

ПРОЦЕНКА НА ЗАРАСНУВАЊЕ НА ОРАЛНОХИРУРШКИ КОСКЕНИ ДЕФЕКТИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО DIABETES MELLITUS

HEALING ASSESSMENT OF SURGICAL BONE DEFECTS IN DIABETES MELITUS PATIENTS

Автори: **Гордана Апостолова¹**,
Даниела Велеска-Стефковска¹, Борис
Величковски¹, Даниела Цветановска-Стојчева²

1. Универзитет “Св. Кирил и Методиј” Скопје
Стоматолошки факултет-Скопје
Катедра за орална хирургија

2. ПЗУ “Етернадент” - Скопје

Autors: **Gordana Apostolova¹**,
Daniela Veleska-Stefkovska¹, Boris Velickovski¹,
Daniela Cvetanovska-Stojceva²

1. University “Ss. Cyril & Methodius” Skopje
Faculty for Dentistry-Skopje
Department of Oral Surgery

2. Private dental practice “Eternadent” – Skopje

Апстракт

ВОВЕД: Составот на коскено ткиво од неколку видови на клетки, протеини, крвни и нервни садови и минерален матрикс му овозможува одредена активност која се нарекува коскен метаболизам. Дијабетот се споменува како еден од факторите кој може да предизвика нарушување на коскениот метаболизам.

ЦЕЛ: Да се проследи поврзаноста на дијабетот со метаболизмот на коскено ткиво проследено преку вредностите на серумските маркери како и проследување на динамиката на зараснување на вилични орално-хируршки дефекти кај пациенти со дијабетес.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД: Направен е електронски преглед на базата на Pub Med, MDLyinx dentistry, MDLinx Endocrinology, ScienceDirect, Willey online library по критериумот: коскен метаболизам кај дијабетичари, спонтан коскена регенерација, вилични дефекти кај пациенти со дијабетес, маркери за коскен метаболизам.

РЕЗУЛТАТИ: Маркерите за коскена формација и ресорпција (остеокалцин-ОС и С- терминален телопептид-СТХ) покажуваат променливи вредности кај пациентите со дијабетес, при што вредностите на ОС се значајно намалени.

ЗАКЛУЧОК: Постои поврзаност на дијабетот со маркерите за коскен метаболизам што може практично да се искористи за проценка на зараснување на коскени дефекти.

Клучни зборови: коскен метаболизам, коскени маркери, спонтан коскено зараснување

Abstract

INTRODUCTION: The bone consists of few types of cells, proteins, blood vessels, nerves and the mineral matrix, which allows an activity called bone metabolism. Diabetes Mellitus is one factor that can cause a disbalance in the bone metabolism.

AIM: To check the connection between Diabetes Mellitus and the bone tissue metabolism through the values of the serum markers, as well as to check the dynamics of the wound healing process in surgical defects on the jaws in patients with Diabetes Mellitus.

MATERIAL AND METHOD: The following databases have been reviewed: PubMed, MDLyinx dentistry, MDLinx Endocrinology, ScienceDirect, Willey online library; search terms used were: bone metabolism in diabetes mellitus, spontaneous bone regeneration, jawbone defects in diabetes patients, osteoporosis bone markers.

RESULTS: The markers of bone formation and resorption (osteocalcin-OC and C-terminal telopeptid-CTH) show variable values in patients with Diabetes Mellitus, whereas the values of OC are significantly decreased.

CONCLUSION: There is a connection between Diabetes Mellitus and the markers of the bone metabolism which can be practically used to assess the wound healing of bone defects after oral surgery.

Key words: bone metabolism, bone markers, spontaneous bone healing

Вовед

Коскеното ткиво претставува динамично, минерализирано потпорно ткиво на еден организам кое е високо специјализирано. Изградено е од три вида на клетки (остеобласти, остеоцити и остеокласти) и екстрацелуларен матрикс кој може да се подели на органски дел (составен претежно од колагени влакна) и неоргански дел, кој зафаќа 65% од вкупниот матрикс и е составен главно од комплекси на калциум и фосфор во форма на хидроксиапатит¹.

Остеобластите се зрели, метаболно активни, формативни коскени клетки кои активно учествуваат во одржување на коскеното ткиво синтетизирајќи остеоид (неминерализиран органски матрикс). Остеоидот се состои од 90% колаген тип 1 и 10% неколагени протеини (остеокалцин, остеопонтин, фибронектин, алкална фосфатаза). Минерализацијата на остеоидот со неоргански соли им дава на коските цврстина и тврдост². Остеоцитите лежат во простори наречени лакуни, опкружени со коскена маса и учествуваат во контролата на екстрацелуларната концентрација на калциум и фосфор³.

