



**Универзитет “Св. Кирил и Методиј”
Стоматолошки факултет-Скопје**

Катедра за орална хирургија



Гордана Апостолова

**ВЛИЈАНИЕ НА КОСКЕНИТЕ МАРКЕРИ ВО ПРОЦЕНКА НА
МИНЕРАЛИЗАЦИЈАТА НА ОРАЛНОХИРУРШКИ КОСКЕНИ
ДЕФЕКТИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО DIABETES MELLITUS**

Докторска дисертација

Ментор

Проф. Д-р Борис Величковски

Скопје, 2014

Ментор: Проф д-р Борис Величковски

Членови на комисија:

Проф д-р Марија Пеева-Петреска

Стоматолошки Факултет, Скопје

Проф д-р Оливер Димитровски

Стоматолошки Факултет, Скопје

Проф д-р Александар Грчев

Стоматолошки Факултет, Скопје

Насл. проф д-р Снежана Марковиќ-Темелкова

Медицински Факултет, Скопје

Проф д-р Борис Величковски

Стоматолошки Факултет, Скопје

Направи го тоа што можеш,
со тоа што го имаш,
таму каде што си.
(Теодор Рузвелт)

ИСКРЕНА БЛАГОДАРНОСТ

На мојот ментор, **Проф д-р Борис Величковски**, кој со својата темелност и висок научен капацитет ја овозможи реализацијата на оваа дисертација.

На **Проф д-р Снежана Марковиќ-Темелкова**, за нејзината ведрина, неуморност и бројните часови одземени од приватното време.

На **колективот од Клиниката за орална хирургија**, за несебичната помош во практичната реализација на оваа теза и за мотивот да се истрае во моментите на безнадежност.

На **моите Зоран и Кристијан**, затоа што секогаш беа тука.

На **мојата мајка**, за храброста и работливоста што ги наследив.

На **сите мои испитаници** кои веруваа во мојата чесност и дозволија да бидат дел од оваа дисертација.

СОДРЖИНА

АПСТРАКТ	7
ABSTRACT	9
1. ВОВЕД	11
1.1. Структура на коскено ткиво	11
1.2. Коскен метаболизам (bone turnover).....	12
1.3. Дијабетес и коскено ткиво	14
1.4. Зараснување на вилични коскени дефекти	15
2. ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД.....	17
2.1. Коскени промени кај дијабетес	17
2.1.1. Коскени промени кај дијабетес тип 1	18
2.1.2. Коскени промени кај дијабетес тип 2	19
2.2. Биохемиски маркери за коскен метаболизам	20
2.2.1. Формативен маркер остеокалцин (ОС)	21
2.2.2. Ресорптивен маркер β crossLaps (CTX).....	23
2.2.3. Хомеостаза на калциум	25
2.3. Коскена градба на вилиците	27
2.3.1. Зараснување на вилични дефекти.....	29
2.3.2. Рендгенолошки анализи	33
3. ЦЕЛ НА ДИСЕРТАЦИЈАТА	39
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД	41
4.1. Истражувачки материјал	41
4.2. Методологија на работа	43
4.2.1. Оперативен протокол.....	46
4.2.2. Компјутерска анализа на рендгенграфии	47
4.3. Статистичка обработка на податоците.....	51
5. РЕЗУЛТАТИ	53
6. ДИСКУСИЈА.....	92
6.1. Анализа на коскени маркери	93
6.2. Анализа на калциум.....	103
6.3. Спонтано зараснување на јатрогени дефекти во виличните коски.....	107
6.3.1. Присуство или отсуство на дијабетес	111
6.3.2. Влијание на анализираните маркери за коскен метаболизам	116
6.3.3. Степен на регулираност на дијабетесот	117
6.3.4. Анатомска локализација на дефектот	119

6.3.5. Дијаметар на настанатиот дефект	124
6.3.6. Вид на орално хируршка интервенција	126
6.3.7. Дополнителни независни варијабли	129
7. ЗАКЛУЧОЦИ	132
8. ЛИТЕРАТУРА	135

ВЛИЈАНИЕ НА КОСКЕНИТЕ МАРКЕРИ ВО ПРОЦЕНКА НА МИНЕРАЛИЗАЦИЈАТА НА ОРАЛНО-ХИРУРШКИ КОСКЕНИ ДЕФЕКТИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО DIABETES MELLITUS

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.

Коскено ремоделирање 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. Во пубертетот и адолесценцијата изградбата на коска е поголема од разградбата, околу 30-тата година процесите се во рамнотежа се до 50-тата година кога односот се менува што е нормален биолошки процес. Појава на дисбаланс помеѓу овие две активности од било кои причини резултира со коскено метаболно нарушување

Дијабетесот се споменува како еден од факторите кој може да предизвика нарушување на коскениот метаболизам со што се менува и динамиката на коскена консолидација на алвеоларни дефекти настанати по орално-хируршка интервенција (екстракција на импактирани заби, апикотомија или цистектомја)

Коскено ремоделирање може да се следи преку циркулирачки протеини (биолошки маркери) кои се одредуваат во серум и урина.

ЦЕЛ

Поаѓајќи од фактот дека серумските коскени маркери се директен индикатор за состојбата на коскениот метаболизам ги поставивме и целите на трудот: да се проследи поврзаноста на дијабетесот со метаболизмот на коскено ткиво проследено преку вредностите на серумските маркери како и проследување на динамиката на минерализација и ремоделирање на вилични орално-хируршки дефекти кај пациенти со дијабетес

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

За реализација на поставените цели во истражувањето беа вклучени 100 испитаници. Сите податоци од истражувањето (вредност на коскени маркери, степен на регулираност на дијабетесот, локализација и димензии на дефектот како и процентот на негова консолидација) беа нотирани во анкетниот прашалник.

