMK) од стране висцералног масног ткива, утиче на процес глуконеогенезе и хипетриглицеридемије, повећања LDL честица и смањења HDL честица. Поремећај инсулинске резистенције је неадекватан биолошки одговор инсулина као последица дефекта на пререцепторском, рецепторском и пострецепторском нивоу, што доводи до смањене утилизације глукозе у ћелију, и њеног поремећаја метаболизма, у смислу стварања енергије и депоновања гликогена. Настанак IR узрокован је генетиком и факторима спољашње средине, нарочито неправилном исхраном богатом угљеним хидратима, трансмасним киселинама и поремећеним односом омега 6- и омега- 3 масним киселинама (41,42). Механизми којима физичка неакитвост доводи до IR нису још увек довољно расветљени, с тим да физичка неактивност доводи до индуковања пролинфламаторног стања повећањем нивоа адипокина и циркулишућих цитокина. Свакодневно тренирање повећава број гликозних транспортера за глукозу у ћелијама мишићног ткива за коришћење енергије (43).

Хепатичка инсулинска резистенција представља неадекватну функцију инсулина на нивоу хепатоцита, односно његова неефикасност у инхибицији хепатичке продукције глукозе, доводећи до постпрандијалних хипергликемија, као и јутарњих хипергликемија, због недовољне базалне секреције инсулина, чија је улога да спречи гликонеогенезу и гликогенолизу у јетри.

Периферна IR настаје неадекватном функцијом инсулина на нивоу мишићног и масног ткива чиме је поремећен метаболизам глукозе у ћелијама. Инсулин подстиче улазак гукозе у ћелије мишића, након фосфорилације глукозе у глукозо- 6 фосфат, оксидацијом долази до стварања угљендиоксида и воде, или депоновања у виду гликокогена. Оба пута метаболизма глукозе у ћелији су поремећена IR што доводи до постпрандијалних хипергликемија (44).

Тромбоцитни фактор раста (TGF) и фибробластни фактор раста (FGF), уз дејство цитокина, имају улогу у настајању компликација плака. Интерферон **гама**, из активираних Т ћелија унутар лезија инхибише пролиферацију глатких мишићних ћелија и синтезу интерстицијских форми колагена. Процес атеросклерозе зависи од комплекса медијатора, једних који доводе до формирања лезије, и других који ублажавају атерогени процес. Процес атеросклерозе зависи од комплекса медијатора, једних који доводе до формирања лезије , и других који ублажавају атерогени процес.

Слика 3. Механизми настанка инсулинске резистенције

2.3. КОСТ КАО МЕТАБОЛИЧКИ И ЕНДОКРИНИ ОРГАН

Неорганску компоненту чине две трећине коштаног ткива, основни градивни елементи су соли калцијума и фосфата. Органску компоненту коју чини једна трећина, представља органски матрикс (сачињен од протеина, пре свега колагена, неколагених протеина, који коштаном ткиву дају еластичност) и коштане ћелије.

Кортикалну кост чини омотач дугих костију, трабекуларну кост чини унутрашњост кости (тело пршљенова и унутрашњост дугих костију). За формирање кости потребан је период од 60-160 дана, а процес ресорпције траје између 3 и 20 дана (2). Неколагени протеин- остеокалцин, као коштани биомаркер, поред колагена најважнији протеин, ослобађа се у циркулацији током коштане ресорпције, његова синтеза је зависна од нивоа витамина К и витамина D у серуму. β-CrossLaps, деградацијски продукт колагена типа 1, представља маркер ресорпције кости, повишене вредности су присутне код обољења паратироидних жлезда, недостатка витамина D, метастаза у костима, остеопорозе, хипертиреозе и дуготрајног лежања у постељи, снижене вредности се налазе након терапије естрогенима, хормонима у менопаузи и бисфосфонатима. TNF-α је цитокин адипоцита и макрофага, значајан фактор у ендокриној улози кости, повећан током акутног и хроничног запаљења, канцерогенезе и инсулинске резистенције, смањујући експресију гена за инсулин и сензитивног транспортера глукозе (GLUT4). Концентрација TNF-α у крви гојазних дијабетичара, и гојазних здравих особа није значајно повећана у поређењу са нормално ухрањеним особама, али је код гојазних особа значајно већа концентрација TNF-α фактора у масном ткиву (3,33).

Поред TNF-α, значајни цитокини у ендокрином метаболизму кости су интерлеукини (IL-1, IL-6 и IL -11), активатор рецептора за nF-kB лиганд (RANKL), фактор стимулације гранулоцитно –макрофагне колоније (GM-CSF) и фактор раста-1 сличан инсулину (IGF-1) (1).

2.3.1. Остеобласти и њихови биопротеински молекули

Скелет као динамичан орган остварује своје паракрино и ендокрино дејство преко ћелија коштаног ткива, остеобласта, остеоцита и остеокласта, излучујући протеинске молекуле. Протеини излучени из коштаних ћелија врше регулацију кроз остеобластогенезу, остеокластогенезу и ангиогенезу на паракрини начин. Укупно око 5% чине остеобласти, у односу на укупне коштане ћелије, разликују се од мезенхимских матичних ћелија, синтетишу колаген, стимулишу таложење минерализованог матрикса за формирање кости (45,46). Остеобласти су основне и високодиферентоване ћелије коштаног ткива које продукују коштани матрикс, са ниским су миграторним и пролиферативним потенцијалом. Остебласти настају стимулацијом остеогених прогениторских ћелија, инсулинским фактором раста (IGF), тромбоцитним фактором раста (PDGF) васкуларним ендогеним фактором раста (VEGF),коштаним морфогенетским протеинима (BMP).

Остеобласти луче протеинске молекуле, остеопротегерин (OPG-антиосетокластни фактор), фактор стимулације колонија моноцита-макрофага (M-CFS), семафорин 3A (SEMA 3A), VNT генска породица (VNT 5A) и (VNT 16), одговорне за остеокластогенезу, а протеин VGFA који такође луче остеобласти, подстиче остеобластогенезу и ангиогенезу.

Остеокалцин (OCN) је маркер коштане градње. Многа испитивања су указала да су вредности коштаних маркера у узајамној вези са повећањем густине кости (BMD), а повећање (BMD) указује на смањење ризика од прелома. Током претходне деценије рађена су истраживања у којима је доказано да кост функционише као ендокрини орган који регулише системски метаболизам глукозе и енергије, репродукцију и когницију. OCN кога луче остеобласти делује као хормон, стимулише производњу инсулина и повећава инсулинску осетљивост у циљним органима. Студије на животињама су показале да циркулишуће концентрације остеокалцина, укључујући и егзогену примену остеокалцина, спречавају гојазност и поремећај глукозне толеранције. Експерсија гена за остекалцин на остеобластима, условљена је активним обликом 1,25 витамина D одговорним за синтезу остеокалцина (47,48). У циркулацији се ОС налази у карбоксилном (cOCN), делимично карбоксилном и некарбоксилном (UcONC) облику, повећавајући инсулинску

сензитивност и секрецију инсулина кроз директно дејство на панкреас (49) а више клиничких студија је указало на повећање нивоа остеокалцина током вежбања, што се може повезати са појачаном инсулинском сензитивношћу (50-52). OCN својим дејством утиче на активност остеобласта и остеокласта, (48,53), кључни маркер за формирање кости (48,54,55) а карбоксилирани остеокалцин (cOCN) одговоран за формирање матриксне структуре –хидроксиапатита. Повишене телесне масти и висцералне масти код одраслих повезане су са сниженим вредностима укупног OCN у серуму, с друге стране одговоран је за експересију адипонектина у серуму (56-58).

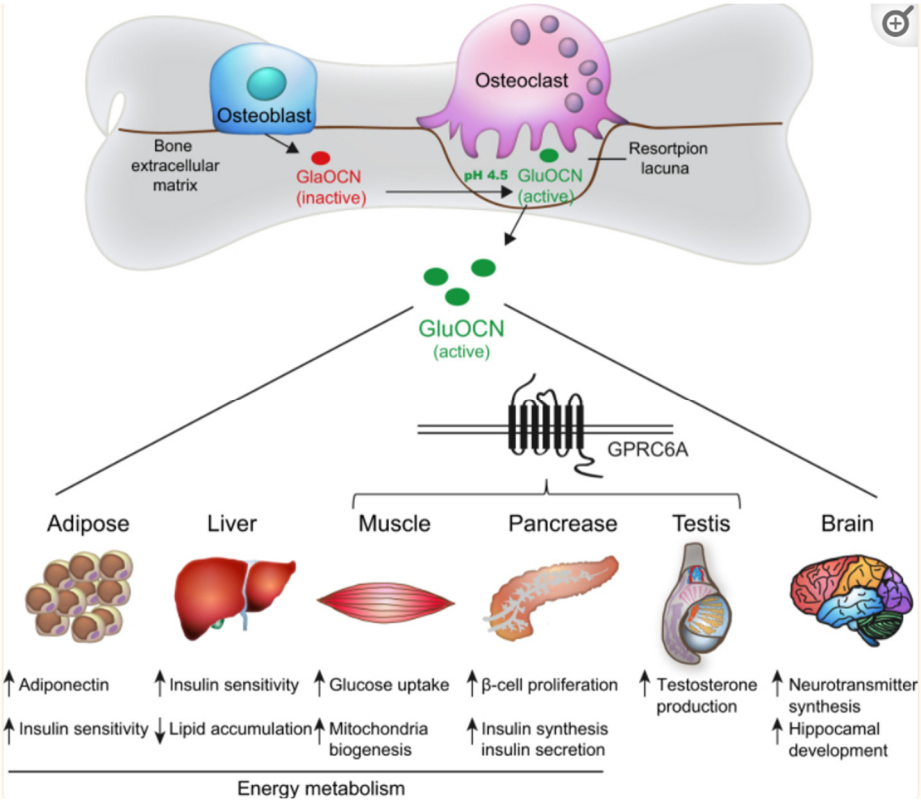
OCN има свој циркадијални ритам, у јутарњим и поподневним сатима је нижа вреност у циркулацији, у односу на вечерње сате, достиже пик око поноћи, и разлика је за 10-20% (59). Код жена су највише вредности OCN у лутеалној фази циклуса. Повишене вредности остеокалцина се бележе код високог степена коштаног промета, осим у Пацетовој болести где је специфичан показатељ алкална фосфатаза.

Истраживање у коме је споведена суплементација витамином К код жена у менопаузи, доказано је повећање остеокалцина и адипонектина, а смањење масне масе и висцералног масног ткива указује на побољшање телесне композиције (60).

У студијама пресека је утврђена инверзна повезаност остеокалцина са једне стране, и обима струка и триглицерида, са друге стране (61).

У другој студији серумски остеокалцин је инверзно повезан са триглицеридима и лептином, а позитвно повезан са адипонектином, односно ниже вредности OCN су имале већи ризик за развој метаболичког синдрома (61,62).

У студији у којој је спроведена суплементација витамином D, телесна тежина и витамин D су имали значајан утицај на OCN, инсулин, глукозу, што указује на могући утицај остеокалцина у постизању нормализације метаболизма глукозе (63).



Слика 4. Дејство остеокалцина на функцијску активност у ткивима

OCN је мултифункционални хормон који потиче из костију. Карбоксилирани облик остеокалцина (GlaOCN) луче остеобласти у екстрацелуларни коштани матрикс (ECM). Кисели pH (~4.5) у ресорпционим лакунама формираним од стране остеокласта декарбоксилира GlaOCN у подкарбоксилирани активни остеокалцин, улази у циркулацију, и делује као хормон. GlaOCN регулише енергетски метаболизам путем побољшања уноса глукозе у мишићима, производње инсулина у панкреасу, осетљивости на инсулин у јетри и масном ткиву, повећање експресије адипонектина у масном ткиву и пролиферације β-ћелија у панкреасу. Осим тога, OCN стимулише мушку плодност путем стимулације синтезе тестостерона у Лејдиговим ћелијама, што побољшава когнитивне функције мозга путем повећања синтезе неуротрансмитера и олакшавања развоја хипокампуса. OCN функционише путем везивања за рецептор за мишићно ткиво, панкреас и тестис(GPRC6A), осварујући свој ефекат у датим ткивима, док рецептори OCN-а у мозгу, масном ткиву и јетри још увек захтевају идентификацију.

Остеопротегерин (OPG) је фактор инхибиције остеокластогенезе, протеински молекул кога експримирају ћелије коштане сржи, остеобласти, хондроцити, дендритске ћелије, фоликуларне ћелије, лимфоидне ћелије, ендотелне ћелије, Т и В лимфоцити, моноцити. Експресија OPG је стимулисана естрогенима, TNF-α , гонадотропим хормонима и TGFb, негативно је стимулисана експресија OPG паратиреоидним хормоном (PTH) и гликокотрикоидима.
OPG антагонизује прекомерну интеракцију RANK и RANKL, у патолошким стањима доводи до прекомерног експримирања RANKL и смањене функције OPG што доводи до коштане ресорпције (64). OPG, RANK и RANKL су одговорни за хомеостазу коштаног ткива као и коштану ресорпцију.

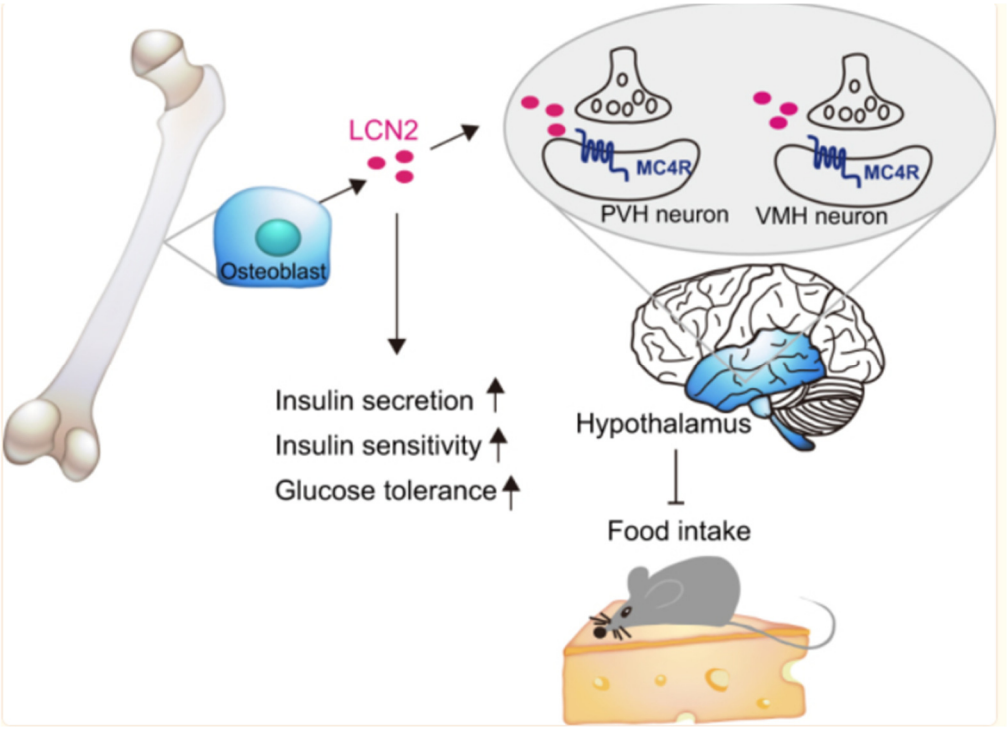
Фактор стимулације колоније макрофага (**M-CFS**) одговоран је за диференцијацију хематопоезних ћелија у макрофаге, или друге сродне ћелије, ендотелне ћелије, фибробласте и остеобласте (65,66). У студијама се показало да су остеобласти и стромалне ћелије коштане сржи главни извор фактора стимулације макрофага (M-CFS) (67). У наставним студијама је доказано да је утицај M-CFS неопходан за преживљавање и покретљивост остеокласта, поред пролиферације и диференцијације прогенитора остеокласта (68,69).

Семафорин 3А је протеин који је кодиран геном семазом. Семаза регулише диференцијацију остеокласта, и поред OPG , представља инхибитор остеокластогенезе, а излучују га остеобласти. Активност семазе је проучавана у нервном систему и тако је познато да је одговорна за ремоделирање костију (70,71).

VNT је генска фамилија, игра кључну улогу у регулисању хомеостазе костију. VNT 5A луче остеобласти и имају улогу у остеокластогенези, док VNT 16 који такође синтетишу остеобласти, инхибира формирање остеокласта путем RANK сигнала, и индиректно делује на синтезу OPG у остеобластима (72) VNT16 као антиостеокластогени фактор пружа нове могућности за превенцију и лечење прелома (73,74).

Васкуларни ендотелни фактор раста (VEGF)- одговоран је за ангиогенезу, а луче га хондроцити и преостеобласти у костима (75,76). Учествује у свим фазама ангиогенезе, пролиферацији ендотелних ћелија, секрецији протеолитичких ензима, хемотакси и миграцији. Има висок потенцијал пермеабилности због чега је одговоран за појаву едема (77) VEGF је одговороан за многе физиолошке процесе раста и развоја, а с друге стране одговоран за патолошки процес неоангиогенезе код тумора (78). Фактор 1L који индукује хипоксију (HIF1l) регулише експресију VEGF хондроцита и остеобласта, промовишући ангиогенезу кости (79).

Липокалин -2 (LCN-2) луче остеобласти. Липокалин своје дејство остварује смањењем апетита у мозгу пролазећи кроз крвно мождану баријеру да би се акумулирао у хипоталсмасу, везује се за меланокортин 4 рецептор (MC4R), у хипоталамичким неуронима паравентрикуларног језгра (PVH) и вентромедијалног хипоталамуса (VMH) активирајући анорексигени сигнал зависно од MC4P. Липокалин остварује своје дејство директно регулишући толеранцију на глукозу, инсулинску осетљивост и лучење инсулина.

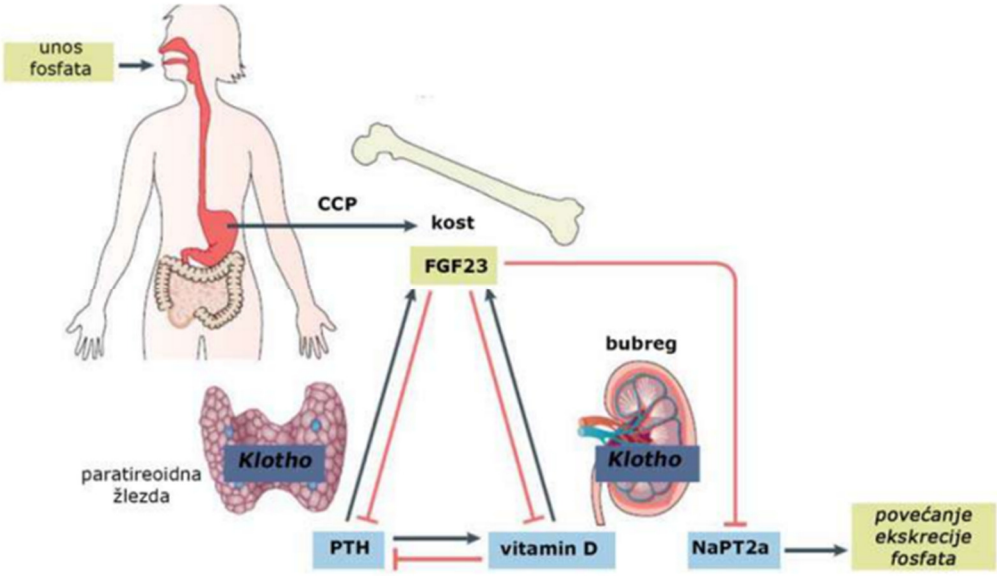


Слика 5. Дејство липокалина

LCN2 који потиче од остеобласта сузбија унос хране. LCN2 се лучи од стране остеобласта и прелази крвно-мождану баријеру да се накупи у хипоталамусу, где се везује за свој рецептор MC4R у неуронским ћелијама хипоталамуса у паравентрикуларном језгру (PVN) и вентромедијалном хипоталамусу (VMH) и активира MC4R-зависну анорексичну сигнализацију. Поред тога, LCN2 директно регулише толеранцију глукозе, осетљивост на инсулин и лучење инсулина.

Фибробластни фактор раста (FGF23), откривен 2003 године, са централном физиолошком улогом регулисања метаболизма фосфата. Синтетише се у остеобластима и остеоцитима, инхибише реапсорпцију фосфата у проксималним и дисталним тубулима бубрега , а инхибицијом 1-а хидроксилазе смањује синтезу 1.25(OH)D, а такође и лучење PTH (80, 81). Припада суперфамилији пептида и има утицаја на велики број биолошких функција у организму (82). FGF23 заједно са FGF19 и FGF21 има ендокрино дејство. Разлика у енокрином и паракрином дејству је због афинитета за хепарин (83-85). Паракрини FGF се хепаринским доменом везује са ћелијама које их синтетишу и активирањем рецептора остварују свој паракрини ефекат.

Ендокрини FGF своје дејство остварује преко Klotho протеина као корецептора, формирајући комплекс Klotho-FGFR, чиме повећава афинитет за везивање FGF23 и његово деловање (86,87).
FGF23 у бубрезима смањује експресију натријум зависног транспортера фосфата - NaPT 2a што резултује смањењем реапсорпције фосфата у проксималним тубулима бубрега (88-90) Klotho протеин није експиримиран у свим ткивима као хепарин сулфат. Циљне жлезде који експримирају Klotho протеин су параштитасте жлезде и представљају циљни орган за FGF23. У моделима где је изазвано ”брисање” Klotho протеина у параштитастим жлездама, није онемогућено дејство FGF23 да суприм ује лучење PTH што указује да ефекат није зависан од Klotho протеина. Показано је да је мутација за FGF23 идентификована код пацијената са аутосомно доминантним хипофосфатемичним рахитисом (ADHR), који карактерише поремећена хомеостаза фосфата у серуму.



Слика 6. Механизам дејства FGF23

2.3.2. Остеоцити и синтеза њихобих биопротеинских молекула

Из остеобласта се стварају диференцирани остеоцити, најзаступљеније ћелије у коштаном ткиву, чине око 90% укупних коштаних ћелија уграђених у коштани матрикс(91). Остеоцити луче склеростин (SOST) који инхибира диференцијацију остеобласта и формирање костију на паракрини начин, стимулишући диференцијацију остеокласта (92).

Склеростин је молекулски протеин који луче остеоцити и учествује у редуковању густине кости као продукт SOST гена. Представља негативан регулатор коштаног формирања, и има антагонистички ефекат на коштани морфогенетски протеин (BMP) Склеростин својим механизмина делује на коштани метаболизам редукујући дебљину кортикалне кости и количину трабекуларне кости. Склеростин експримирају ћелије коштаног ткива, остеоцити и хондроцити, а не експримирају остеобласти и остеокласти. Он ихибише развој остеобласта, стимулише апоптозу остеоцита и остеобласта (92,93). Проинфламаторни цитокини и године старости углавном доводе до повећања склеростина (94,95). Поремећај костију који настаје због мутације SOST гена, одговорног за синетезу склеростина, због недостатка склеростина доводи до склеростозе, болести костију са високом густином кости.

FGF23 поред остеобласта синтетишу и остеоцити , и као што је претходно већ описано, комплекс Klotho-FGF посредује у регулацији хомеостазе фосфата и калцијума. Екпериментално је доказано да недостатак FGF23 или Klotho протеина код мишева доводи до хиперфосфатемије, а да повећање FGF23 доводи до хипофосфатемије, чиме се објашњава хомеостаза фосфата (96).

2.3.3. Остеокласти и њихови биопротеински молекули

Остеокласти настају из матичних ћелија хематопоезе (остеоцита), одговорне за катаболизам и ресорпцију кости. Осеокласти представљају мултиједарне гигантске ћелије са великом количином литичких ензима. Настале су спајањем моноједарних ћелија –моноцита. Коштане ћелије које разграђују кост, луче протеинске молекуле– коштани морфогенетски молекул (BMP6), CTHRC, EFNB2, C1P, BNT16, SEMA 4D и CT. Синтетисани протеински молекули делују на остеобласте и остеоците, утичу на остеогенезу А. Прекурсори остеокласта производе ангиогени фактор PDGF-BB одговоран за ангиогенезу. Многа испитивања су указала да су вредности коштаних маркера у узајамној вези са повећањем густине кости (BMD), а повећање (BMD) указује на смањење ризика од прелома.

BMP6 (коштани морфогенетски протеин костију 6) кодиран је геном BMP6. Морфогенетски протеин костију индукује раст костију и хрскавице, има важну улогу у пролиферацији и диференцијацији остеобласта на местима ресорбовања кости. Морфогенетски протеин костију BMP 2,4,6 и 7 је експримиран у остеокластима, што указује на директну улогу остеокласта у формирању костију преко BMP (97). Мутацијом гена за синтезу BMP, губи се улога остеокласта и повећава активност остеобласта (98).

CTHRC 1 (колаген троструког хеликса понављања 1) утврђено је да је експресија CTHCR 1 повишена код активних остеокласта. Генска делеција CTHRC1 довела је до смањеног формирања костију, обзиром да CTHRC 1 као фактор спајања регулише ремоделирање костију (99).

EFNB2 (ефрин Б2) је кодиран нуклеарним фактором активирних Т ћелија цитоплазматског 1 (HFATc1) циљног гена који је експримиран на остеокластима, а рецептор EphB4 експримиран на остеобалстима што указује на двосмерну сигнализацију EFNB2 –EphB4 у формирању коштаног ткива (100).

S1P (сфингозин) је протеински молекул који катализује сфингозин киназа, а за синетзу су одговорни макрофаги након RANKL стимулације. Доказано је да S1P и SPHK1 имају значајну улогу у процесу остекластогенезе (101).

SEMA 4D припрада групи семафорина, експримирају га остеокласти. Инхибира формирање кости активношћу остеобласта и супресијом сигнализације фактора раста сличног инсулину-1 (IGF-1). Примена ињектибилне терапије SEMA 4D специфичног антитела је спречила губитак минералне густине кости, што би значило да би SEMA 4D могла представљати иновативну терапију у лечењу остеопорозе (102).

CT-1 (кардиотрофин) припада групи интерлеукина, експримиран на остеокластима и неопходан за нормалну ресорпцију кости . Остеокласти који луче CT-1 имају паракрину улогу дејством на остеоците, остеобласте и њихове прекурсоре који учествују у формирању кости током ремоделовања (103).

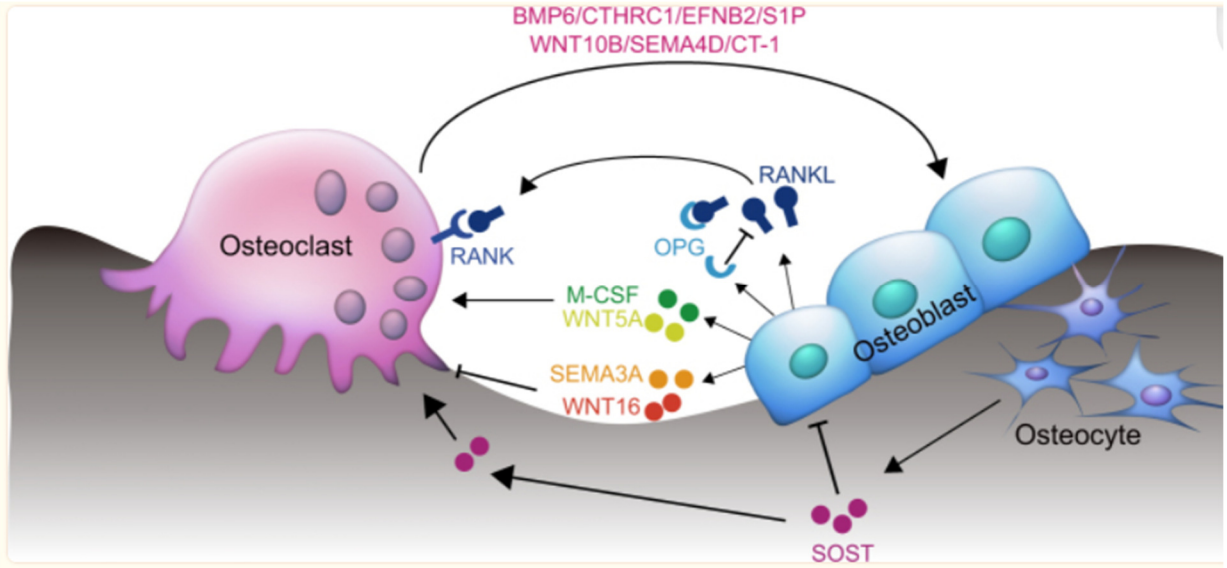
PDGF–VV (фактор раста пореклом из тромобоцита) одговоран је за миграцију ендогених прогениторских ћелија (EPC), и миграцију и диференцијацију мезенхимских матичних ћелија (MCS), излучен из остеокласта (104,105). Ексресија PDGF-VV је одговорна за остеогенезу спајања капилара типа х током моделирања и ремоделирања кости (106).

Остеокластогенеза представља процес сазревања остеокласта из остеоцита, уз појачану активност остеокласта. Остеокласти су мултиједарне ћелије настале фузионисањем моноцита, са великом количином протеолитичких ензима, и великим деградацијским ефектом. Механизам остеокласта се одвија под дејством интеракције RANK/RANKL /OPG (107-109).

RANK је трасмембрански протеински рецептор, и рецептор диференцијације остеокласта, примарно је екпримиран на моноцитно макрофагним ћелијама, остеоцитима, остеокластима, Б и Т лимфоцитима, фибробластима. RANK рецептор се активира механизмом nf-КР лиганда ранк и лиганд-независним путем активиране киназе индукујући експресију и транскрипцију гена за синтезу проинфламаторних цитокина и липополисахарида (LPS) (110, 111).

RANKL је фактор диференцијације остеокласта и лиганд остеопротегерина, протеински молекул. На лиганду се разликује трансмембарнски део и лиганд везујући регион, две мембранске форме и једна солубилна форма (112). RANKL експримирају ћелије костне сржи, фибробласти, ендотелне ћелије, епителне ћелије, остеобласти,

остеокласти и Т лимфоцити, а екпресију активира естрадиол, PTH, кортикосероиди, адреналин, цитокини и липополисахариди (LPS) (113,114).

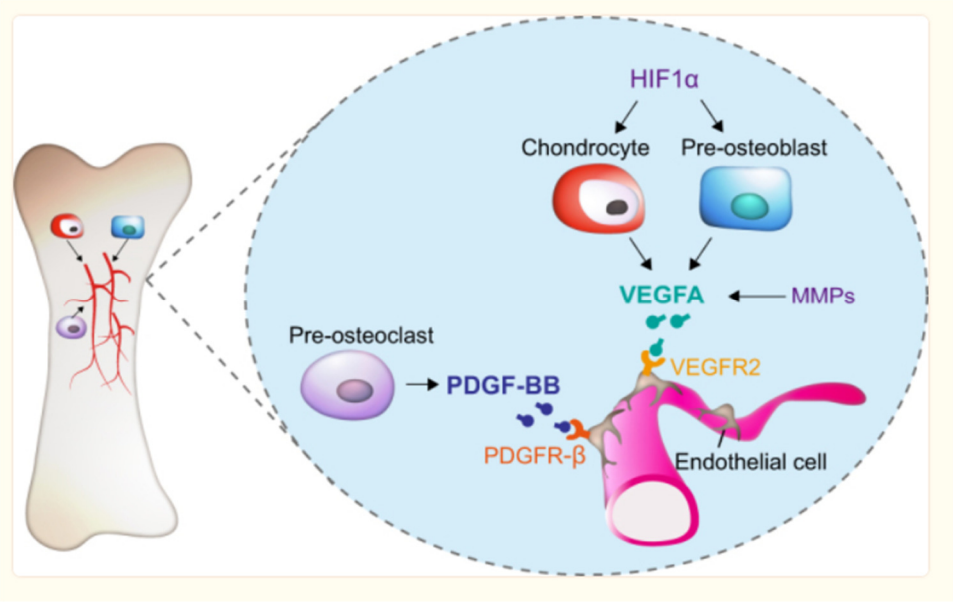


Слика 7. RANK и остеокласт

Молекули које луче остеобласти, остеоцити и остеокласти међусобно утичу паракриним путем како би одржали равнотежу формирања костију и ресорпције костију. Остеобласти активирају формирање остеокласта изражавањем M-CSF, RANKL и WNT5A, док инхибирају активност остеокласта путем OPG, рецептора за RANKL, SEMAZA и WNT16. SOST који потиче од остеоцита инхибира диференцијацију остеобласта и стимулише остеокластогенезу. Остеокласти такође луче факторе спрезања попут BMP6, CTHRC1, EFNB2, S1P, WNT10B, SEMA4D и CT-1 како би деловали на остеобласте и остеоците и на тај начин утицали на формирање костију.

Катепсин К је лизозомски ензим из групе цистеин протеиназа који доводи до деградације коштаног матрикса (115, 116). Овај ензим је експримиран у киселој средини од стране остеокласта , активисан катепсин доводи до деградације коштаног матрикса, колагена тип 1, остеопонтина и остеонектина, чиме се карактерише као значајан фактор у коштаном ремоделовању (117,118). У хроничној инфламацији су нађене високе дозе катепсина К, настале снижењем локалног pH узрокованог инфекцијом, што доводи до повећаних вредности катепсина и повећане разградње коштаног ткива (119).