Остеокластите се повеќејадрени коскено-ресорптивни клетки со џиновска големина (пречник од 400 μm) и не потекнуваат од остеоцитите. Сместени се во т.н. Howship-ови лакуни кои ги создаваат токму остеокластите. Синтетизираат хидролитични ензими кои учествуваат во процесот на деминерализација на коскениот матрикс во текот на растење и ремоделирање на коските⁴.

Составот на коскеното ткиво од неколку видови на клетки, протеини, крвни и нервни садови и минерален матрикс му овозможува одредена активност која се нарекува метаболизам и е регулиран од страна на повеќе фактори. Главна улога во коскениот метаболизам имаат коскениите клетки, чија активност може да доминира во одредено време, зависно од возраста, циркулирачките нивоа на коскени регулаторни хормони и нутритивниот внес на калциум и витамини. Доминантна улога во регулацијата на коскениот метаболизам имаат паратиroidниот хормон, витаминот Д и калцитонинот.

Паратиroidниот хормон го лачат паратиroidните жлезди. Негова функција е да го зголеми нивото на калциум во екстрацелуларниот флуид и да го одржува на релативно стабилно ниво, преку зголемено ослободување на калциум од коските и зголемена реасорпција на калциум во реналните тубули⁵.

Introduction

The bone is a dynamic, mineralized supporting tissue of the organism which is highly specialized.

It is built out of three types of cells (osteoblasts, osteocytes and osteoclasts) and extracellular matrix which is divided into organic part (consists mostly of collagen fibers) and inorganic part which takes 65% from the whole matrix and is composed mostly of calcium and phosphorus complexes in the form of hydroxyapatites¹.

The osteoblasts are mature, metabolic active, formative osseous cells which are active in the maintenance of the osseous tissue synthesizing osteoid (nonmineralized organic matrix).

The osteoid consists of 90% collagen type 1 and 10% noncollagen proteins (osteocalcin, osteopontin, fibronectin, alcaic phosphatase). The mineralization of the osteoid with inorganic salts gives the bone`s hardness².

The osteocytes and their processes reside inside spaces called lacunae, surrounded by mature bone and have role in the control of the extracellular concentration of calcium and phosphorus³.

The osteoclasts are multinuclear osteoresorption cells with a gigantic size (diameter of 400 μm) and origin from the monocytes. They reside in so called Howship`s lacunae. They synthesize hydrolytic enzymes which participate in the demineralization process of the osseous matrix during bone growth and remodeling⁴.

The composition of the bone tissue from several types of cells, proteins, blood vessels, nerves and mineral matrix allows its activity called metabolism and is regulated from many factors.

The main role in the bone metabolism have the bone cells, which activity can dominate at some period, depending on the age, circulatory levels of bone regulating hormones and the nutritive intake of calcium and vitamins.

The parathyroid hormone, D vitamin and calcitonin have a main role in the bone metabolism regulation.

The parathyroid hormone is produced by the parathyroid glands. Its function is to increase the calcium level in the extracellular fluid and to maintain a relative stable level, through increased releasing of calcium from the bones and increased reabsorption of calcium in the renal tubules⁵.

Витаминот Д делува преку стимулирање на цревната апсорпција на калциум и го забрзува неговиот активен транспорт со што станува регулатор на калциум хомеостазата.

Калцитонинот го лачат парафолликуларните клетки на тироидната жлезда како одговор на циркулирачките нивоа на калциум во плазмата. Негова задача е да ги намали серумските нивоа на калциум заради што ја инхибира остеокластната коскена ресорпција и влијае на подобрување на уринарната екскреција на калциум⁶.

Коскено то remodelирање е активен метаболен доживотен процес во кој остеокластите и остеобластите учествуваат истовремено и на исто место. Додека остеокластите ја ресорбираат старата коска, остеобластите ја заменуваат со нова. Појава на дисбаланс помеѓу овие две активности од било кои причини резултира со коскено метаболно нарушување^{7, 8}.

Балансот помеѓу коскената ресорпција и коскената формација може да се проследи преку циркулирачки протеини (биолошки маркери) во серум и урина. Коскените маркери се поделени во подгрупи на формативни и ресорптивни маркери.

Остеокалциот е еден од најчесто анализираниот формативни маркери, специфичен остеобластен неколаген протеин, квантитативно најзастапен протеин што го продуцираат остеобластите, а кој истовремено влијае на остеобластната функција⁹. Ниските серумски вредности на остеокалцин влијаат за намалување на активноста на остеобластите¹⁰.