РЕЗУЛТАТИ

Маркерите за коскена формација и ресорпција (остеокалцин и С-терминален телопептид-СТХ) покажуваат променливи вредности кај пациентите со дијабетес, при што вредностите на остеокалцин се значајно намалени. Вредностите на СТХ не влијаат врз динамиката на пораст на коскената густина. Значајно влијание беше дефинирано кај параметрите гликозилиран хемоглобин, должина на траење на дијабетесот и локализација на дефектот.

ЗАКЛУЧОК

Постои поврзаност на дијабетесот со маркерите за коскен метаболизам, неговото времетраење и степен на регулираност. Тоа од своја страна придонесува за детерминирање на оптимален временски период за понатамошна протетско-рахабилитациона постапка.

Клучни зборови: коскен метаболизам, коскени маркери, коскена минерализација, спонтано коскено ремоделирање

IMPACT OF ASSESMENT OF BONE SERUM MARKERS IN MINERALIZATION OF ORAL SURGICAL DEFFECTS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

INTRODUCTION

The bone consists of several kinds of cells, proteins, blood vessels, nerves and the mineral matrix, which allows an activity called bone metabolism. The Diabetes Mellitus is one of the factors that can cause a disbalance in the bone metabolism.

The bone remodeling phenomena 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 imbalance between this two activities results in a bone metabolism disorder which

can be monitored by serum and urine circulatory proteins (biological markers).

Diabetes is mentioned as one of the factors that could cause disruption of bone metabolism throw changing the dynamics and consolidation of alveolar bone defects created after oral-surgery interventions (extraction of impacted teeth, apicotomy or cystectomy).

The balance between bone resorption and bone formation can be traced through a circulating proteins (biological markers) in serum and urine.

AIM

Considering the fact that serum bone markers are direct indicator of the state of bone metabolism and we set the labor to forward linkage of diabetes with the metabolism of bone tissue followed by serum markers and dynamic stream of mineralization and remodeling of jaw oral-surgical defects in patients with diabetes.

MATHERIAL AND METHOD

For the realization of the goals, in the study were included 100 respondents. All survey data (value of bone markers, degree of regulation of diabetes, localization and size of the defect and the percentage of its consolidation) were noted in the questionnaire.

RESULTS

The markers of bone resorption and formation (osteocalcin and C-terminal telopeptide-CTX) present variable values in patients with diabetes, whereas values of osteocalcin are significantly decreased. CTX values do not affect the dynamics of the bone density growth. Significant impact was defined in the following parameters: glycosylated hemoglobin, duration of the diabetes disease and localization of the alveolar bone defect.

CONCLUSION

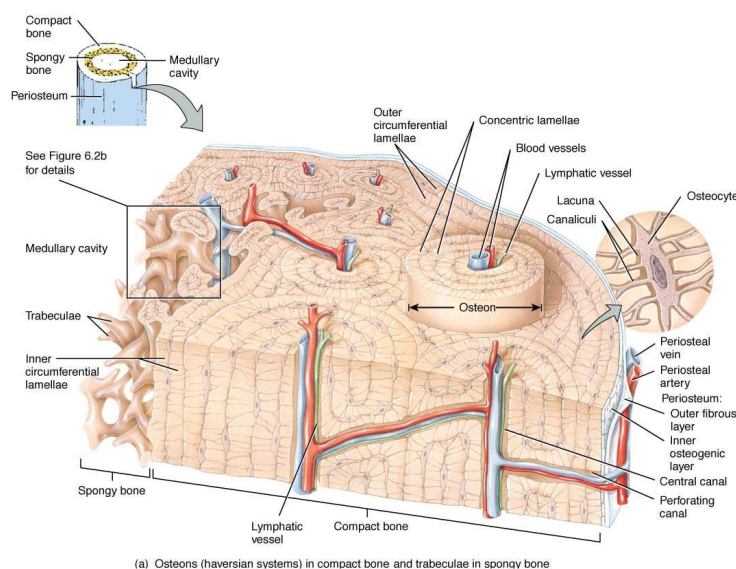
There is a significant connection between the diabetes and the markers of bone metabolism, the duration of diabetes and diabetes regulation degree. The overall conclusions contribute in the determining of the optimal time period for further prosthetic and dental implantology procedures.

Key words: bone metabolism, bone markers, bone mineralization, spontaneous bone remodeling

1. ВОВЕД

1.1. Структура на коскено ткиво

Коскено то ткиво претставува комплексно, динамично, минерализирано потпорно ткиво на еден организам со тројна функција: структурна поддршка на телото, протективна улога на внатрешните органи и одржување на минерална хомеостаза. 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 апатитни кристали (Hadjidakis and Androulakis, 2006; Abrahamsen, 2000) со хемиска формула $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. Калциум фосфатниот апатит е многу тешка сол, скоро нерастворлива во вода и учествува во изградба на забите и коските (Kini 2012). Лицевниот скелет и делови од мандибулата осифицираат директно што се класифицира како интрамембранозна осификација, за разлика од кранијалната база и други делови од мандибулата кои осифицираат ендохондрално (Sàndor, 2003; Ide, 2007).



Слика 1.1. Превземено од Topics in Tissue Engineering. Eds. N. Ashammakhi & P. Ferretti University of Oulu, 2003

Остеобластите се зрели, еднојадрени, метаболно активни, формативни коскени клетки кои активно учествуваат во одржување на коскено то 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 тврдост. (Kalfas, 2001).

Остеоцитите се терминално диференцирани остеобласти кои лежат во простори наречени лакуни, опкружени со коскена маса и учествуваат во контролата на екстрацелуларната концентрација на калциум и фосфор. Остеобластите и остеоцитите потекнуваат од недиференцираните мезенхимните стем клетки познати како остеопрогениторни клетки, сместени во периостот и коскената срцевина (Downey, 2006).