VEGF је васкуларни ендотелни фактор раста одговоран за ангиогенезу,а луче га хондроцити и преостеобласти у костима (75,76). Учествује у свим фазама ангиогенезе, пролиферацији ендотелних ћелија, секрецији протеолитичких ензима, хемотакси и миграцији. Има висок потенцијал пермеабилности због чега је одговоран за појаву едема (77). VEGF је одговоран за многе физиолошке процесе раста и развоја, а с друге стране одговоран за патолошки процес неоангиогенезе код тумора (78). Фактор 1л који индукује хипоксију (HIF1l) регулише експресију VEGF хондроцита и остеобласта промовишући ангиогенезу кости.



Слика 8. Механизам дејства VEGFA

Регулација ангиогенезе услобљена је различитим факторима излучивања и ресорпције костију. Формација костију и ресорпција костију су повезане процесом ангиогенезе. Пре-остеобласти и ћелије хондроцита производе васкуларни ендотелијални фактор раста А (VEGFA) који може да промовише пролиферацију, преживљавање и миграцију ендотелних ћелија (ECs), које изражавају васкуларни ендотелијални фактор раста рецептор 2 (VEGFR2). HIF1α може да индукује изражавање VEGFA у хондроцитима и пре-остеобластима. Металопротеиназе матрице (MMPs) могу да утичу на ослобађање VEGF-а из екстрацелуларне матрице. Пре-остеокласти излучују фактор раста тромбоцита типа BB (PDGF-BB) који може да индукује формирање типа X крвних судова и на тај начин стимулише формирање костију.

BMP6 (морфогенетски протеин костију 6) кодиран је геном BMP6 и припада фамилији TGFB. Морфогенетски протеин костију (BMP6) индукује раст костију и хрскавице, има важну улогу у пролиферацији и диференцијацији остеобласта на местима ресорбовања кости. BMP 2,4,6 и 7 се експримује у остеокластима што указује на директну улогу остеокласта у формирању кости путем синтезе и секреције BMP (97).

2.3.4. Коштани матрикс

Колаген је главна детерминанта биомеханичке функције и структурног интегритета кости. Субјединице колагена тип 1 (тропоколаген) имају троструку структуру хеликса са терминалним влакинима која нису у облику хеликса, а познати су као телопептиди. Њихове протеине чине аминокиселине пролин и лизин, хидроксилизоване и праве унакрсне везе са суседним молекулима. Зрели колаген тип 1 је склон изомеризацији, чиме се повећава α и β-CrossLaps за време ресорпције костију.

Пептид проколагена 1 (P1NP и P1CP) је маркер формирања кости, и ослобађа се током синтезе колагена под утицајем проколаген-пептидазе, чиме се из проколагенског молекула синтетише тропоколаген са хеликсом, N телопептидом и C телопептидом, ослобађајући колаген/ пропетид P1NP-N терминални пропептид и колаген/ пропептид P1CP-C терминални пропептид. Концентрација укупног P1NP у серуму одражава промене у синтези новог колагена типа 1.

CrossLaps је молекулски коштани маркер ресорпције кости, настаје из c-терминалног телопептида колагена, а синтетишу га остеокласти. α -CrossLaps се налази у новоформираној кости, док се β-CrossLaps налази само у старијим костима. Као деградацијски продукт колагена тип 1 чини око 90% органског коштаног матрикса. Повишене вредности β-CrossLaps су присутне у остеопорози, остеопенији, Пагетовој болести, хипертиреоидизму, хиперпаратиреоидзму, недостатку витамина D, у малигнитетима са метастазама у костима, дуготрајном мировању. Снижене вредност β-CrossLaps се налазе код примене хормонске супституционе терапије (HST) и терапије бисфосфонатима. Одређивање β-CrossLaps се користи и као мониторинг примене антиресорптивне терапије.

Опсервационе студије су показале да дијабетичари имају ниже вредности β-CrossLapsa у односу на недијабетичаре (120,121) док су друга истраживања указала да повећање β-CrossLaps у серуму може бити предиктор поремећене гликозне толеранције и ризика од развоја дијабетеса (122), витамина D су биле повезане са повишеном концентрацијом холестерола и липопротеина високе густине, а знатно нижим концентрацијама нивоа триглицерида у серуму (123).

Последњих година нова област интересовања и фокус је усмерен на метаболичке функције у организму од стране регулатора минерализације кости, који потенцијално могу постати мете терапијског учинка на метаболичке поремећаје, инслинску резистенцију, дијабетес тип 2, гојазност и кардиометаболичке болести.

Доживотно ремоделовање коштаног матрикса укључује кординисану функцију остеобласта и остеокласта и на тај начин одржава квалитет кости који је неопходан за олакшање саме функције (124).

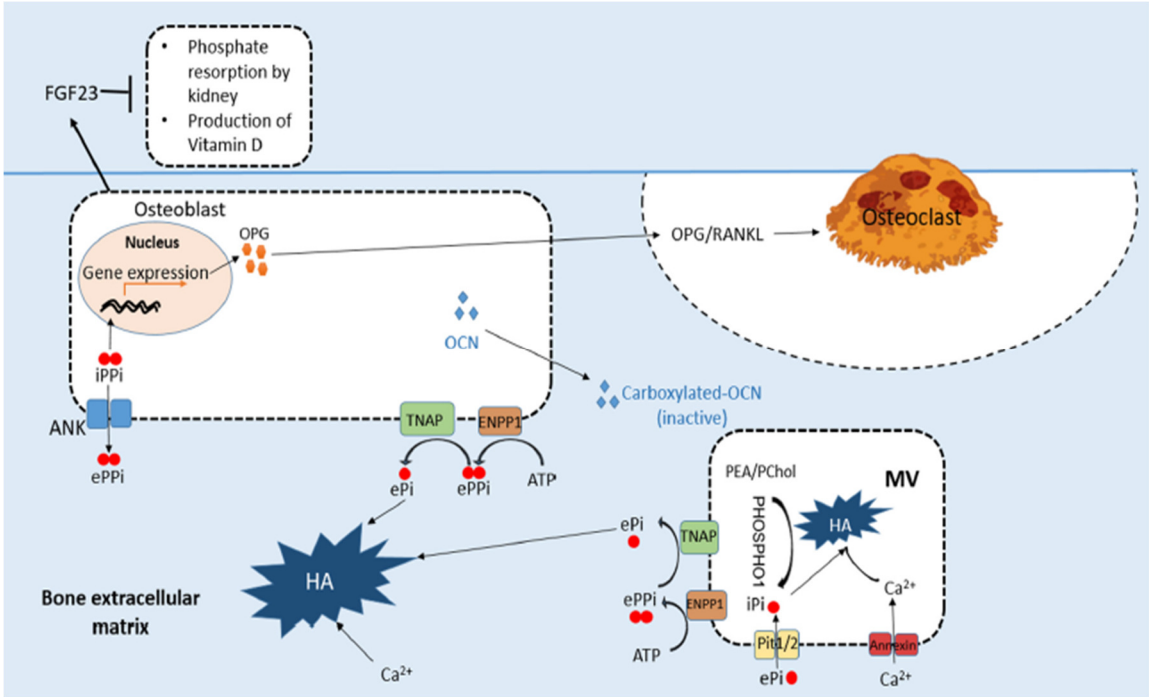
2.3.5. Минерализација коштаног матрикса

Минерализација кости је условљена оптималном концентрацијом Са и неорганског фосфата (Р) које контролишу матриксне везикуле (MV), а оне представљају екстрацелуларне честице везане за мембрану које осолобађају остеобласти и хондроцити (125-128).

У процесу системске регулације екстрацелуларног матрикса (ECM) учествује са једне стране 1,25(OH)D3, фактор раста фибробласта 23 (FGF-23) и паратиродни хормона (PTH), а с друге стране инхибитори минерализације, неорагански пирофосфат (PP) и ектонуклеотид пирофосфтаза фосфодиестераза -1 (ENPP1).

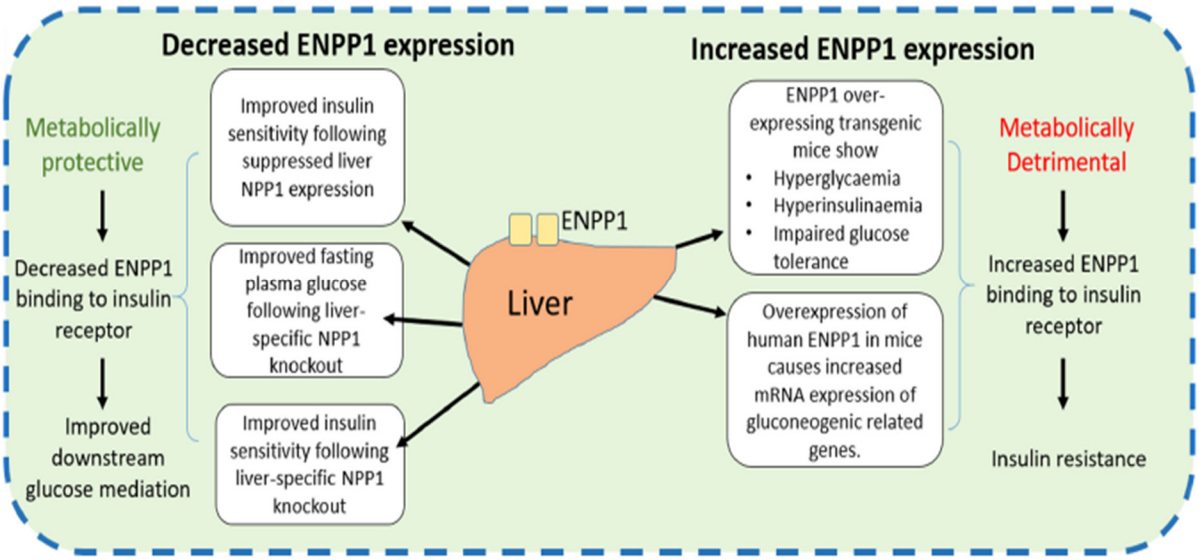
Неорганski пирофосфат (PP) је регулатор физиолошке минерализације (129), инхибира растварање и формирање кристала хидроксиапатита (HA), уз дејство многих протеина кости, због чега је битно одржавање односа P/PP, врло значајног за регулацију и хомеостазу минерализације матрикса.

Ектонуклеотид пирофосфотаза/фосфодиестераза-1 (ENPP1) као инхибитор минерализације, своје дејство остварује ектрацелуларним стварањем неорганског пирофосфата. Кодиран је геном за анкилозу (ANK) којим олакшава транспорт интрацелуларног PP у екстрећелијски простор. До нарушавања хомеостазе минерализације и поремећаја односа PP/P доводи недостатак ENPP1 или ANK (130,131).



Слика 9. Екстрацелуларни матрикс

Повишени нивои екпресије ENPP у мишићима и масном ткиву су утврђени код особа са инсулинском резистенцијом (IR) (132). Повишена експресија ENPP делује на смањење функције и броја инсулинских рецептора у периферним ткивима смањујући остељивост на инсулин (133-135). Обзиром да је јетра примарни извор циркулишућег PP врло је вероватно да јетра има кључну улогу у односу на ENPP и инслинсулинском резистенцијом, прецизни механизми нису разјашњени (136-138).



Слика 10. Инхибитори коштаног матрикса

Неорганski фосфор се генерише у матриксне везикуле помоћу гена за хидролизацију фосфомоноестара(PHOSPHO1) који хидролизује фосфоетанол амин (PEA) и фосфохолин (PChol) док је анексин одговоран за транспорт Ca у матриксним везикулама.

Ткивно неспецифична алкална фосфатаза (TNAP) као регулатор пуринергичке сигнализације је вазана за индукцију инфламаторних реакција, при чеми ензимска конверзија из ATP, преко ADP и AMP помаже у индукцији антиинфламаторних одговора, и као таква игра улогу у глобалном енергетском метаболизму. Улога пуринегричке сигнализације је изолована у костима 1991, након запажња да је екстрацелуларни ATP важан за функцију остеобласта, и да може повећати интрацелуларни Ca (139,140). Мултиетничка популациона студија код испитаника без дијабетеса, са IR је утврдила повишене нивое активности TNAP у серуму (141) а морфолошке и биохемијске карактеристике гојазности су такође повезане са полимофизмима гена на TNAP (142).

Активатор рецептора нуклеарног фактора -kB лиганда је одговоран за активацију остеокласта и хомеостазу глукозе (127,143). Примена монколонског антитела (деносумаб) доводи до инхибиције активности остеокласта и побољшања минералне густине кости. Стимулација nF-kB у ћелијама јетре изложена је RANKL и доводи до

експресије проинфламаторних цитокина, развоја IR и поремећаја гликозне толеранције (144). У раду Киехала и његових колега утврђено је да се RANKL може користити као предиктор ризика за ДМ тип 2 (145).

FBF23 је одговоран за хомеостазу минерала, а добио је на значају приликом испитивања генетске и стечене болести костију - рахитиса, а његово главно дејство се огледа у повећаном излучивању фосфата путем урина (146). FBF23 назива се још и фосфатонин, луче га остеобласти и остеоцити, и поред улоге хомеостазе минерала има и додатну улогу у ћелијама хепатоцита, макрофагима, неутрофилима, миоцитма. Повишена трансдукција сигнала у овим ћелијама повезана је са DM тип 2, срчаном и бубежном инсуфицијенцијом.

Многе студије су потврдиле да су регулатори минерализције костију повезани са многим стањима регулације метаболизма, инсулинске резистенције, DM типа 2, KVB, остварујући на тај начин системско дејство укључено у низ физиолошких развојних и патолошких стања, чиме ће највероватније омогућити развој нових терапијских опција за особе са болестима костију.

2.4. ФАКТОРИ ХОМЕОСТАЗЕ КОШТАНОГ МЕТАБОЛИЗМА СА СИСТЕМСКИМ ДЕЈСТВОМ

2.4.1. Паратиродни хормон (PTH) и његова улога у кошатном метаболизму

Код гојазних особа су најчешће нађене повишене вредности PTH условљене ниским серумским концентрацијама витамина D у циркулацији, реметећи хомеостазу калцијума и следствено доводећи до повећања PTH (147). Испитивања указују на снажну повезаност PTH , гојазности, масне масе тела, што указује да снижене вредности PTH могу утицати на смањење телесне тежине. Веће концентрације PTH су повезане са развојем саркопеније код старијих особа. Присуство PTH рецептора у ендотелним ћелијама може да игра битну улогу у патогенези кардиоваскуалрних обољења, независно од концентрације калцијума у серуму (148).

Доказанао је да након хирушког лечења хиперпаратиреоидизма долази до регулације хипертензије услед нормализовања паратиреоидног хормона (PTH) што се обашњава механизмом система ренин-ангиотензин-алдостерон (149-153). На позитиван однос PTH и алдостерона указала је студија пресека од 5.668 учесника, што објашњава могући механизам између PTH и регулације крвног притиска (153). Липопротеинска липаза која утиче на метаболизам липида може бити инихибисана хроничним повећањем нивоа PTH, а могући патолошки механизам се објашњава дејством PTH на пропустљивост ћелијске мембране за калцијум (154,155). Нека истраживања која су обухватила пацијенте са паратиреоидектомијом су показала да ризик од развоја кардиоваскуалрних болести и метаболичког синдрома није био значајно нижи након хирушког лечења (151). Хиперпаратиреоидизам има утицаја на развој интолеранције глукозе и инсулинску резистенцију .У једној интервентној студији пацијенти са високим вредностима PTH су имали поремећај липидсог статуса у смислу атерогеног профила, у поређењу са пацијентима са уредним налазом PTH (156).

2.4.2 Витамин D

Витамин D као липосолубилни витамин има улогу у расту кости, апсорпцији калцијума, магнезијума и фосфата (157,158). Витамин D када доспе у организам, метаболисањем у јетри прелази у 25(OH)D3, а даље под утицајем хидроксилазе метаболише се у бубрезима као активни облик 1,25(OH)D3.

Недостатак витамина D у серуму, већина стручњака дефинише као ниво витамина D нижи од 20 нг/мл (односно 50 нмол/л) (159-162). Ниво вредности 25(OH)D3 витамина, између 20 и 32 нг/мл (50 и 80нмол/л) може указати на релативну инсуфицијенцију витамина D у серуму, а ниво од 30нг/мл указује на довољну количину витамина D (163) Активни облик витамина D омогућава апсорпцију калцијума из танког црева и реапсорпцију калцијума из бубрега. Поред улоге у хомеостази минерала, од великог је значаја за биолошке процесе у органзму као интрацелуларни рецептор за витамин D у многим ткивима. Активни облик витамина D има битну улогу у ћелијским функцијама, пре свега ћелије панкреаса да луче инсулин, као и протективни ефекат бета ћелија у односу на дејство проинфламаторних цитокина и имунолошких реакција (157,158).

Постоји инверзна повезаност између количине витамина D и BMI preko 30kg/m2, код гојазних особа постоји сексвестрација липосолубилних витамина, код баријатријских пацијената се не апсорбују довољне количине масти и витамина D. Најважнији циркулишући облик витамина је 25(OH)D3, са задржавањем у циркулацији 2-3 недеље, представљајући најпрецизнији макер мониторисања витамина D.

Полувреме витамина 1,25 (OH)D3 у циркулацији је око 4 сата и његова концентрација је 1000 пута мања од концентрације 25(OH)D3. 1,25 (OH)D3 је нереалан показатељ за мониторисање јер је његова концентрација доста зависна од нивоа PTH у циркулацији. Повишене вредности паратиреоидног хормона су често условљење ниским вредностима серумског витамина D, што чини да повишен PTH утиче на индекс телесне масе (BMI) и инсулинску резистенцију (147,164) .Клиничким испитивањем која су рађена код жена са прекомерном телесном тежином у перименопузи, утврђено је да витамин D побољшава осетљивост на инсулин код особа са поремећајем гликозне толеранције, које је праћено 24 недеље уз примену витамин D у дози 20000 IU недељно (165-168). Смањене концентрације витамина D су у негативој корелацији са серумским

концентрацијама триглицерида и липопротеина ниске густине (165). Са друге стране повећане концентрације витамина D су биле повезане са повишеном концентрацијом холестерола и липопротеина високе густине, а знатно нижим концентрацијама нивоа триглицерида у серуму (123, 169). Витамин D инхибира пролиферацију ћелија и ангиогенезу и на тај начин остварује антиканцерогени ефекат, недостатак витамина D може деловати проканцерогено на развој малигнитета дојке, колона, панкреса, простате, као и развој аутоимуних болести, реуматоидног артритиса,мултипле склерозе, Кронове болести, и развоја кардиоваскуларних болести, хипертензије, акутних коронарних догађаја и калцификација коронарних крвних судова.

2.4.3. Алкална фосфатаза специфична за кост (PAB)

Алкална фосфатаза је ензим који се синтетише у јетри, костима, танком цреву, плаценти и леукоцитима. Своју активност има у алкалној средини, уз вредности pH између 9,8 и 10,5. Изоензими алкалне фосфатазе који се одређују у серуму, указују на порекло ткива које синтетише алкалну фосфатазу. Око 50% алкалне фосфатазе се синетише у коштаном ткиву, око 45 % у јетри, а осталих 5% у осталим ткивма. Алкалну фосфатазу специфичну за кост луче остеобласти, ослобађајући је у циркулацији у солубилном и несолубилном облику, а основна њена улога је хидроксилација фосфатских естара неопходних за минерализацију кости (59).

Физиолошки повишене вредности су код деце у периоду раста и развоја, код трудница у трећем триместру, и након прелома. Повишене вредности алкалне фосфтазе специфичне за кост (PAB) значајно је виша код жена у менопаузи, и корелира са повишеним вредностима крвног притиска, нижим HDL и повећаном инциденцом, и морталитетом кардиоваскуларних болести у наведеној популацији (141,169,170,171).

Повезаност β-CrossLaps (β-CTx) и кардиоваскуларних обољења, објашњава се позитивном корелацијом β-CTx и серумски повишеним PTH који утиче на коштано ремоделовање (172,173). Постоје студије који указују на повезаност алкалне фосфатазе специфичне за кост (PAB), HOMA IR (индекс инсулинске резистенције), HOMA B (секреторна способност бета ћелија панкреаса), инсулина и гликемије наште (141).

У другој студији смањење концентрације алкалне фосфатазе специфичне за кост (PAB) је корелирало са смањеним нивоом HbA1c код дијабетичара са незадовољавајућом гликорегулацијом (174).

2.4.4. Калцијум (Са)

Калцијум је заједно са фосфором један од битних елемената у организму. Има вишеструку улогу у организму, учествује у метаболичким процесима, енергетском метаболизму, интраћелијској комуникацији и формирању кости. У физолошком стању постоји стална интеракција између гастроинтестиналног система, коштаног система, ендокриног система и екскреторног система бубрега (црева-кост-паратироидна жлезда и бубрег) (175).

Хомеостазу калцијума у организму одржава паратиреоидни хормон (PTH) и витамин D (калцитриол), преко својих рецептора PTH1R и нуклеарног витамин D рецептора (VDR), а у организам се уноси путем хране. Има изузетну неуромускуларну улогу, улогу коензима, и улогу интраћелијске комуникације.

Хипокалцемија изазива инактивацију Са сензитивних рецептора (CaSR) у паратиреоидним жлездама и повећава лучење PTH (176).PTH делује на дисталне тубуле бубрега, доводи до реапсорпције калцијума, као и повећане реапсорпције калцијума из кости. У хиперкалцемији се активирају CaSR, који на тај начин инхибишу дејство PTH, доводећи до појачаног излучивања калцијума путем бубрега и смањене реапсорпције Са из дигестивног тракта, доводећи до осцилација нивоа PTH условљених малим променама концентрација калцијума у серуму (177).

2.4.5. Фосфор (P)

Фосфор (P) се у организму налази везан за кисеоник у облику фосфата, и од изузетног значаја је као саставни део фосфолипида у ћелијским мембранама, учествује у енергетском метаболизму преко аденозин трифосфата (ATP), и у биолошки важним молекулима као што су DNK и RNK .Већина фосфата се налази везана у облику соли хидроксиапатита у костима. За хомеостазу фосфора у организму су слично као код калцијума одговорни гастроинтестинални систем, бубрези и скелетни систем.

Апсорпција се одвија у танком цреву преко натријум зависног фосфата –NaPT 2b процесом активног транспорта. Активни транспорт се одвија под утицајем калцитриола, повећавајући број натријум зависних транспортера -NaPT 2b на ентероцитима (178). Око 70 % филтрираног фосфата се поново ресорбује преко транспортера NaPT 2a и NaPT 2c, у ћелијама проксималних тубула (179).

Фосфати су најодоговронији за минерлаизацију матрикса где скелет поседује могућност променама у односу на екстрацелуларни фосфат кроз процес ремоделовања кости. Повишене вредности фосфата у серуму независно повећавају вредности PTH, а PTH смањује NaPT2a и NaPT2c поспешујући тако екскрецију вишка фосфата путем бубрега (180). Укупни ефекат PTH је смањење фосфата у серуму, уз индиректни утицај PTH на апсорпцију фосфата у цревима преко ензима α-хидрокилазе у бубрезима. Последњих година FGF и Klotho протеин указује на иновативније разумевање регулације фосфата и минерално-коштаног метаболизма обзиром да се FGF 23 јавља релативно рано у бубрежној инсуфицијенцији и напредује са бубрежном слабости (181,182).

2.5. ОСТЕОПОРОЗА

Остеопороза представља метаболичко обољење коштаног система коју карактерише редукција коштане масе, настала смањењем коштане густине, и поремећајем микроархитектуре кости, који може довести до прелома или фрактура, без траума, или појаве фрактуре на малу трауму. Само трећина фрактура се дијагностикује, док остале остају недијагностиковане (183). Светска здравствена организација (SZO) дефинише остеопорозу као тиху системску болест скелета са ниском коштаном густином, и микроархитектурним пропадањем коштаног ткива, значајним повећањем крхкости костију, и повећаним ризиком од прелома. Данас у свету од остеопорозе болује око 200 милиона људи, и према SZO су процене да ће 2025 године бити 50% оболелих (184) а у периоду до 2050, број фрактура кука ће се повећати са 1,7 до 6,3 милиона, широм света.

Фактори ризика који утичу на настнак остеопорозе су генетска сколоност, позитивна породична склоност за фрактуре, године старости, дуготрајна примена одређене терапије (кортикостероидна терапија, терапија инхибиторима протонске пумпе, терапија антидепресивима, антикоагулантна терапија), аменореа дужа од 6 месеци, мултипле трудноће, недовољан унос калцијума и витамина D, пушење и конзумирање алкохола.

Кост представља високо диферентовано везивно ткиво, сачињено од једне трећине органског, и две трећине неорганског дела. Органски део чине коштане ћелије (остеобласти, остеоцити и остеокласти), колагени (тип 1 колаген, и у траговима присутан тип 2, 3 и 9) и неколагени протеини (остеокалцин, остеонектин, остеопонтин, сијалопротеин, фибронектин, бигликан, матрикс Gla протеин). Две трећине неорганског ткива кости чине кристали хидроксиапатита са калцијумом, фосфором, магнезијумом, натрујумом и гвожђем (185).

Процес моделовања кости је интензиван током детињства и адолесценције у коме доминира процес формирања кости у односу на ресорпцију, док је процес ремоделовања готово исти процес, заступљен код одрасле популације, где је количина новостворене кости нешто мања у односу на претходно разграђену кост (186). На површини кости, уз локалне и системске протеинске медијаторе долази до активности остеобласта, лучења протеолитичких ензима, деминерализације кости, активности

остеокласта, који се уз интегрин везују за остеопонтин, уз активност адхезионих киназа разграђују површину кости и коштани матрикс (187). Макрофаги уклањају остатке коштаног матрикса, наставља се активност остеобласта и испуњава претходно настала ресорптивна површина остеоидом и процесом минерализације.

Остеодензитометријом (DXA), лабораторијским коштаним биомаркерима ресорпције кости, (амино- и карбокси-терминални унакрсно повезани телопептид тип 1колаген -NTX и CTX), и маркерима формирања кости (остеокалцин, алкална фосфатаза и аминотерминални полипептид тип 1 колаген P1NP) се поставља дијагноза остеопорозе. Мерење минералне густине костију (BMD) се процењује двоапсорпционом остеодензитометријом (DXA), а остеопороза се дефинише Т скором -2,5 или мање, и вредностима Т скора између -1,0 и -2,5 за остеопенију, стандардом одступања испод просека младе одрасле особе, према Светској здравственој орагизацији (SZO).

Преломи се најчешће јављају на кичми, куку и зглобу, али могу бити захваћене и друге кости надлактице или ребра. Остеопороза се дијагностикује најчешће тек након првог прелома (188,189). У циљу превенције примењене су националне и међународне смернице за решавање питања скрининга за остеопорозу засноване на доказима (190-192). Коштано ткиво током живота подлеже променама ремоделовања кости. На коштану разређеност утичу генетски фактори, ген за витамин D рецептор, ген за естрадиол рецептор, ген за колаген тип 1 (COLIA1,COLIA2), ген за трансформишући фаткор раста –TGF (189,193). И коморбидитети, одређене групе лекова, старост, поремећаји у секрецији, ослобађању и дејству неких хормона утичу на минералну коштану густину. Мутације гена за колаген тип 1, која представља једну од битних компоненти кости, узрокује настанак болести Osteogenesis inperfecta. Старење ремети процес ремоделовања, тиме што успорава процес формирања, а убрзава процес ресорпције коштаног ткива.

Ендокрина активност организма, утицај хемодинамских, васкуларних, биохемијских и ензимских чинилаца се мења са годинама старости. У остеопорози као системској метаболичкој болести коштаног система, фрактура настаје без трауме, или се прелом јавља на малу трауму. Само трећина фрактура се дијагностикује, док остале остају недијагностиковане.

Коштани систем као важан ендокрини орган, заузима 15% укупне масе тела човека, садржи велику активну површину ткива, у физиолошким условима маса ткива је стална услед редовног процеса ремоделовања. Научно схватање кости говори о органу који ствара потпору и стабилност, и под значајним утицајем је неуролошког и ендокриног система. Метаболичку болест костију карактерише ниска минерална густина кости са нарушеном микроархитектуром кости - TBS (183).

Последњих година клиничке студије су показале да је абдоминална гојазност повезана са смањеном коштаном густином, док друге студије показују да је зависност присутна у односу на локацију прелома, са смањеним ризиком за једну локацију прелома , и повећаним ризком за другу локацију прелома. Гојазност најчешће прати повишена, или очувана минерална густина кости (BMD), уз честу нарушену микроархитектуру кости, што доводи до учестаних прелома и поред очуване коштане густине (194-196). Гојазност и предгојазност, до 2030. године ће обухватити преко 50% становништва, због чега је неопходно проценити ризик прелома од гојазности (197).

Светска здравствена организација (SZO) је јасно истакла разлику гојазности од других обољења са повећаном телесном масом, обзиром да увећањем масне масе долази до развоја коморбидитета. Дужи низ година се масно ткиво није сматрало ендокрином жлездом, и окарактерисало се само као ткиво за депоновање вишка енергије. Обзиром на његову изузетну метаболичку и ендокрину активност од великог је значаја дистрибуција масног ткива, пре свега висцералног, у односу на субкутано масно ткиво, с тим у вези и развој коморбидитета. Интраабдоминално (висцерално) масно ткиво садржи већи број ћелија по јединици масе, има повећану прокрвљеност, има већи број гликокортикоидних и андрогених рецептора, и интензивнију,катехоламинима индуковану липолизу чиме се објашњава његова метаболичка улога у настајању компликација (197).

2.5.1. Остеодензитометрија

Остеодензитометријом је неинвазивна радиолошка процедура којом се мери минерална густина кости (bone mass density, BMD) и количине минерала у костима (bone mineral contevit, BMC). Промене у смислу нарушене густине кости се на стандардном рендгенском снимку могу установити тек када се редукује коштана маса између

30 % и 40% , чиме је ова метода недовољно прецизна за правовремену дијагностику и лечење.

Квантитативна компјутеризована томографија (QCT) се користи за тродимензионално волуметријско мерење коштане густине и просторно одвајање трабекуларне од кортикалне кости. Недостатак квантитативне компјутеризоване томогорафије је знатно већа доза зрачења у односу на друге апсорпциометријске методе.

Фотонска апсорпциометрија служи за процену коштане густине и изводи се применом изотопа у једнофотонску апсорпциометрију (syngle photon absorptiometry, SPA) и код двофотонске апсорпциометрије (dual photon absorptiometry, DPA) мерењем in vivo проласка енергетског снопа ваздуха кроз кост и меко ткиво, а минерална густина кости је мерена разликом интензитета улазног и излазног зрачног снопа.

2.5.2 Двоенергетска рендгенска дензитометрија

Мерење минералне густине кости изводи се остеодезитометром са двоапсорпционим X зрацима (dual energy X-ray) у којој се као извор зрачења примењује рендгенска цев. Мерење минералне густине кости је доста прецизно и без ризика је по здравље пацијената. Густина кости се израчунава поделом укупне коштане масе са површином кости у одређеном мерном подручју. Поред мерења минералне густине кости, истовремено се мери дензитет трабекуаларне кости (TBS) и вертебрална морфометрија (LVA-Lateral Vertebral Assesement) којом се може потврдити или искључити присуство асимптоматских или недијагностикованих фрактура кичмених пршљенова.

Након пропуштања X зрака кроз кост електронски се обрађују резултати у рачунару, на основу разлике пропуштене и апсорбоване енергије зрака одређује се минерална густина кости која се изражава у апсолутним вредностима или g/cm2. Највећи број мерења се одређује у пределу лумбалне кичме и врата бутне кости, а 5-10% чине регије целог тела и подлактице. Предност ове дијагностичке процедуре је ниска доза зрачења и велика прецизност.

Израчунавање резултата у дензитомеријском мерењу врши се поређењем вредности измерене густине кости испитаника, са референтним вредностима које су у распону за популацију, или у јединицама стандардне девијације од средње или максималне вредности.

Т- скор (Т вредност) представља одступање измерене минералне густине кости испитиване особе, од просечне минералне густине кости здраве младе особе истог пола, изражене у стандардним девијацијама (SD).

Z- скор (Z вредност) представља одступање измерене коштане густине испитаника од просечне коштане масе исте старосне доби и пола, изражене у стандардним девијацијама (SD).

Светска здравствена организација (SZO) је 1994 године усвојила дефиницију остеопорозе на основу добијеног Т-скора дензитометријским мерењем минералне

густине кости где је Т- скор најмање 2,5 SD мањи од просечне вредности за младе здраве жене.

- **Т- скор > 1** - повећана коштана маса
- **Т- скор -1 и 1** - нормална коштана густина
- **Т- скор -1,0 и -2.5** - разређеност коштане масе нивоа остеопеније
- **Т- скор < 2,5 (или Z скор <1,0)** - разређеност коштане масе нивоа остеопорозе

Ултразвучна дензитометрија костију (QUS-Quvalitative ultrasound bone densitometry) заснива се на примени ултразвучних таласа, проласком кроз кост и служи као скрининг. Најчешћи регион којим се снима су петна кост, палчана кост и потколена кост (тибија)

2.5.3. Скор трабекуларне кости – TBS

Скор трабекуалрне кости (TBS) представља анализу микроархитектуре кости, означава резултат трабекуларне кости, израчунава се из података садржаних у антеропостериорном (AP) спину DXA, и само код старијих од 20 година, не изискује додатно зрачење. TBS и BMD процењују различита својства костију, при чему TBS повећава за 30% дијагностичке способности у односу на минералну густину кости (BMD) и помаже у идентификацији нових пацијената са ризиком од прелома.