Од групата на ресорптивни маркери најчесто анализиран е β crossLaps-от (CTX), серумски маркер за коскена ресорпција, високо чувствителен и стабилен во серум и урина. Collagen cross links се ослободува од коскениот матрикс по ресорпцијата (директно на почетокот на разградбата на колаген тип1) и истиот може да се детектира со употреба на специфични тестови¹¹.

Дијабетесот се споменува како еден од факторите кој може да предизвика коскено-метаболно нарушување. Како системско заболување со мулти-етимологија дијабетесот се карактеризира со хронична хипергликемија, со нарушување на метаболизмот на јаглехидратите, мастите и протеините како резултат на дефекти во инсулинската секреција, инсулинското дејствување или обете¹². Хипергликемијата се дефинира како покачено ниво на крвниот шеќер над 11,1mmol/l два часа по јадење и над 7,0 mmol/l гликемија на гладно. Вредноста на гликозилираниот хемо-

Vitamin D stimulates the intestinal absorption of calcium and accelerates its active transport which regulates the calcium hemostasis.

The calcitonin is excreted by the parafollicular cells of the thyroid gland as a respond to the calcium level in the plasma (circulatory levels of calcium in the plasma). Its task is to decrease the calcium serum level through inhibition of the osteoclast bone resorption and support of urinary excretion of calcium⁶.

The bone remodeling is a lifelong active metabolic process, whereas the osteoclasts and osteoblasts take part at the same place and at the same time.

While osteoclasts are resorbing the old bone, the osteoblasts are replacing it with a new one. The disbalance between this two activities results in a bone metabolism disorder^{7, 8}.

The balance between the bone resorption and bone formation can be monitored by serum and urine circulatory proteins (biological markers). The bone markers are divided in two groups: formative and resorptive markers.

The osteocalcin is one of the mostly analyzed formative markers, specific osteoblastic non-collagen protein. It is mostly produced osteoblastic protein by the osteoblasts in quantity which can also decrease osteoblastic activity⁹. The osteocalcin low serum values decreases the osteoblastic activity¹⁰.

From the group of resorptive markers, the most frequently analyzed is the β crossLaps (CTX), serum marker for bone resorption, highly sensitive and stable in serum and urine.

Collagen cross links are being released from the bone matrix after bone resorption (directly at the beginning of the disintegration of the collagen 1 type) and can be detected by specific tests¹¹.

Diabetes Mellitus is one of the factors that can cause a bone metabolism disorder. It is a systemic illness with multiple etiology characterized by chronic hyperglycemia, metabolic disorder of the carbohydrates, fats and proteins as a result of disorder in the insulin secretion, the insulin function or both¹².

The hyperglycemia by definition is increased blood sugar level over 11,1 mmol/l two hours after meal and over 7,0 mmol/l when hungry. The value of the glycoside hemoglobin (HbA1C) less than 7% shows a strict glycemic control¹³.

глобин (HbA1C) под 7% укажува на строга гликемиска контрола¹³.

Познато е дека дијабетот предизвикува доцни компликации во облик на микроваскуларни (нефропатија, ретинопатија, неуропатија) и макроваскуларни пореметувања во облик на акутен коронарен синдром, но овој ревијален труд е фокусиран на друга можна ареа на компликации, а тоа се коските.

Цел

Целта на овој преглед е:

(а) да се проследат литературните наоди во однос на поврзаноста на дијабетот со метаболизмот на коскениот ткиво проследено преку вредностите на серумските маркери за коскен метаболизам; (б) да се проследат литературните податоци за динамиката на зараснување на вилични орално-хируршки дефекти кај пациенти со дијабетес.

Материјал и метод

За реализација на поставената цел беше направен електронски преглед на базата на PubMed, MDLynx dentistry, MDLynx Endocrinology, ScienceDirect, Willey online library по критериумот: коскен метаболизам кај дијабетичари, спонтанa коскена регенерација, вилични дефекти кај пациенти со дијабетес, маркери за коскен метаболизам. Публикациите вклучени во прегледот се објавени до март 2012 година. Од прегледаните 254 студии, само 37 се селектирани за цитирање во овој преглед.

Резултати

Дијабетот ги зафаќа коските преку коскената структура и коскениот дензитет¹⁴. Серумските маркери на коскена формација кои се јавуваат во двете големи групи на дијабет меѓусебно се разликуваат, бидејќи тие се поврзани со различни патогени механизми. Кај инсулинозависни пациенти често се јавува намалена коскена густина, додека кај инсулинонезависни различни студии прикажуваат зголемена, непроменета или намалена коскена густина (што може да се поврзе со постоечката хиперинсулинемија во услови на резистентност на целните ткива на инсулинското делување) во споредба со контролна здрава група^{15, 16, 17}. И покрај високиот BMD (bone mineral density) инсулинонезависните пациенти покажуваат склоност кон фрактури. Оваа коскена слабост се поврзува со нарушување во биомеханичките карактеристики и не може да се измери преку BMD затоа што истото е резултат на промени во коскениот метаболизам и колеге-

It is known that Diabetes Mellitus causes late complications such as microvascular (nephropathy, retinopathy, neuropathy) and macrovascular disorders appearing as acute coronary syndrome, but this review paper is focused at another area of complications, considering bones.