Остеокластите се повеќејадрени коскено ресорптивни клетки со џиновска големина и не потекнуваат од остеопрогениторните клетки туку од хематопоеитичните стем клетки. Сместени се во т.н. Howship-ови лакуни кои ги создаваат токму остеокластите. Коскената ресорпција може да биде физиолошка (од старост) или патолошка (од траума или инфекција). Остеокластите синтетизираат хидролитични ензими кои учествуваат во процесот на деминерализација на коскениот матрикс во текот на растење и ремоделирање на коскениот ткиво (ги разложуваат протеините во матриксот кои ги задржуваат минералите). Процесот резултира со ослободување на минералите и редукција на коскената густина (Prolo, 1990), а со тоа се намалува и коскената цврстина.

1.2. Коскен метаболизам (bone turnover)

Коскениот ткиво е составено од неколку видови на клетки, протеини, крвни и нервни садови и минерален матрикс што на коската и 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, нутритивниот внес на калциум и витамини и од бројни ризик фактори кои го помагаат настанувањето на остеопорозата.

Калциумот е најзастапен минерал во човечкото тело (околу 1кг) од кои 99% се наоѓа во коските во форма на калциум фосфатни соли. Екстрацелуларниот флуид содржи околу 22,5 ммол/л, од кои околу 9,0 ммол се во серумот. Серумското ниво на калциум се дефинира поточно како нормален вкупен калциум од 2,2-2,6ммол/л и нормален јонизиран калциум од 1,1-1,4 ммол/л.(Campos et al,2000)

Доминантна улога во регулацијата на минералниот метаболизам имаат паратироидниот хормон, витаминот Д и калцитонинот.

Паратироидниот хормон го лачат паратироидните жлезди. Негова функција е да го зголеми нивото на калциум во екстрацелуларната течност и да го одржува на релативно стабилно ниво, преку зголемено ослободување на калциум од коските и зголемена реапсорпција на калциум во реналните тубули. (Suzuki et al,2000)

Витаминот Д делува преку стимулирање на цревната апсорпција на калциум и го забрзува неговиот активен транспорт со што станува регулатор на калциум хомеостазата. Calcidiol (25-ОН D3) е биолошки неактивна форма, а Calcitriol (1 α ,25 ОН₂ D3) е биолошки активна форма која ги покачува серумските нивоа на калциум преку зголемена апсорпција во ГИТ и пораст на реналната тубуларна реапсорпција со што се редуцира губитокот на калциум преку урината. Calcitriol го стимулира и ослободувањето на калциум од коските преку активирање на остеокластите.

Калцитонинот го лачат парафоликуларните 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 калциум.

Коскено то ремоделирање 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 (Мечевска Јовчевска,2010; Adami,2009).

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 (Blasiak,1989).

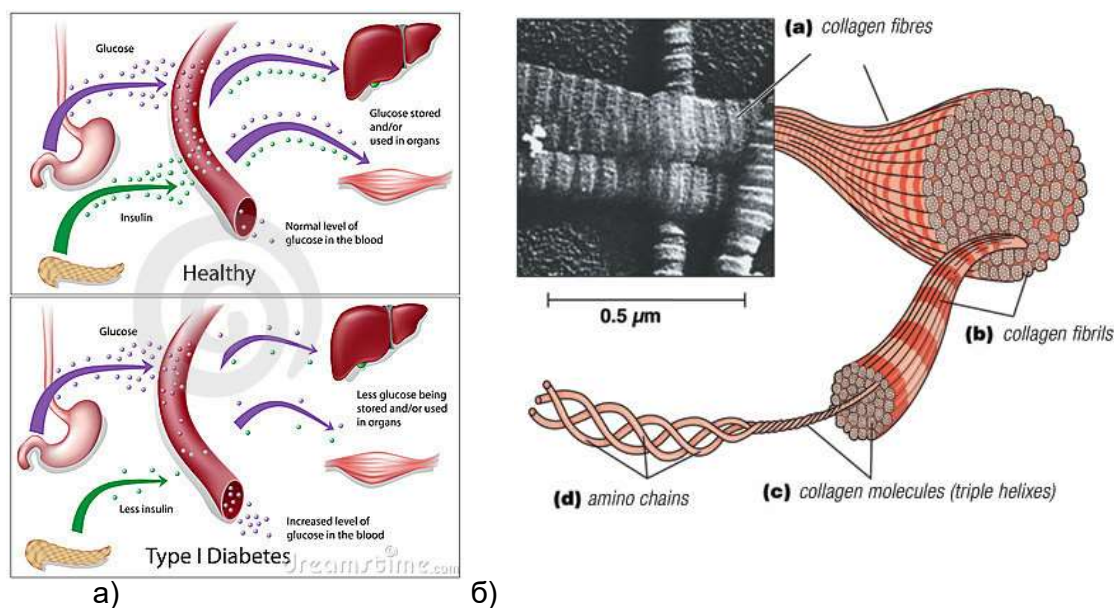
Остеокалцинот (OC) е еден од најчесто анализираните формативни маркери, специфичен остеобластен неколаген протеин, квантитативно најзастапен протеин што го продуцираат остеобластите, а кој истовремено влијае на остеобластната функција (Hofbauer et al,2007;Bouillon et al,1995). Ниските серумски вредности на остеокалцин влијаат за намалување на активноста на остеобластите (Campos et al,2000; Brandao et al,2007).

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 тестови.(Van Coeverden et al,2002; Brandi,2010).