Ретроспективна кохортна студија (Манитоба кохорта) која је обухватила 29.407 жена старосне доби више од 50 година, у којој је био 2356 жена са дијабетесом тип 2, дијабетес је био повезаан са вишом минералном густином кости (BMD), и сниженом микроархитектуром кости (TBS). Компарацијом снимака се утврђује да пацијенти са истим BMD немају исти TBS скор, а самим тим ни исти ризик за прелом. TBS је нови предиктор ризика од прелома, независно од минералне густине кости (BMD) и FRAX. Више од 50 % остеопоротичних прелома се јавља код пацијената који не испуњавају критеријуме остеопорозе. У складу са смерницама Националне фондације за остеопорозу (NOF) скор трабекуларне кости (TBS) је независни клинички фактор ризика за предвиђање ризика од прелома у будућности. Међународно друштво за клиничку дензитометрију (ISCD) од 2015 године указује да је TBS (густина трабекуларне кости,) повезан са ризиком од прелома пршљенова, кука и великог остеопоротичног прелома у постменопаузи жене, и повезан са ризиком прелома кука код мушкараца старијих од 50 година. TBS има улогу у процени ризика од прелома код секундарне остеопорозе (дијабетес мелитус, гојазност, хиперпаратиреоидизам, глукокортикоидима узрокована остеопороза, акромегалија, реуматоидни артритис, системска склероза).

Ретроспективна кохортна студија у САД која је обухватила 100 жена старијих од 30 година, 57 са дијабетесом, и 43 без дијабетеса указала је на снижен TBS , и повишен BMD код жена са дијабетесом, у односу на жене без дијабетеса. TBS је био већи код жена са добром гликемијском контролом (HbA1c< 7,5%), разлика минералне гутстине кости (BMD) на кичми није уочена. TBS T- скор се израчунавао као разлика између TBS пацијента и TBS пацијента за исти род и етничку групу, подељену са стандардном девијацијом.

(TBS T skor = (TBS pacijenta -TBS IA) / SD

Упоређивање TBS скора и BMD вредности омогућава прецизирање процене ризика од прелома, посебно код пацијената са остеопенијом. Према Економском аспекту остеопорозе и остеоартритиса (ESCEO) низак TBS је конзистентно повезан са порастом инциденталних прелома, независно од клиничких фактора ризика (CFR) и минералне густине кости (BMD).

2.5.4. Вертебрална морфометрија (VFA)

Преломи пршљенова су углавном остеопоротични преломи, и врло често су асимптоматски, ретко када настају заједно са специфичном траумом. Најчешћи узрок вертебралног прелома је остеопороза. Вертебрална морфометрија (Vertebral Fracture Assement) се врши двоенергетском апсорпциометријом, сликањем торакалне и лумбалне кичме, детектујући на тај начин асимптоматске фрактуре пршљенова. Погодност се огледа у томе да се снимање врши истовремено када се ради и DXA остеодензитометрија. Позиционирање пацијента заједно са снимањем траје око 4 минута, чиме се врши бочно снимање кичме од T5 до L4, са аутоматском идентификацијом висине пршљенова (предњи, средњи и задњи). Доза зрачења је приближно 3 силвера(Св). Предност VFA се огледа у лакој доступности, ниској цени, минималном зрачењу и великој прецизности за детекцију вертебралних фрактура.

Антеропостериорна позиција (AP) омогућава визулаизацију анатомије кичме, а латералном позицијом ради се снимање од T5 до L4 . Идентификацијом осе кичменог стуба, и хоризонталном линијом кроз тело сваког пршљена одређују се тачке за предњу, средњу и задњу висину пршљена. Резултати се одређују на основу висине A/P и M/P и просек три висине у компресијама пршљенова. Значајном променом се сматра промена облика пршљенова смањена за три одступања SD или Z-скора, у било које три висине према Генантовој квантитативној методи за класификацију врсте и тежине прелома пршљенова- са мањим преломом између 20-25%, умреним преломом између 25-40%, и тешким преломом > 40%.

3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Општи циљ ове студије је да се испита постојање нарушене густине кости, пре свега микороархитектуре кости, код гојазних особа, и особа са дијабетесом и гојазношћу, код којих су искључени остали ендокринолошки поремећаји који би могли утицати на поремећај метаболизма кости.

Циљеви ове студије су:

1) Одредити учесталост нарушене микроархитектуре кости и/или остеопорозе код пацијената који су гојазни, и испитати корелацију са биомаркерима коштаног метаболизма и маркерима инфламације.
2) Испитати учесталост нарушене микроархитектуре кости и /или остеопорозе код гојазних пацијената са дијабетесом, и корелацију са маркерима коштаног метаболизма и маркерима инфламације.
3) Испитати учесталост поремећаја метаболизма кости код дијабетичара са нормалном телесном тежином.
4) Утврдити постојање учесталости поремећаја коштане густине код здраве контролне групе.
5) Утврдити значај витамина D као одговорног фактора за синтезу протеинских маркера, диференцијацију коштаних ћелија и минерализацију коштаног ткива.

4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДЕ РАДА

Прикупљени подаци описани су помоћу метода дескриптивне статистике, графичким и табеларним путем. Нумеричке варијабле описане су користећи средњу вредност, стандардну девијацију, минималну и максималну вредност, док су категоријалне варијабле представљене помоћу фреквенција и процентуално.

Прво је уз помоћ Kolomogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk тестова испитано је да ли нумеричке варијабле прате нормалну расподелу. У зависности од расподеле варијабли одабране су одговарајуће статистичке методе за даљу анализу. Т-тест независних узорка употребљен је за испитивање постојања статистички значајних разлика два независна узорка у средњим вредностима обележја које имају нормалну расподелу, док је Mann-Whitney U тест употребљен као непараметарска алтернатива. Једнострука анализа варијансе (ANOVA) употребљена је за тестирање статистички значајних разлика више од два независна узорка у средњим вредностима обележја које имају нормалну расподелу, док је Kruskal Wallis тест коришћен као непараметарска алтернатива. За испитивање повезаности између две категоријалне варијабле коришћен је Chi-squared тест, док је за испитивање постојања повезаности између нумеричких варијабли израчунат коефицијент корелације.

Бинарна логистичка регресија је употребљена за моделирање вероватноће догађаја са две могуће категорије. Ова техника користи тежине за сваку независну варијаблу и логистичку функцију како би трансформирала комбинацију тих тежина и независних варијабли у распон између 0 и 1. Да би се одабрао најбољи модел и најбољи скуп предиктора, коришћен је Backward Stepwise метод што значи да се варијабле додају или уклањају корак по корак у моделу. Резултати су представљени кроз процењене коефицијенте (B), стандардне грешке (SE), тестирање значајности (Wald, дф, п-вредност) и однос грешки (OR). Однос грешки (ratio) већи од 1 указује на позитивну асоцијацију између независне и зависне варијабле, тј. на повећање вероватноће зависне варијабле. Однос испод 1 означава негативне асоцијације, тј. да предиктор смањује вероватноћу зависне варијабле.

4.1. СУБЈЕКТИ ИСТРАЖИВАЊА (УЗОРАК)

Истраживање је дизајнирано по типу студије пресека, и спроведено у Поликлиници СТ медицина у Новом Саду, и у лабораторијама Aqualab у Новом Саду и Београду. Студијом је обухваћено укупно159 пацијената оба пола, старосне доби између 30 и 50 година.

У испитивању су укључене четири групе пацијената:

1. 40 негојазних испитаника са дијабетесом,
2. 40 гојазних испитаника са дијабетесом,
3. 39 гојазних испитаника без дијабетеса,
4. 40 здравих нормално ухрањених испитаника

4.1.1. Структура узорка

У истраживању је учествовало укупно 159 пацијената, од тога 50.9% жена, односно 49.1% мушкараца који су били класификовани у 2 групе: експериментална и контролна. Пацијенти који припадају експерименталној групи се у односу на гојазност и присуство дијабетеса даље могу сврстати у 3 категорије: негојазни пацијенти са дијабетесом, гојазни пацијенти са дијабетесом, гојазни пацијенти без дијабетеса. Контролну групу чинили су испитаници нормалне тежине, без дијабетеса. Структура узорка према дијагнози приказана је у следећој Табели 1 и примећује се да је број пацијената по групама уједначен.

Табела 1. Структура узорка

Дијагноза	Фреквенција	Проценат
Негојазни са дијабетосом	40	25.2%
Гојазни са дијабетосом	40	25.2%
Гојазни без дијабетеса	39	24.4%
Контролна група	40	25.2%
Укупно	159	100.0%

4.1.2. Дистрибуција варијабли

Нормалност испитаних лабораторијских маркера по групама, класификованим у односу на дијагнозу, дата је у Табели 2. P -вредност > од 0.05 у Табели 2 указује на то да посматрана варијабла у посматраној групи пацијената прати нормалну расподелу. Са друге стране, ако је P-вредост < од 0.05, тада варијабла не прати нормалну расподелу и неопходно је користити непараметарске тестове. На основу представљених резултата једино остеокалцин прати нормалну расподелу у све 4 групе, што даље имплицира да ће се поређење свих варијабли између датих група спровести путем одговарајућих непараметарских тестова.

Табела 2. Нормалност лабораторијских маркера: Shapiro Wilk

	Негојазни дијабетес	**Гојазни дијабетес**	**Гојазни без дијабетеса**	**Контролна група**
BMI	0.009	0.179	0.174	0.002
Hba1c	0.200	0.200	0.012	0.043
Glukoza	0.200	0.001	0.200	0.200
Holesterol	0.028	0.007	0.200	0.010
LDL	0.097	0.000	0.196	0.040
HDL	0.003	0.076	0.200	0.015
Trigliceridi	0.003	0.000	0.000	0.058
AST	0.001	0.000	0.003	0.032
ALT	0.200*	0.000	0.009	0.200
Alkalnafosfataza-ALP	0.200*	0.200	0.003	0.200
Ukupan_kalcijum	0.000	0.017	0.000	0.200
Ukupan_fosfor	0.066	0.001	0.042	0.018
PTH	0.054	0.200	0.200	0.188
D25(OH)	0.000	0.200	0.200	0.027
Osteokalcin	0.200	0.200	0.200	0.200
B-CrossLaps	0.181	0.200	0.200	0.009
TNF- α	0.052	0.200	0.030	0.002
TSH	0.200	0.200	0.000	0.092
FT4	0.088	0.200	0.056	0.000
Anti-TPO	0.200	0.000	0.000	0.000
Anti-TG	0.000	0.000	0.000	0.040

Нормалност TBS и TBS скора по групама класификованим у односу на дијагнозу дата је у Табели 3. На основу добијених резултата, L2-L4 TBS, L3-L4 TBS, L1-L4-T score TBS, L2-L4 T score TBS и L3-L4 T score TBS прате нормалну расподелу, те се за њихову анализу користе параметарске технике, а за остале непараметарске методе.

Табела 3. Нормалност скорова: Shapiro Wilk

	Негојазни дијабетес	**Гојазни дијабетес**	**Гојазни без дијабетеса**	**Контролна група**
L1_L4_TBS	0.032	0.659	0.104	0.000
L1_L3_TBS	0.008	0.769	0.125	0.074
L1_L2_TBS	0.003	0.757	0.314	0.107
L2_L3_TBS	0.002	0.439	0.123	0.377
L2_L4_TBS	0.047	0.524	0.092	0.230
L3_L4_TBS	0.468	0.795	0.134	0.264
L1_L4_T_score_TBS	0.306	0.141	0.278	0.222
L1_L3_T_score_TBS	0.000	0.060	0.124	0.108
L1_L2_T_score_TBS	0.104	0.020	0.300	0.092
L2_L3_T_score_TBS	0.017	0.074	0.274	0.727
L2_L4_T_score_TBS	0.060	0.271	0.381	0.179
L3_L4_T_score_TBS	0.083	0.800	0.400	0.629

4.1.3. Трансформација података

Да би се добио још погоднији увид у однос испитиваних параметара, вредности TBS су трансформисане на следећи начин. Вредности су разврстане у три групе: испитаници без поремећаја микроархитектуре кости (пацијенти са уредним налазом), испитаници са почетним оштећењем (остеопенија) и испитаници код којих је присутно оштећење микроархитектуре кости у већој мери (остеопороза) (Табела 4). Највећи број случајева има уредан налаз (56.6%), док су почетна оштећења(остеопенија) заступљена са 28,3% и оштећења у већој мери (остеопороза) заступљена са 15.1% респективно.

Табела 4. TBS налаз испитиваних група

Налаз	**Фреквенција**	**Проценат**
Уредан	90	56.6%
Почетно оштећење – остеопенија	45	28.3%
Оштећење у већој мери – остепороза	24	15.1%

4.2. ДИЈАГНОСТИЧКЕ МЕТОДЕ

4.2.1. Лабораторијске анализе

Код свих пацијената који су учествовали у студији одређени су следећи параметри:

1. телесна тежина, телесна висина, BMI
2. физикални преглед
3. лабораторијске биохемијске анализе, гликемија, липидски статус, HbA1c, азотне материје, хепатограм, електролити,
4. снимање минералне густине кости DXA остеодензитометријом и одређивање микроархитектуре кости (TBS)

Постојање дијабетеса је утврђено у складу са дефиницијом СЗО, а гојазност на основу одређивања индекса телесне масе (BMI)

У оквиру испитивања рађено је одређивање следећих биохемијских маркера:

1. одређивање биохемијских анализа (гликемија, уреа, креатинин, трансаминазе, електролити, ук. протеини, албумини) методом спектрофотометрије,
2. одређивање HbA1c методом имунотурбидиметрије,
3. одређивање проинфламаторног цитокина, TNF-α, ELISA методом,
4. одређивање маркера коштаног метаболизма, остеокалцина, β-CrossLaps, ECLIA имунохемијском методом,
5. одређивање PTH, витамина D, ECLIA имунохемијском методом
6. одређивање тироидног статуса и орган специфичних антитела, TSH, fT4, anti-TPO, anti-Tg , ECLIA имунохемијсом методом.

4.2.2. Снимање коштане густине двоапсорпцином остеодензитометријом (DXA) и одређивање микроархитектуре кости (TBS)

Код свих пацијената је урађена двоапсорпциона DXA остеодензитометрија са латералним скеном, и одређивање микороархитектуре кости скором трабекуларне кости (TBS) лумбалне кичме, и LVA морфометрија којом је искључено, или доказано присуство асимптоматских или недијагностикованих фрактура кичмених пршљенова.

4.3. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Прикупљени подаци су квантитативно анализирани адекватним статистичким методама. Нумеричке варијабле су описане класичним мерама дескриптивне статистике (средња вредност, медијана, стандардна девијација, минимум/максимум, ранг) док су категоријалне варијабле сумиране помоћу фреквенција и процената).

Помоћу Kolmogorov-Smirnov и Shapiro Wilk тестова испитано је да ли нумеричке варијабле прате нормалну расподелу. У зависности од тих резултата примењиваће се параметарски или непараметарски тестови.

За испитивање разлика у средњој вредности два независна узорка коришћен је

Т- тест независних узорака, или Mann-Whitney тест, док се за поређење више од два независна узорка користила једнострука анализа варијансе (ANOVA) или Kruskal – Wallis тест.

За поређење два упарена (зависна) узорка коришћен је или Т-тест зависних узорака, или Wilcoxon-ov тест рангова. За више од два зависна узорка коришћен је Friedmanov тест.

Да би се испитао утицај две категоријалне варијабле на једну нумеричку користила се двофакторска анализа варијансе (ANOVA) .

Моделирање зависних нумеричких варијабли ће бити спроведено помоћу модела линеарне регресије, док се моделирање категоријалних зависних варијабли бити спровело помоћу модела логистичке регресије.

5. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

5.1. ОПШТЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТИВАНЕ ПОПУЛАЦИЈЕ

Анализа прикупљених података укључује поређење лабораторијских маркера према горе наведеној дијагнози пацијената. Односно испитивали смо да ли постоје статистички значајне разлике у свим прикупљеним лабораторијским маркерима према 4 групе пацијената: негојазни пацијенти са дијабетесом, гојазни пацијенти са дијабетесом, гојазни пацијенти без дијабетеса и здрава контролна група, односно испитаници који нису гојазни и немају дијабетес.

5.1.1. Поређење лабораторијских маркера у односу на испитиване групе

Испитаници који су гојазни и немају дијабетес имају највишу просечну вредност индекса телесне масе (BMI) 37.04 kg/m2 у посматраним групама, док испитаници са гојазношћу и дијабетесом такође имају високу просечну вредност BMI од 35,82kg/m2 Негојазни испитаници са дијабетесом имају просечну вредност од 23.38 kg/m2, док је контролна група испитаника са просечним BMI од 23.11 kg/m2. Резултати тестирања указују на то да су ове разлике статистички значајне. Детаљна дескриптивна статистика дата је у Табели 5.

Испитаници који су негојазни и имају дијабетес имају највишу просечну вредност HbA1c од 8.19 %, док гојазни испитаници са дијабетесом имају просечну вредност HbA1c од 7.84%. Гојазни испитаници без дијабетеса имају најнижу просечну вредност HbA1c 5.16% , а контролна испитивана група има вредност HbA1c од 4.85%. Резултати тестирања указују на то да су ове разлике статистички значајне. Детаљна дескриптивна статистика дата је у Табели 5.

Просечне вредности глукозе у серуму су највише код испитаника који су негојазни и имају дијабетес, код њих глукоза износи 10.65 ммол/л, као и код испитаника који су гојазни и имају дијабетес, вредности измерене глукозе у серуму су износиле 10.12 ммол /л. Гојазни испитаници без дијабетеса имају ниже просечне вредности глукозе у серуму која је износила 5.35ммол/л, док контролна група испитаника има најниже просечне вредности глукозе у серуму, износила је 4.82 ммол/л. Резултати тестирања указују на то да су ове разлике статистички значајне. Детаљна дескриптивна статистика дата је у Табели 5.

Негојазни испитаници са дијабетесом имају највишу просечну вредност укупног холестерола (6.12 ммол/л), док сличне просечне вредности укупног холестерола имају гојазни пацијенти са дијабетесом (5.75ммол/л), и гојазни испитаници без дијабетеса (5,43ммол/л) У контролној групи испитаника просечна вредност укупног холестерола у серуму је износила 4.96 ммол/л. Резултати тестирања указују на то да су ове разлике статистички значајне. Детаљна дескриптивна статистика дата је у Табели 5.

Гојазни испитаници са дијабетесом имају највишу просечну вредност LDL холестерола од 4.04ммол/л, док су негојазни испитаници са дијабетесом, и гојазни испитаници без дијабетеса, са приближним вредностима од 3.37ммол/л и 3.33ммол/л, редом. Контролна група има најнижу просечну вредност LDL холестерола од 2.59 ммол/л. Резултати тестирања указују на то да су ове разлике статистички значајне. Детаљна дескриптивна статистика дата је у Табели 5.

Просечне вредности HDL холестерола су највише код негојазних испитаника са дијабетесом (1.43ммол/л) и код контролне испитиване групе (1.40ммол/л). Гојазни испитаници са дијабетесом, и гојазни испитаници без дијабетеса имају сличне вредности HDL холестерола (1.04ммол/л и 1.35ммол/л , редом). Резултати тестирања указују на то да су ове разлике статистички значајне. Детаљна дескриптивна статистика дата је у Табели 5.

Табела 5. Поређење лабораторијских маркера у односу на испитиване групе

Параметар	Показатељ	Негојазни дијабетес	Гојазни дијабетес	Гојазни без дијабетеса	Контролна група	ТОТАЛ	П вредност
BMI	**Sr. vred.**	23.3830	35.8218	37.0472	23.1128	29.7958	0.000
	Std. dev	1.74185	4.83517	4.82309	1.89595	7.54268	
	Min	17.70	30.07	30.00	18.20	17.70	
	Max	26.40	52.40	46.71	25.00	52.40	
Hba1c	**Sr. vred.**	8.1898	7.8430	5.1564	4.8475	6.5177	0.000
	Std. dev	1.88269	1.66552	0.45986	0.32737	1.98822	
	Min	4.80	4.90	4.10	4.00	4.00	
	Max	16.00	11.50	6.10	5.50	16.00	
Glukoza	**Sr. vred.**	10.6500	10.1228	5.3462	4.8173	7.7491	0.000
	Std. dev	2.17598	3.26056	0.61638	0.35476	3.32770	
	Min	7.20	5.90	4.10	3.60	3.60	
	Max	15.40	22.00	7.10	5.40	22.00	
Holesterol	**Sr. vred.**	6.1243	5.7453	5.4315	4.9633	5.5669	0.000
	Std. dev	0.98710	1.19879	0.73662	0.34858	0.96912	
	Min	4.00	2.63	3.95	4.10	2.63	
	Max	9.50	8.20	8.20	5.90	9.50	
LDL	**Sr. vred.**	3.3670	4.0358	3.3305	2.5855	3.3297	0.000
	Std. dev	0.69233	3.04716	0.55797	0.34020	1.66747	
	Min	2.26	1.96	2.11	2.00	1.96	
	Max	5.60	22.00	5.00	3.61	22.00	
HDL	**Sr. vred.**	1.4323	1.0410	1.3544	1.4070	1.3084	0.000
	Std. dev	0.31661	0.17822	0.29376	0.18505	0.29455	
	Min	0.90	0.71	0.85	1.10	0.71	
	Max	2.43	1.36	2.23	1.80	2.43	
Trigliceridi	**Sr. vred.**	1.6665	2.9770	1.8038	1.4725	1.9811	0.000
	Std. dev	0.71472	2.18543	0.78735	0.28186	1.35022	
	Min	0.50	0.94	0.67	0.59	0.50	
	Max	4.52	12.20	5.48	1.90	12.20	
AST	**Sr. vred.**	26.47500	38.78775	30.41026	23.92500	29.89629	0.000
	Std. dev	7.274781	31.131658	9.930596	6.018721	17.805080	
	Min	13.000	13.000	15.000	12.000	12.000	
	Max	42.000	202.000	65.000	32.000	202.000	
ALT	**Sr. vred.**	28.1750	52.7975	33.3333	26.6250	35.2447	0.000
	Std. dev	9.80813	65.00495	10.81016	8.29485	34.96052	
	Min	9.00	12.40	9.00	8.00	8.00	
	Max	50.00	439.00	60.00	43.00	439.00	

Просечне вредности триглицерида су највише код гојазних испитаника са дијабетесом (2.98ммол/л,) и гојазних испитаника без дијабетеса (1.80ммол/л), док су негојазни испитаници са дијабетесом и контролна група испитаника имале приближне вредности HDL холестерола у серуму, од 1.67ммол/л и 1.47ммол/л, редом. Резултати тестирања указују на то да су ове разлике статистички значајне. Детаљна дескриптивна статистика дата је у Табели 5.

Просечне вредности AST су највише код гојазних испитаника са дијабетесом (38.79), док су негојазни испитаници са дијабетесом, гојазни исптаници без дијабетеса, и контролна група испитаника са приближним вредностима AST вредностима 26.48, 30.41 и 23,93, редом. Резултати тестирања указују на то да су ове разлике статистички значајне. Детаљна дескриптивна статистика дата је у Табели 5.

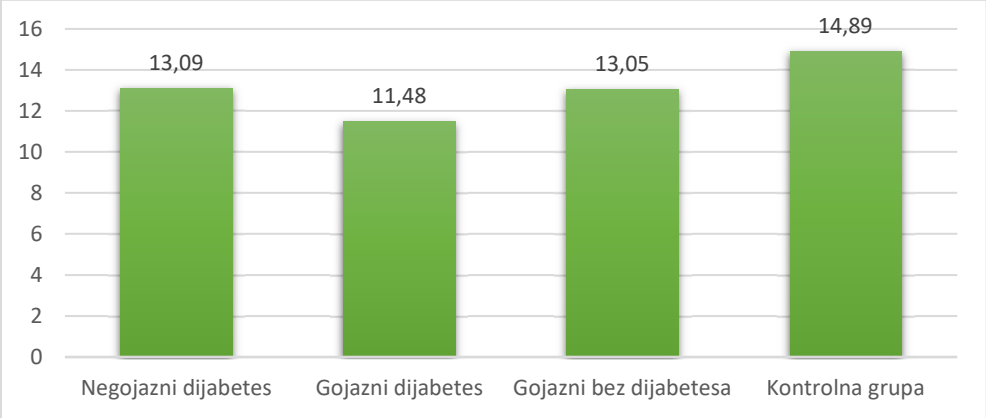
Просечне вредности ALT су највише код гојазних испитаника са дијабетесом (52.80), док су вредности ALT у групи негојазних испитаника са дијабетесом, гојазних испитаника без дијабетеса, и контролне групе испитаника приближне, и износе 28.18, 33.33 и 26.63, редом. Резултати тестирања указују на то да су ове разлике статистички значајне. Детаљна дескриптивна статистика дата је у Табели 5.

Потом су анализирани следећи лабораторијски маркери груписани у 5 категорија:

1. Параметри метаболизма кости: остеокалцин, β-CrossLaps , ALP, укупни калцијум, укупни фосфор
2. Параметри ниског степена инфламације: TNF-α
3. Параметри функције штитасте жлезде: TSH, FT4, anti-TPO, anti-TG
4. Параметри функције параштитастих жлезди: PTH, витамин Д
5. Параметри микроархитектуре кости и/или остеопорозе.

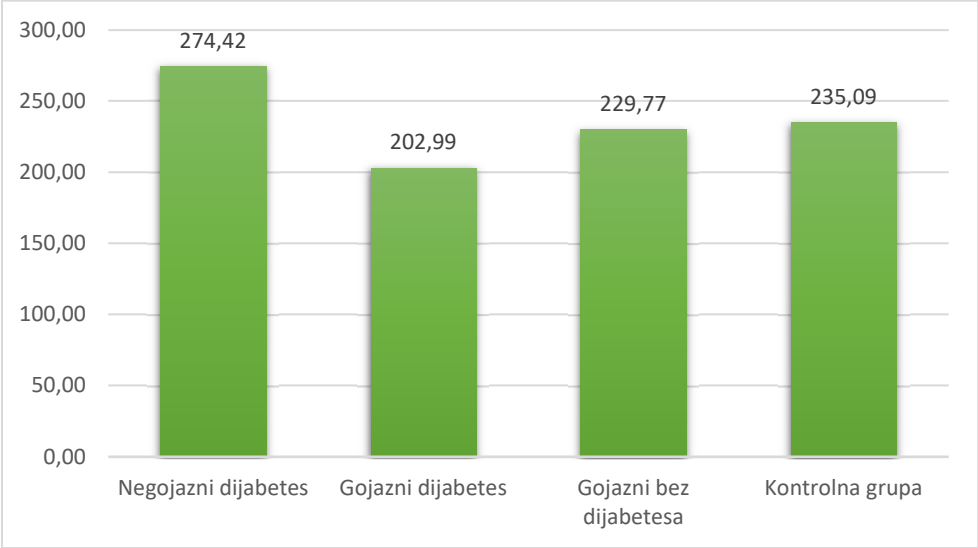
5.1.2. Параметри метаболизма кости: остеокалцин, β-CrossLaps , ALP, укупни калцијум, укупни фосфор

Анализирајући дескриптивну статистику концентрације остеокалцина у четири различите групе испитаника (негојазни испитаници са дијабетесом, гојазни испитаници са дијабетесом, гојазни испитаници без дијабетеса, контролна група испитаника) као и на укупном узорку, примећујемо следеће. Средње вредности варирају од 11.48 до 14.89, при чему је највиша средња вредност забележена у контролној групи. Стандардна девијација, која варира од 4.22 до 5.54, указује на степен распршености података око средње вредности, док минималне и максималне вредности показују варирање у опсегу мерених вредности. P-вредност од 0.00 указује да су ове разлике у вредностима остеокалцина статистички значајно различите у ове четири групе испитаника. Највише вредности остеокалцина су забележене код испитаника у контролној групи (Графикон 1). Групе негојазних ицпитаника са дијабетесом и гојазних испитаника без дијабетеса имају сличне вредности остеокалцина, док су најниже вредности остеокалцина забележене код испитаника који имају дијабетес и који су гојазни.



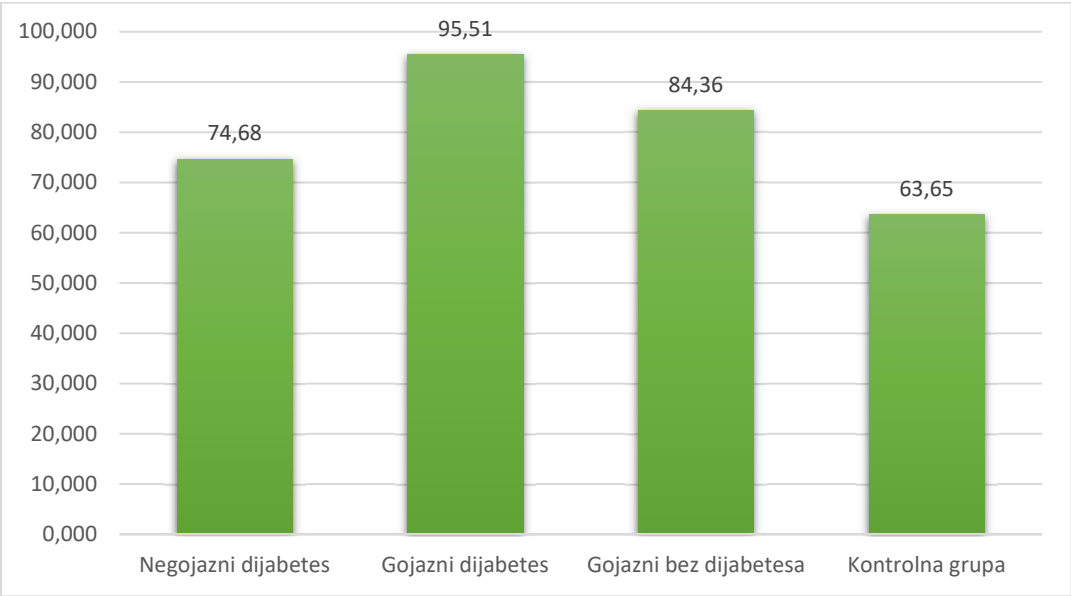
Графикон 1. Средње вредности остеокалцина (OCN) у испитиваним групама

Анализирајући дескриптивну статистику за, β-CrossLaps у четири посматране групе испитаника и на укупном узорку, уочавамо следеће резултате. Средње вредности варирају од 202.99 до 274.42, при чему је највиша средња вредност забележена у групи негојазних испитаника са дијабетесом. Стандардна девијација, која варира од 86.83 до 136.54, указује на степен распршености података око средње вредности. Минималне вредности крећу се од 46.90 до 91.90, док су максималне вредности у опсегу од 420.40 до 750.30. P-вредност од 0.20 указује да нема статистички значајних разлика између група у погледу концентрације β-CrossLaps. Другим речима, нема значајних разлика у нивоу овог биомаркера између испитиваних група.



Графикон 2. Средње вредности β-CrossLaps у испитиваним групама

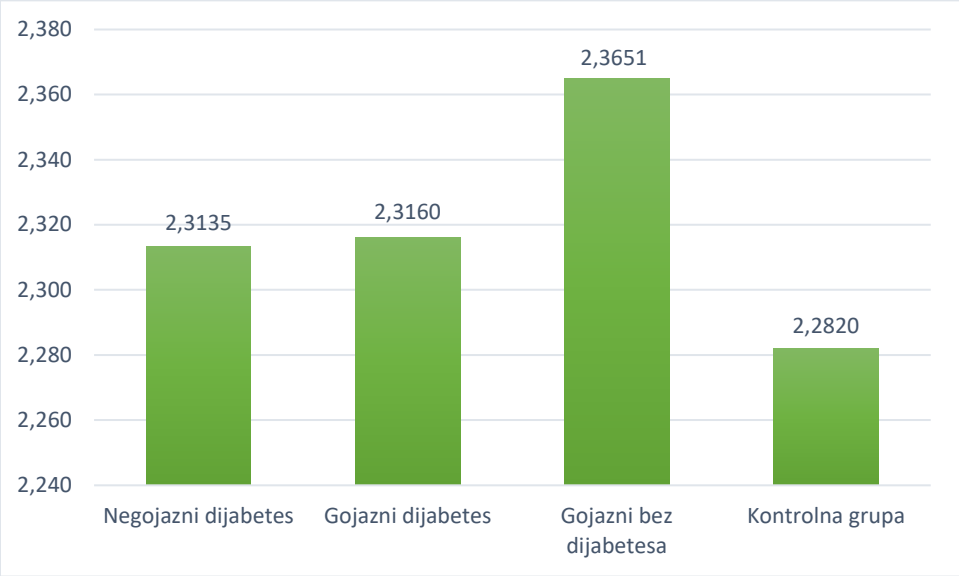
Анализирајући дескриптивну статистику за РА четири посматране групе испитаника као и на укупном узорку, изведени су следећи резултати. Средње вредности варирају од 63.65 до 95.51, при чему је највиша средња вредност забележена у групи гојазних испитаника са дијабетесом. Стандардна девијација, која варира од 14.53 до 28.60, указује на степен распршености података око средње вредности. Минималне вредности крећу се од 29.00 до 58.00, док су максималне вредности у опсегу од 92.00 до 204.00. Р-вредност од 0.39 указује да нема статистички значајних разлика између група у погледу ALP.