Aim

The aim of this review paper is: (A) to review the literature about the connection between the Diabetes Mellitus and the bone metabolism by evaluation of the bone metabolism serum marker values and (B) to review the literature data about the dynamics of oral post-surgical wound healing in patients with Diabetes Mellitus.

Material and Method

The following electronic databases have been reviewed: PubMed, MDLynx dentistry, MDLynx Endocrinology, Science Direct, Willey online library; by these search terms: bone metabolism in diabetes mellitus, spontaneous bone regeneration, jaw-bone defects in diabetes patients, osteoporosis bone markers.

Publications and articles accepted for publication up to march 2012 were included. Out of 254 studies retrieved a total of 37 studies were selected for the review.

Results

Diabetes mellitus attacks the bone structure and bone density¹⁴. Serum markers of bone formation, occurring in two major groups of diabetes are associated with different pathogenic mechanisms.

Decreased bone density often occurs in insulin dependent patients, while in non-insulin dependent various studies showed increased, unchanged or decreased bone density (which can be linked to existing hyperinsulinemia in terms of resistance of target tissues to insulin activity) compared with the healthy control group^{15, 16, 17}.

Non- insulin dependent patients show affinity to fractures (despite the high bone mineral density-BMD), which in insulin dependent patients can be explained with reduced BMD.

This bone weakness is associated with biomechanical disorder and cannot be measured by the same BMD as a result of changes in bone metabolism and bone collagen matrix, regardless of the bone calcium content.

ниот коскен матрикс, независно од содржината на калциум во коските.

Коскеноото ремоделирање анализирано преку серумските маркери покажува дека коскената ресорпција е нормална или намалена, додека коскеноото формирање е намалено, што се прикажува преку бројните изработени хистоморфометриски студии^{18, 19, 20}.

Понекогаш се прикажува и значајно намалување на серумскиот остеокалцин кај пациентите со дијабет споредено со контролната здрава група, но понекогаш не, што укажува на несовршеноста на секој маркер поединечно^{18, 21, 22}.

Ако инсулиноот има анаболен ефект врз коскеноото ткиво тогаш е логично да се очекува дека коскената деструкција ќе стагнира со оптимизирање на метаболната контрола кога се прикажува и нормализирање на биохемиските аберации во врска со метаболизмот на калциум, при што се добива негативната корелација на остеокалциноот со гликозилираниот хемоглобин (HbA1C), односно серумскиот остеокалцин е значајно повисок кај пациенти со HbA1C ≤ 7,5, споредено со пациентите чии HbA1C > 7,5^{10, 15}.

Во однос на должината на траење на дијабетот, Brandao et al.²² покажале дека нема корелација помеѓу серумските вредности на коскените маркери и должината на траење на дијабетот. Влијанието на времетраењето на дијабетот врз остеогенезата и серумските маркери за коскен метаболизам различни автори различно го објаснуваат. Пациентите со штотуку дијагностициран инсулинозависен дијабет имаат засегната коскена формација заради отсуството на анаболен ефект на инсулиноот, додека кај долготраен дијабет, васкуларните компликации се тие кои може да влијаат за намалување на коскената маса²³.

Кај здрави организми коскената ресорпција е следена со еквивалентна коскена формација. Намалената осеална репарација кај дијабетичари се должи на намалено производство на коскен матрикс или намален број на клетки кои се одговорни за продукција на матрикс^{24, 25}.

Сите наведени параметри се однесуваат на сите коски во еден организам, каде припаѓаат и виличните коски. Виличните коски се специфични по тоа што имаат единствена функција за поддршка на забите и пренос на цвакалните сили, заради што недостигот од функционални сили доведува до фрагилност на виличната коска²⁶. Метаболичните аспекти на дијабетот како системско пореметување, директно влијаат врз процесот на зараснување на фрактури и коскени

Bone remodeling, analyzed by serum markers, indicate normal or reduced bone resorption, while bone formation is reduced, as shown by numerous histomorphometrical studies^{18, 19, 20}.

Sometimes significant decrease in serum osteocalcin displays in diabetic patients, compared with healthy control group, but sometimes not, indicating the imperfection of each marker individually^{18, 21, 22}.