1.3. Дијабетес и коскено ткиво

Дијабетесот се споменува како еден од факторите кој може да предизвика коскено-метаболно нарушување. Како системско заболување со мултипна етиологија дијабетесот се карактеризира со хронична хипергликемија, со нарушување на метаболизмот на јаглехидратите, масните и протеините како резултат на дефекти во инсулинската секреција, инсулинското дејствување или обете(Миленковиќ, 2005; Alexopoulou et al,2006). 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. Гликозилираниот хемоглобин(HbA1C) се формира во реакција помеѓу хемоглобинот и гликозата во крвта. Тој е директен показател на просечното ниво на гликемија за време од 2-3 месеци, колку што е полуживотот на хемоглобинот во циркулацијата. Заради тоа се нарекува и златен стандард во проценка на гликорегулацијата. Вредноста на гликозилираниот хемоглобин под 7% укажува на добра гликорегулација (Петровски,2011;Anastassios et al,2009). Познато е дека дијабетесот предизвикува доцни компликации во облик на микроваскуларни (нефропатија, ретинопатија, неуропатија) и макроваскуларни оштетувања во облик на акутен коронарен или церебрален синдром.

Покрај наведените, дијабетесот предизвикува алтерации во минералниот и коскениот метаболизам како резултат на што се јавува губиток на коскената маса (Schwartz,2003;Abbassy et al,2013).



Слика 1.2а и 1.2б Превземено од Schwartz AV.(2003) Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? Calcif Tissue Int. 73(6):515-9

Дијабетесот влијае на коскениот ткиво преку микроваскуларните патолошки промени со намалено крвно снабдување и намалено формирање на колагени влакна (слика 1.2а и 1.2б). Присутната хипергликемија ја инхибира остеобластната диференцијација и ја продолжува коскената апозиција и минерализација што води до остеопенија (Sun et al,2012). Кога има директен недостиг на инсулин отсуствува инсулинскиот анаболен ефект врз коските. Присутната хипергликемија влијае врз коскениот метаболизам преку засагање на јоните на калциум во серумот. Во услови на хипергликемија се забележува значителен пад на серумското ниво на калциум со пораст на неговата уринарна екскреција (Varma 2005).

1.4. Зараснување на вилични коскени дефекти

Метаболните аспекти на дијабетесот како системско пореметување, директно влијаат врз процесот на зараснување на фрактури и коскени дефекти кои настануваат со остеотомија или како резултат на патолошки процес

(Cifuentes,2003; Devlin,1996; Dominiak,2009). Коскено то зараснување се одвива во три фази: инфламаторна фаза, фаза на репарација и фаза на ремоделирање. По завршување на ремоделирањето коската ја добива својата претходна градба, структура и механичка издржливост. Кога се работи за виличните коски мора да се спомене и нивната единствена функција за поддршка на забите и пренос на цвакалните сили, заради што недостигот од функционални сили доведува до фрагилност на виличната коска (Chiapasco et al, 2000) што многу наликува на морфолошките промени кај остеопорозата.

Времето потребно за зараснување на алвеоларните дефекти (Sakai et al,2008;Thrailkill et al.,2005; Sato D,2005) кои настануваат по орално-хируршка интервенција (екстракција на импактирани заби, апикотомија или цистектомија) е различно и зависи од бројни локални и општи фактори каде се вбројува и дијабетесот. Локални фактори кои имаат особено значење за спонтано зараснување се видот на самиот дефект (моно или бикортикален), неговата големина и локализација (Schlegel,2006). За проценка на зараснувањето мора да биде земен во обзир и податокот дека коскениот метаболизам во виличните коски е за 3-6 пати повисок отколку во другите коски (Huja,2007).

Студиите во кои се истражува коскено то зараснување на орално-хируршките дефекти може да бидат радиографски и хистолошки (Adami S,2009). 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. Хистолошките студии се попрецизни во однос на молекуларната анализа на коскениот промени кои настануваат при различни патолошки состојби, како и при зараснување на коскени јатрогени и патолошки дефекти и фрактури. И покрај високата прецизност тие сепак се доминантни во групата на анималните студии заради посочениот етички момент кај хуманите студии (Ranjanomennahary,2011).

2. ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД

2.1. Коскени промени кај дијабетес

Коските се живо, динамично сврзно ткиво што обезбедува механичка поддршка на организмот и заштита, а функционира како систем на сложена метаболна и минерална хомеостаза.

Новите научни сознанија добиени во тек на изминатата декада укажуваат на клучната улога на скелетот во некои хомеостатски процеси вклучувајќи го и енергетскиот баланс. Новите сознанија најчесто се појаснуваат преку примерот на остеокалцинот, маркер за коскена формација кој го продуцираат остеобластите, а кој воедно влијае на намалување на масното ткиво, ја промовира продукцијата на адипонектин, влијае на зголемување на бројот на бета клетките на панкреасот, ја зголемува инсулинската сензитивност и инсулинската секреција. Значи скелетниот систем може да го регулира гликозниот метаболизам што значително го менува досегашното научно гледиште за коските како инертно потпорно ткиво(Ruzicska, 2011).

Алвеоларните остеобласти според Sun(2012) може да учествуваат во прецизно регулирање на остеокластната функција за коскена ресорпција со што се одржува баланс во коскениот метаболизам. Кај здрави организми коскената ресорпција е следена со еквивалентна коскена формација(Achemlal, 2005), која рамнотежа е под влијание на бројни системски заболувања меѓу кои дијабетесот завзема едно од водечките места.

Дијабетесот ги зафаќа коските преку промени во коскената структура и коскената густина (Asrar-el Abo, 2011). Серумските маркери на коскена формација кои се јавуваат во двете големи групи на дијабетес меѓусебно се разликуваат, бидејќи тие се поврзани со различни патогени механизми. Кај пациенти со дијабетес тип 1 често се јавува намалена коскена густина, додека кај дијабетес тип 2 различни студии прикажуваат зголемена, непроменета или намалена коскена густина. Оваа некохерентност може да се поврзе со постоечката хиперинсулинемија во услови на резистентност на целните ткива на инсулинското делување кај дијабетес тип 2. (Blasiak et al.,1989; Abrahamsen et al.,2000; Piepkorn et al.,1997, Hongbing,2004).