Графикон 3. Вредности нивоа алкалне фосфатазе (РА) у испитиваним групама

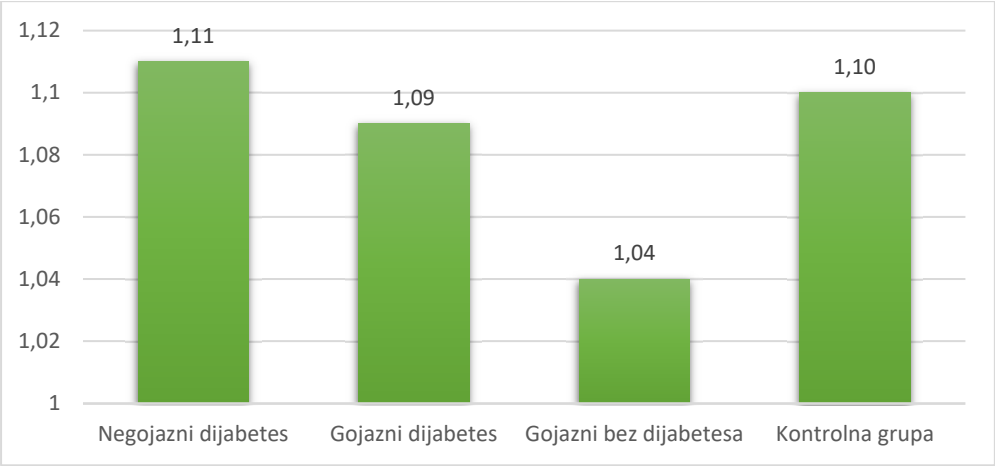
Проучавајући укупан калцијум у четири различите групе испитаника и на укупном узорку, уочавамо следеће резултате. Средње вредности варирају од 2.28 до 2.36. Стандардна девијација, која варира од 0.08 до 3.43, указује на разноликост распршености података око средње вредности. Минималне вредности се крећу од 2,10 до 2.15, док су максималне вредности у опсегу од 2.31 до 2.55. Р-вредност од 0.02 сугерише на постојање статистички значајних разлика између група у погледу укупног нивоа калцијума. Највиша вредност укупног калцијума је забележена у групи испитаника који су негојазни и имају дијабетес. Вредности укупног калцијума код гојазних испитаника

без дијабетеса, или са дијабетесом су релативно сличне, док су најниже вредности забележене у контролној групи (Графикон 4).



Графикон 4. Укупна вредност калцијума (Са) у испитиваним групама

Коначно, ако посматрамо концентрацију укупног фосфора у четири различите групе испитаника и на укупном узорку, примећујемо различите резултате. Средње вредности варирају од 1.04 до 1.11. Стандардна девијација, која варира од 0.12 до 0.22, указује на разноликост распршености података око средње вредности. Минималне вредности се крећу од 0.75 до 0.90, док су максималне вредности у опсегу од 1.38 до 1.68. P-вредност од 0.084 указује да нема статистички значајних разлика између група у погледу концентрације укупног фосфора. Иако P-вредност није испод традиционалног прага од 0.05, то може указивати на тенденцију разлике која би могла бити значајна у већем узорку. Највише вредности су добијене у групи негојазних испитаника са дијабетесом(1,68), исте вредности фосфора су биле у групи гојазних испитаника са дијабетесом, и гојазних испитаника без дијабетеса (1,40). Најниже вредности су забележене су код испитаника у контролној групи (1,38).(Графикон 5)



Графикон 5. Укупне вредности фосфора (P) у испитиваним група

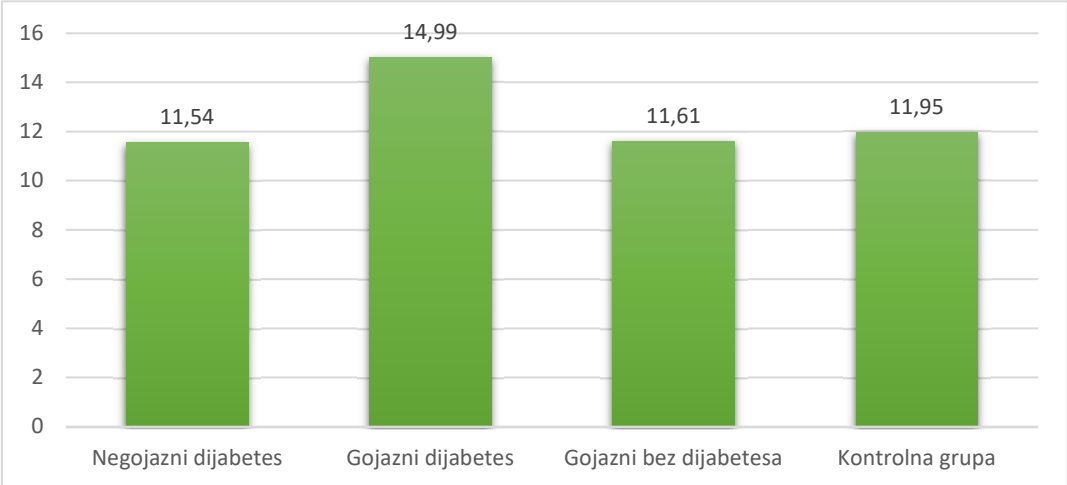
Табела 6. Параметри метаболизма кости

Параметар	Показатељ	Негојазни дијабетес	Гојазни дијабетес	Гојазни без дијабетеса	Контролна група	ТОТАЛ	П вреднот
Остеокалцин	Sr. vred.	13.09	11.48	13.05	14.89	13.13	0.00
	Std. dev	4.22	4.37	5.54	4.35	4.76	
	Min	5.20	4.00	4.60	8.10	4.00	
	Max	26.10	21.20	28.10	26.20	28.10	
β-CrossLaps	Sr. vred.	274.42	202.99	229.77	235.09	235.60	0.20
	Std. dev	129.82	86.83	93.46	136.54	115.68	
	Min	82.20	46.90	91.90	76.60	46.90	
	Max	651.00	420.40	451.30	750.30	750.30	
ALP	Sr. vred.	74.68	95.51	84.36	63.65	79.52	0.39
	Std. dev	28.60	19.00	20.99	14.53	24.28	
	Min	38.00	58.00	52.00	29.00	29.00	
	Max	204.00	130.00	132.00	92.00	204.00	
Укупан калцијум	Sr. vred.	2.31	2.32	2.30	2.28	2.30	0.20
	Std. dev	0.17	0.10	0.12	0.08	0.12	
	Min	1.53	2.10	2.10	2.15	1.53	
	Max	2.55	2.51	2.50	2.52	2.55	
Укупан фосфор	Sr. vred.	1.11	1.09	1.04	1.10	1.08	0.08
	Std. dev	0.22	0.12	0.16	0.16	0.17	
	Min	0.75	0.90	0.75	0.79	0.75	
	Max	1.68	1.40	1.40	1.38	1.68	

У Табели 6 представљена је основна дескриптивна статистика параметра коштаног метаболизма на целом узорку као и по посматраним групама пацијената. Такође су представљени резултати поређења средњих вредности/медијана посматраних параметара према групама пацијената.

5.1.3. Параметри ниског степена инфламације: TNF-α

Проучавајући параметар TNF-α у четири различите групе испитаника и на укупном узорку, уочавамо варијације у резултатима. Средње вредности се крећу од 11.54 до 14.99, при чему највиша средња вредност долази из групе гојазних испитаника са дијабетесом. Стандардна девијација, која варира од 5.26 до 7.29, указује на разноликост распршености података око средње вредности. Минималне вредности се крећу од 1.80 до 4.00, док су максималне вредности у опсегу од 26.00 до 41.00. P-вредност од 0.024 сугерише на постојање статистички значајних разлика између група у погледу параметра TNF-α . Ова статистичка разлика указује на потенцијалну повезаност између нивоа TNF-α и испитиваних фактора као што су гојазност и дијабетес. Најниже вредности TNF-α су добијене код негојазних испитаника са дијабетесом, док су највише вредности забележене код гојазних испитаника са дијабетесом (Графикон 6).



Графикон 6. Вредности TNF-α у испитиваним групама

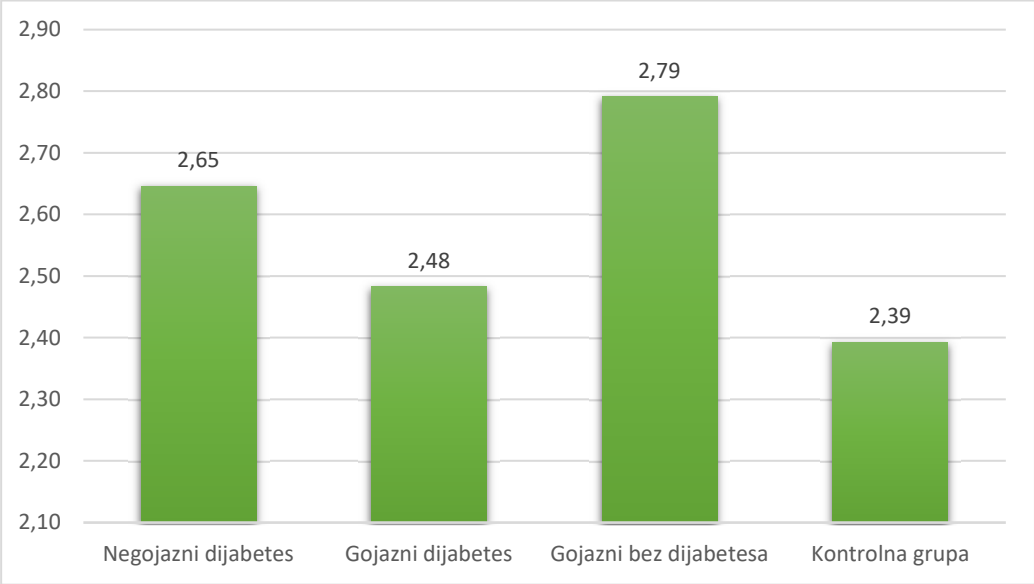
Табела 7. Параметри ниског степена инфламације

Параметар	Показатељ	Негојазни дијабетесом	Гојазни са дијабетесом	Гојазни без дијабетеса	Контрол на група	ТОТАЛ	П вредност
TNF-α	Sr. vred.	11.54	14.99	11.61	11.95	12.54	0.024
	Std. Dev	5.26	6.71	7.29	6.52	6.58	
	Min	1.80	4.00	4.00	3.10	1.80	
	Max	26.00	32.00	40.00	41.00	41.00	

У Табели 7 представљена је основна дескриптивна статистика параметра ниског степена инфламације на целом узорку као и по посматраним групама пацијената. Такође су представљени резултати поређења средњих вредности/медијана посматраних параметара према групама пацијената.

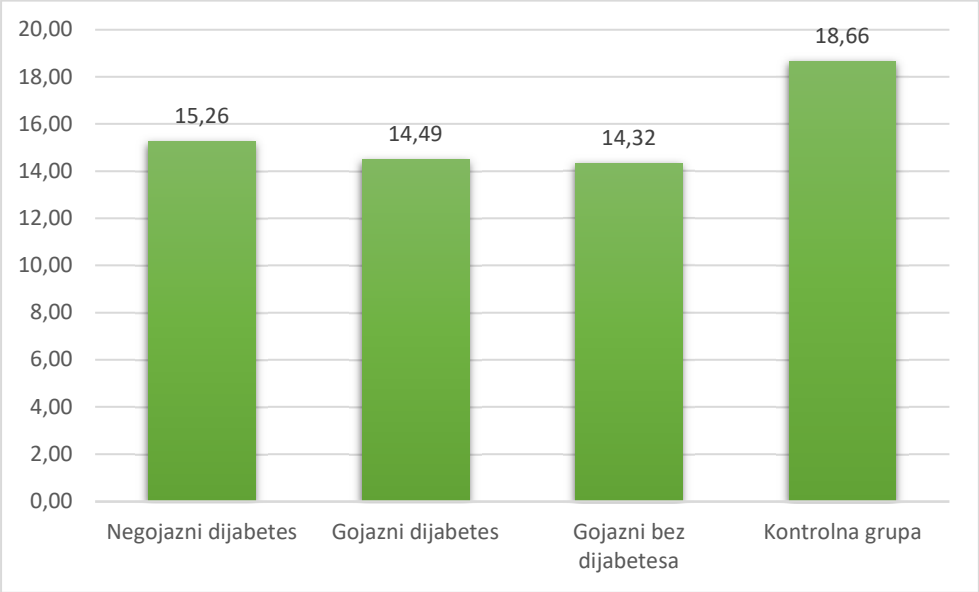
5.1.4. Параметри функције штитасте жлезде: TSH, FT4, anti-TPO, anti-TG

Уколико посматрамо параметар TSH у четири различите групе испитаника и на укупном узорку, приметне су варијације у резултатима. Средње вредности TSH-а варирају од 2.39 до 2.79, при чему је највиша средња вредност забележена у групи испитаника са гојазношћу без дијабетеса. Стандардна девијација, која варира од 0.97 до 2.16, указује на разноликост распршености података око средње вредности. Минималне вредности TSH-а крећу се од 0.01 до 0.91, док су максималне вредности у опсегу од 4.10 P-вредност од 0.79 указује да нема статистички значајних разлика између група у погледу нивоа TSH-а, односно да се испитаници не разликују у нивоу TSH без обзира на дијагнозу.



Графикон 7. Вредности TSH у испитиваним групама

Посматрајући концентрацију FT4 у посматраним групама пацијената као и на укупном узорку, уочавамо значајне варијације у резултатима. Средње вредности FT4 се крећу од 14.32 до 18.66, а највећа средња вредност је евидентирана у контролној групи. Разноврсност стандардне девијације, која се простире од 1.93 до 25.23, указује на широк спектар распршености података око средње вредности. Минималне вредности FT4 варирају од 9.48 до 12.40, док су максималне вредности у опсегу од 19.60 до изненађујућих 173.90. Резултати P-вредности од 0.24 указују на изостанак статистички значајних разлика између испитиваних група у погледу концентрације FT4.

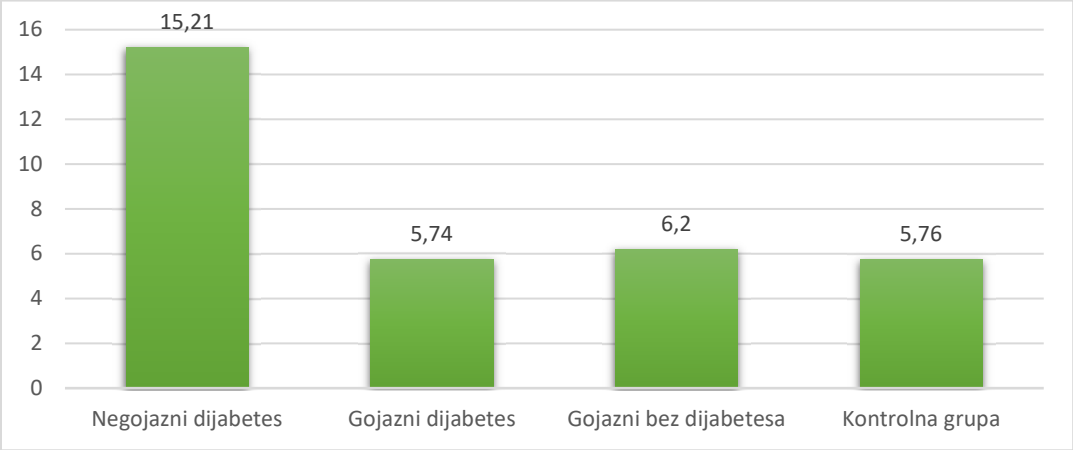


Графикон 8. Вредности FT4 у испитиваним групама

Проучавајући концентрацију anti-TPO такође уочавамо разноврсне резултате. Средње вредности anti-TPO варирају од -50.72 до 41.01, при чему највиша средња вредност долази из групе негојазних испитаника са дијабетесом, а најнижа из контролне групе. Стандардна девијација, која варира од 20.72 до 98.09, указује на распршеност података око средње вредности. Минималне вредности anti-TPO крећу се од -56.00 до 10.00, док су максималне вредности у опсегу од 64.00 до 349.58. Нулта P-вредност (0.000) указује на постојање статистички значајних разлика између група у погледу концентрације anti-TPO. Најниже вредности су забележене у контролној групи док су највише вредности у групи негојазних испитаника са дијабетесом (Графикон 9).

Графикон 9. Вредности нивоа Anti – TPO у испитиваним групама

Посматрајући концентрацију anti-TG у четири различите групе испитаника и на укупном узорку, примећујемо разнолике резултате. Средње вредности anti-Tg варирају од 5.74 до 15.21, при чему је највиша средња вредност забележена у групи испитаника са негојазним дијабетесом. Стандардна девијација, која варира од 2.09 до 59.94, указује на разноликост распршености података око средње вредности. Минималне вредности anti-TG крећу се од -10.00 до 1.00, док су максималне вредности у опсегу од 14.40 до 373.80. Нулта P-вредност (0.00) указује на постојање статистички значајних разлика између група у погледу концентрације anti-Tg. Ови резултати указују на значајну варијацију у нивоу anti-Tg између испитиваних група пацијената. Највише вредности су добијене код негојазних испитаника са дијабетесом, док су најниже забележене у групи гојазних пацијената са дијабетесом и контролној групи (Графикон 10).



Графикон 10. Вредности нивоа Anti-TG у испитиваним групама

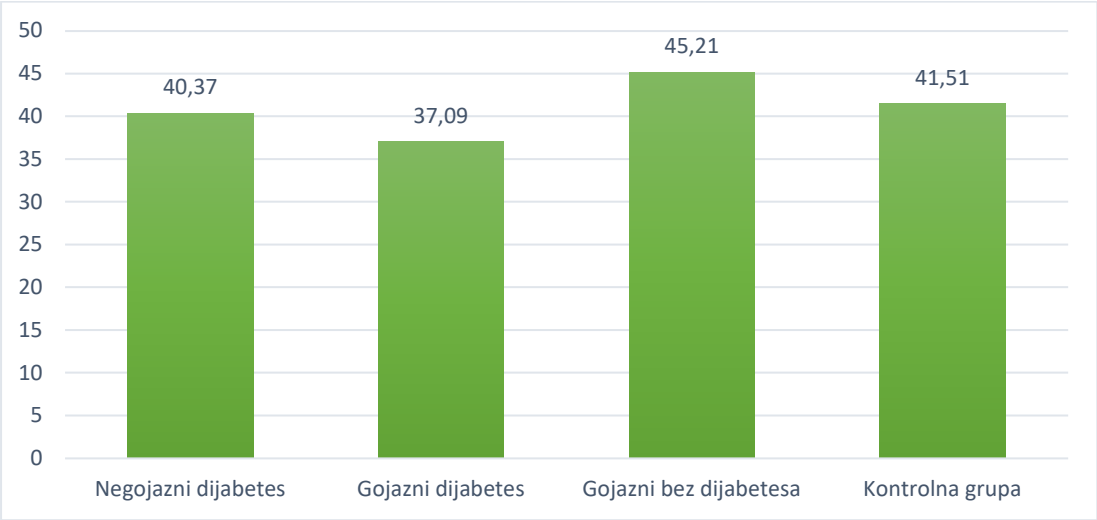
Табела 8. Параметри штитасте жлезде

Параметар	Показатељ	Негојазни дијабетес	Гојазни дијабетес	Гојазни без дијабетеса	Контролна група	ТОТАЛ	П вредност
TSH	Sr. vred.	2.57	2.48	2.46	2.37	2.47	0.79
	Std. dev	1.12	0.97	0.90	1.06	1.01	
	Min	0.44	0.01	0.18	0.91	0.01	
	Max	4.50	4.10	4.00	4.37	4.50	
FT4	Sr. vred.	15.26	14.49	14.32	14.75	14.71	0.24
	Std. dev	2.41	1.93	2.64	1.75	2.22	
	Min	11.78	9.48	9.71	12.40	9.48	
	Max	24.10	19.60	26.36	20.20	26.36	
Anti-TPO	Sr. vred.	41.01	-22.06	-9.72	-50.72	-10.70	0.00
	Std. dev	20.72	45.82	98.09	25.76	65.00	
	Min	10.00	-56.00	-56.00	-56.00	-56.00	
	Max	84.61	64.00	349.58	98.07	349.58	
Anti -TG	Sr. vred.	15.21	5.74	6.20	5.76	8.15	0.00
	Std. dev	59.94	36.65	39.79	2.09	39.88	
	Min	1.00	-10.00	-10.00	2.90	-10.00	
	Max	373.80	210.00	184.30	14.40	373.80	

У Табели 8 представљена је основна дескриптивна статистика параметра штитасте жлезде на целом узорку као и за посматране четири групе пацијената према дијагнози. У истој табели су представљени и резултати поређења средњих вредности/медијана посматраних параметара према групама пацијената.

5.1.5. Параметри функције параштитастих жлезди: PTH, витамин D

Посматрајући концентрацију PTH у четири различите групе испитаника и на укупном узорку, уочавамо различите резултате. Средње вредности PTH варирају од 37.09 до 45.21, највиша средња вредност утврђена у групи гојазних испитаника без дијабетеса. (Графикон 11)



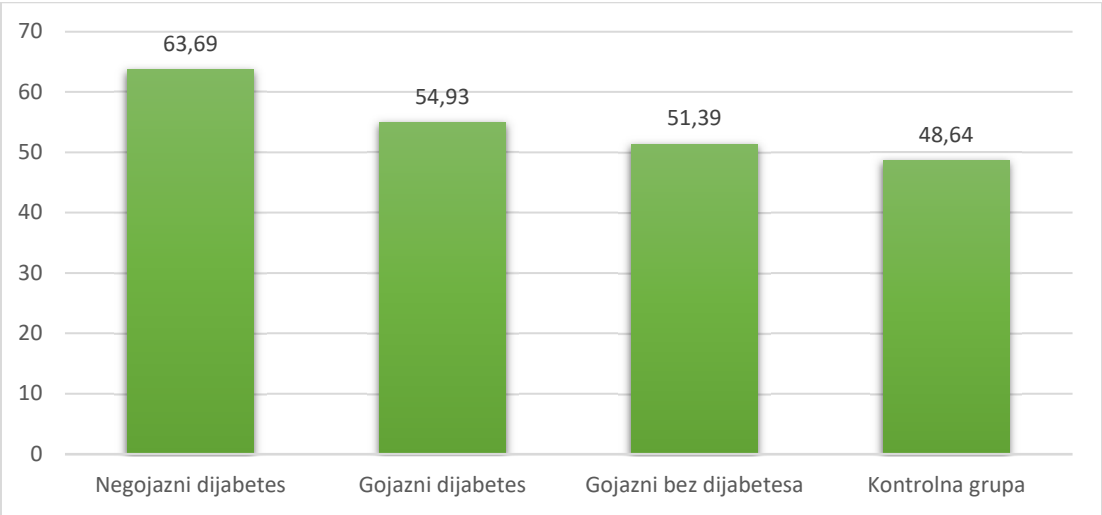
Графикон 11. Вредности PTH у испитиваним групама

Стандардна девијација, која варира од 15.47 до 21.39, указује на распршеност података око средње вредности. Минималне вредности PTH крећу се од 3.79 до 24.00, док су максималне вредности у опсегу од 79.90 до 143.30. P-вредност од 0.17 указује на одсуство статистички значајних разлика између група у погледу концентрације PTH. (Табела 9)

Табела 9. Параметри параштитасте жлезде

Параметар	Показатељ	Негојазни дијабетес	Гојазни дијабетес	Гојазни без дијабетеса	Контролна група	ТОТАЛ	П вредност
PTH	Sr. vred.	38.35	37.09	44.13	40.95	40.10	0.17
	Std. dev	13.93	17.19	13.50	14.33	14.92	
	Min	6.17	3.79	24.00	16.38	3.79	
	Max	62.50	79.90	71.21	72.21	79.90	
D25OH	Sr. vred.	63.69	54.93	51.39	48.64	54.68	0.00
	Std. dev	19.81	20.85	17.89	19.08	20.09	
	Min	8.30	17.60	26.00	20.10	8.30	
	Max	94.50	116.60	113.70	98.90	116.60	

Посматрајући концентрацију витамин 25(OH)D3 у посматране четири различите групе испитаника, као и на укупном узорку, примећујемо следеће резултате. Средње вредности 25(OH)D3 варирају од 48.64 до 63.69. Стандардна девијација, која варира од 17.89 до 20.85, указује на мању распршеност података око средње вредности. Минималне вредности витамин 25(OH)D3 крећу се од 8.30 до 26.00, док су максималне вредности у опсегу од 94.50 до 116.60. Нулта P-вредност (0.000) указује да су ове разлике које постоје у подацима статистички значајне. Највише вредности 25(OH)D3 забележене су у групи негојазних испитаника са дијабетесом, док су најниже вредности 25(OH)D3 забележене у контролној групи (Графикон 12).



Графикон 12. Вредности нивоа витамина D25(OH) у испитиваним група

5.1.6. Параметри микроархитектуре кости и/или остеопорозе

У табелама 10 и 11 представљена је основна дескриптивна статистика параметара микроархитектуре кости и/или остеопорозе на целом узорку као и по посматраним групама испитаника.Такође су представљени резултати поређења средњих вредности/медијана посматраних параметара према групама испитаника. Прво су посматране TBS варијабле а потом TBS скорови.

У анализи параметара микроархитектуре костију на основу TBS за посматране групе испитаника примећујемо значајне разлике у средњим вредностима TBS између посматраних група. Прво, анализирали смо TBS у сегментима од L1 до L4. Средње вредности варирају од 1.39 до 1.74, са стандардном девијацијом која се креће од 0.08 до 1.99. Највиша средња вредност је забележена у контролној групи, а најнижа у групи негојазних испитаника са дијабетесом. Минималне вредности осцилирају од 1.12 до 1,25, док се максималне вредности крећу од 1.51 до 13.82. Нулта –P вредност (0.00) указује на постојање статистички значајних разлика између група, што сугерише да постоје статистички значајне разлике у L1-L4 TBS између испитиваних група, односно да испитаници из контролне групе имају статистички највише вредности L1-L4 TBS, док негојазни испитаници са дијабетесом имају најниже вредности L1-L4 TBS.

Затим смо истражили TBS у сегментима од L1 до L3. Средње вредности варирају од 1.37 до 1.53, са стандардном девијацијом која се креће од 0.08 до 0.15. Највиша средња вредност је забележена у групи гојазних испитаника без дијабетеса, док је најнижа вредност L1-L3 TBS примећена у групи негојазних испитаника са дијабетесом. Минималне вредности осцилирају од 1.11 до 1.24, док се максималне вредности крећу од 1.49 до 1.74. Нулта P-вредност (0.00) указује на постојање статистички значајних разлика у вредностима L1-L3 TBS између посматраних група.

Средње вредности L1-L2 TBS варирају од 1.35 до 1.52, док стандардна девијација показује распршеност података од 0.10 до 0.15. Најнижа средња вредност је забележена у групи негојазних испитаника са дијабетесом, док је највиша вредност забележена у групи гојазних испитаника без дијабетеса. Минималне вредности TBS крећу се од 1.08 до 1.24, док су максималне вредности у опсегу од 1.47 до 1.74. Нулта P-вредност (0.00)

указује на статистички значајне разлике између група, што сугерише на постојање значајних разлика у L1-L2 TBS између испитиваних група пацијената.

За сегмент L2-L3 TBS средње вредности варирају од 1.41 до 1.55, при чему се стандардна девијација креће од 0.08 до 0.16. Минималне вредности TBS осцилирају од 1.14 до 1.30, док су максималне вредности у опсегу од 1.51 до 1.75. Нулта P-вредност (0.00) указује на статистички значајне разлике између група у овим вредностима.

За сегмент L2-L4 TBS средње вредности TBS варирају од 1.41 до 1.55, при чему се стандардна девијација креће од 0.08 до 0.16. Минималне вредности TBS су у рангу од 1.14 до 1.27, док су максималне вредности у рангу од 1.53 до 1.77. Нулта P-вредност (0.00) указује на статистички значајне разлике између група у овим вредностима.

За сегмент L3-L4 TBS, средње вредности TBS се крећу од 1.42 до 1.55, док се стандардна девијација креће од 0.08 до 0.16. Минималне вредности TBS су у опсегу од 1.14 до 1.27, док су максималне вредности у опсегу од 1.56 до 1.82. Нулта P-вредност (0.00) указује на статистички значајне разлике између група.

За последња три анализирана скора (L2-L3 TBS, L2-L4 TBS, L3-L4 TBS), група гојазних испитаника без дијабетеса показује тенденцију ка највишим средњим вредностима TBS скорова у свим анализираним сегментима, док контролна група има тенденцију ка нижим средњим вредностима.

Табела 10. Параметри микроархитектуре кости – TBS

TBS	Показатељ	Негојазни дијабетес	Гојазни дијабетес	Гојазни без дијабетеса	Контролна група	ТОТАЛ	П вредност
L1_L4_TBS	Sr. vred.	1.39	1.47	1.53	1.74	1.53	0.00
	Std. dev	0.08	0.15	0.12	1.99	0.99	
	Min	1.20	1.12	1.25	1.24	1.12	
	Max	1.51	1.75	1.70	13.82	13.82	
L1_L3_TBS	Sr. vred.	1.37	1.47	1.53	1.41	1.44	0.00
	Std. dev	0.08	0.15	0.12	0.08	0.13	
	Min	1.15	1.11	1.24	1.22	1.11	
	Max	1.49	1.74	1.71	1.58	1.74	
L1_L2_TBS	Sr. vred.	1.35	1.45	1.52	1.38	1.42	0.00
	Std. dev	0.10	0.15	0.12	0.08	0.13	
	Min	1.08	1.09	1.24	1.14	1.08	
	Max	1.47	1.74	1.71	1.55	1.74	
L2_L3_TBS	Sr. vred.	1.41	1.48	1.55	1.44	1.47	0.00
	Std. dev	0.08	0.16	0.12	0.07	0.12	
	Min	1.22	1.14	1.27	1.30	1.14	
	Max	1.51	1.75	1.74	1.59	1.75	
L2_L4_TBS	Sr. vred.	1.41	1.49	1.55	1.44	1.47	0.00
	Std. dev	0.08	0.16	0.12	0.07	0.12	
	Min	1.23	1.14	1.27	1.27	1.14	
	Max	1.53	1.77	1.72	1.57	1.77	
L3_L4_TBS	Sr. vred.	1.42	1.50	1.55	1.46	1.48	0.00
	Std. dev	0.08	0.16	0.12	0.07	0.12	
	Min	1.22	1.14	1.27	1.24	1.14	
	Max	1.56	1.82	1.73	1.61	1.82	

У свим посматраним скоровима L1-L4 T-scor TBS, L1-L3 T- score TBS, L1-L2 T-score TBS, L2-L3 T-score TBS, L2-L4 T-score TBS и L3-L4 T-score TBS, постоје статистички значајне разлике у посматраним групама испитаника : негојазни испитаници са дијабетесом , гојазни испитаници са дијабетесом, гојазни испитанци без дијабетеса, контролна група.

За сегмент L1-L4 TBS, средње вредности Т-скорова варирају од -0.73 до -0.07, док се стандардне девијације крећу од 0.71 до 1.51. Минималне вредности T-score варирају од -2.30 до -3.10, док су максималне вредности у опсегу од 0.50 до 2.80. Нулта P-вредност указује на статистички значајне разлике међу групама. Највиша средња вредност је забележена у групи гојазних пацијената са дијабетесом, а најнижа у групи негојазних пацијената са дијабетесом.

Слично, за остале сегменте (L1-L3 TBS, L1-L2 TBS, L2-L3 TBS, L2-L4 TBS, L3-L4 TBS), примећујемо карактеристичне трендове у средњим вредностима, стандардним девијацијама, минималним и максималним вредностима Т скорова код различитих група пацијената. Код сегмента L1-L3 TBS и L1-L2 TBS, највише средње вредности бележе се код гојазних испитаника без дијабетеса, док најниже вредности имају негојазни пацијенти са дијабетесом. За сегменте L2-L3 TBS, L2-L4 TBS и L3-L4 TBS, највише средње вредности забележене су код гојазних испитаника без дијабетеса, док најниже вредности имају испитаници у контролној групи.