If insulin has anabolic effect on the bone tissue, then it is logical to expect that bone destruction will stagnate in optimizing metabolic control when normalization of calcium metabolism occurs, thus providing a negative correlation of osteocalcin with glycosylated hemoglobin (HbA1C). Serum osteocalcin is significantly higher in patients with HbA1C ≤ 7,5, compared with patients with HbA1C > 7,5^{10, 15}.

In terms of diabetes length, Brandao et al.²² showed that there was no correlation between serum bone markers and length of diabetes. Influence of diabetes duration on osteogenesis and serum values of bone metabolism markers have different explanations by different authors.

Patients with newly diagnosed insulin-dependent diabetes have affected bone formation due to absence of the anabolic effect of insulin, while in the long term diabetes, vascular complications are those who can influence the reduction of bone mass²³. In healthy organisms bone resorption is followed by an equivalent bone formation.

Reduced bone reparation in diabetics occurs due to decreased production of bone matrix or a reduced number of cells that are responsible for the production of matrix^{24, 25}.

All mentioned parameters can be applied to all bones in an organism. Jaw bones are specific because of their unique function to support the teeth and the masticatory forces transmission. Lack of functional forces leads to fragility of the jaw bones²⁶.

Metabolic aspects of diabetes as a systemic disorder, directly affect the healing of fractures and jaw bone defects caused by osteotomy or as a result of a pathological process.

The review of the literature in this paper refers to the time required for healing of alveolar defects^{18, 27, 28} that occur after oral surgery (extraction of impacted teeth, apicoectomy or cystectomy).

дефекти во вилиците настанати со остеотомија или како резултат на патолошки процес. Прегледот на литературата во овој труд се однесува на времето потребно за зараснување на алвеоларните дефекти^{18, 27, 28} кои настануваат по орално-хируршка интервенција (екстракција на импактирани заби, апикотомија или цистектомја). Студиите во кои се истражува коскено зараснување на оралнохируршките дефекти може да бидат радиографски и хистолошки²⁹. Општо е прифатено дека радиографските студии се поприфатливи за истражувачите заради етичкиот момент на истражувањето. Напредокот на компјутерските софтвери овозможува прецизна анализа на дигитализирани радиографии при што резултатите се искажуваат како процент на коскено зараснување во однос на околната здрава коска. Дигиталната радиографија е достапна, економски одржлива и е добар алтернативен метод за оценка на коскената микроархитектура. Може да се употреби и денситометар за анализа на рендгенски снимки и нивна споредба со степењот на нова коскена формација при што резултатите се прикажуваат како индекс на коскено зараснување (BHI-bone healing index) изразен во проценти^{30, 31}.

Коскено зараснување според Kalfas IH.² се одвива во три фази: инфламаторна фаза, фаза на репарација и фаза на ремоделирање.

Во инфламаторната фаза (која трае неколку дена) на местото на дефектот настанува крварење, коагулација и инфламација. Инфламаторните клетки (макрофаги, моноцити, лимфоцити и полиморфонуклеари) како и фибробластите се инфилтрираат во коската со помош на простагландините кои се главен продукт при локална ткивна траума. Ова резултира со појава на гранулационо ткиво, инфилтрирање на васкуларно ткиво и миграција на мезенхимни клетки.

Во фазата на репарација, гранулационото ткиво се заменува со фиброзно ткиво во кое фибробластите го потпомагаат васкуларното враснување.

Фрактурното зараснување се комплетира во тек на фазата на ремоделирање кога коската ја добива својата претходна градба, структура и механичка издржливост. Ремоделирањето оди споро, во временски период од неколку месеци, дури и години.

Различни системски фактори може да го инхибираат коскено зараснување, како пушење, малнутриција, дијабетес, остеопороза или реуматоиден артрит. Хроничната хипергликемија директно влијае врз процесот на коскено формирање, како резултат на што е засегнато и зараснувањето на орално-хируршки дефекти во фазата на осификација и ремоделирање на дефектот.

Bone healing of oral surgical defects can be investigated by radiographical and histological studies²⁹. It is generally accepted that radiographical studies are preferred by researchers because of their ethical point.

Advances of computer softwares enable precise analysis of digitalized radiographs where results are expressed as a percentage of bone healing compared to the surrounding healthy bone.

Digital radiography is available, economically viable and good alternative method for assessing bone microarchitecture.

Densitometer can also be used for radiographic analysis where results are shown as bone healing index (BHI-bone healing index) expressed in percents^{30, 31}.

Bone healing by Kalfas IH.² has three phases: inflammatory, repair and remodeling phase.

In the inflammatory phase (lasting several days) bleeding, clotting and inflammation occurs on the defect site.