Во овие истражувања некои автори ја споменуваат и важноста на должината на траење на дијабетесот (Brandao et al,2007), каде не се прикажува корелација помеѓу серумските вредности на коскените маркери и должината на траење на дијабетесот, но влијанието на времетраењето на дијабетесот врз остеогенезата и серумските маркери за коскен метаболизам различни автори различно го објаснуваат. Пациентите со штотуку дијагностициран дијабетес тип 1 имаат засегната коскена формација заради отсуството на анаболниот ефект на инсулинот, додека кај долготраен дијабетес, васкуларните компликации се тие кои може да влијаат за намалување на коскената маса(Anastassios et al, 2009; Rakic,2006).

2.1.1. Коскени промени кај дијабетес тип 1

Коскениот метаболизам кај дијабетес тип 1 е засегнат директно од недостатокот на инсулин или преку честите хронични компликации од дијабетесот прикажани во вид на микроваскуларни компликации. Претходни податоци сугерираат дека остеобластната функција може да се корегира со реставрација на гликемиската контрола, што покажува дека хипергликемијата предизвикува директно оштетување на коскениот метаболизам (Stolzing,2010;Abbassy, 2013).

Поради отсуство на инсулинските анаболни дејства врз коскениот систем, промените на скелетот се многу посериозно изразени кај дијабетес тип 1 отколку кај дијабетес тип 2. Дијабетес тип 1 се поврзува со повеќе нарушувања на скелетното здравје, вклучувајќи намалување на густината на коските, зголемен ризик за остеопороза, кривост на коските за фрактури како и намалено коскено зараснување и регенерација. Повеќе докази укажуваат на фактот дека коскените пореметувања кај дијабетес тип 1 може да произлегуваат од намалувањето на бројот на остеобластите (Thrallkill 2005) со што е намален бројот на клетките одговорни за продукција на матрикс што крајно резултира во намалено производство на коскен матрикс и намалена осеална репарација кај организмите со дијабетес (Liu et al,2006; Topalogly et al,2005,).

Наведените податоци за засегнатото коскено ремоделирање се потврдуваат и преку анализирање на серумските маркери. Анализите покажуваат дека

коскената ресорпција е нормална или намалена, додека коскената формација е значајно намалена, што се потврдува преку намалените серумски нивоа на остеокалцин и преку бројните изработени хистоморфометриски студии (Thraill et al, 2005; McCaeb, 2007; Lu et al, 2003).

2.1.2. Коскени промени кај дијабетес тип 2

Постојаната хипергликемија ја инхибира остеобластната диференцијација со продложување на коскената апозиција и минерализација и кај пациентите со дијабетес тип 2. Инсулинската резистентност присутна кај овој вид на дијабетес може да ја намали количината на остеобластите и синтезата на коскениот матрикс (Sun,2012).

Студијата на Ferron(2010) го идентификува инсулинот како клучна молекуларна врска помеѓу коскено то ремоделирање и енергетскиот метаболизам. Својата активност ја постигнува така што им сигнализира на остеобластите за зголемена карбоксилација на остеокалциот што крајно резултира во кохерентна интеракција помеѓу остеобластите и остеокластите за коскено ремоделирање.

Заради намалениот BMD (bone mineral density) кај пациенти со дијабетес тип 2 тие покажуваат голема склоност кон фрактури. Оваа коскена слабост Hamman, (2012) ја поврзува со нарушување во биомеханичките карактеристики на коската кои не можат да се детектираат преку BMD затоа што истите се резултат на промени кои настануваат во коскениот метаболизам и колагениот коскен матрикс, независно од содржината на калциум во коските. Кај пациенти со дијабетес тип 2 може да се забележи и намалување и зголемување на коскената маса, иако и во двата случаи коската покажува намален квалитет, што го зголемува ризикот за појава на патолошки фрактури(Blakytty, 2011;Hamann,2012).

Зголемениот ризик од фрактури кај дијабетес тип 2 води до хипотезата дека постојат дијабетес индуцирани алтерации во материјалот, динамиката и микроархитектурата на коските(Leslie2012). Пациентите со дијабетес тип 2 кои при тоа имаат нормална телесна тежина, имаат значително понизок BMD што се поврзува со ниските вредности на коскен метаболизам настанати заради намалените количества на инсулин. Во прилог на овој податок ќе ги споменеме

истражувањата на Fujii (2008) во кои посочените нерегуларности се повлекуваат со нормализирање на инсулинските вредности.

2.2. Биохемиски маркери за коскен метаболизам

Преку анализата на биохемиските маркери за коскен метаболизам добиваме клинички употребливи сознанија за постоечките нормални и патолошки процеси кои влијаат врз клеточната активност на коските (Singer 2008).

Биохемиските маркери се користат во медицината за проценка и отпочнување третман на пациенти со метаболни коскени заболувања, како што е остеопорозата. Серумскиот маркер на остеокластната активност (CTX) се користи за проценка на степенот на коскена ресорпција. (Lee CY, 2010, Yoshimura 2011). Во орална и максилофацијална хирургија се употребува за да се предвиди ризикот за развој на остонекроза на вилиците по оралнохируршка интервенција кај пациенти кои примаат орална бифосфонатна терапија како и за проценка на коскената минерална густина кај повозрасни пациенти.