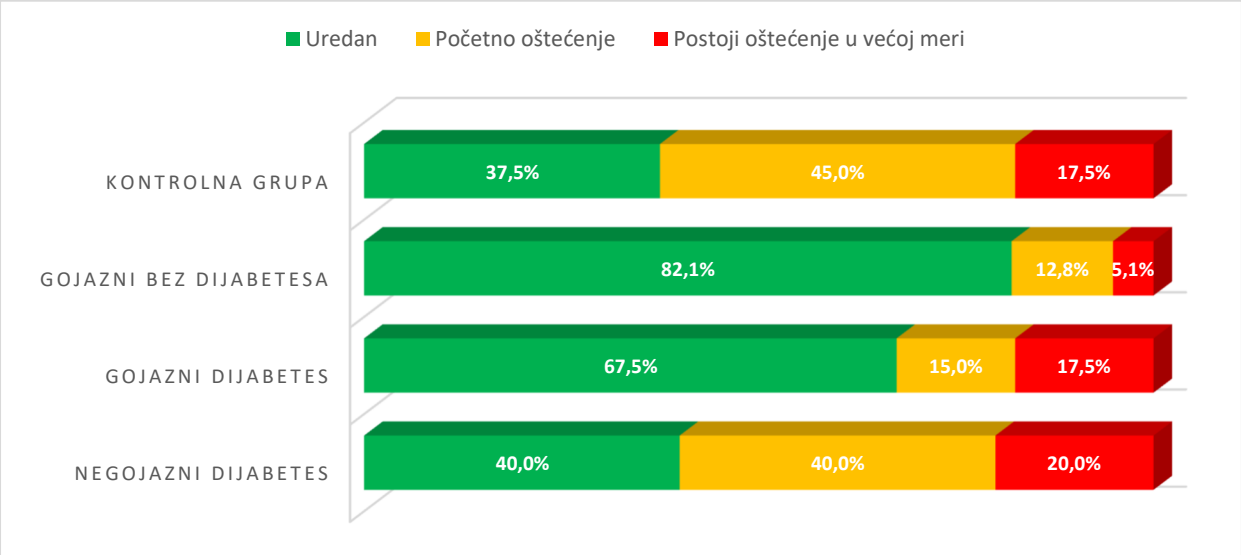
Табела 11. Параметри микроархитектуре кости – TBS

TBS	Параметар	Показатељ	Негојазни дијабетес	Гојазни дијабетес	Гојазни без дијабетеса	Контролна група	П-вредност
L1_L4_T_score- TBS	Sr. vred.	-0.73	0.19	0.74	-0.48	-0.07	0.00
	Std. dev	0.77	1.51	1.25	0.71	1.24	
	Min	-2.50	-3.10	-2.30	-2.00	-3.10	
	Max	0.50	2.80	2.60	1.00	2.80	
L1-L3_T_score_TBS	Sr. vred.	-0.94	0.17	0.66	-0.75	-0.21	0.00
	Std. dev	1.46	1.73	1.30	0.78	1.50	
	Min	-8.00	-3.30	-2.60	-1.90	-8.00	
	Max	0.60	3.00	2.60	0.90	3.00	
L1_L2_T_score_TBS	Sr. vred.	-0.77	0.31	0.73	-0.90	-0.16	0.00
	Std. dev	1.07	1.85	1.35	0.89	1.50	
	Min	-2.80	-3.70	-2.50	-2.30	-3.70	
	Max	0.90	3.30	3.10	0.70	3.30	
L2_L3_T_score_TBS	Sr. vred.	-0.86	-0.11	0.55	-0.73	-0.29	0.00
	Std. dev	0.89	1.65	1.28	0.73	1.31	
	Min	-3.00	-3.50	-2.70	-2.40	-3.50	
	Max	0.30	2.50	2.60	0.80	2.60	
L2_L4_T_score_TBS	Sr. vred.	-0.74	-0.09	0.69	-0.36	-0.13	0.00
	Std. dev	0.74	1.48	1.26	0.72	1.21	
	Min	-2.40	-3.30	-2.30	-2.20	-3.30	
	Max	0.40	2.60	2.80	1.10	2.80	
L3_L4_T_score_TBS	Sr. vred.	-0.65	-0.10	0.76	-0.04	-0.01	0.00
	Std. dev	0.76	1.40	1.32	0.86	1.22	
	Min	-2.80	-3.50	-2.30	-2.30	-3.50	
	Max	0.50	2.80	3.10	1.80	3.10	

5.2. ОПШТИ ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

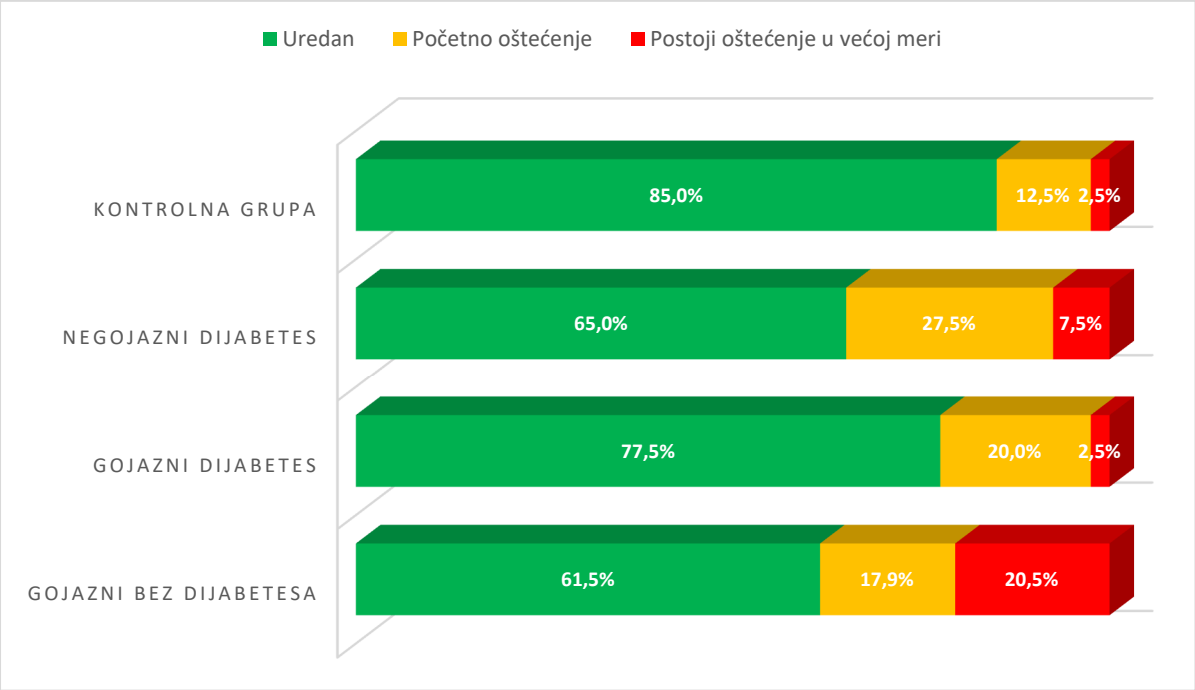
Општи циљ ове студије је да се испита постојање нарушене коштане густине, пре свега микроархитектуре кости, код гојазних особа, и особа са дијабетесом и гојазношћу, код којих су искључени остали ендокринолошки поремећаји који би могли утицати на поремећај метаболизма кости.

Прво смо посматрали 4 групе испитаника и TBS налаз, Графикон 13. Показано је да постоји статистички значајна веза између дијагнозе и налаза TBS (chi-square(6)= 25.017, p=0.00). Уколико посматрамо поделу према дијагнози, уредан налаз је највише заступљен у групи гојазних испитаника без дијабетеса, па онда следи група гојазних испитаника са дијабетесом. Најмањи проценат уредних налаза забележен је у контролној групи. Са друге стране, највећи број испитаника контролне групе има почетно оштећење. Оштећење у већој мери је највише заступљено у групи негојазних испитаника са дијабетесом.



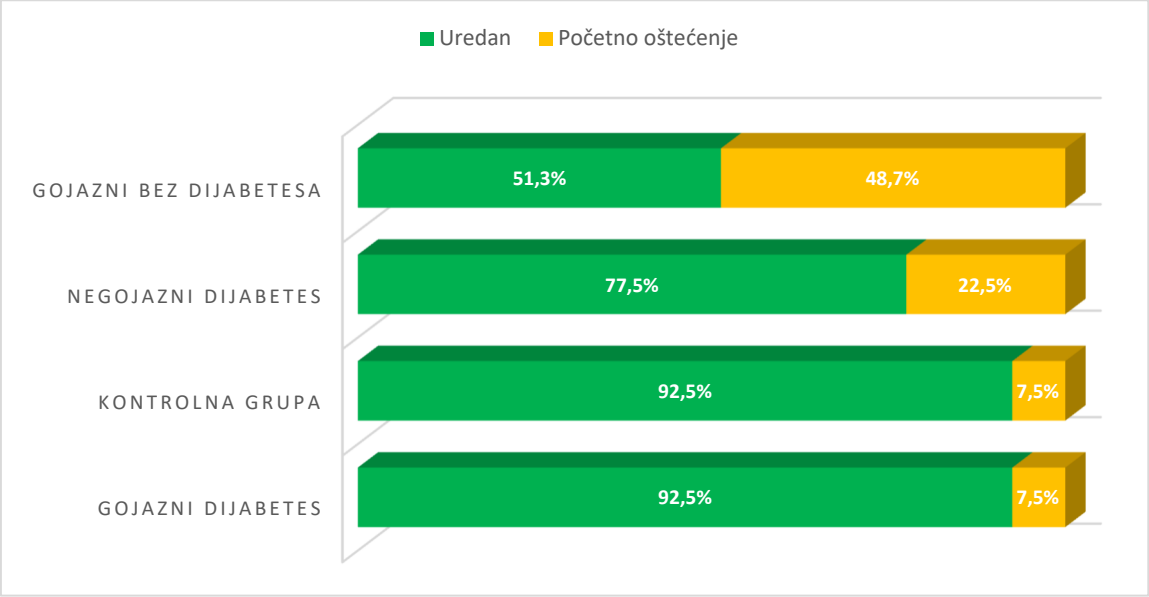
Графикон 13. Вредности TBS скора у испитиваним групама

Потом су посматрани следећи налази: L1-L4 score, neck и total. Показано је да постоји статистички значајна веза између дијагнозе и налаза L1-L4 score налаз (chi-square(6)= 14.767, п=0.022). Резултати су дати на Графикону 14. Оштећење нивоа остеопорозе у највећем проценту је заступљено у групи гојазних испитаника без дијабетеса, док је највише испитаника са почетним оштећењем нивоа остеопеније у групи негојазних испитаника са дијабетесом.



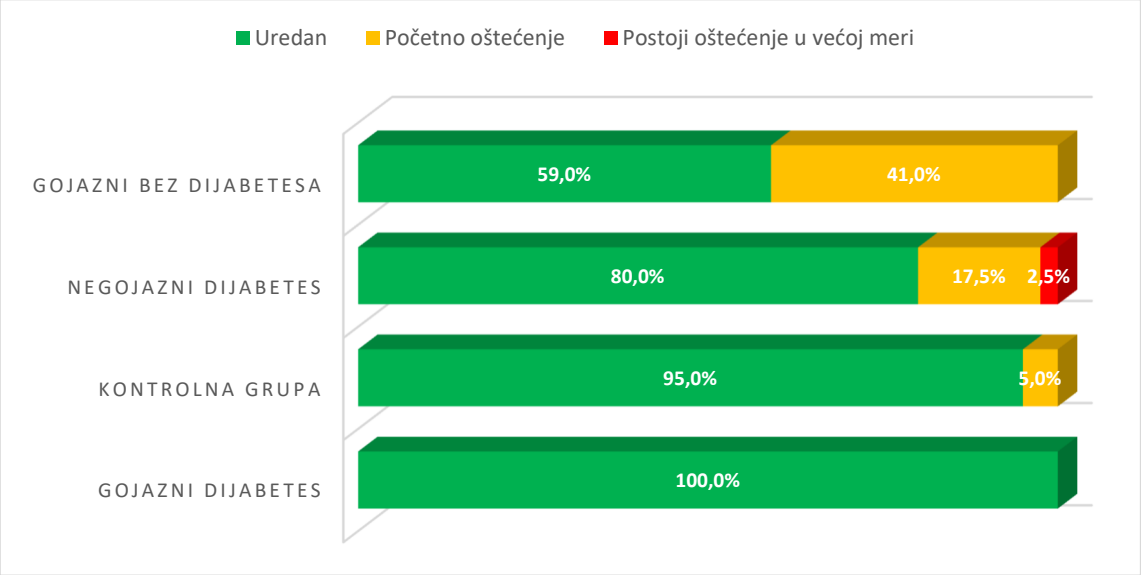
Графикон 14: DXA налаз-L1-L4

Постоји статистички значајна разлика у Neck налазу и дијагнози пацијента (chi-square(3)= 26.536, p=0.00). Налази DXA остеодензитометрије на врату бутне кости (neck) подељени су у две категорије: уредан налаз и почетно оштећење степена остеопеније, односно у испитаном узорку није било пацијената са оштећењем степена остеопорозе у налазу врата бутне кости. Највише пацијената са почетним оштећењем налази се у групи гојазних пацијената са дијабетесом, скоро половина пацијената, а потом у групи негојазних пацијената са дијабетесом (Графикон 15). Испитаници из контролне групе, као и гојазни испитаници са дијабетесом имају идентичан налаз, односно у истом броју имају уредан налаз (92.5%) и почетно оштећење (7,5%).



Графикон 15: DXA nalaz-Neck

Постоји статистички значајна разлика у налазу Тотал и дијагнозе (chi-square(6)= 32.947, п=0.00). Највише испитаника са оштећењем новоа остеопорозе утврђено је у групи негојазних испганика са дијабетесом. То је и једина група испитаника која има овај налаз. Највише пацијената са почетним оштећењем је у групи гојазних испитаника без дијабетеса. У групи гојазних испитаника са дијабетесом, сви испитаници имају уредан налаз.



Графикон 16. DXA nalaz-Тотал

5.3. СПЕЦИФИЧНИ ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Наставак анализе има за циљ да испита специфичне циљеве истраживања. Специфични циљеви истраживања обухватају анализу да ли ниво маркера коштаног метаболизма, као и маркера инфламације код гојазних пацијената, и гојазних испитаника са дијабетесом, знатно утиче на нарушавање микроархитектуре кости и повећава ризик за фрактуре. Стога за сваку групу испитаника прво утврђујемо учесталост нарушене микроархитектуре кости и/или остеопорозе.

ЦИЉ 1. Утврдити учесталост нарушене микроархитектуре кости и/или остеопорозе, као и корелациону анализу са биомаркерима коштаног метаболизма и маркерима инфламације.

У анализи резултата код групе гојазних испитанка са дијабетесом уочене су значајне варијације за различите параметре, пружајући увид у метаболички статус и здравље костију у овим популацијама (Табела 10). Највише вредности остеокалцина су забележене код испитаника са уредним налазом микроархитектуре кости, док су најниже вредности евидентиране код испитаника са почетним оштећењем нивоа остеопеније. Испитаници са уредним налазом микроархитектуре кости показују највише вредности β-CrossLapsa, док су најниже вредности β-CrossLapsa забележене код испитаника са почетним оштећењем микроархитектуре кости степена остеопеније.

Група испитаника са почетним оштећењем има највише вредности PA, што указује на повећану активност овог ензима у процесима формирања костију, док су најниже вредности забележене код испитаника са оштећењем у већој мери нивоа остеопорозе

Највише вредности укупног калцијума су забележене код испитаника са почетним оштећењем, док су најниже вредности евидентиране код испитаника са уредним налазом.

Вредности укупног фосфора су сличне у свим групама, без значајних варијација.

За групу гојазних испитаника без дијабетеса, анализирани су исти параметри како би се добио увид у метаболички статус и здравље костију (Табела 12).

За групу гојазних пацијената без дијабетеса добијени су следећи резултати, највише вредности остеокалцина забележене су код испитаника са уредним налазом, док су најниже вредности уочене код испитаника са почетним оштећењем степена остеопеније.

Група испитаника са оштећењем у већој мери нивоа остеопорозе показује највише вредности β-CrossLapsa, док су најниже вредности евидентиране код испитаника са почетним оштећењем. Вредности PA су сличне у свим подгрупама, без значајних варијација. Највише вредности укупног калцијума забележене су код испитаника са почетним оштећењем нивоа остеопеније, док су најниже вредности евидентиране код пацијената са оштећењем у већој мери нивоа остеопеније. Испитаници са оштећењем у већој мери показују најниже вредности укупног фосфора, док су највише вредности евидентиране код испитаника са почетним оштећењем микроархитектуре кости.

У групи негојазних испитаника са дијабетесом, резултати испитиваних параметара дати су у Табели 12. Пацијенти са уредним налазом показују највише вредности остеокалцина, док су најниже вредности забележене код испитаника са почетним оштећењем. Највише вредности β-CrossLaps забележене су код испитаника са оштећењем у већој мери, док су најниже вредности евидентиране код испитаника са уредним налазом. Испитаници са оштећењем у већој мери имају највише вредности PA, што указује на повећану активност овог ензима у процесима формирања костију. Испитаници са уредним налазом показују највише вредности укупног калцијума, док су најниже вредности забележене код испитаника са оштећењем у већој мери(остеопороза). Највише вредности укупног фосфора забележене су код испитаника са почетним оштећењем, док су најниже вредности евидентиране код испитаника са оштећењем у већој мери.

Преостало је да представимо кључне налазе за контролну групу испитаника, код којих су испитани исти параметри (Табела 12). Испитаници са почетним оштећењем имају највише вредности остеокалцина у контролној групи, док су најниже вредности забележене код испитаника са оштећењем у већој мери. Највише вредности β-CrossLaps су забележене у групи испитаника са почетним оштећењем, а најмање у групи испитаника са уредним налазом. Испитаници са уредним налазом имају највише вредности PA у контролној групи, што сугерише на повећану активност овог ензима у процесима формирања костију. Вредности укупног калцијума су стабилне по групама. Испитаници са почетним оштећењем показују највише вредности укупног фосфора у

контролној групи, док су вредности код испитанка са оштећењем у већој мери нешто ниже.

Табела 12: Нарушена микроархитектуре кости и/или остеопорозе вс биомаркери коштаног метаболизма: средње вредности

Група	TBS налаз	Остеокалцин	β-CrossLaps	ALP	Укупан калцијум	Укупан фосфор
Гојазни дијабетес	Уредан	12.63	220.91	96.43	2.31	1.08
	Почетно оштећење	8.28	144.22	100.50	2.36	1.09
	Оштећење у већој мери	9.74	184.29	87.71	2.30	1.10
Гојазни без дијабетеса	Уредан	13.53	239.47	84.50	2.36	1.05
	Почетно оштећење	10.23	157.82	84.20	2.44	1.10
	Оштећење у већој мери	12.35	254.35	82.50	2.30	0.86
Негојазни дијабетес	Уредан	13.38	258.58	70.94	3.72	1.09
	Почетно оштећење	12.73	277.43	71.06	2.30	1.16
	Оштећење у већој мери	13.25	300.10	89.38	2.22	1.04
Контролна група	Уредан	14.03	213.24	65.93	2.28	1.07
	Почетно оштећење	16.03	257.71	61.78	2.28	1.13
	Оштећење у већој мери	13.77	223.73	63.57	2.29	1.09

Иако нумеричке вредности показују разлике у средњим вредностима по групама налаза, ове разлике нису статистички значајне ни за један параметар (Табела 13).

Табела 13. Нарушена микроархитектуре кости и/или остеопорозе вс биомаркери коштаног метаболизма: тест значајности

Група	Тест	Остеокалцин	β-CrossLaps	Алкалнафосфотаза ALP	Укупан калцијум	Укупан фосфор
Гојазни дијабетес	Kruskal-Wallis H	0.33	0.02	2.05	0.91	0.05
	df	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	P-vrednost	0.57	0.89	0.15	0.34	0.83
Гојазни без дијабетеса	Kruskal-Wallis H	0.61	2.40	0.00	2.02	3.21
	df	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	P-vrednost	0.43	0.12	1.00	0.16	0.07
Негојазни дијабетес	Kruskal-Wallis H	0.08	0.14	0.24	0.12	0.97
	df	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	P-vrednost	0.78	0.71	0.62	0.73	0.32
Контролна група	Kruskal-Wallis H	2.11	0.44	0.37	0.00	0.84
	df	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	P-vrednost	0.15	0.51	0.54	1.00	0.36

Када је реч о нарушеној микроархитектури кости и/или остеопорозе и биомаркерима инфламације, резултати су упоређени за све испитане групе пацијената.

Прво посматрамо групу гојазних испитаника са дијабетесом. Испитаници код којих је присутно оштећење у већој мери имају највишу просечну вредност TNF-α (16.27), док су испитаници са уредним налазом и почетним оштећењем на средњем нивоу.

У групи гојазних испитаника без дијабетеса, најниже вредности TNF-α (9,15) – су евидентиране код уредног налаза TBS, а највише вредности TNF-α код оштећења микроархитектуре кости степена остеопорозе (14,55).

У групи негојазних испитаника са дијабетесом, код оштећења микроархитектуре кости степена остеопорозе евидентиране су ниже вредности TNF-α (9,70), док су више вредности TNF-α (12,28) верификоване код уредног налаза микроархитектуре кости.

У контролној групи, код оштећења микроархитектуре кости степена остеопорозе евидентиране су нешто ниже вредности TNF-α (11.01), у односу на уредан налаз микроархитектуре кости, и налаз почетног оштећења где су вредности TNF-α нешто више (12,06 и 12.26).

Ови резултати указују на потенцијалну повезаност између нивоа TNF-α и дијабетеса, посебно у групи гојазних испитаника са дијабетесом. Испитаници са оштећењем у већој мери често имају повишене нивое TNF-α, што може указивати на инфламаторне процесе повезане са дијабетесом и гојазношћу.

Табела 14. Нарушена микроархитектуре кости и/или остеопорозе вс биомаркери инфламације - средње вредности

Група	TBS налаз	TNF-α
Гојазни дијабетес	Уредан	15.09
	Почетно оштећење	13.00
	Оштећење у већој мери	16.27
Гојазни без дијабетеса	Уредан	9.15
	Почетно оштећење	12.43
	Оштећење у већој мери	14.55
Негојазни дијабетес	Уредан	12.28
	Почетно оштећење	8.08
	Оштећење у већој мери	9.70
Контролна група	Уредан	12.06
	Почетно оштећење	12.26
	Оштећење у већој мери	11.01

Међутим, иако нумеричке карактеристике указују на потенцијалне разлике, не постоји статистички значајна разлика у TNF-α у односу на различит налаз ни у једној од 4 групе испитаника . Резултати Kruskal-Wallis H теста су приказани у наредној табели.

Табела 15. Нарушена микроархитектуре кости и/или остеопорозе вс биомаркери инфламације - тест значајности

Група	Тест	TNF-α
Гојазни дијабетес	Kruskal-Wallis H	1.00
	Df	1.00
	P-vrednost	0.32
Гојазни без дијабетеса	Kruskal-Wallis H	1.35
	Df	1.00
	P-vrednost	0.25
Негојазни дијабетес	Kruskal-Wallis H	1.02
	Df	1.00
	P-vrednost	0.31
Контролна група	Kruskal-Wallis H	0.00
	Df	1.00
	P-vrednost	0.95

Даље је испитано постојање корелације између нивоа витамина D и PTH, остеокалцина, β-CrossLaps, TNF-α , ALP, калцијума и фосфора (Табела 16). Коефицијент корелације израчунат је за цео узорак, као и по групама испитаника. Резултати су приказани у табели. Примећује се да је утврђена негативна корелација између витамина D и PTH на укупном узорку као и код испитаника који имају дијабетес и нису гојазни, што би значило да са порастом витамина 25(OH)D опадају вредности PTH и обрнуто. Позитивна корелација витамина 25(OH)D3 и TNF-α, као и PA утврђена је код контролне групе, што имплицира да пораст вредности витамина 25(OH) D3 прате и раст TNF-α и PA, а важи и обрнуто. А код испитаника који су гојазни и немају дијабетес утврђено је постојање негативне корелације витамина 25(OH)D3 и фосфора, што говори да порастом вредности витамина 25(OH)D3 , опадају вредности фосфора.

Табела 16. Корелациона анализа

		PTH	**Остеокалцин**	**β-CrossLaps**	**TNF-α**	**ALP**	**Укупан калцијум**	**Укупан фосфор**
Укупан	R	-.208**	0.069	0.058	0.126	0.025	0.068	-0.024
	p-vrednost	0.009	0.384	0.469	0.116	0.758	0.392	0.763
Гојазни дијабетес	R	-0.017	0.182	0.127	0.109	-0.152	-0.116	-0.158
	p-vrednost	0.917	0.262	0.435	0.501	0.350	0.475	0.331
Контролна група	R	-0.265	0.023	-0.104	.399*	.397*	0.158	0.014
	p-vrednost	0.099	0.890	0.524	0.014	0.011	0.329	0.933
Негојазни дијабетес	R	-.339*	0.092	0.040	-0.231	0.075	0.070	0.205
	p-vrednost	0.032	0.571	0.807	0.152	0.646	0.669	0.203
Гојазни без дијабетеса	R	-0.174	0.126	0.067	0.257	-0.234	-0.016	-.391*
	p-vrednost	0.289	0.446	0.683	0.114	0.152	0.923	0.014

ЦИЉ 2. Утврдити значај витамина 25(OH) D3 као одговорног фактора за синтезу протеинских маркера, диференцијацију коштаних ћелија и минерализацију коштаног ткива

Како би се одговорило на овај специфични истраживачки циљ, претходно су извршене одређене трансформације података. Варијабла TBS налаза рекодирана је у бинарну варијаблу, односно променљиву варијаблу која има две категорије. Једна категорија представља уредан налаз, док налази са почетним оштећењем (остеопенија) и оштећењем у већој мери (остеопороза) груписани у другу категорију. Нова варијабла је коришћена као зависна варијабла у моделу бинарне логистичке регресије да би се утврдило које варијабле утичу на могућности оштећења. Као независне варијабле, односно предиктори, у модел су укључене вредности HbA1c, BMI, TNF-α, PA, витамин 25(OH)D3 остеокалцин и β-CrossLaps. Модел за селекцију варијабли био је Backward Stepwise (Conditional).

Омнибус тест коефицијената модела показује статистичку значајност модела за кораке 1 и 6. У кораку 1, Chi-квадрат вредност износи 25.912 са 7 степеном слободе, док је у кораку 6а -1.868 са 1 степеном слободе, што указује на смањење Chi-квадрат вредности у односу на претходни корак.

Табела 17. Омнибус тест

		Chi-square	Df	Sig.
Step 1	Step	25.912	7	0.001
	Block	25.912	7	0.001
	Model	25.912	7	0.001
Step 6[a]	Step	-1.868	1	0.172
	Block	22.570	2	0.000
	Model	22.570	2	0.000

Hosmer and Lemeshow тестови у корацима 1 и 6 не показују статистички значајне разлике јер имају високе P-вредности (0.947 и 0.316, редом). То указује на добро фитовање модела подацима.

Табела 18. Hosmer and Lemeshow тест

Step	Chi-square	df	Sig.
1	2.784	8	0.947
6	9.321	8	0.316

Због прегледности анализе приказујемо само резултате логистичке регресије у завршном, 6. кораку. Наредна табела приказује вредности предиктора који објашњавају модел, односно варијабле које статистички значајно доприносе моделу. Варијабле за које се утврди да су статистички значајне, може да се каже да објашњавају TBS. У добијеном моделу, само две варијабле остварују статистички значајан допринос објашњењу TBS и то су BMI и остеокалцин.

Табела 19. Резултати логистичке регресије

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
BMI	-0.116	0.027	18.195	1	0.000	0.890	0.844	0.939
s_Osteokalcin	-0.074	0.040	3.453	1	0.063	0.928	0.859	1.004

За варијаблу BMI, коефицијент је -0.116 са стандардном грешком од 0.027, а Waldov тест има вредност од 18.195 са 1 ступњем слободе и статистички значајном P вредношћу мањом од 0.05 (0.000). То указује на то да је BMI статистички значајан предиктор у моделу. Однос шанси за BMI износи 0.890. За варијаблу с-остеокалцин, коефицијент износи -0.074 са стандардном грешком од 0.040, а Waldov тест има вредност од 3.453 са 1 степеном слободе и P вредношћу од 0.063. Однос шанси износи 0.928. За витамин D није утврђено да статистички значајно доприноси моделу, односно није се показало да је одговоран фактор за синтезу протеинских маркера, диференцијацију коштаних ћелија и минерализацију коштаног ткива.

6. ДИСКУСИЈА

Гојазност је мултифакторско обољење, условљено генетским факторима, факторима средине и прекомерним енергетским уносом (198,199). У поседње три деценије гојазност је удвостручена (200).

Према подацима Светске здравствене организације, процењено је да је милијарду људи гојазно, 650 милиона одраслих, 340 милиона адолесцената и 39 милиона деце. Подаци Светске федерације за гојазност процењују да ће у нашој земљи бити 2030 године 27,8 % одраслих гојазних особа, а 20% деце старосне доби од 5-19 година. Запажене су алармантне стопе гојазности и прекомерне тежине код деце (201). Ови подаци су забрињавајући за читаву популацију пре свега у зравственом смислу, утичући на медицинско, социјално и економско оптерећење за друштво, које гојазност изазива. Индекс телесне масе (BMI) се користи за општу процену гојазности, дефинише се висином особе у килограмима подељеним квадатом њене висине у метрима. Свестка здравствена организација дефинише гојазност као BMI од 30кг/м2 или више, а предгојазниост од 25-30 кг/м2, (202).

Гојазност је хронична болест, са гојазношћу и друге хроничне болести заузимају епидемиолошке размере, у првом реду дијабетес тип 2, кардиоваскуларна и малигна обољења. У гојазности се масне ћелије умножавају, оштећењем њихових ћелијских мембрана долази до миграције и акивности макрофага, започињања процеса инфламације, уз значајно повећану експресију TNF-α и осталих цитокина који се секретују у висцералном масном ткиву (203,204). Досадашња истраживања указују да је низак степен инфламације кључан за настанак хроничних метаболичких обољења (205). Због хипертрофије и хиперплазије адипоцита долази до убрзане смрти самих адипоцита, узокованих недовољним снабдевањем кисеоником (хипоперфузија), што подстиче инфилтрацију макрофага, а тиме и започињање процеса инфламације (206-208). Масно ткиво делује на коштани систем својим позитивним ефектом кроз механичко оптерећење и конверзију гонадних стероида, али негативним ефектом кроз повећано лучење проинфламаторних цитокина, и повећано присуство адипоцита у коштаном ткиву (209). Генетска склоност за повећање масног ткива је основни фактор за настанак гојазности (210, 211) уз настанак више од 20 мутација гена који доприносе развоју

гојазности (212). Постоји већи број доказа који документују да коштани протеини који утичу на минерализацију кости, утичу на метаболизам читавог тела, ткива и ћелија, чиме могу у будућности представљати јако битне агенсе у лечењу поремећаја метаболизма шећера и гојазности.

Гојазност код људи повезана је са повећаном минералном густином кости (BMD) код деце и одраслих (213-215) али је примећено смањење коштаног турновера и хиперметаболизам мезенхимских матичних ћелија коштане сржи (MMS), убрзано старење костне сржи и микроокружења, који заједно доприносе кртости кости (216). Због тога је потребно даље спровођење студија праћења јер ће бити неопходно ради прикупљања више клиничких података о микроархитектури кости, која представља независан фактор ризика за фрактуре.

Студије на људима су показале да је присуство висцералне масти повезано са појачаним формирањем адипоцита у костној сржи код жена са остеопорозом (217). Биопсијом кости је доказано да је присуство масног ткива у костној сржи код гојазних особа много веће у односу на здраву контролну групу исте старосне доби (218).

Код гојазних мушкараца доказана је биопсијом кости убрзана диференцијација мезенхимских матичних ћелија (MMS) у адипоците, и убрзано старење које доприноси старости скелета у гојазности (216). Удруженост гојазности и дијабетес мелитуса тип 2 указује на виши ниво инсулина у серуму, и повећање адипозног ткива у костној сржи, лумбалној кичми и феморалној метафизи, у поређењу са испитаницима који нису имали дијабетес, али је минерална густина кости (BMD) у обрнутој корелацији са адипозним ткивом костне сржи лумбалне кичме код гојазних пацијената, и гојазних пацијената са дијабетесом (219).

Оштећење функције и диференцијације мезенхимских матичних ћелија (MMS) је један од кључних механизама који доводи до повећане адипогенезе, а као последица настаје смањење минералне густине кости и нарушавање микроархитектуре кости. Хиперметаболички ефекат MMS је у гојазности повећан, и у непосредној је вези са оксидативним стресом (ROS), ћелијама са лептинским и инуслинским рецепторима, и феноменом брзог старења (216).

Велики број студија указује да активност масног ткива костне сржи у гојазности и дијабетесу има важну улогу у нарушавању микроархитектуре коштаног ткива продукујући адипокине и цитокине, и модулирајући инфламацију у коштаном ткиву (220-223).

Код жена у менопаузи поред недостатка естрогена, и гојазност утиче на метаболизам кости (224). Више клиничких студија код жена у менопаузи је показало повећану минералну густину кости (BMD) али одређивање адипозитета костне сржи није процењено (225,226).

Мета анализа 25-кохорти жена у менопаузи које су биле гојазне, показала је смањеност остеопоротских прелома, међутим преломи ручног зглоба су били чешћи него код негојазних жена. Учестана локација прелома код гојазних жена би се могла повезати са обрасцем учестаних падова и механичком силом изазваном падовима (227).

Адацхи и сарадници су указали да гојазност утиче на учестаност остеопоротских прелома и повећава ризик од прелома скочног зглоба и бутне кости (194).