Inflammation cells (macrophages, monocytes, lymphocytes) and fibroblasts infiltrate the bone by means of prostaglandins which are the main product in local tissue trauma.

This results in an appearance of granulation tissue, vascular tissue infiltration and mesenchyme cells migration.

In the phase of repair, granulation tissue is replaced by fibrous tissue in which fibroblasts promotes vascular in growth.

Fracture healing is completed during the phase of bone remodeling when bone gets its previous building, structure and mechanical durability. Remodeling goes slowly in a period of several months, even years.

Various systemic factors may inhibit bone healing, such as smoking, malnutrition, diabetes and osteoporosis. Chronic hyperglycemia directly affects the process of bone formation, resulting in impaired healing of oral-surgical defects in the phase of ossification and remodeling.

In most papers, bone regeneration and residual cavities reduction in the jaw bone (and bone density) are monitored by computer analysis of preoperative and postoperative panoramic radiographs.

Clinical and radiographic trials are made at 3, 6 and 12 months to evaluate size reduction of the cavity and bone density changes compared with postop-

Во најголем број трудови коскената регенерација и редукација на резидуални кавитети во виличните коски (како и коскената густина) се следат преку компјутерска анализа на предоперативни и постоперативни панорамски рендгенграфи. Испитувањата се клинички и радиографски по 3, 6 и 12 месеци за евалуација на редуцираната големина на кавитетот и промените во коскената густина споредено со имедијатната постоперативна панорамска рендгенграфија^{32, 33, 34, 35}.

Во прегледот од литературата проследени се студии во кои виличните дефекти зараснуваат без употреба на коскен графт. Во студијата на Kim TS, Lee JH.³⁶ проследени се 45 пациенти преку анализа на радиографии пред и по хируршката енукеација и по 6, 12, 18, 24 месеци. Испитувани се површини на заздравување и волуменски промени. Клинички, спонтаното заранување е завршено по 12 месеци, но компјутерската анализа на рендгенграфиите покажува 79,24% што според Dominiak et al.³⁷ значи некомплетно зараснување (втор или трет стадиум).

Според Ihan Hren N, Milijavec M.³⁸ радиографското следење на спонтаното зараснување по 2, 6 и 12 месеци покажува процент на зараснување од 88% во однос на дензитетот на околната здрава коска. Во случаите со помали осеални дефекти (со пречник од 20-30 мм) финалното зараснување е 97%, а кај поголемите (над 30 мм во пречник) зараснувањето е 84%, мерено 12 месеци по извршената интервенција. Според овие автори спонтаното коскено зараснување директно зависи од големината на коскениот дефект како и од неговата анатомска локализација. Радиографските анализи покажуваат постепена редукација на големината на коскениот дефект во сите случаи во тек на испитуваниот период. Постепен е и порастот на коскениот дензитет како кај максиларните така и кај мандибуларните дефекти. Времетраењето на зараснувањето според Pradel et al.³⁹ се разликува од наведеното. Коскениот дензитет на осеалниот дефект по 12 месеци е 48% споредено со околната коска, додека по 24 месеци изнесува 91%.

Спонтано зараснување на вилични дефекти по енукеација in toto на вилични цисти со средна големина (6X3 см) покажува редукација во големината на резидуалните кавитети и постепен пораст во коскениот дензитет кај сите дефекти следено 6, 12 и 24 месеци постоперативно на дигитална рендгенграфија.

Процентот на промени во коскениот дензитет според Shokier HM, Khalifa GA.⁴⁰ кај мандибуларните дефекти е 72,2%, а кај максиларните 79,9% по 24 месеци.

Порастот на коскениот дензитет покажува вредности од 48% по 12 месеци и 91% по 24 месеци

erative immediate panoramic radiograph^{32, 33, 34, 35}. In this literature review, studies where jaw defects heal without using bone graft are followed.

Kim et al.³⁶ followed 45 patients in their study, by analyzing the radiographs before and after surgical cyst enucleation and after 6,12,18, 24 months.

Recovery area and volume changes are examined. Clinically, spontaneous healing is completed after 12 months, but computer analysis of radiographs shows 79.24% where incomplete healing are shown (second or third stage), according to Dominiak et al.³⁷

According Ihan Hren N, Milijavec M.³⁸ radiographic monitoring of spontaneous healing after 2, 6 and 12 months shows the healing rate of 88% compared to the density of the surrounding healthy bone.

In cases of minor bony defects (diameter 20-30 mm) final healing is 97%, and in the larger (more than 30 mm in diameter) wound healing is 84%, measured 12 months after the intervention.

According to these authors spontaneous bone healing directly depends on the size of the bone defect as well as its anatomical localization.