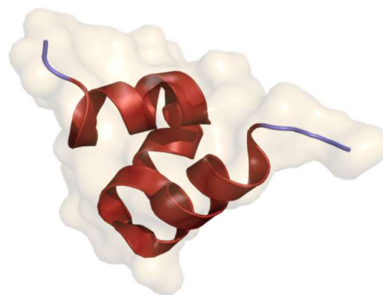
Topalogly et al.(2005) го прошируваат полето на истражување и користат сет од неинвазивни параметри за проценка на коскено то зараснување во кој освен остеобластни маркери во серум се одредува и ниво на калциум јони во палзмата и уринарна екскреција на хидроксипролин. Хидроксипролинот е аминокиселина која е составен дел на протеинските ланци кои го градат колагенот и претставува мерлив маркер за состојбата на коскениот метаболизам. Зголемена уринарна екскреција настанува во повеќе патолошки состојби каде постои нарушување во односот на коскена формација и коскена ресорпција.

Linde,(2014) дава најбројни податоци во однос на серумските коскени маркери и нивната дискрепанца кај дијабетичари и здрави пациенти. Промени се забележуваат и помеѓу двете групи на дијабетес меѓу кои најизразени се промените кај остеокалцин и CTX. Понекогаш се прикажува значајно намалување на серумскиот остеокалцин кај пациентите со дијабетес споредено со контролната здрава група, но понекогаш не, што укажува на несовршеноста на секој маркер поединечно (Alexopoulou et al.,2006; Thrailkill et al., 2005; Brandao et al., 2007). Бидејќи синтезата и секрецијата на остеокалцин од

остеобластите е засегната од гликозните нивоа или разликите во гликозниот внес, серумскиот остеокалцин можеби не го прикажува коректно коскениот формирање кај дијабетичари (Okazaki,1997) заради што Linde,(2013) ги нарекува остеокалциот и бета крослапсот повеќе маркери за гликозен метаболизам отколку за коскен метаболизам.

Коскените маркери може да бидат физиолошки покачени во текот на детството, периодот на раст и периодот на фрактурно зараснување. Високите вредности на маркерите за коскена ресорпција и формација во овие околности обично се избалансирани и немаат дијагностичка вредност. Спротивно на тоа, коскените маркери може да бидат корисни кога постои неурамнотеженост (дисбаланс) во процесот на коскено ремоделирање (Christgau et al.2000; Delmas,2000). Неправилности во процесот на коскено ремоделирање може да резултираат со промени во скелетната маса и форма. Многу болести, особено хипертиреозидизам, сите форми на хиперпаратиреозидизам, повеќето форми на остеомапација и рахитис (дури и ако не се поврзани со хиперпаратиреозидизам), хиперкалцемија од малигнитет, Morbus Paget, мултипли миелом и коскени метастази, како и разни вродени болести на формирање на коските, може да резултираат со забрзан и неизбалансиран коскен метаболизам. Според Garner et al(2001)и Carmen et al,(2012) неурамнотежен коскен метаболизам исто така се наоѓа кај остеопенија и остеопороза поврзани со возраста и хормонскиот статус кај жените.

2.2.1. Формативен маркер остеокалцин (ОС)



Слика 2.1 Превземено од *Singer (2008) Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice.Cleveland Clinic Journal of Medicine*

Oz et al,(2006) прикажуваат пониски концентрации на серумски остеокалцин кај пациенти со дијабетес тип 2 од двата пола и високо ниво на остеокалцин во корелација со возраста и индексот на телесна маса (дебелите луѓе имаат силни коски за да ја носат нивната тежина). Bouillou et al,(1995) сугерираат дека хипергликемијата може да го супримира остеобластното созревање кај пациенти со дијабетес тип 2, каде коскениот метаболизам во услови на хипергликемија и хиперинсулинемија покажува одредени контроверзи. Кај дијабетес тип 2 постои инсулинска резистентност која го засега коскениот метаболизам. Зголеменото изложување на кумулативен инсулин (заради постпрандијалната хиперинсулинемија) може да предизвика остеобластна и остеокластна хиперактивност. Во услови на интензивен метаболизам, нагласеното формирање или ресорпција на коскено ткиво, предизвикува зголемување или намалување на коскената маса.

Остеокалциот праќа сигнали до панкреасните β -клетки и масното ткиво, со што учествува во зголемување на инсулинската секреција и β -клеточната пролиферација и во регулирањето на количеството на масно ткиво. Нивоата на серумски остеокалцин негативно корелираат со нивоата на глюкоза во крвта, а позитивно со инсулинската секреција и инсулинската чувствителност (Hwang,2012). Дека дијабетичарите имаат значително пониски концентрации на серумски остеокалцин, од тие кои немаат дијабетес прикажува и Lappin(2009) во чии студии остеокалциот негативно корелира со процентот на гликозилиран хемоглобин во крвта исто како во истражувањата на Iglesias(2011).

Според Bao (2011); Gradinaru (2009);Saleem U.(2010) коскениот ткиво преку ОС претставува активен регулатор на гликемиската варијабилност. Својата активност ја изразува преку регулација на серумската глюкоза, инсулинската секреција и обликувањето на масното ткиво.

Наспроти тоа, подобрување на гликозната контрола во текот на третманот кај пациенти со дијабетес тип 2 резултира со повисоки нивоа на остеокалцин. Ефикасно регулирање на метаболичките нарушувања кај пациенти со дијабетес тип 2 дава значаен придонес за подобрување на коскениот метаболизам (Carpoglu, 2008).

Lumachi, (2009) го анализираше коскениот формирање во подоцнежниот период од животот (преку формативните маркери). Зголемувањето на формативните

маркери може да биде израз на зголемување на коскениот метаболизам, што е делумно причина за остеопороза особено кај жените во постменопаузалниот период. Namann, (2011) прикажува редукција на ОС, како специфичен остеобластен протеин за 40-80% додека остеокластната биологија не е засегната.