Присуство абдоминалне гојазности, уз присутну висцеларну гојазност је од битног значаја за минералну густину кости. Две мета анализе су показале већу учестаност прелома кука код особа са абдоминалном гојазношћу (228, 229).

Гојазне жене у постменопаузи су показале ниже нивое витамина D, ниже вредности маркера формирања кости, више вредности маркера коштане ресорпције, уз високе вредности PTH, у поређењу са женама које нису биле гојазне (230).

У студији Хуан J, Лопез Гомез и осталих сарадника, у којој је учествовало 124 негојазне и 126 гојазних жена у менопаузи уочена је нижа вредност витамина D, више вредности витамина D су корелирале са интактним налазом PTH . Утврђена је негативна корелација витамина D и P1NP, и позитивна корелација PTH и BMI.

Нема доказа да ниски нивои витамина D код гојазних особа у постменопаузи имају последице на коштано ткиво, иако имају идиректан ефекат на биопротеинске маркере, ткива и органе (231) што је у корелацији са нашим истраживањем без обзира на старосну доб наших испитиваних група.

У студији NHANES (Националне студије испитивања здравља и исхране) истакнуто је да је повећање масне масе, и смањење немасне масе тела повезано са губитком минералне густине кости (232).

Корина и сарадници, у студији коју су спровели није примећено да естрогенско дејство масног ткива има значајан утицај на минералну густину кости код пацијенткиња у менопаузи (233).

На старим културама остеобласта доказан је ефекат активног облика витамина D(калцитирола) на диференцијацију остеобласта и њихову улогу у формирању кости, (234-236). Инхибицијом транскрипције PPAR γ рецептора (гама рецептор активиран пролифератором пероксизома као модулатором инфламације) калцитриол спречава адипогенезу коштаног ткива обзиром да масне ћелије коштаног ткива експримирају велики број PPAR γ рецептора.

Применом витамина D долази до повећања нивоа IGF који утиче на смањење адипозног ткива костне сржи остварујући антиадипогени ефекат (237). Потребно је више клиничких студија које би доказале ефекат суплементације витамина D, и његову корелацију са степеном диференцијације мезенхимских матичних ћелија костне сржи (MMS), и степеном диференцијације остеобласта у односу на адипоците.

Клиничким испитивањем упражњавања физичке активности и праћењем ефекта физичке активности на присуство масних ћелија костне сржи, установљена је нижа заступљеност масних ћелија костне сржи након спроведеног периода физичке активности (238). Доказано је и да алкохол доводи до нарушавања микроархитектуре кости, због повећавања адипоцита у костној сржи (239).

Преваленца дијабетеса заузима епидемиолошке размере у светској популацији и сматра се да ће 2030 године оболети 643 милиона, а 784 милиона људи до 2045. Утврђено је да пацијенти са гојазношћу имају повећан ризик за развој деменције (240).

У америчкој студији која је пратила оболеле од дијабетеса, преваленца деменције и когнитивних оштећења је износила 13,1% за старосну доб од 65-74 године, и 24% за старосну доб од 75 година и више (241). Дијабетес је хронична болест код које организам или не производи довољно инсулина, или неадекватно користи инсулин

који ствара панкреас. Дејство инсулина се огледа у регулацији шећера у крви, и утилизацији и метаболизму шећера у ћелијима. Поред неадекватне секреције и дејства инсулина, у дијабетесу је поремећен метаболизам масти и протеина, уз повишене вредности контрарегулаторних хормона (242). Дисрегулација гликемије узрокована дефицитом инсулина, или инсулинском резистенцијом доводи до системских компликација у смислу кардио-васкуларних болести, микро-, и макро васкуларних компликација, дијабетесне ретинопатије, нефропатије и полинеуропатије.

Хипергликемија у „ниском степену инфламације“ индукује активност моноцита у смислу продуковања проинфламаторних цитокина,TNF-α, IL-6, IL-1B, што изазива промену у инсулинској сензитивности и метаболизму глукозе, одговорним за даљи развој компликација и представља један од значајних патофизиолошких механизама (243). Велики значај у патогенези дијабетеса има оксидативни стрес и инфламација (244-245).

Повећано стварање реактивних кисеоничких радикала у хипергликемији (ROS) доводи до оксидативног стреса, оштећења ћелијских мембрана, липида, протеина, липидне пероксидације ћелијске мембране, повећања полиолског пута, интрацелуларног повећања крајњих продуката гликозилације, и као крајњи налаз оштећење ткива и органа (246, 247). Уз повећан оксидативни стрес и инфламацију, долази до ендотелне дисфункције и појаве кардиоваскуларних и других обољења, укључујући поремећаје у метаболизму кости.

Гојазни пацијенти и гојазни пацијенти са дијабетесом тип 2 имају повишене вредности цитокина који са ендотелном дисфункцијом доводе до убрзаних и учесталих атеросклеротских и системских промена (248).

Повећане вредности IL-6 и TNF-α код гојазних пацијената, и гојазних пацијената са дијабетесом утичу на фосфорилацију инсулинских рецептора у периферним ткивима, што даље утиче на инсулински сигнал и ремети активацију хипоталамо-хипофизно адреналне осовине, смањује инсулинску сензитивност и повећава експресију адхезионих молекула који доводе до оштећења ендотелних ћелија (249). Механизам који доводи до убрзане атеросклерозе и кардиоваскуларних коморбидитета индиректно се могу показати зависним од митоген активирајуће протеин-киназе, које стимулишу високе концентрације инсулина, и повећавају

експресију PAI-1 у васкуларним ћелијама глатких мишића убрзавајући на тај начин атерогени процес.

Многе студије указују да дијабетес повећава ризик од прелома, али повезаност дијабетеса тип 2 и губитка минералне густине кости (BMD) није корелисала, због доста података који су указали на повишену, и нормалну минералну густину кости код особа са дијабетесном тип 2 (250-255). Дифузна идиопатска скелетна хиперостоза и дегенеративне промене које се налазе код оболелих од дијабетеса тип 2, могле би бити једно од објашњења уредног налаза минералне густине кости код оболелих од дијабетеса тип 2 (256).

Студија којом су у Кини током систематсог прегледа одређивали мерење густине кости, доказана је већа преваленца остеопорозе код пацијената са дијабетесом тип 2 (257).

Унакрсна студија која је рађена у Кореји доказала је повезаност смањене минералне густине кости и дужине трајања дијабетеса (258).

Ретроспективна кохортна студија рађена на Тајвану која је обухватила старосну доб пацијената са <65 и > 65 година, оба пола, са дијабетесом тип 2, доказала је позитивну повезаност између присуства дијабетеса и инциденце остеопорозе, није показна разлика у односу на пол, доказана је позитивна корелација лоше гликорегулације и ризика од развоја остеопорозе (259).

Урађене студије у скоријем периоду на мишевима са диабетес мелитусом потврдиле су знатно присуство адипогенезе коштане сржи, са смањењем запремине костију и отежаном зарастању прелома (260).

Лечење дијабетеса може да утиче на минералну густину кости при чему је доказан анболички ефекат инсулина код пацијената који су били на инсулинској терапији, и нижи BMD код пацијената који су лечени пероралном терапијом (261).

Разлика у едногеној секрецији инсулина, и губитак ендокрине функције панкреаса делом се може објаснити различитим BMD вредностима код пацијената са дијабетесом тип 2 (262, 263). Анаболички агенси као што су IGF- 1 и TGF- β делују на повећање минералне густине кости стимулацијом пролиферације остеобласта (264).

Промене у нивоу инсулина, вредности гликозилираног хемоглобина, гликозурија са калциурином, смањена ренална функција, лоша гликорегулација и гојазност знатно утичу на минерлану густину кости, инфламацијски синдром и појаву ангиопатије (265, 214 , 266).

На пролиферацију и диференцијацију остеобласта утиче инсулин, висока гликемија утиче на сазревање остеобласта и мењање генске експресије, што резултује смањењу минералне густине кости (267).

Остеопороза је метаболичка болест скелета са смањеном минералном густином кости и смањеном микроархитектуром кости, настала због поремећене равнотеже стварања и ресорпције кости (268). Процењено је да број оболелих од остеопорозе до 2023 године ће износити око 300 милиона у свету (269). Патофизиолошки механизми настанка остеопорозе могу се објаснити повећаном активношћу остеокласта и смањеном активношћу остеобласта (270, 271) ниским степеном инфламације костне сржи, адипозом костне сржи, недостатком естрогена (272), смањеним нивоом анаболичких хормона (273, 274).

Међутим све већи број доказа указује да присуство адипозног ткива у костној сржи представља важан патофизиолошки супстрат у настанку поремећаја минералне густине кости и микроархитектуре кости, повећаном диференцијацијом мезенхимских матичних ћелија у адипоците, смањеном диференцијацијом мезенхимских ћелија у остеобласте, што резултира смањењу минералне гутине кости и нарушавању микроархитектуре кости (275). Излучивање адипокина и умножавање мезенхимских матичних ћелија, са заузимањем простора за развој адипоцита на рачун других коштаних ћелија, које доприносе хомеостази кости, такође доводе до смањења минералне густине кости (276).

Процес остеогенезе је посредован производњом и депозицијом протеина есктрацелуларног матрикса специфичног за кост, и контролисан епигенетским механизмима који модулирају доступност транскрипционих фактора локусима гена у хроматину (277, 278).

Многе студије су радиле на идентификацији mRNA које регулишу експресију сигналних путева и фактора транскрипције за остеобластогенезу (279-288). Регулатори гена који конторлишу диференцијацију остебласта циљају више од једне mRNA. Многе студије су показале да кластери гена mRNA који кодирају различите скупове mRNA са различитим циљевима, регулишу сигналне путеве потребне за остеогенезу (284,285).

Студије које су процењивале утицај mRNA на формирање кости рађене су ин виво, на анималним моделима, показале су да повећање екпресије mRNA стимулише остеогенезу. Ограничења у студијама постоје због широке екпресије mRNA у другим ткивима (јетра, слезина, кожа) Тиме је потврђено да се трансгеном индуцибилним доксициклином индукује mRNA у многим ткивима анималног модела .

Ензим ектонуклеотид пирофосфатаза–фосфодиестераза-1 (ENPP1) у експерименталном моделу мишева представља кључни фактор за настанак инсулинске резистенције, и фактор инхибиције минерализације кости (289).

Мадук и сарадници су 1995 утврдили присуство повишене експресије ENPP 1 у мишићном и масном ткиву код пацијената са инсулинском резистенцијом, а блокирање ENPP1 је резултирало добром инсулинском сензитивношћу и изостанком гојазности, и поред коришћења исхране богате мастима (290). За проучавање полиморфизама ENPP1 потребна су додатна истраживања која би могла објаснити механизме деловања, а тиме и настанак инсулинске резистенције, гојазности и дијабетеса.

Велика мултиетничка популациона студија која је обухватила испитанике са инсулинком резистенцијом је утврдила повишене вредности ткивно неспецифичне алкалне фосфатазе (TNAP) у серуму (141).

Киехл и његови сарадници открили су да се RANKL може користити као предиктор за развој дијабетеса тип 2, повећаном експресијом RANKL и активацијом NF-Kb, и повећаном системском активности сигналних инфламаторних путева (145). Рецепторски активатор NF-Kb лиганда (RANKL) учествује у хомеостази глукозе.

Повећање броја сенесцентних ћелија насталих услед оштећења DNK, скраћења теломера, онкогених и метаболичких фактора, доводе до старења и неповратног

заустављања раста ћелија, у овом случају коштаних ћелија (291). Старење се огледа у повећаној експресији гена (оранизацији регулатора ћелијског циклуса/супресора тумора), организацији хроматина, митохондријалној активности и отпорности на апоптозу (292,293). Сенесцентне ћелије карактерише присуство секретома - секреторног фенотипа, и лучење високог нивоа проинфламаторних цитокина, имуномодулатора, фактора раста и протеаза који доводе до старења коштаног ткива (294-300).

Студије на мишевима су доказале убрзано старење са појачаном адипогенезом и инхибираном остеобластогенезом што доводи до нарушавања микроатхитектуре кости и минералне густине кости (301).

Оксидативни стрес и повећана концентрација слободних радикала доводи до оштећења диференцијације и функције остеобласта, и интензивирања адипогенезе (302)

Антиоксиданси, кверцетин и дасатиниб смањују адипогенезу и ниво слободних радикала чиме интензивирају формирање кости, доказано је у студијама на мишевима који су били изложени зрачењу (303).

Студије на мишевима су доказале да је старење коштаног ткива повезано са смањењем експресије фактора транскрипције остеобласта што води активацији адипогенезе и инхибицији остеобластогенезе (304).

Оштећење DNK коштаних ћелија зрачењем и хемиотерапеутским агенсима повећава ниво слободних радикала које стварају митохондрије у процесу стварања аденозин трифосфата (ATP) (305). Лечење малигнитета зрачењем и хемиотерапијом доводи до прогресивног губитка кости због нарушене остеобластогенезе, пре свега оштећења DNK остеобласта (306 -308) , са интринзичним дефектом оштећења остеобласта и индуковањем стварања остеокласта (309).

До поремећаја хомеостазе доводе екстринзички фактори, поремећен хормонски статус естрогена и андрогена (310,311). Естроген учествује у молекуларној сигнализацији подстичући остеогенезу кроз активацију цитоплазматски зависних киназа естрогенских рецептора (ER), BMP и VIT сигнализције (312,313).

Због смањења естрогена долази до повећане експресије проифламаторних цитокина као што су TNF-α, IL-1, IL-6 и активатор рецептора RANKL/OPG/RANK система, одговорног за диференцијацију остеокласта (314-316), и смањења продукције ендогених антиоксиданата (317,318) и повећања оксидативног стреса у микроокружењу костију (319,216). Смањење продукције тестостерона са годинама старости смањује анаболички ефекат на кост и утиче на снижење минералне гуситне кости.

Оштећење функције и диференцијације мезенхимских матичних ћелија (MMS) је један од кључних механизама који доводи до повећане адипогенезе, а као последица настаје смањење минералне густине кости и нарушавање микроархитектуре кости. Хиперметаболички ефекат MMS је код гојазности повећан, и у непосредној вези са оксидативним стресом (ROS), ћелијама са лептинским и инуслинским рецепторима, и феноменом брзог старења (216).

Велики број студија указује да активност масног ткива костне сржи у гојазности и дијабетесу има важну улогу у нарушавању микроахитектуре кости продукујући адипокине и цитокине, и модулирајући инфламацију у коштаном ткиву (220-223).

DPP4 инхибитори, као антидијбетесни лекови, примењени на мишевима, довели су до смањења адипоцита у костној сржи, побољшања активности коштаних маркера, и смањења ризика од прелома (220,320,321).

Метформин смањује ризик од прелома код пацијената са дијабетесом тип 2 у студији са људима из Rocheter кохорте (322). Адопт студија није показала корисне ефекте у односу на преломе, али су доказани смањени нивои маркера ресорпције и смањени нивои маркера формирања кости (P1NP) (323).

Утицај деносумаба као моноклонског антитела у лечењу остеопорозе указао је на значајан ефекат снижења HbA1c и побољшање инсулинске сензитивности (324) али значај на запремину адипоцита у костној сржи још увек није процењена, потребна су додатна студијска праћења и испитивања.

Механизам оштећења DNK, акумулација сенесцентних ћелија, оксидоредукцијски процеси и секреције биоактивних молекула, утичу на мезенхимске матичне ћелије костне сржи, и доводе до адипозне костне сржи. Укључивањем више

метода снимања адипозности коштаног ткива може довести до нових терапеутских могућности лечења нарушене минералне густине и микроархитектуре кости, а самим тим и смањења ризика од прелома.

Маркери коштаног метаболизма налазе се у равнотежи, активност остеобласта и остекласта је одговорна за њихову синтезу и хомеостазу. Промене у хомеостази костију условљене гојазношћу и дијабетесом, објашњавају се механизмом транскипције, оштећењем DNK, производњом слободних радикала и присуством сенесцентних ћелија.

У студији Минхианга Ли и осталих из 2024 године Универзитета у Кини, на експерименталном моделу који је обухватио групу овариектомисаних пацова и лажно управљаних пацова, рађено је испитивање матичних мезенхимских ћелија, и секвенцирање RNK како би се дошло до прецизнијих патофизиолошких механизама дисфункције матичних мезенхимских ћелија и прогресије остеопорозе због њихове диференцијације у адипоците, а не остеобласте (325). Студијом је доказано да недостатак естрогена, маркери ниског степена инфламације, молекул адхезије васкуларних ћелија (VCAM-1), TNF-α, доводе до ћелијског старења и дисфункције матичних ћелија (326, 327).Интеракција између хематопоетске матичне ћелије, прогенитор ћелије и мезенхимске матичне ћелије се одвија уз присуство адхезивног молекула (VCAM-1) (328). Мезенхимске матичне ћелије уз могућност саморегенерације, мултипотентност, смањену имуногеност и секереторну активност, су све више атрактивне ћелије за лечење како остеопорозе, тако и других болести (329-331).

Последњих година клиничке студије су показале да је абдоминална гојазност повезана са смањеном коштаном густином, док друге студије показују да је зависност присутна у односу на локацију прелома, са мањим ризиком за једну локацију прелома, и повећаним ризиком за другу локацију прелома. Индекс телесне масе (BMI) је значајан фактор за процену ризика од прелома (FRAX), и већи BMD доводи до смањеног ризика од прелома. Механизам повезаности гојазности, коморбитета гојазности, и метаболичке активности костију још увек није довољно разјашњен. И сви доприносећи фактори, који могу нарушити равнотежу, доводе до поремећаја коштане густине. Гојазност и предгојазност, до 2030 године ће обухватити преко 50% становништва због чега је неопходно проценити ризик прелома од гојазности (197). Удруженост остеопорозе са

гојазношћу је комплексна. Гојазност најчешће прати повишена, или очувана минерална густина кости (BMD), уз често нарушену микоархитектуру кости (тј. оштећење трабекуларне кости), што доводи до учестаних прелома и поред нормалног BMD (194-196).

У коморбидитетима , одређене групе лекова, старост, поремећаји у секрецији, ослобађању и дејству неких хормона, мутације гена за колаген тип 1, утичу на минералну коштану густину. Мутација гена за колаген тип 1, која представља једну од битних компоненти кости која утиче на настанак остеопорозе, старење ремети процес ремоделовања, тиме што се успорава процес формирања, а убрзава процес ресорпције коштаног ткива. Ендокрина активност организма, утицај хемодинамских, васкуларних, биохемијских и ензимских чинилаца мења се са годинама старости. Хормонска дисфункција (хипогонадизам, хиперпролактинемија, хипертиреоза и хиперпаратиреоидизам) узрокују секундарну остеопорозу.

Микроархитектура кости представља од 2015 године независтан фактор ризика за фрактуре, у односу на BMD, према интернационалном удружењу за остеопорозу (ISO) У ранијим студијама се углавном дијагностика и лечење поремећене минералне густине кости односило на BMD скор, што је често доприносило неадекватном лечењу управо због изостанка истовременог одређивања скора микроархитектуре кости, чијим одређивањем се квалитет дијагностике побољшао за 30%.

У нашем истраживању испитивана је миркоахитеткура кости и минерална густина кости у млађем животном добу, код радно способне популације, са присутном гојазношћу, и гојазношћу удруженом са дијабетесом, код којих су искључене друге ендокринопатије као могући узроци поремећене микроархитетуре и минералне густине кости. Поређене су четири групе испитаника, како је претходно представљено, од којих је једну групу представљала здрава контрола.

Просечна вредност индекса телесне масе (BMI) и гликозилираног хемогобина (HbA1c) код све четри испитиване групе указала је на постојање статистички значајне разлике, са просечно вишим вредностима BMI и HbA1c у испитиваним групама, у односу на контролну групу. У студији мета анализе, Киао Д. и сарадника 2019 године приказана је повезаност гојазности са минералном густином кости, гојазност је била позитивно повезана са BMD, у односу на испитанике са нормалном телесном тежином,

тј. гојазност је била позитивно повезана са BMD лумбалне кичме и врата бутне кости, и негативно повезана са остеопорозом.

Просечна вредности гликемије, укупног холестерола, LDL, HDL и триглицерида су значајно више у испитиваним групама у односу на вредности наведених параметара у контролној групи, што представља статистички значајну разлику и корелира са резултатима у односу на дијагнозу и са подацима из литературе.

Током истраживања одређени су параметри функције јетре (AST, ALT) код све четри групе испитаника, код гојазних испитаника са дијабетесом су утврђене највише вредности трансаминаза у односу на остале групе, доказана статистички значајна разлика.

Вредности остеокалцина код све четири испитиване групе указала је на статистички значајну разлику, уз највише вредности остеокалцина утврђене у контролној групи, и најниже вредности остеокалцина утврђене код гојазних испитаника са дијабетесом што се слаже са подацима из литературе.

Одређивањем β-CrossLaps, алкалне фосфтазе и фосфора у нашем истраживању, доказано је да не постоји статистички значајна разлика у односу на све четри испитиване групе. Одређивање калцијума у свим испитиваним групама указује на присутну статистички значајну разлику (P -0.02) где су највише вредности укупног калцијума забележене код негојазних дијабетичара, а најниже вредности у контролној групи.

Одређивањем TNF-α (маркер ниског степена инфламације) у испитиваним групама , највише вредности су утврђене у групи гојазних дијабетичара, уз постојање статистички значајне разлике између испитиваних група за P-0,024, што указује на потенцијалну повезаност нивоа TNF-α и испитиваних фактора гојазности и дијабетеса. Најниже вредности TNF-α су утврђене код негојазних пацијената са дијабетесом.

Одређивање тиреостимулирајућег хормона (TSH) и тироксина (FT4) код свих испитиваних група није доказана статистички значајна разлика у нашем истраживању, док је одређивање органспецифичних антитела, анти - TPO и анти - TG, у испитиваним групама, указало на постојање статистичке значајности.

У нашем истраживању вредности PTH у испитиваним групама нису указале на присуство статистички значајне разлике у испитиваним групама, док је однос витамина D у испитиваним групама указао на статитистичку значајност(P-0,00), са најнижим вредностима витамина D у контролној групи, и највишим вредностима витамина D код негојазних пацијената са дијабетесом.

У анализи микроархитектуре кости одређених сегмената лумбалне кичме, одређивањем TBS T скора, у испитиваним групама, уочена је значајна разлика у средњим вредностима TBS –а у испитиваним групама (P-0,00) уз разлике највиших и најнижих вредности TBS T скора, у односу на дијагнозу и одређене сегменте лумбалне кичме.

Одређивањем TBS T скора у испитиваним групама, утврђена је статистички значајна разлика између дијагнозе и налаза TBS-а. Највећи проценат уредних налаза је приказан код гојазних пацијената без дијабетеса, а најмањи проценат код здраве контролне групе, с друге стране највећи проценат са оштећењем TBS степена остеопеније је заблежен у здравој контролној групи. Степен оштећења нивоа остеопорозе је забележен код негојазних пацијената са дијабетесом.

У нашем истраживању одређивање минералне густине кости (BMD) лумабалне кичме и кука у испитиваним групама такође је указало на присуство статистичке значајности. Највише оштећење нивоа остеопорозе је забележено у групи гојазних пацијента без дијабетеса, док је у групи негојазних дијбетичара било највише испитаника са оштећењем минералне густине кости нивоа остеопеније. Највећи проценат оштећења минералне густине кости степена остеопеније је утврђено на врату бутне кости, код гојазних пацијената без дијабетеса, у групи гојазних дијабетичара налаз укупног тотал скора кука је уредан.

Специфични циљеви нашег истраживања обухватају испитивање утицаја коштаних маркера и маркера инфламације на миркоархитектуру кости.

У групи гојазних пацијената са дијабетесом највише вредности остеокалцина су утврђене код пацијената са уредним налазом микроархитектуре кости, док су најниже вредности утврђене код испитаника са оштећењем микроархитектуре кости степена остеопеније. Вредности β-CrossLaps и алкалне фосфатазе су највише код испитаника

са нормалном микроархитектуром кости, а најниже су забележене код испитаника са оштећењем нивоа остеопеније.

За групу гојазних пацијената без дијабетеса највише вредности остеокалцина забележене су код испитаника са уредним налазом микроархитектуре кости, док су најниже вредности утврђене код испитаника са оштећењем нивоа остеопеније.β-CrossLaps је највиши у групи испитаника са оштећењем нивоа остеопорозе, док су најниже вредности присутне у групи испитаника са оштећењем нивоа остеопеније, док су вредности ALP сличне у свим подгрупама без значајних одступања. Највише вредности укупног Са забележене су код испитаника са оштећењем нивоа остеопеније, док су најниже вредности калцијума у серуму забележене код испитаника са оштећењем нивоа остеопорозе. Пацијенти са оштећењем нивоа остеопорозе имале су најниже вредности укупног фосфора, док су најниже вредности забележене код испитаника са оштећењем степена остеопеније.

У групи негојазних пацијената са дијабетесом, највиши резултати остеокалцина су утврђени у групи испитаника са уредним налазом микроархитектуре кости, а најниже вредности са оштећењем нивоа остеопеније. β-CrossLaps је највиши код негојазних дијабетичара са оштећењем нивоа остеопорозе, док су најниже вредности утврђене код испитаника са уредном микроархитектуром кости. Код испитаника са оштећењем степена остеопорозе утврђене су највише вредности алкалне фосфатазе, а највише вредности укупног калцијума су имали испитаници са уредним налазом. Највише вредности укупног фосфора забележене су код испитаника са оштећењем степена остеопеније, док су најниже вредности евидентиране код испитаника са оштећењем нивоа остеопорозе.

У контролној групи највише вредности остеокалцина су утврђене код испитаника са оштећењем степена остеопеније, док су најниже вредности забележене код испитаника са оштећењем нивоа остеопорозе. Највише вредности β-CrossLaps су забележене код испитаника са оштећењем нивоа остеопеније, а најниже вредности испитаника са уредним налазом микроархитектуре кости. Највише вредности алкалне фосфатазе су утврђене код испитаника са уредним налазом, а најниже код испитаника са оштећењем нивоа остеопеније. Вредности укупног Са су без битнијих одтупања у односу на степен оштећења у контролној групи а највише вредности фосфора су утврђене код испитаника са почетним оштећењем нивоа остеопеније.

Када се у нашем испитивању поредила група гојазних пацијената са дијабетесом, и вредности TNF-α, највише вредности TNF-α су имали испитаници са оштећењем нивоа остеопорозе (16,2) као и група негојазних дијабетичара са оштећењем нивоа остеопорозе (14,5). У групи гојазних испитаника без дијабетеса највише вредности TNF-α су утврђене код испитаника са уредним налазом (12,3) док су испитаници са почетним оштећењем нивоа остеопеније показале најниже вредности TNF-α (8,08). У контролној групи, испитаници са оштећењем нивоа остеопорозе имају ниже вредности TNF-α (11,01), док код испитаника са оштећењем нивоа остеопеније су нешто више врендности (12,3). Ови резултати указују на потенцијалну повезаност између нивоа TNF-α и дијабетеса, нарочито у групи гојазних пацијената са дијабетесом.

Недостатак витамина D представља глобални проблем у свету, у укупној популацији недостатак износи око 50% (332). Идентификација VDR рецептора у ћелијама многих ткива укључујући ендотелне ћелије, васкуларне глатко-мишићне ћелије, кардиомиоците и остале ћелије објашњава системско дејство витамина D (333) Активни облик витамина D (1,25(OH)D)доспева до VDR рецептора у цитоплазми ћелије, везује се за рецепторе ретиноичне киселине доводи до транскрипције и мењања генске експресије (334).

Испитивањем маркера коштаног метаболизма у испитиваним групама утврђена је негативна корелација PTH и витамина D на укупном узорку, и код испитаника у групи негојазних дијабетичара што указује да са повећањем вредности витамина D, опадају вредности PTH и обрнуто. Позитивна корелација је утврђена у контролној групи између витамина D, TNF-α и ALP, што знаци да пораст витамина D прати раст и ALP, TNF-α и обрнуто.

Да би у нашем истраживању утврдили утицај витамина D на синтезу биопротеинских маркера, рекодирањем налаза TBS-а у бинарну варијаблу, тј. у променљиву са две категорије, логистичком регересијом се дошло до закључка да само две варијабле остварују статистички допринос објашњењу TBS, и то су BMI и остеокалцин, а за витамин D није утврђено да статистички значајно доприноси моделу, односно није доказано да је одговоран фактор за синтезу протеинских маркера.

У нашем истраживању доказано је да гојазност има значајан утицај на микроархитектуру кости што је у складу са многим студијама, али је поремећај микроархитектуре кости установљен и код здраве контролне групе. Двофакторском анализом ANOVA утврђено је постојање разлика између групе гојазних испитаника са дијебатесом, гојазних без дијабетеса, негојазних пацијената са дијабетесом и контролне групе у просечним вредностима TBS-а, док између мушкараца и жена ова разлика није утврђена. Резултати указују да постоји ститистички значајна разлика између дијагнозе и пола, као и утицај дијагнозе на вредности TBS-а, у зависности од тога да ли је особа мушког или женског пола. Уредан налаз TBS је највише заступљен у групи гојазних пацијената без дијабетеса, потом у групи гојазних са дијабетесом. Најмањи проценат уредног налаза је забележен у контролној групи, као и највећи проценат почетног оштећења нивоа остеопеније.

Истраживањем је у испитиваним групама одређен Т скор лумбалне кичме и Т скор кука, чиме је доказана статистички значајна разлика између дијагнозе и нивоа минералне коштане густине испитиваних регија. Највећи проценат оштећења нивоа остеопорозе на лумбалној кичми је заступљен у групи гојазних пацијената без дијабетеса, док је највиши проценат оштећења на лумбалној кичми нивоа остеопеније утврђен код негојазних пацијената са дијебетесом.

Ни уједној испитиваној групи није било оштећења нивоа остеопорозе на врату бутне кости, највећи проценат са оштећењем степена остеопеније је био у групи гојазних пацијената без дијабетеса. Једина група са укупним Т скором кука нивоа остепорозе је евидентирана код групе негојазних пацијената са дијабетесом.

Гојазност са присуством маркера ниског степена инфаламације, уз активност адипоцита и маркофага, као и њихово дејство на ћелије коштаног система би могло објаснити утицај гојазности на TBS. Резултати указују и на то да постоји статистички значајан утицај интеракције између дијагнозе и пола, односно можемо да кажемо да се утицај дијагнозе на вредности TBS-а мења, у зависности од тога да ли је особа мушког или женског пола. Средња вредност TBS-а код гојазних испитаника без дијабетеса, разликује се у односу на гојазне са дијабетесом, и у односу на контролну групу, тако да има значајно ниже вредности TBS-а од осталих испитаника. Вредности TBS-а у групи гојазних испитаника са дијабетесом, не разликује се значајно од испитаника из контролне групе. Поређењем са многим студијама у нашем испитивању је доказано да

гојазност, и гојазност удружена са дијабетесном утиче на нарушавање микроархитектуре кости.

Поред инсулинске и лептинске резистенције које прате гојазност и дијабетес, постоји и резистенција на апелин, пептид који се синтетише у многим ткивима и има позитивне ефекте на инсулинску сензитивност и липолизу у адипозном ткиву и мишићима (335-338).

Пирсоновим тестом корелације доказана је међусобна повезаност микроархитектуре кости и појединих метаболичких параметара, у поређењу са BMI, HbA1c, 25(OH)D, остеокалцином и β-CrossLaps. У односу на посматрање укупног узорка доказана је позитивна корелација између TBS-а и BMI, што је у складу са многим студијама које указују на повећан BMD код пацијената са повећаним BMI. Посматрањем групе пацијената који су гојазни и имају дијабетес, резултати указују на постојање статистички значајне корелације средње јачине између вредности TBS и HbA1c, као и TBS и 25(OH)D. Корелација између вредности TBS и HbA1c је негативна, уколико је вредност HbA1c виша, опада вредност TBS и обрнуто. Са друге стране, корелација између вредности TBS и 25(OH)D је позитивна, што указује да са порастом вредности 25(OH)D расте просечна вредност TBS и обрнуто, што је у складу са многим описаним студијама.

Код групе гојазних испитаника који нису имали дијабетес, испитивани метаболички параметри, BMI, HbA1c, витамина D, остеокалцин и β-CrossLaps нису указали на статистички значајну повезаност са вредностима TBS-а. Тест корелације метаболичких параметара у контролној групи испитаника се слаже са тестом корелације са укупним узорком и указује на повезаност TBS-а са BMI.

У студији мета анализе, Киао Д. и сарадника 2019 године приказана је повезаност гојазности са минералном густином кости, гојазност је била позитивно повезана са BMD, у односу на испитанике са нормалном телесном тежином, тј. гојазност је била позитивно повезана са BMD лумбалне кичме и врата бутне кости, и негативно повезана са остеопорозом (339).

Студија Константиноса и сарадника 2020 године , испитивала је повезаност гојазности, остеопорозе и метаболизма кости, механички ефекат гојазности је позитивно корелирао са налазом BMD, али је системски ефекат гојазности, висцерално масно ткиво, низак степен инфламације и адипогенеза одговорни за нарушену микроархитектонику кости (184).