Radiographic analysis showed a gradual reduction in the size of the bone defect in all cases during the examination period.

There is a gradual increase in bone density in maxillary and in mandibular defects.

The duration of healing by Pradel et al.³⁹ differs from the above. The bone density of bone defect after 12 months was 48% compared with the surrounding bone, while at 24 months, it was 91%.

Spontaneous healing of jaw defects after enucleation of jaw cysts with medium size (6X3 cm) shows a reduction in the size of the residual cavities and a gradual increase in bone density of all defects followed 6,12 and 24 months postoperatively on digital radiographics. Percentage changes of bone density in mandibular defects according to Shokier HM, Khalifa GA.⁴⁰ is 72.2% and 79.9% in maxillary defects after 24 months.

The increase of bone density shows values of 48% after 12 months and 91% after 24 months compared with postoperative immediate values.

Immediate recording is performed in order to determine starting point for calculation of bone density immediately after the operation and the extent of bone healing in a period of 24 months.

споредено со имедијатните постоперативни вредности. Имедијатната снимка се прави со цел одредување на стартна точка за пресметка на коскениот дензитет веднаш по операцијата и степенот на коскено зараснување во следениот период од 24 месеци. Процентот на промени на коскениот дензитет кај мандибуларните и максиларните дефекти е прикажан на табела 1.

Табела 1. Процент на зараснување во различни временски периоди

(превземено од Shokier HM, Khalifa GA. 2009)

Заклучок

Прегледот на литературата упатува на заклучокот дека дијабетесот, како хронично системско заболување предизвикува алтерации во коскениот метаболизам. Серумските коскени маркери се директен индикатор за состојбата на коскениот метаболизам, претставен преку процесите на коскена формација и коскена ресорпција. Биохемиската анализа на коскениот маркери е едноставна и неинвазивна постапка.

Со прегледот се добиваат практично употребливи сознанија во однос на квалитетот на коскена консолидација како основен предуслов за детерминирање на оптималната временска рамка за последователна тераписко-рехабилитациона постапка кај оваа група пациенти (протетско оптеретување на орално-хируршки третирани заби или поставување на денални импланти во минерализирана алвеола).

The percentage changes in mean values of bone density in mandibular and maxillar defects are shown in table 1.

Table 1. Percentage of healing in different time periods

(according to Shokier HM, Khalifa GA. 2009)

Conclusion

This review of the literature leads to the conclusion that diabetes as a chronic systemic disease causes alterations in the bone metabolism.

Serum bone markers are direct indicator of bone metabolism state, represented by the processes of bone formation and bone resorption.

Biochemical analyses of bone markers are simple and noninvasive.

The review offers practical and usable knowledge regarding to quality of bone consolidation as an essential prerequisite for determining the optimal time frame for subsequent therapeutic rehabilitative procedure in this group of patients (prosthetic load of oral-surgical treated teeth or placement of dental implants in mineralized socket).

временски период	максила	мандибула
имедијатно	18,81%	22,94%
6 месеци	32,30%	33,30%
12 месеци	53,06%	56,40%
24 месеци	72,20%	79,90%