Ако инсулинот има анболен ефект врз коскениот 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 остеокалциот со гликозилираниот хемоглобин (HbA1C), односно серумскиот остеокалцин е значајно повисок кај пациенти со $HbA1C \leq 7,5$, споредено со пациентите чии $HbA1C > 7,5$ (Campos et al., 2000; Blasiak et al., 1989; Karimifar et al., 2012).

2.2.2. Ресорптивен маркер CrossLaps (CTX)

Hosseini-Nezhad et al., (2010) прикажуваат различни коскени ресорптивни маркери меѓу кои го издвојуваат CrossLaps-от. Тој се формира директно на почетокот на разградбата на колаген тип 1 и претставува еден од најчувствителните маркери. Авторите прикажуваат дека уринарната екскреција на CrossLaps е значително поголема кај дијабетичари споредено со здрави пациенти (на прв примерок од утринска урина).

Во коскената физиологија, С-терминален телопептид (карбокси-терминални колагени крослинкови познати под акронимот CTX) е телопептид што може да се користи како биомаркер во серумот за мерење на стапката на коскениот метаболизам (слика 2.2). Тестот кој се користи за откривање на CTX маркер се нарекува серум CrossLaps и почесто се користи за одредување на степенот на коскената ресорпција од било кој друг тест кој што во моментот е достапен (Rosen et al., 2000).

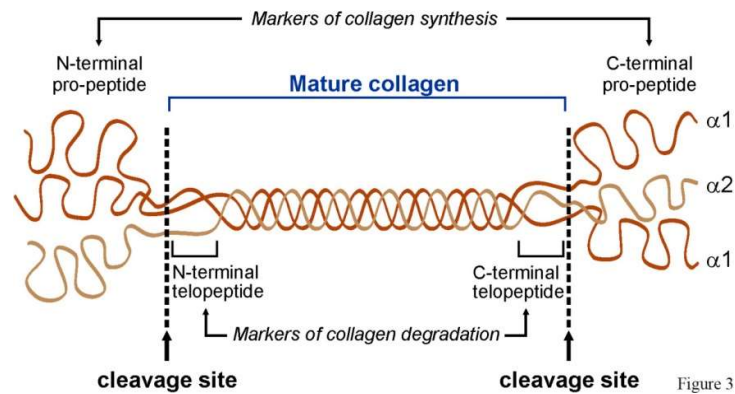


Figure 3

Слика 2.2 Превземено од Reyes-Garcia, (2013) Serum levels of bone resorption markers are decreased in patients with type 2 diabetes. Acta Diabetol

Оваа специфична протеинска секвенца се однесува на коските, бидејќи тоа е дел што се расцепува од остеокластите во текот на коскената ресорпција, и серумските нивоа затоа се пропорционални на остеокластните активности во времето кога е земен примерокот од крв(Marx et al,2007).

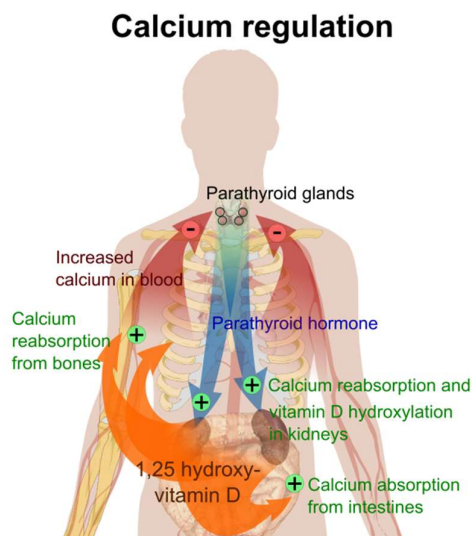
Референтните интервали на СТХ кај жените предменопауза се добро проучени, но во другите возрасни групи има многу помалку информации. Здрави деца покажуваат очекувани варијации поврзани со возраста кои одговараат на стапката на раст. И покрај наведените недостатоци, серумскиот СТХ целосно или делумно ги исполнува сите критериуми за референтен коскен маркер на коскена ресорпција (Chubb,2012). СТХ тестот е маркер за присуството и концентрацијата на вкрстените врски од пептидната низа од тип 1 колаген, кои се наоѓаат во коските и во другите ткива.

Во раните години на 21 век била забележана врска помеѓу употребата на бифосфонати и нарушената коскена физиологија. Силната инхибиција на функцијата на остеокластите предизвикана од бифосфонатната терапија може да доведе до инхибиција на нормалниот коскен метаболизам, што доведува до нарушено зараснување на рани по траума (како дентална хирургија) или дури и спонтано незараснување на коскени фрактури. Бидејќи бифосфонатите првенствено се депонираат во коските со висока стапка на метаболизам, можно е нивоата на бифосфонати во рамките на виличните коски да бидат селективно зголемени (Waikakul et al.2011)

2.2.3. Хомеостаза на калциум

Дијабетесот е поврзан со различни пореметувања на метаболизмот на калциум, како намалена ресорпција во интестинумот или зголемена уринарна секреција (Cifuentes, 2003), што може да биде проследено со развој на секундарен хиперпаратиреоидизам и последователна коскена загуба. Хроничната хипергликемија е проследена со зголемено губење на калциум преку урината, што крајно резултира со негативен калциум баланс. Кај повеќе од 50% од пациентите со дијабетес кои се на инсулинска терапија е забележана појава на губиток на коскена маса (Brandi 2010). Mc Nair,(2008) презентира податок за ниски серумски концентрации на јонски калциум кај пациенти на инсулинска терапија, а нормални вредности на вкупен калциум при што недостига компензаторен пораст на серумските концентрации на РТН (parathyroid hormone). Причината за отсуство на сигнификантна корелација помеѓу јонскиот калциум и степенот на регулираност на дијабетесот, етиологијата и патогенезата на намалените калциум јони кај пациенти со дијабетес на инсулинска терапија се уште не е позната.