У студији Anne Frederikue Turcotte и сарадника, која је испитивала гојазност и ризике од прелома, у току систематског прегледа у коју је било укључено више од пет милиона испитаника, резултати су показали значајно смањен ризик од прелома код жена и мушкараца који су гојазни, у односу на негојазне испитанике. Доказано је да су жене у постменопаузи са гојазношћу, имале за 25% смањен ризик од прелома кука, и за 15% смањен ризик од прелома ручног зглоба, а повећан ризик од прелома скочног зглоба за 1,6 пута у односу на жене које нису гојазне. Ризик од прелома кука смањен је за 41% код мушкараца са гојазношћу, у односу на мушкарце без гојазности, што указује да је ризик од прелома повезан са анатомским местом скелета и полом (195). Супротно овим резултатима, друга мета анализа је показала да је абдоминална гојазност повезана са већим ризиком од прелома кука код мушкараца и жена старијих од 40 година. Ови неконклузивни резултати многих студија се могу оправдати спровођењем студија које су се односиле на општу гојазност и остеопорозу, а не на изоловану висцералну гојазност, и њену повезаност са ниским степеном инфламације, инсулинском резистенцијом, оксидативним стресом и измењеним хормонским статусом који утиче на метаболизам кости.

У студији Схуанглиг Сиа и сарадника објављеној 2022 године која је пратила повезаност нивоа HbA1c и остеопорозе, код старијих мушкараца са дијабетесом тип 2, доказана је негативна повезаност нивоа HbA1c и остеопорозе, док таква повезаност није установљена код жена (340).

Анемија која је веома заступљена код особа са дијабетесом типа 2, која доводи до хипоксије ткива, посредује развоју остеопорозе, доводећи до троструког повећања формирања остеокласта и вишеструком стимулацијом формирања ресорпционих јама. Дијабетесна нефропатија је повезана са већим ризиком од анемија код дијабетичара. Друго објашњење се заснива на дејству еритропоетина у физиологији ремоделовања скелета, што се може објаснити смањеним еритропоетином у анемији узрокованој дијабетесном нефропатијом. Повећан ризик од остеопорозе код мушкараца са

дијабетесом тип 2, удружен са ниским нивом HbA1c, навешће клиничаре да обазриво утврде етиолошке узроке анемије и спрече компликације остеопорозе.

Тумачење ендокриног деловања скелетног система преко модела на мишевима, уз поремећаје одређених гена открило је одређене факторе који системски посредују у неким ендокриним функцијама, а луче их остеобласти или остеоцити 341 (46...паракрино и ендокрино деловање). Судећи по резултатима огледа са мишевима секреторни фактори као што су остеокалцин (OCN) и липокалин (LCN2) би могли постати фармаколошке мете у лечењу гојазности, дијабетес мелитуса и других метаболичких болести.

Поремећаји метаболизма глукозе и гојазности у непосредној су вези са поремећајем минерално-коштаног метаболизма, чиме доприносе и поремећајима осталих система, пре свега кардиоваскуларног и централног система. Удруженост поремећаја доводи до негативних последица и нарушавања квалитета живота. Тиме је превенција и правовремено лечење од изузентог значаја обзиром да ниједан вид лечења није довео до потпуног нормализовања поремећаја минерално-коштаног метаболизма. Обзиром да је у нашем истраживању утврђен поремећај коштаног метаболизма у млађој популацији коју је чинила контролна здрава група, неопходна су додатна истраживања која би била од великог научног и клиничког значаја, како би се на адекватан начин спроводила превенција, и инплементација нових модалитета лечења.

7. ЗАКЉУЧАК

7.1. ЗАКЉУЧЦИ НА ОСНОВУ ДОБИЈЕНИХ РЕЗУЛТАТА

- Код све четири групе испитаника постоји статистички значајна разлика микроархитектуре кости у односу на дијагнозу
- Највећи проценат уредних TBS налаза је уочен у групи гојазних пацијената без дијабетеса.
- Најмањи проценат уредних TBS налаза је евидентиран у контролној групи
- Највећи проценат пацијената из контролне групе је имао почетно оштећење микроархитектуре кости (ниво остеопеније)
- Највеће оштећење микроархитектуре кости, степена остеопорозе је заступљено у групи негојазних пацијената са дијабетесом
- Највећи проценат смањене минералне густине кости степена остеопорозе, на лумбланој кичми утврђен је у групи гојазних пацијента без дијабетеса
- Највећи проценат смањене минералне густине кости степена остеопеније, на лумбалној кичми утврђено је код негојазих пацијената са дијабетесом
- Највећи проценат уредног налаза минералне густине кости на лумбалној кичми је уочен код контролне групе
- Снижење минералне густине кости нивоа остеопорозе на врату бутне кости није уочено ниуједној испитиваној групи
- Највеће снижење минералне густине кости степена остеопеније, на врату бутне кости, установљено је код групе гојазних пацијената без дијабетеса (48,7%) а потом у мањем проценту код групе негојазних дијабетичара(22,5%)
- Испитаници контролне групе и групе гојазних са дијабетесом имају уредан налаз минералне коштане густине на врату бутне кости у истом проценту (92,5%), као и налаз оштећење нивоа остеопеније на врату бутне кости у истом проценту (7,5%)
- Укупан налаз минералне густине кости на куку, нивоа остеопорозе је утврђен само код групе негојазних дијабетичара

7.2. ЗАКЉУЧЦИ НА ОСНОВУ СПЕЦИФИЧНИХ ЦИЉЕВА

- Корелационом анализом највише вредности остеоклацина су утврђене у групи гојазних испитаника са дијабетесом, гојазних испитаника без дијабетеса и негојазних исптаника са дијабетесом, који су имали уредан налаз микроархитектуре кости, а најниже вредности остеокалцина код испитаника који су имали оштећење нивоа остеопеније
- Највише вредности β-CrossLaps у групи гојазних пацијената са дијебетесом су утврђене код испитаника са уредним налазом микроархитектуре кости, а најниже код испитаника са оштећењем нивоа остеопеније
- Највише вредности β-CrossLaps у групи гојазних испитаника без дијабетеса, и групи негојазних испитаника утврђене су код степена оштећења остеопорозе, док су најниже вредности утврђене код испитаника са оштећењем степена остеопеније и уредним налазом
- У контролној групи исптаници са почетним оштећењем су имали највише вредности остеокалцина
- Логистичком регересијом је доказано да је индекс телесне масе (BMI) статистички значајан предиктор за микроархитектуру кости (TBS)
- Остеокалцин је статистички значајан предиктор који утиче на микроархитектуру кости (TBS)
- Статистички није утврђено да витамин D значајно утиче на синтезу биопротеинских маркера

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Bumbaširević V, Morfogeneza adipocita. Acta Clinica. 2007;7(2):25–34.
2. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, deJonge L, de la Bretonne J, et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. Metabolism. 2001;50(4):425–35.
3. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. Mol Cell Endocrinol. 2010;316(2):129–39.
4. Pond CM. Paracrine interactions of mammalian adipose tissue. J Exp Zool A Comp Exp Biol. 2003;295(1):99–110.
5. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. J Leukoc Biol. 2000;68(4):437–46.
6. Sánchez-Margalet V, Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Najib S, Gonzalez-Yanes C. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. Clin Exp Immunol. 2003;133(1):11–9.
7. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. J Mol Med (Berl). 2004;82(1):4–11.
8. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. Circulation. 2004;109(17):2046–9.
9. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2004;323(2):630–5.
10. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. Biochem Biophys Res Commun. 2004;316(3):924–9.
11. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. Biochem Biophys Res Commun. 2004;314(2):415–9.
12. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685–95.

13. Mire-Sluis AR, Gaines-Das R, Thorpe R. Immunoassays for detecting cytokines: what are they really measuring? J Immunol Methods. 1995;186(2):157–60.
14. Videla LA, Marimán A, Ramos B, José Silva M, Del Campo A. Standpoints in mitochondrial dysfunction: Underlying mechanisms in search of therapeutic strategies. Mitochondrion 2022;63:9–22.
15. Wrobel L, Topf U, Bragoszewski P, Wiese S, Sztolsztener ME, Oeljeklaus S, et al. Mistargeted mitochondrial proteins activate a proteostatic response in the cytosol. Nature 2015;524:485–8.
16. Feldmann M, Brennan FM, Maini R. Cytokines in autoimmune disorders. Int Rev Immunol. 1998;17(1–4):217–28.
17. Kuby J, Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Immunology. 6. ed., 5. pr. New York: Freeman; 2007.
18. Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. JAMA. 1993;269(14):1829–35.
19. Gallin JI, Snyderman R, editors. Inflammation: basic principles and clinical correlates. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
20. Lombardi G, Sanchis-Gomar F, Perego S, Sansoni V, Banfi G. Implications of exercise-induced adipo-myokines in bone metabolism. Endocrine. 2016;54(2):284–305.
21. Lombardi G, Perego S, Luzi L, Banfi G. A four-season molecule: osteocalcin. Updates in its physiological roles. Endocrine. 2015;48(2):394–404.
22. Qin Y, Peng Y, Zhao W, Pan J, Ksiezak-Reding H, Cardozo C, et al. Myostatin inhibits osteoblastic differentiation by suppressing osteocyte-derived exosomal microRNA-218: A novel mechanism in muscle-bone communication. J Biol Chem. 2017; 292(26):11021–33.
23. Kaji H. Effects of myokines on bone. Bonekey Rep. 2016;5:826.
24. Wallner C, Jaurich H, Wagner JM, Becerikli M, Harati K, Dadras M, et al. Inhibition of GDF8 (Myostatin) accelerates bone regeneration in diabetes mellitus type 2. Sci Rep. 2017;7(1):9878.
25. DiGirolamo DJ, Mukherjee A, Fulzele K, Gan Y, Cao X, Frank SJ, et al. Mode of Growth Hormone Action in Osteoblasts. Journal of Biological Chemistry 2007 282(43):31666–74.
26. Hamrick MW. The skeletal muscle secretome: an emerging player in muscle–bone crosstalk. Bonekey Rep. 2012;1:60.

27. Adhikary S, Choudhary D, Tripathi AK, Karvande A, Ahmad N, Kothari P, et al. FGF-2 targets sclerostin in bone and myostatin in skeletal muscle to mitigate the deleterious effects of glucocorticoid on musculoskeletal degradation. Life Sciences, 2019 229:261–76.
28. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton. Cell. 2007;130(3):456–69.
29. Lin CF, Huang T hai, Tu KC, Lin LL, Tu YH, Yang RS. Acute effects of plyometric jumping and intermittent running on serum bone markers in young males. Eur J Appl Physiol. 2012;112(4):1475–84.
30. Ahn N, Kim K. Effects of 12-week exercise training on osteocalcin, high-sensitivity C-reactive protein concentrations, and insulin resistance in elderly females with osteoporosis. J Phys Ther Sci. 2016;28(8):2227–31.
31. Kim YS, Nam JS, Yeo DW, Kim KR, Suh SH, Ahn CW. The effects of aerobic exercise training on serum osteocalcin, adipocytokines and insulin resistance on obese young males. Clinical Endocrinology, 2015;82(5):686–94.
32. Vasanthi P, Nalini G, Rajasekhar G. Role of tumor necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: a review. APLAR Journal of Rheumatology. 2007;10(4):270–4.
33. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. Dig Dis Sci 2009;54:1847–56.
34. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001;109:S493–514.
35. Kemink SAG, Hermus ARMM, Swinkels LMJW, Lutterman JA, Smals AGH. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. J Endocrinol Invest 2000;23:295–303.
36. Wei J, Karsenty G. An overview of the metabolic functions of osteocalcin. Rev Endocr Metab Disord 2015;16:93–8.
37. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis: Current Opinion in Lipidology 1998;9:441–8.
38. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. N Engl J Med 1999;340:115–26.
39. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. The American Journal of Cardiology 2003;91:3–6.
40. Libby P. Molecular Bases of the Acute Coronary Syndromes. Circulation 1995;91:2844–50.

41. Tritos NA, Mantzoros CS. Clinical review 97:Syndromes of severe insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Sep;83(9):3025–30.
42. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. The American Journal of Cardiology 1999;84:3–10.
43. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin Sensitivity and Atherosclerosis. Circulation 1996;93:1809–17.
44. Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-Behrens C, Turner N, Hoy AJ, Maghzal GJ, et al. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:17787–92.
45. Florencio-Silva R, Sasso GR da S, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. BioMed Research International 2015;2015:e421746.
46. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. Bone 2016;82:42–9.
47. Fernandes TAP, Gonçalves LML, Brito JAA. Relationships between Bone Turnover and Energy Metabolism. Journal of Diabetes Research 2017;2017:1–11.
48. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Osteocalcin: Skeletal and extra-skeletal effects. Journal Cellular Physiology 2013;228:1149–53.
49. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton. Cell 2007;130:456–69.
50. Lin C-F, Huang T, Tu K-C, Lin LL, Tu Y-H, Yang R-S. Acute effects of plyometric jumping and intermittent running on serum bone markers in young males. Eur J Appl Physiol 2012;
51. Ahn N, Kim K. Effects of 12-week exercise training on osteocalcin, high-sensitivity C-reactive protein concentrations, and insulin resistance in elderly females with osteoporosis. J Phys Ther Sci 2016;28:2227–31.
52. Kim Y-S, Nam JS, Yeo D-W, Kim KR, Suh S-H, Ahn CW. The effects of aerobic exercise training on serum osteocalcin, adipocytokines and insulin resistance on obese young males. Clin Endocrinol (Oxf) 2015;82:686–94.
53. Zoch ML, Abou DS, Clemens TL, Thorek DLJ, Riddle RC. In vivo radiometric analysis of glucose uptake and distribution in mouse bone. Bone Res 2016;4:16004.
54. Oldknow KJ, MacRae VE, Farquharson C. Endocrine role of bone: recent and emerging perspectives beyond osteocalcin. Journal of Endocrinology 2015;225:R1–19.

55. Suchacki KJ, Roberts F, Lovdel A, Farquharson C, Morton NM, MacRae VE, et al. Skeletal energy homeostasis: a paradigm of endocrine discovery. Journal of Endocrinology 2017;234:R67–79.
56. Bao Y, Ma X, Yang R, Wang F, Hao Y, Dou J, et al. Inverse Relationship between Serum Osteocalcin Levels and Visceral Fat Area in Chinese Men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2013;98:345–51.
57. Zhou M, Ma X, Li H, Pan X, Tang J, Gao Y, et al. Serum osteocalcin concentrations in relation to glucose and lipid metabolism in Chinese individuals. European Journal of Endocrinology 2009;161:723–9.
58. Schafer AL, Sellmeyer DE, Schwartz AV, Rosen CJ, Vittinghoff E, Palermo L, et al. Change in Undercarboxylated Osteocalcin Is Associated with Changes in Body Weight, Fat Mass, and Adiponectin: Parathyroid Hormone (1-84) or Alendronate Therapy in Postmenopausal Women with Osteoporosis (the PaTH Study). The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011;96:E1982–9.
59. R. Eastell, M.Baumann, N.R.Holey, L.Wieczorek. Bone markers, 2000.
60. Knapen MHJ, Jardon KM, Vermeer C. Vitamin K-induced effects on body fat and weight: results from a 3-year vitamin K2 intervention study. Eur J Clin Nutr 2018;72:136–41.
61. Yeap BB, Chubb SAP, Flicker L, McCaul KA, Ebeling PR, Beilby JP, et al. Reduced serum total osteocalcin is associated with metabolic syndrome in older men via waist circumference, hyperglycemia, and triglyceride levels. European Journal of Endocrinology 2010;163:265–72.
62. Saleem U, Mosley TH, Kullo IJ. Serum Osteocalcin Is Associated With Measures of Insulin Resistance, Adipokine Levels, and the Presence of Metabolic Syndrome. ATVB 2010;30:1474–8.
63. Sukumar D, Shapses SA, Schneider SH. Vitamin D supplementation during short-term caloric restriction in healthy overweight/obese older women: Effect on glycemic indices and serum osteocalcin levels. Molecular and Cellular Endocrinology 2015;410:73–7.
64. Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. Cytokine & Growth Factor Reviews 2004;15:457–75.
65. Ushach I, Zlotnik A. Biological role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on cells of the myeloid lineage. Journal of Leukocyte Biology 2016;100:481–9.

66. Stanley ER, Cifone M, Heard PM, Defendi V. Factors regulating macrophage production and growth: identity of colony-stimulating factor and macrophage growth factor. The Journal of Experimental Medicine 1976;143:631–47.
67. Felix R, Halasy-Nagy J, Wetterwald A, Cecchini MG, Fleisch H, Hofstetter W. Synthesis of membrane- and matrix-bound colony-stimulating factor-1 by cultured osteoblasts. J Cell Physiol 1996;166:311–22.
68. Fuller K, Owens JM, Jagger CJ, Wilson A, Moss R, Chambers TJ. Macrophage colony-stimulating factor stimulates survival and chemotactic behavior in isolated osteoclasts. J Exp Med 1993;178:1733–44.
69. Tanaka S, Takahashi N, Udagawa N, Tamura T, Akatsu T, Stanley ER, et al. Macrophage colony-stimulating factor is indispensable for both proliferation and differentiation of osteoclast progenitors. J Clin Invest 1993;91:257–63.
70. Wright DE, White FA, Gerfen RW, Silos-Santiago I, Snider W. The guidance molecule Semaphorin III is expressed in regions of spinal cord and periphery avoided by growing sensory axons. J of Comparative Neurology 1995;361:321–33.
71. Behar O, Golden JA, Mashimo H, Schoen FJ, Fishman MC. Semaphorin III is needed for normal patterning and growth of nerves, bones and heart. Nature 1996;383:525–8.
72. Movérare-Skrtic S, Henning P, Liu X, Nagano K, Saito H, Börjesson AE, et al. Osteoblast-derived WNT16 represses osteoclastogenesis and prevents cortical bone fragility fractures. Nat Med 2014;20:1279–88.
73. Zheng H-F, Tobias JH, Duncan E, Evans DM, Eriksson J, Paternoster L, et al. WNT16 Influences Bone Mineral Density, Cortical Bone Thickness, Bone Strength, and Osteoporotic Fracture Risk. PLoS Genet 2012;8:e1002745.
74. Medina-Gomez C, Kemp JP, Estrada K, Eriksson J, Liu J, Reppe S, et al. Meta-analysis of genome-wide scans for total body BMD in children and adults reveals allelic heterogeneity and age-specific effects at the WNT16 locus. PLoS Genet 2012;8:e1002718.
75. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. Nature 2003;423:332–6.
76. Hu K, Olsen BR. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair. J Clin Invest 2016;126:509–26.
77. Connolly DT, Olander JV, Heuvelman D, Nelson R, Monsell R, Siegel N, et al. Human Vascular Permeability Factor. Journal of Biological Chemistry 1989;264:20017–24.

78. Senger DR, Perruzzi CA, Feder J, Dvorak HF. A highly conserved vascular permeability factor secreted by a variety of human and rodent tumor cell lines. Cancer Res 1986;46:5629–32.
79. Wang Y, Wan C, Deng L, Liu X, Cao X, Gilbert SR, et al. The hypoxia-inducible factor alpha pathway couples angiogenesis to osteogenesis during skeletal development. J Clin Invest 2007;117:1616–26.
80. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. Nature 2006;444:770–4.
81. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. Journal of Bone and Mineral Research 2004;19:429–35.
82. Itoh N, Ornitz DM. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families. Trends in Genetics 2004;20:563–9.
83. Schlessinger J, Plotnikov AN, Ibrahimi OA, Eliseenkova AV, Yeh BK, Yayon A, et al. Crystal Structure of a Ternary FGF-FGFR-Heparin Complex Reveals a Dual Role for Heparin in FGFR Binding and Dimerization. Molecular Cell 2000;6:743–50.
84. Ibrahimi OA, Yeh BK, Eliseenkova AV, Zhang F, Olsen SK, Igarashi M, et al. Analysis of Mutations in Fibroblast Growth Factor (FGF) and a Pathogenic Mutation in FGF Receptor (FGFR) Provides Direct Evidence for the Symmetric Two-End Model for FGFR Dimerization. Molecular and Cellular Biology 2005;25:671–84.
85. Harmer NJ, Pellegrini L, Chirgadze D, Fernandez-Recio J, Blundell TL. The Crystal Structure of Fibroblast Growth Factor (FGF) 19 Reveals Novel Features of the FGF Family and Offers a Structural Basis for Its Unusual Receptor Affinity ,. Biochemistry 2004;43:629–40.
86. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho: Physiology and Pathophysiology of an Endocrine Network of Mineral Metabolism. Annu Rev Physiol 2013;75:503–33.
87. Kim J-H, Hwang K-H, Park K-S, Kong ID, Cha S-K. Biological Role of Anti-aging Protein Klotho. Journal of Lifestyle Medicine 2015;5:1–6.
88. Murer H, Forster I, Biber J. The sodium phosphate cotransporter family SLC34. Pflugers Archiv European Journal of Physiology 2004;447:763–7.

89. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. Journal of Bone and Mineral Research 2004;19:429–35.
90. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:6500–5.
91. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodelling at a glance. J Cell Sci 2011;124:991–8.
92. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. EMBO J 2003;22:6267–76.
93. Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Turcott E, Skonier JE, Winkler DG, et al. Sclerostin promotes the apoptosis of human osteoblastic cells: a novel regulation of bone formation. Bone 2004;35:828–35.
94. Strbac GD, Monov G, Cei S, Kandler B, Watzek G, Gruber R. Cathepsin K levels in the crevicular fluid of dental implants: a pilot study. J Clinic Periodontology 2006;33:302–8.
95. Mödder UI, Hoey KA, Amin S, McCready LK, Achenbach SJ, Riggs BL, et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. Journal of Bone and Mineral Research 2011;26:373–9.
96. Kuro-o M. Phosphate and Klotho. Kidney International 2011;79:S20–3.
97. Garimella R, Tague SE, Zhang J, Belibi F, Nahar N, Sun BH, et al. Expression and synthesis of bone morphogenetic proteins by osteoclasts: a possible path to anabolic bone remodeling. J Histochem Cytochem 2008;56:569–77.
98. Okamoto M, Murai J, Imai Y, Ikegami D, Kamiya N, Kato S, et al. Conditional deletion of Bmpr1a in differentiated osteoclasts increases osteoblastic bone formation, increasing volume of remodeling bone in mice. Journal of Bone and Mineral Research 2011;26:2511–22.
99. Takeshita S, Fumoto T, Matsuoka K, Park K, Aburatani H, Kato S, et al. Osteoclast-secreted CTHRC1 in the coupling of bone resorption to formation. J Clin Invest 2013;123:3914–24.
100. Zhao C, Irie N, Takada Y, Shimoda K, Miyamoto T, Nishiwaki T, et al. Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis. Cell Metab 2006;4:111–21.

101. Ryu J, Kim HJ, Chang E-J, Huang H, Banno Y, Kim H-H. Sphingosine 1-phosphate as a regulator of osteoclast differentiation and osteoclast-osteoblast coupling. EMBO J 2006;25:5840–51.
102. Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N, Bito H, Kodama T, Friedel RH, et al. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D. Nat Med 2011;17:1473–80.
103. Walker EC, McGregor NE, Poulton IJ, Pompolo S, Allan EH, Quinn JM, et al. Cardiotrophin-1 Is an Osteoclast-Derived Stimulus of Bone Formation Required for Normal Bone Remodeling. Journal of Bone and Mineral Research 2008;23:2025–32.
104. Wang H, Yin Y, Li W, Zhao X, Yu Y, Zhu J, et al. Over-expression of PDGFR-β promotes PDGF-induced proliferation, migration, and angiogenesis of EPCs through PI3K/Akt signaling pathway. PLoS One 2012;7:e30503.
105. Kreja L, Brenner RE, Tautzenberger A, Liedert A, Friemert B, Ehrnthaller C, et al. Non-resorbing osteoclasts induce migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. J Cell Biochem 2010;109:347–55.
106. Xie H, Cui Z, Wang L, Xia Z, Hu Y, Xian L, et al. PDGF-BB secreted by preosteoclasts induces angiogenesis during coupling with osteogenesis. Nat Med 2014;20:1270–8.
107. Crotti T, Smith MD, Hirsch R, Soukoulis S, Weedon H, Capone M, et al. Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. J Periodontal Res 2003;38:380–7.
108. Nagasawa T, Kiji M, Yashiro R, Hormdee D, Lu H, Kunze M, et al. Roles of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin in periodontal health and disease. Periodontol 2000 2007;43:65–84.
109. Dutzan N, Gamonal J, Silva A, Sanz M, Vernal R. Over-expression of forkhead box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, interleukin (IL) -17, IL-10 and transforming growth factor- β during the progression of chronic periodontitis. J Clinic Periodontology 2009;36:396–403.
110. Kanazawa K, Kudo A. Self-assembled RANK induces osteoclastogenesis ligand-independently. J Bone Miner Res 2005;20:2053–60.
111. Otero JE, Dai S, Alhawagri MA, Darwech I, Abu-Amer Y. IKKbeta activation is sufficient for RANK-independent osteoclast differentiation and osteolysis. J Bone Miner Res 2010;25:1282–94.

112. Ikeda T, Kasai M, Utsuyama M, Hirokawa K. Determination of Three Isoforms of the Receptor Activator of Nuclear Factor-κB Ligand and Their Differential Expression in Bone and Thymus. Endocrinology 2001;142:1419–26.
113. Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. J Periodontol 2005;76:2033–41.
114. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H, et al. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. J Clin Periodontol 2007;34:370–6.
115. Rantakokko J, Aro HT, Savontaus M, Vuorio E. Mouse cathepsin K: cDNA cloning and predominant expression of the gene in osteoclasts, and in some hypertrophying chondrocytes during mouse development. FEBS Lett 1996;393:307–13.
116. Drake FH, Dodds RA, James IE, Connor JR, Debouck C, Richardson S, et al. Cathepsin K, but not cathepsins B, L, or S, is abundantly expressed in human osteoclasts. J Biol Chem 1996;271:12511–6.
117. Okaji M, Sakai H, Sakai E, Shibata M, Hashimoto F, Kobayashi Y, et al. The Regulation of Bone Resorption in Tooth Formation and Eruption Processes in Mouse Alveolar Crest Devoid of Cathepsin K. Journal of Pharmacological Sciences 2003;91:285–94.
118. Mogi M, Otogoto J. Expression of cathepsin-K in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. Arch Oral Biol 2007;52:894–8.
119. Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G, Hawa G, Woloszczuk W, Klingler A. Serum cathepsin K levels of patients with longstanding rheumatoid arthritis: correlation with radiological destruction. Arthritis Res Ther 2005;7:R65–70.
120. Oz SG, Guven GS, Kilicarslan A, Calik N, Beyazit Y, Sozen T. Evaluation of bone metabolism and bone mass in patients with type-2 diabetes mellitus. J Natl Med Assoc 2006;98:1598–604.
121. Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K, Obrant KJ. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. Osteoporos Int 2005;16:1506–12.
122. Xuan Y, Sun L-H, Liu D-M, Zhao L, Tao B, Wang W-Q, et al. Positive association between serum levels of bone resorption marker CTX and HbA1c in women with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:274–81.

123. Skaaby T, Husemoen LLN, Martinussen T, Thyssen JP, Melgaard M, Thuesen BH, et al. Vitamin D Status, Filaggrin Genotype, and Cardiovascular Risk Factors: A Mendelian Randomization Approach. PLOS ONE 2013;8:e57647.
124. Kenkre J, Bassett J. The bone remodelling cycle. Ann Clin Biochem 2018;55:308–27.
125. Anderson HC. VESICLES ASSOCIATED WITH CALCIFICATION IN THE MATRIX OF EPIPHYSEAL CARTILAGE. The Journal of Cell Biology 1969;41:59–72.
126. Anderson HC. Molecular Biology of Matrix Vesicles: Clinical Orthopaedics and Related Research 1995;NA;266-280.
127. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D & Galibert L 1997a A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. Nature 390 175–179.
128. Anderson HC, Hsu HH, Morris DC, Fedde KN & Whyte MP 1997b Matrix vesicles in osteomalacic hypophosphatasia bone contain apatite-like mineral crystals. American Journal of Pathology 151 1555–1561.
129. Fleisch H, Russell RG, Straumann F. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. Nature 1966;212:901–3.
130. Ziegler SG, Gahl WA, Ferreira CR. Generalized Arterial Calcification of Infancy. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors. GeneReviews®, Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
131. Mitton-Fitzgerald E, Gohr CM, Bettendorf B, Rosenthal AK. The Role of ANK in Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. Curr Rheumatol Rep 2016;18:25.
132. Maddux BA, Sbraccia P, Kumakura S, Sasson S, Youngren J, Fisher A, et al. Membrane glycoprotein PC-1 and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Nature 1995;373:448–51.
133. Frittitta L, Spampinato D, Solini A, Nosadini R, Goldfine ID, Vigneri R, et al. Elevated PC-1 content in cultured skin fibroblasts correlates with decreased in vivo and in vitro insulin action in nondiabetic subjects: evidence that PC-1 may be an intrinsic factor in impaired insulin receptor signaling. Diabetes 1998;47:1095–100.
134. Goldfine ID, Maddux BA, Youngren JF, Reaven G, Accili D, Trischitta V, et al. The Role of Membrane Glycoprotein Plasma Cell Antigen 1/Ectonucleotide Pyrophosphatase Phosphodiesterase 1 in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Related Abnormalities. Endocrine Reviews 2008;29:62–75.

135. Prudente S, Morini E, Trischitta V. Insulin signaling regulating genes: effect on T2DM and cardiovascular risk. Nat Rev Endocrinol 2009;5:682–93.
136. Rafter GW. Pyrophosphate Metabolism in Liver Mitochondria. Journal of Biological Chemistry 1960;235:2475–7.
137. Jansen RS, Duijst S, Mahakena S, Sommer D, Szeri F, Váradi A, et al. ABCC6–Mediated ATP Secretion by the Liver Is the Main Source of the Mineralization Inhibitor Inorganic Pyrophosphate in the Systemic Circulation—Brief Report. ATVB 2014;34:1985–9.
138. Roberts F, Zhu D, Farquharson C, Macrae VE. ENPP1 in the Regulation of Mineralization and Beyond. Trends in Biochemical Sciences 2019;44:616–28.
139. Kumagai H, Sacktor B, Filburn CR. Purinergic regulation of cytosolic calcium and phosphoinositide metabolism in rat osteoblast-like osteosarcoma cells. Journal of Bone and Mineral Research 1991;6:697–708.
140. Schöfl C, Cuthbertson KSR, Walsh CA, Mayne C, Cobbold P, Von Zur Mühlen A, et al. Evidence for P2-purinoceptors on human osteoblast-like cells. Journal of Bone and Mineral Research 1992;7:485–91.
141. Cheung C-L, Tan KCB, Lam KSL, Cheung BMY. The Relationship Between Glucose Metabolism, Metabolic Syndrome, and Bone-Specific Alkaline Phosphatase: A Structural Equation Modeling Approach. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2013;98:3856–63.
142. Korostishevsky M, Cohen Z, Malkin I, Ermakov S, Yarenchuk O, Livshits G. Morphological and biochemical features of obesity are associated with mineralization genes' polymorphisms. Int J Obes 2010;34:1308–18.
143. Lacey DL, Timms E, Tan H-L, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin Ligand Is a Cytokine that Regulates Osteoclast Differentiation and Activation. Cell 1998;93:165–76.
144. Bonnet N, Bourgoin L, Biver E, Douni E, Ferrari S. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass. Journal of Clinical Investigation 2019;129:3214–23.
145. Kiechl S, Wittmann J, Giaccari A, Knoflach M, Willeit P, Bozec A, et al. Blockade of receptor activator of nuclear factor-κB (RANKL) signaling improves hepatic insulin resistance and prevents development of diabetes mellitus. Nat Med 2013;19:358–63.

146. Liu S, Zhou J, Tang W, Menard R, Feng JQ, Quarles LD. Pathogenic role of Fgf 23 in Dmp1 -null mice. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 2008;295:E254–61.
147. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. Chemistry & Biology 2014;21:319–29.
148. Goettsch C, Iwata H, Aikawa E. Parathyroid Hormone: Critical Bridge Between Bone Metabolism and Cardiovascular Disease. ATVB 2014;34:1333–5.
149. Coen G, Calabria S, Bellinghieri G, Pecchini F, Conte F, Chiappini MG, et al. Parathyroidectomy in Chronic Renal Failure: Short- and Long-Term Results on Parathyroid Function, Blood Pressure and Anemia. Nephron 2001;88:149–55.
150. Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. Surgery 2009;146:1042–7.
151. Ishay A, Herer P, Luboshitzky R. Effects of Successful Parathyroidectomy on Metabolic Cardiovascular Risk Factors In Patients With Severe Primary Hyperparathyroidism. Endocrine Practice 2011;17:584–90.
152. Akpunonu BE, Mulrow PJ, Hoffman EA. Secondary hypertension: Evaluation and treatment. Disease-a-Month 1996;42:609–722.
153. Brown J, De Boer IH, Robinson-Cohen C, Siscovick DS, Kestenbaum B, Allison M, et al. Aldosterone, Parathyroid Hormone, and the Use of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2015;100:490–9.
154. Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH, Sattar N. Elevated Parathyroid Hormone, But Not Vitamin D Deficiency, Is Associated With Increased Risk of Heart Failure in Older Men With and Without Cardiovascular Disease. Circ: Heart Failure 2014;7:732–9.
155. Parfitt AM. The actions of parathyroid hormone on bone: Relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone diseases. Metabolism 1976;25:909–55.
156. Zanos S, Mitsopoulos E, Sakellariou G. Parathyroid Hormone Levels, Calcium-Channel Blockers, and the Dyslipidemia of Nondiabetic Hemodialysis Patients. Renal Failure 2005;27:163–9.
157. Sung C-C, Liao M-T, Lu K-C, Wu C-C. Role of Vitamin D in Insulin Resistance. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2012;2012:1–11.

158. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala N-B, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. Maturitas 2010;65:225–36.
159. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006;81:353–73.
160. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006;84:18–28.
161. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet 1998;351:805–6.
162. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med 1998;338:777–83.
163. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int 2005;16:713–6.
164. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, et al. The Relationship between Obesity and Serum 1,25-Dihydroxy Vitamin D Concentrations in Healthy Adults. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004;89:1196–9.
165. Strange RC. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. WJD 2015;6:896.
166. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. The American Journal of Clinical Nutrition 2011;94:486–94.
167. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D 3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. Diabetic Medicine 2009;26:19–27.
168. Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Münzker J, Pilz S, et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in healthy premenopausal women: A randomized controlled trial. Clinical Nutrition 2020;39:718–26.

169. Iba K, Takada J, Yamashita T. The serum level of bone-specific alkaline phosphatase activity is associated with aortic calcification in osteoporosis patients. J Bone Miner Metab 2004;22:594–6.
170. Fukushima N, Suzuki A, Fukushima K, Tanaka Y, Sato Y, Shiga T, et al. Impact of the serum bone-specific alkaline phosphatase level at the initiation of hemodialysis therapy for end-stage renal disease on cardiovascular events. IJC Metabolic & Endocrine 2014;4:58–62.
171. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Krediet RT, Dekker FW, Wanner C, et al. Bone Alkaline Phosphatase and Mortality in Dialysis Patients. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2011;6:1752–9.
172. Anderson JL, Vanwoerkom RC, Horne BD, Bair TL, May HT, Lappé DL, et al. Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: Dependent or independent risk factors? American Heart Journal 2011;162:331-339.e2.
173. Saber LM, Mahran HNF, Baghdadi HH, Al Hawsawi ZMH. Interrelationship between bone turnover markers, calciotropic hormones and leptin in obese Saudi children. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19:4332–43.
174. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yamamoto M, Kurioka S, Yano S, et al. Adiponectin Is Associated with Changes in Bone Markers during Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2009;94:3031–7.
175. Civitelli R, Ziambaras K. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. J Endocrinol Invest 2011;34:3–7.
176. Chen RA, Goodman WG. Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. American Journal of Physiology-Renal Physiology 2004;286:F1005–11.
177. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. J Endocrinol 2005;187:311–25.
178. Sabbagh Y, O'Brien SP, Song W, Boulanger JH, Stockmann A, Arbeeny C, et al. Intestinal Npt2b Plays a Major Role in Phosphate Absorption and Homeostasis. J Am Soc Nephrol 2009;20:2348–58.
179. Farrow EG, White KE. Recent Advances in Renal Phosphate Handling. Nat Rev Nephrol 2010;6:207–17.
180. Silver J, Naveh-Many T. Phosphate and the parathyroid. Kidney International 2009;75:898–905.
181. Martin KJ, González EA. Metabolic Bone Disease in Chronic Kidney Disease. Journal of the American Society of Nephrology 2007;18:875–85.

182. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. Kidney Int 2011;79:1370–8.
183. Gkastaris K, Goulis DG, Potoupnis M, Anastasilakis AD, Kapetanos G. Obesity, osteoporosis and bone metabolism. J Musculoskelet Neuronal Interact 2020;20:372–81.
184. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. J Bone Miner Res 2007;22:465–75.
185. Illis LS. Harrison's Principles of Internal Medicine 14th Edition: edited by: A Fauci, E Braunwald, K Isselbacher, J Wilson, J Martin, D Kasper, S Hauser, D Longo. Spinal Cord 1998;36:665–665.
186. Ruff CB, Hayes WC. Subperiosteal Expansion and Cortical Remodeling of the Human Femur and Tibia with Aging. Science 1982;217:945–8.
187. Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, Gluck S. Osteoclastic Bone Resorption by a Polarized Vacuolar Proton Pump. Science 1989;245:855–7.
188. Mader DR. Metabolic Bone Diseases. Reptile Medicine and Surgery, Elsevier; 2006, p. 841–51.
189. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The assessment of fracture risk. J Bone Joint Surg Am 2010;92:743–53.
190. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, Gray TK, Harris DW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. Endocr Pract 2003;9:544–64.
191. Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. Maturitas 2009;62:105–8.
192. Brown JP, Josse RG, Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002;167:S1-34.
193. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoporosis is markedly underdiagnosed: a nationwide study from Denmark. Osteoporos Int 2005;16:134–41.
194. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. Am J Med 2011;124:1043–50.

195. Turcotte A-F, O'Connor S, Morin SN, Gibbs JC, Willie BM, Jean S, et al. Association between obesity and risk of fracture, bone mineral density and bone quality in adults: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2021;16:e0252487.
196. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Endocrine Practice 2010;16:1–37.
197. Shoback D, Marcus R, Bikle D, Strewler G. Mineral metabolism and metabolic bone disease. In: Basic & Clinical Endocrinology, 6th Ed., (Greenspan FS, Gardner DG, eds.). Appleton & Lange, Stamford, CT, 2001; pp. 273–300.
198. Aoi N, Soma M, Nakayama T, Rahmutula D, Kosuge K, Izumi Y, et al. Variable number of tandem repeat of the 5'-flanking region of type-C human natriuretic peptide receptor gene influences blood pressure levels in obesity-associated hypertension. Hypertens Res 2004;27:711–6.
199. Kosuge M, Ebina T, Ishikawa T, Hibi K, Tsukahara K, Okuda J, et al. Serum amyloid A is a better predictor of clinical outcomes than C-reactive protein in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Circ J 2007;71:186–90.
200. World Health Organization. Ten years in public health, 2007–2017: report by Dr Margaret Chan, Director-General, World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2017.
201. Rutter H, Bes-Rastrollo M, De Henauw S, Lahti-Koski M, Lehtinen-Jacks S, Mullerova D, et al. Balancing Upstream and Downstream Measures to Tackle the Obesity Epidemic: A Position Statement from the European Association for the Study of Obesity. Obes Facts 2017;10:61–3.
202. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894:i–xii, 1–253.
203. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and Subcutaneous Adipose Tissues of Obese Subjects Release Interleukin-6: Depot Difference and Regulation by Glucocorticoid 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1998;83:847–50.
204. Rodríguez A, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G. Visceral and subcutaneous adiposity: are both potential therapeutic targets for tackling the metabolic syndrome? Curr Pharm Des 2007;13:2169–75.

205. Strohacker K, McFarlin BK. Influence of obesity, physical inactivity, and weight cycling on chronic inflammation. Front Biosci (Elite Ed) 2010;2:98–104.
206. Bai Y, Sun Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. Obesity Reviews 2015;16:127–36.
207. Lee M-J, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue remodeling in pathophysiology of obesity: Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2010;13:371–6.
208. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. Journal of Lipid Research 2005;46:2347–55.
209. Stathopoulou MG, Dedoussis GVZ, Trovas G, Theodoraki EV, Katsalira A, Dontas IA, et al. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in the bone mineral density of Greek postmenopausal women with low calcium intake. J Nutr Biochem 2011;22:752–7.
210. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. The American Journal of Clinical Nutrition 2008;87:398–404.
211. Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio, J, Sørensen TIA. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. Int J Obes 2010;34:29–40.
212. O'Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. Nature 2009;462:307–14.
213. Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, Thomas BJ, Brick DJ, Gerweck AV, et al. Vertebral Bone Marrow Fat Is Positively Associated With Visceral Fat and Inversely Associated With IGF-1 in Obese Women. Obesity 2011;19:49–53.
214. Schwartz AV. Association of BMD and FRAX Score With Risk of Fracture in Older Adults With Type 2 Diabetes. JAMA 2011;305:2184.
215. Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ, McCready LK, Khosla S. In Vivo Assessment of Bone Quality in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes. Journal of Bone and Mineral Research 2014;29:787–95.
216. Tencerova M, Frost M, Figeac F, Nielsen TK, Ali D, Lauterlein J-JL, et al. Obesity-Associated Hypermetabolism and Accelerated Senescence of Bone Marrow Stromal Stem Cells Suggest a Potential Mechanism for Bone Fragility. Cell Reports 2019;27:2050-2062.e6.

217. Kin K, Kushida K, Yamazaki K, Okamoto S, Inoue T. Bone mineral density of the spine in normal Japanese subjects using dual-energy X-ray absorptiometry: Effect of obesity and menopausal status. Calcif Tissue Int 1991;49:101–6.
218. Basurto L, Galván R, Cordova N, Saucedo R, Vargas C, Campos S, et al. Adiponectin is associated with low bone mineral density in elderly men. European Journal of Endocrinology 2009;160:289–93.
219. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles J-M, Bonneu M, Germain F, Louvet J-P. Obesity and postmenopausal bone loss: The influence of obesity on vertebral density and bone turnover in postmenopausal women. Bone 1987;8:327–31.
220. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for Additional Calcium to Reduce the Risk of Hip Fracture with Vitamin D Supplementation: Evidence from a Comparative Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007;92:1415–23.
221. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined Calcium and Vitamin D3 Supplementation in Elderly Women: Confirmation of Reversal of Secondary Hyperparathyroidism and Hip Fracture Risk: The Decalyos II Study. Osteoporos Int 2002;13:257–64.
222. Sahota O, Mundey MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. Bone 2004;35:312–9.
223. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. The Lancet 2007;370:657–66.
224. Meehan M, Penckofer S. The Role of Vitamin D in the Aging Adult. J Aging Gerontol 2014;2:60–71.
225. Mundy GR. Osteoporosis and Inflammation. Nutrition Reviews 2008;65:S147–51.
226. Styner M, Pagnotti GM, McGrath C, Wu X, Sen B, Uzer G, et al. Exercise Decreases Marrow Adipose Tissue Through ß-Oxidation in Obese Running Mice. Journal of Bone and Mineral Research 2017;32:1692–702.
227. Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. J Bone Miner Res 2014;29:223–33.

228. Li X, Gong X, Jiang W. Abdominal obesity and risk of hip fracture: a meta-analysis of prospective studies. Osteoporos Int 2017;28:2747–57.
229. Sadeghi O, Saneei P, Nasiri M, Larijani B, Esmaillzadeh A. Abdominal Obesity and Risk of Hip Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. Adv Nutr 2017;8:728–38.
230. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A, et al. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? Int J Obes Suppl 2019;9:20–31.
231. Walsh JS, Evans AL, Bowles S, Naylor KE, Jones KS, Schoenmakers I, et al. Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. Am J Clin Nutr 2016;103:1465–71.
232. Jain RK, Vokes T. Fat Mass Has Negative Effects on Bone, Especially in Men: A Cross-sectional Analysis of NHANES 2011-2018. J Clin Endocrinol Metab 2022;107:e2545–52.
233. Corina M, Vulpoi C, Brănişteanu D. Relationship between bone mineral density, weight, and estrogen levels in pre and postmenopausal women. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2012;116:946–50.
234. Belavy DL, Miller CT, Owen PJ, Rantalainen T, Connell D, Hahne AJ, et al. Exercise may impact on lumbar vertebrae marrow adipose tissue: Randomised controlled trial. Bone 2022;157:116338.
235. Maddalozzo GF, Turner RT, Edwards CHT, Howe KS, Widrick JJ, Rosen CJ, et al. Alcohol alters whole body composition, inhibits bone formation, and increases bone marrow adiposity in rats. Osteoporos Int 2009;20:1529–38.
236. Kyle KA, Willett TL, Baggio LL, Drucker DJ, Grynpas MD. Differential Effects of PPAR-γ Activation versus Chemical or Genetic Reduction of DPP-4 Activity on Bone Quality in Mice. Endocrinology 2011;152:457–67.
237. Rios H, Koushik SV, Wang H, Wang J, Zhou H-M, Lindsley A, et al. periostin null mice exhibit dwarfism, incisor enamel defects, and an early-onset periodontal disease-like phenotype. Mol Cell Biol 2005;25:11131–44.
238. McColm J, Hu L, Womack T, Tang CC, Chiang AY. Single- and Multiple-Dose Randomized Studies of Blosozumab, a Monoclonal Antibody Against Sclerostin, in Healthy Postmenopausal Women. Journal of Bone and Mineral Research 2014;29:935–43.
239. Recker RR, Benson CT, Matsumoto T, Bolognese MA, Robins DA, Alam J, et al. A Randomized, Double-Blind Phase 2 Clinical Trial of Blosozumab, a Sclerostin

Antibody, in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. Journal of Bone and Mineral Research 2015;30:216–24.

240. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. The Lancet Neurology 2006;5:64–74.

241. Feil DG, Rajan M, Soroka O, Tseng C, Miller DR, Pogach LM. Risk of Hypoglycemia in Older Veterans with Dementia and Cognitive Impairment: Implications for Practice and Policy. J American Geriatrics Society 2011;59:2263–72.

242. Kitabchi AE, Stentz FB, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis induces in vivo activation of human T-lymphocytes. Biochem Biophys Res Commun 2004;315:404–7.

243. Vaarala O, Yki-Järvinen H. Should we treat infection or inflammation to prevent T2DM? Nat Rev Endocrinol 2012;8:323–5.

244. Chaudhuri A, Umpierrez GE. Oxidative stress and inflammation in hyperglycemic crises and resolution with insulin: implications for the acute and chronic complications of hyperglycemia. Journal of Diabetes and Its Complications 2012;26:257–8.

245. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J-P, et al. Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA 2006;295:1681.

246. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001;414:813–20.

247. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. Free Radical Biology and Medicine 2011;50:567–75.

248. Li J, Huang M, Shen X. The association of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with hyperglycemic crisis. J Diabetes Complications 2014;28:662–6.

249. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? Diabetologia 2005;48:1038–50.

250. Bai J, Gao Q, Wang C, Dai J. Diabetes mellitus and risk of low-energy fracture: a meta-analysis. Aging Clin Exp Res 2020;32:2173–86.

251. Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. Osteoporos Int 2016;27:219–28.

252. Formiga F, Freitez Ferreira MD, Montero A. Diabetes mellitus y riesgo de fractura de cadera. Revisión sistemática. Revista Española de Geriatría y Gerontología 2020;55:34–41.

253. Koromani F, Oei L, Shevroja E, Trajanoska K, Schoufour J, Muka T, et al. Vertebral Fractures in Individuals With Type 2 Diabetes: More Than Skeletal Complications Alone. Diabetes Care 2020;43:137–44.
254. Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF, Shirzadpour E, Mohamadpour S, Amraei M. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. Ther Clin Risk Manag 2017;13:455–68.
255. Leslie WD, Morin SN, Majumdar SR, Lix LM. Effects of obesity and diabetes on rate of bone density loss. Osteoporos Int 2018;29:61–7.
256. Sencan D, Elden H, Nacitarhan V, Sencan M, Kaptanoglu E. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in patients with diabetes mellitus. Rheumatol Int 2005;25:518–21.
257. Si Y, Wang C, Guo Y, Xu G, Ma Y. Prevalence of Osteoporosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the Chinese Mainland: A Systematic Review and Meta-Analysis. Iran J Public Health 2019;48:1203–14.
258. Jang M, Kim H, Lea S, Oh S, Kim JS, Oh B. Effect of duration of diabetes on bone mineral density: a population study on East Asian males. BMC Endocr Disord 2018;18:61.
259. Lin H-H, Hsu H-Y, Tsai M-C, Hsu L-Y, Chien K-L, Yeh T-L. Association between type 2 diabetes and osteoporosis risk: A representative cohort study in Taiwan. PLoS One 2021;16:e0254451.
260. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, et al. Risk of Fracture in Women with Type 2 Diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006;91:3404–10.
261. Thrailkill KM, Lumpkin CK, Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005;289:E735-745.
262. Hampson G, Evans C, Petitt RJ, Evans WD, Woodhead SJ, Peters JR, et al. Bone mineral density, collagen type 1 alpha 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. Diabetologia 1998;41:1314–20.
263. Ilic J, Kovacev B. Diabetic osteopathy. Med Pregl 2005;58:147–52.
264. Cornish J, Naot D, Reid IR. Adrenomedullin-a regulator of bone formation. Regul Pept 2003;112:79–86.

265. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. J Bone Miner Res 2007;22:1317–28.
266. Raska I, Broulík P. The impact of diabetes mellitus on skeletal health: an established phenomenon with inestablished causes? Prague Med Rep 2005;106:137–48.
267. Murray, Coleman. Impact of Diabetes Mellitus on Bone Health. IJMS 2019;20:4873.
268. Brown JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Endocrinol Metab (Seoul) 2021;36:544–52.
269. Chen W, Zhang B, Chang X. Emerging roles of circular RNAs in osteoporosis. J Cell Mol Med 2021;25:9089–101.
270. Kassem M, Marie PJ. Senescence-associated intrinsic mechanisms of osteoblast dysfunctions. Aging Cell 2011;10:191–7.
271. Marie PJ, Kassem M. Osteoblasts in osteoporosis: past, emerging, and future anabolic targets. European Journal of Endocrinology 2011;165:1–10.
272. Charatcharoenwitthaya N, Khosla S, Atkinson EJ, McCready LK, Riggs BL. Effect of Blockade of TNF-α and Interleukin-1 Action on Bone Resorption in Early Postmenopausal Women. Journal of Bone and Mineral Research 2007;22:724–9.
273. Boonen S, Mohan S, Dequeker J, Aerssens J, Vanderschueren D, Verbeke G, et al. Down-Regulation of the Serum Stimulatory Components of the Insulin-like Growth Factor (IGF) System (IGF-I, IGF-II, IGF Binding Protein [BP]-3, and IGFBP-5) in Age-Related (Type II) Femoral Neck Osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research 1999;14:2150–8.
274. Locatelli V, Bianchi VE. Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporsosis. International Journal of Endocrinology 2014;2014:1–25.
275. Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of Age-Related Bone Loss and Osteoporosis. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2005;34:1015–30.
276. Reinisch A, Etchart N, Thomas D, Hofmann NA, Fruehwirth M, Sinha S, et al. Epigenetic and in vivo comparison of diverse MSC sources reveals an endochondral signature for human hematopoietic niche formation. Blood 2015;125:249–60.
277. Montecino M, Carrasco ME, Nardocci G. Epigenetic Control of Osteogenic Lineage Commitment. Front Cell Dev Biol 2021;8:611197.
278. Gordon JAR, Stein JL, Westendorf JJ, Van Wijnen AJ. Chromatin modifiers and histone modifications in bone formation, regeneration, and therapeutic intervention for bone-related disease. Bone 2015;81:739–45.

279. Li Z, Hassan MQ, Volinia S, Van Wijnen AJ, Stein JL, Croce CM, et al. A microRNA signature for a BMP2-induced osteoblast lineage commitment program. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:13906–11.
280. Kapinas K, Kessler CB, Delany AM. miR-29 suppression of osteonectin in osteoblasts: Regulation during differentiation and by canonical Wnt signaling. J of Cellular Biochemistry 2009;108:216–24.
281. Huang J, Zhao L, Xing L, Chen D. MicroRNA-204 Regulates Runx2 Protein Expression and Mesenchymal Progenitor Cell Differentiation. Stem Cells 2010;28:357–64.
282. Arciszewska LK, Drake D, Craig NL. Transposon Tn7. Journal of Molecular Biology 1989;207:35–52.
283. Zhang Y, Xie R, Croce CM, Stein JL, Lian JB, Van Wijnen AJ, et al. A program of microRNAs controls osteogenic lineage progression by targeting transcription factor Runx2. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:9863–8.
284. Hassan MQ, Gordon JAR, Beloti MM, Croce CM, Wijnen AJV, Stein JL, et al. A network connecting Runx2, SATB2, and the miR-23a-27a-24-2 cluster regulates the osteoblast differentiation program. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:19879–84.
285. Hassan MQ, Maeda Y, Taipaleenmaki H, Zhang W, Jafferji M, Gordon JAR, et al. miR-218 Directs a Wnt Signaling Circuit to Promote Differentiation of Osteoblasts and Osteomimicry of Metastatic Cancer Cells. Journal of Biological Chemistry 2012;287:42084–92.
286. Van Der Deen M, Taipaleenmäki H, Zhang Y, Teplyuk NM, Gupta A, Cinghu S, et al. MicroRNA-34c Inversely Couples the Biological Functions of the Runt-related Transcription Factor RUNX2 and the Tumor Suppressor p53 in Osteosarcoma. Journal of Biological Chemistry 2013;288:21307–19.
287. Dole NS, Kapinas K, Kessler CB, Yee S-P, Adams DJ, Pereira RC, et al. A Single Nucleotide Polymorphism in Osteonectin 3′ Untranslated Region Regulates Bone Volume and Is Targeted by miR-433. Journal of Bone and Mineral Research 2015;30:723–32.
288. Garcia J, Smith SS, Karki S, Drissi H, Hrdlicka HH, Youngstrom DW, et al. miR-433-3p suppresses bone formation and mRNAs critical for osteoblast function in mice. Journal of Bone and Mineral Research 2020;36:1808–22.

289. Abate N, Carulli L, Cabo-Chan A, Chandalia M, Snell PG, Grundy SM. Genetic Polymorphism PC-1 K121Q and Ethnic Susceptibility to Insulin Resistance. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003;88:5927–34.
290. Huesa C, Zhu D, Glover JD, Ferron M, Karsenty G, Milne EM, et al. Deficiency of the bone mineralization inhibitor NPP1 protects against obesity and diabetes. Disease Models & Mechanisms 2014:dmm.017905.
291. De Magalhães JP, Passos JF. Stress, cell senescence and organismal ageing. Mechanisms of Ageing and Development 2018;170:2–9.
292. Roger L, Tomas F, Gire V. Mechanisms and Regulation of Cellular Senescence. IJMS 2021;22:13173.
293. Zhu X, Chen Z, Shen W, Huang G, Sedivy JM, Wang H, et al. Inflammation, epigenetics, and metabolism converge to cell senescence and ageing: the regulation and intervention. Sig Transduct Target Ther 2021;6:245.
294. Childs BG, Durik M, Baker DJ, Van Deursen JM. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy.
295. Coppé J-P, Desprez P-Y, Krtolica A, Campisi J. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: The Dark Side of Tumor Suppression. Annu Rev Pathol Mech Dis 2010;5:99–118.
296. Coppé J-P, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Muñoz DP, Goldstein J, et al. Senescence-Associated Secretory Phenotypes Reveal Cell-Nonautonomous Functions of Oncogenic RAS and the p53 Tumor Suppressor. PLoS Biol 2008;6:e301.
297. Swanson EC, Manning B, Zhang H, Lawrence JB. Higher-order unfolding of satellite heterochromatin is a consistent and early event in cell senescence. Journal of Cell Biology 2013;203:929–42.
298. Tchkonia T, Zhu Y, Van Deursen J, Campisi J, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. J Clin Invest 2013;123:966–72.
299. Zglinicki TV, Saretzki G, Ladhoff J, Fagagna F d'Adda D, Jackson SP. Human cell senescence as a DNA damage response. Mechanisms of Ageing and Development 2005;126:111–7.
300. Ziegler DV, Wiley CD, Velarde MC. Mitochondrial effectors of cellular senescence: beyond the free radical theory of aging. Aging Cell 2015;14:1–7.
301. Kajkenova O, Lecka-Czernik B, Gubrij I, Hauser SP, Takahashi K, Parfitt AM, et al. Increased Adipogenesis and Myelopoiesis in the Bone Marrow of SAMP6, a Murine

Model of Defective Osteoblastogenesis and Low Turnover Osteopenia. Journal of Bone and Mineral Research 1997;12:1772–9.

302. Atashi F, Modarressi A, Pepper MS. The Role of Reactive Oxygen Species in Mesenchymal Stem Cell Adipogenic and Osteogenic Differentiation: A Review. Stem Cells and Development 2015;24:1150–63.

303. Chandra A, Lagnado AB, Farr JN, Schleusner M, Monroe DG, Saul D, et al. Bone Marrow Adiposity in Models of Radiation- and Aging-Related Bone Loss Is Dependent on Cellular Senescence. Journal of Bone and Mineral Research 2020;37:997–1011.

304. Moerman EJ, Teng K, Lipschitz DA, Lecka-Czernik B. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR-γ2 transcription factor and TGF-β/BMP signaling pathways. Aging Cell 2004;3:379–89.

305. Peterson CL, Côté J. Cellular machineries for chromosomal DNA repair. Genes Dev 2004;18:602–16.

306. Masamoto Y, Arai S, Sato T, Kubota N, Takamoto I, Kadowaki T, et al. Adiponectin Enhances Quiescence Exit of Murine Hematopoietic Stem Cells and Hematopoietic Recovery Through mTORC1 Potentiation. Stem Cells 2017;35:1835–48.

307. Zhou BO, Yu H, Yue R, Zhao Z, Rios JJ, Naveiras O, et al. Bone marrow adipocytes promote the regeneration of stem cells and haematopoiesis by secreting SCF. Nat Cell Biol 2017;19:891–903.

308. Bolan PJ, Arentsen L, Sueblinvong T, Zhang Y, Moeller S, Carter JS, et al. Water–fat MRI for assessing changes in bone marrow composition due to radiation and chemotherapy in gynecologic cancer patients. Magnetic Resonance Imaging 2013;38:1578–84.

309. Kim H, Chang J, Shao L, Han L, Iyer S, Manolagas SC, et al. DNA damage and senescence in osteoprogenitors expressing Osx1 may cause their decrease with age. Aging Cell 2017;16:693–703.

310. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and Bone. Endocrine Reviews 2004;25:389–425.

311. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. Estrogen and the Male Skeleton. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002;87:1443–50.

312. Almeida M, Martin-Millan M, Ambrogini E, Bradsher R, Han L, Chen X-D, et al. Estrogens attenuate oxidative stress and the differentiation and apoptosis of osteoblasts

by DNA-binding-independent actions of the ERα. Journal of Bone and Mineral Research 2010;25:769–81.

313. Kousteni S, Almeida M, Han L, Bellido T, Jilka RL, Manolagas SC. Induction of Osteoblast Differentiation by Selective Activation of Kinase-Mediated Actions of the Estrogen Receptor. Molecular and Cellular Biology 2007;27:1516–30.

314. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand and Osteoprotegerin Regulation of Bone Remodeling in Health and Disease. Endocrine Reviews 2008;29:155–92.

315. Pacifici R. Editorial: Cytokines, Estrogen, and Postmenopausal Osteoporosis—The Second Decade. Endocrinology 1998;139:2659–61.

316. Zallone A. Direct and Indirect Estrogen Actions on Osteoblasts and Osteoclasts. Annals of the New York Academy of Sciences 2006;1068:173–9.

317. Ha H, Bok Kwak H, Woong Lee S, Mi Jin H, Kim H-M, Kim H-H, et al. Reactive oxygen species mediate RANK signaling in osteoclasts. Experimental Cell Research 2004;301:119–27.

318. Lean JM, Davies JT, Fuller K, Jagger CJ, Kirstein B, Partington GA, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. J Clin Invest 2003;112:915–23.

319. Tencerova M, Figeac F, Ditzel N, Taipaleenmäki H, Nielsen TK, Kassem M. High-Fat Diet–Induced Obesity Promotes Expansion of Bone Marrow Adipose Tissue and Impairs Skeletal Stem Cell Functions in Mice. Journal of Bone and Mineral Research 2018;33:1154–65.

320. Rauner M, Taipaleenmäki H, Tsourdi E, Winter EM. Osteoporosis Treatment with Anti-Sclerostin Antibodies—Mechanisms of Action and Clinical Application. JCM 2021;10:787.

321. Farrell M, Fairfield H, Costa S, D'Amico A, Falank C, Brooks DJ, et al. Sclerostin-Neutralizing Antibody Treatment Rescues Negative Effects of Rosiglitazone on Mouse Bone Parameters. Journal of Bone and Mineral Research 2020;36:158–69.

322. Jackuliak J, Kužma M, Payer J. Effect of Antidiabetic Treatment on Bone. Physiol Res 2019:S107–20.

323. Weivoda MM, Chew CK, Monroe DG, Farr JN, Atkinson EJ, Geske JR, et al. Identification of osteoclast-osteoblast coupling factors in humans reveals links between bone and energy metabolism. Nat Commun 2020;11:87.

324. Yanık B, Ayrım A, Ozol D, Koktener A, Gokmen D. Influence of Obesity on Bone Mineral Density in Postmenopausal Asthma Patients Undergoing Treatment with Inhaled Corticosteroids. Clinics 2009;64:313–8.
325. Lai G, Zhao R, Zhuang W, Hou Z, Yang Z, He P, et al. BMSC-derived exosomal miR-27a-3p and miR-196b-5p regulate bone remodeling in ovariectomized rats. PeerJ 2022;10:e13744.
326. Wu W, Fu J, Gu Y, Wei Y, Ma P, Wu J. JAK2/STAT3 regulates estrogen-related senescence of bone marrow stem cells. J Endocrinol 2020;245:141–53.
327. Smith AO, Adzraku SY, Ju W, Qiao J, Xu K, Zeng L. A novel strategy for isolation of mice bone marrow endothelial cells (BMECs). Stem Cell Res Ther 2021;12:267.
328. Oostendorp RA, Reisbach G, Spitzer E, Thalmeier K, Dienemann H, Mergenthaler HG, et al. VLA-4 and VCAM-1 are the principal adhesion molecules involved in the interaction between blast colony-forming cells and bone marrow stromal cells. Br J Haematol 1995;91:275–84.
329. Chen H, Zhou L. Treatment of ischemic stroke with modified mesenchymal stem cells. Int J Med Sci 2022;19:1155–62.
330. Zhang Y, Zhou L, Fu Q, Liu Z. ANKRD1 activates the Wnt signaling pathway by modulating CAV3 expression and thus promotes BMSC osteogenic differentiation and bone formation in ovariectomized mice. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2023;1869:166693.
331. Malekpour K, Hazrati A, Zahar M, Markov A, Zekiy AO, Navashenaq JG, et al. The Potential Use of Mesenchymal Stem Cells and Their Derived Exosomes for Orthopedic Diseases Treatment. Stem Cell Rev and Rep 2022;18:933–51.
332. Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med 2007;357:266–81.
333. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of Vitamin D Deficiency to Cardiovascular Risk Factors, Disease Status, and Incident Events in a General Healthcare Population. The American Journal of Cardiology 2010;106:963–8.
334. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. Physiological Reviews 2016;96:365–408.
335. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a Newly Identified Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity. Endocrinology 2005;146:1764–71.

336. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, et al. Apelin Stimulates Glucose Utilization in Normal and Obese Insulin-Resistant Mice. Cell Metabolism 2008;8:437–45.
337. Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, et al. Apelin Decreases Lipolysis via Gq, Gi, and AMPK-Dependent Mechanisms. Endocrinology 2011;152:59–68.
338. Attané C, Foussal C, Le Gonidec S, Benani A, Daviaud D, Wanecq E, et al. Apelin Treatment Increases Complete Fatty Acid Oxidation, Mitochondrial Oxidative Capacity, and Biogenesis in Muscle of Insulin-Resistant Mice. Diabetes 2012;61:310–20.
339. Romagnoli E, Lubrano C, Carnevale V, Costantini D, Nieddu L, Morano S, et al. Assessment of trabecular bone score (TBS) in overweight/obese men: effect of metabolic and anthropometric factors. Endocrine 2016;54:342–7.
340. Xiu S, Mu Z, Sun L, Zhao L, Fu J. Hemoglobin level and osteoporosis in Chinese elders with type 2 diabetes mellitus. Nutr Diabetes 2022;12:1–7.
341. Karsenty G, Ferron M. The contribution of bone to whole-organism physiology. Nature 2012;481:314–20.

9. БИОГРАФИЈА

Гордана (рођена Лукић) Целетовић рођена 31.08.1970 у Приштини. Медицински факултет је звршила 12.07.1994 године у Приштини.
Запослена у Војној Болници Нови Сад на радном месту Начелника Кабинета за унутрашње болести.

Специјалистички испит из интерне медицине је положила 2001 године на Медицинском факултету у Приштини.
Субспецијалистички рад уже специјализације из ендокринологије је одбранила 2006 године на Медицинском факултету у Београду, под насловома: **додај наслове Магистарски тезу из ендокринологије** је одбранила 2010 године на Медицинском факултету у Приштини, са седиштем у Косовској Митровици.
Звање Примаријуса јој је додељено 27.09.2022. године од стране Министарства здравље Републике Србије.
Одобрена израда докторске дисертације 01.03.2023.године на Медицинском Факултету Универзитета у Приштини, са седишем у Косовској Митровици, под насловом "Однос маркера коштаног метаболизма и микроархитектуре кости код гојазних пацијената са и без дијабетеса".

Редовно прати најновија достигнућа из области ендокринологије и дијабетеса и активно учествује на домаћим и међународним конгресима, те се непрестано усавршава како би својим знањем и искуством пружила најбољу могућу негу пацијентима. Њено професионално путовање није само низ достигнућа, већ и посвећеност непрестаном учењу и унапређењу медицинске праксе.