Табела 1 / Table 1

Табела 1. Процент на зараснување во различни временски периоди

Table 1. Percentage of healing in different time periods

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- 1.Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone Remodeling. Ann N.Y. Acad Sci. 2006; 1092: 385-396.
- 2.Kalfas IH. Principles of bone healing. Neurosurg Focus. 2001; 10(4): 7-10.
- 3.Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. Phys Ther. 2006; 86(1): 77-91.
- 4.Prolo DJ. Biology of bone fusion. Clin Neurosurg. 1990; 36: 135-146.
- 5.Suzuki K et al. Corelation between bone mineral density and circulating bone metabolic markers in diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract. 2000; 48: 185-191.
- 6.Hongbing HE et al. Diabetes causes decreased osteoclastogenesis, reduced bone formation, and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss. Endocrinology. 2004; 145(1): 447-455.
- 7.Mecavska JJ. Komparativna studija na biohemiskite markeri na kosken metabolizam kaj postmenopausalni zeni so primarna osteoporoza: efekti od bifosfonatna terapija (doktorska disertacija) Skopje, Makedonija. Prirodno matematički fakultet. 2010; 11-3.
- 8.Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. N Eng J Med. 2005; 353: 164-71.
- 9.Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Review Osteoporosis in patients with diadetes mellitus. J Bone Mineral Res. 2007; 22:131-132.
- 10.Campos et al. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type1 diabetes mellitus Osteoporos Int. 2000; 11: 455-9.
- 11.Van Coeverden MC. et al. Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys and girls. Clinical Endocrinology. 2002; 57:107-16.
- 12.Milenkovic T. Edukacija za tretman na lugeto so dijabetes, Skopje. Jugoreklam. 2005; 23-4.
- 13.Petrovski G. Se sto treba da znaete za insulinskata pumpa. Univerzitetaska klinika za endokrinologija, dijabetes I metabolički narusuvanja, Skopje. 2011; 13-7.
- 14.Asrar-el Abo. Serum osteocalcin, Zinc nutritive status and bone turnover in children anad adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Diabetes Metab.2011;2(4):128-32.
- 15.Blasiak M, Kuska J, Kokot F, Irzyniec T. Selected indicators of calcium-phosphate metabolism in patients with diabetes mellitus. Endocrinol Pol.1989; 40: 251-62.
- 16.Abrahamsen B, Rohold A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. Correlations between insulin sensitivity and bone mineral density in non-diabetic men. Diabet Med. 2000; 17(2): 124-9.
- 17.Piepkorn B et al. Bone mineral density and bone metabolism in diabetes mellitus. Horm Metab Res.1997; 29(11): 584-91.
- 18.Thraillkill KM et al. Bone formation is impaired in a model of type1 diabetes mellitus. Diabetes. 2005; 54: 2875-81.
- 19.McCaeb LR. Understanding the pathology and mechanism of type1 diabetic bone loss. J Cell Biochem. 2007; 102: 1343-57.
- 20.Lu H et al. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. Endocrinology. 2003; 144: 346-52.
- 21.Alexopoulou O et al. Bone density and markers of bone remodeling in type1 male diabetic patients. Diabetes Metab. 2006; 32: 453-8.
- 22.Brandao F et al. Bone metabolism is linked to disease duration and metabolic control in type1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2007; 78: 334-9.
- 23.Anastassios G et al. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(3): 827-832.
- 24.Liu R et al. Diabetes Enhances Periodontal Bone Loss through Enhanced Resorption and Diminished Bone Formation. J Dent Res. 2006; 85(6): 510-14.
- 25.Topalogly AK et al. Bone calcium changes during diabetic ketoacidosis: a comparison with lactic acidosis due to volume depletion. Bone. 2005; 37(1): 122-7.

26. Ide Y, Agematsu H. Structure of jaw bone. *Clin Calcium*. 2007; 17(2): 164-71.
27. Sakai D, Okazaki J, Komasa Y. Bone healing of tooth extraction socket in type 2 diabetes. *J Oral tissue Engin*. 2008; 5(3): 134-44.
28. Sato D. Socket healing after rat mandibular incisor extraction. *J Stomatol Soc Jpn*. 2005; 72: 98-105.
29. Adami S. Bone health in diabetes: considerations for clinical management. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(5): 1057-72
30. Ranjanomennahary PA, Marchadier A, Rachidi M, and Benhamou CL. Comparison of radiograph-based texture analysis and bone mineral density with three-dimensional microarchitecture of trabecular bone. *Med Phys*. 2011; 38(1): 118-25.
31. Saw A et al. Use fo radiographic densitometry to predict the bone healing index in distraction osteogenesis. *Malaysian Orthopaedic Journal*. 2008; 2(1): 44-8.
32. Chiapasco M et al. Spontaneous bone regeneration after enucleation of large mandibular cysts: a Radiographic Computed Analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 58: 942-8.
33. Marzola C et al. Alveolar healing: Microscopically and clinical aspects. *J Dent Res*. 2008; 22: 656-665.
34. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010; 89: 219-229.
35. Yim JH, Lee JH. Panoramic analysis about spontaneous bone regeneration after enucleation of jaw cyst. *J Korean Assoc Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2009; 31(3): 229-236.
36. Kim TS, Lee JH. Spontaneous bone regeneration after enucleation of jaw cysts: a comparative study of panoramic radiography and computed tomography. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2010; 36(2): 100-7.
37. Dominiak M, Lysiak-Drwal K, Zietek M, Gerber H. Efficacy of healing process of bone defects after apectomy: results after 6 and 12 months. *J Phys Pharm*. 2009; 60(8): 51-5.
38. Ihan Hren N, Miljavec M. Spontaneous bone healing of the large bone defects in the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 37(12): 1111-6.
39. Pradel W, Eckelt U, Lauer G. Bone regeneration after enucleation of mandibular cysts: comparing autogenous grafts from tissue- engineered bone and iliac bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 101(3): 285-90.
40. Shokier HM, Khalifa GA. Assessment of bone healing in large bony defects after enucleation of jaw cysts without using any graft material using direct digital radiography and CT scan (clinical study). *Cairo Dental Journal*. 2009; 25(1): 35-42.