Студијата на Varma,(2005) укажува на податокот дека кај пациенти со лошо контролиран дијабетес тип 2 се јавува релативна хиперкалцурија, најверојатно како причина на осмотската диуреза поврзана со гликозуријата. Ова доведува до негативна рамнотежа на калциум која може да резултира во забрзана коскена ресорпција и коскен губиток.



Слика 2.3 Превземено од Wikipedia.
Calcium metabolism in the human body

Друга студија покажува дека постои значителна релација помеѓу состојбата на метаболно нормализирање на дијабетесот и степенот на биохемиски аберации во врска со метаболизмот на калциум (Hosseini-Nezhad et al.2010). Појасен преглед на хомеостазата на калциум даваат Kawagishi,(1991) кои покажуваат дека хомеостазата на калциум кај пациенти со дијабетес со нормална бубрежна функција е речиси непроменета, додека присуство на микроангиопатија која доведува до протеинурија резултира со зголемен губиток на калциум(Pietschmann 1988).

Levy(1999) ја опишува состојбата како нарушување во клеточната хомеостаза на јонски калциум, при што најчест наод е зголемување на нивоата на јонски калциум. Сепак, не е јасно дали дефектот во клеточниот метаболизам на јонски калциум кај дијабетесот претходи или е последица на дијабетичната состојба. Неправилностите во клеточниот метаболизам на јонски калциум исто така може да играат важна улога во васкуларните компликации кои често се забележуваат во оваа состојба, како што се хипертензија, атеросклероза и микроангиопатија. Затоа, подобро разбирање на оштетување на клеточниот метаболизам на јонски калциум кај пациенти со дијабетес значително може да ги збогати нашите сознанија за оваа состојба. Според Wood(1984), кај дијабетес се намалува апсорпцијата на калциум, а три пати се зголемува уринарната екскреција. За да се одржува нормално ниво на калциум во плазмата во овие услови, организмот го превзема калциумот од коските со што се пополнува недостатокот во плазмата. Промените се многу побрзи во организми со дијабетес споредено со оние кои немаат дијабетес.

Според Guang(2005) калциумот се користи за контрола на различни биолошки процеси. Откриени се значајни корелации помеѓу инсулинската резистентност (кај тип 2 дијабетес со различен начин на регулирање) и вредностите на вкупниот серумски калциум. Инсулинската секреција е биолошки процес кој е зависен од калциумот (заради што се потребни доволни количества), а влијае и врз афинитетот на инсулинските рецептори и нивната чувствителност кон инсулин.

2.3. Коскена градба на вилиците

Виличните коски имаат неколку пати поголем коскен метаболизам од коските во останатите делови од телото. Во различни делови виличните коски имаат различна градба што најпрегледно ја опишал Mish (1990) според која класификација се дефинирани 4 типови коскена градба на вилиците:

D1 тип на коска го гради предниот дел на мандибулата(симфиза) и се одликува со дебела кортикална ламина

D2 тип на коска го гради anteriорниот и posteriорниот дел на мандибулата и мандибуларниот рамус, се одликува со дебела кортикална ламина и густа медуларна коска

D3 тип на коска го гради anteriорниот и posteriорниот дел на максилата се одликува со тенка и порозна кортикална коска и фина медуларна коскена градба под неа

D4 тип на коска го гради туберот на максилата и се одликува со тенки и големи трабекули (растресита спонгиоза) со отсуство на кортикална ламина

Врз основа на прикажаната класификација Trisi and Rao(1999) се обиделе да воспостават квантитативно ниво на коскен волумен (изразено во проценти %) за 4 те наведени класи и предлагаат комбинирање на D2 и D3 во 1 група, со што се добива класификација на коскената густина во 3 групи со клинички интерес: D1, D2 / D3, D4.

Lekholm и Zarb, (1985) предлагаат класификација на виличните коски според систем кој се темели на макроструктурата на коските, каде што морфологијата и дистрибуцијата на кортикалните и трабекуларните коскени делови се основа за утврдување на квалитетот на коските.

Овие автори дефинираат 4 класи на коскено ткиво :

Q 1 скоро целата коска е составена од густо компактно ткиво

Q 2 густа дебела компакта која опкружува густо и добро изградено спонгиозно ткиво

Q 3 тенка кортикална коска која опкружува густа и добро изградена спонгиоза

Q 4 тенка кортикална коска која опкружува слаба и растресита спонгиозна коска



Слика 2.4 Превземено од Lekholm U, Zarb GA, Albrektsson T. Patient selection and preparation. Tissue integrated prostheses. Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc., 1985

Сепак, Lindh et al(1996) предложиле нов систем за класификација со употреба на референтни снимки (мали ретроалвеоларни рендгенграфији) за проценка на трабекуларниот распоред во периапикалните зони, бидејќи точноста на системот за класификација на Lekholm и Zarb не е доволно прецизен.

По воведувањето на повеќеслојна компјутеризирана томографија (multislice computed tomography) за предоперативна проценка на коскената густина изразена во Hounsfield-ови единици (HU) како параметар за квалитетот на коските, Norton and Gamble(2001) предложиле нов систем за класификација врз основа на HU и ја применуваат на класификацијата на Lekholm и Zarb. Тие прикажуваат силна корелација помеѓу вредностите на HU и местата класифицирани како Q1, Q2 / Q3 и Q4.

Неодамна, Rebaudi et al.(2010) и Hiasa,(2011) воведуваат новитет во коскениот квалитет (систем за класификација на коскена густина) со поделба на коскениот ткиво во 3 класи: тешка / густа коска (H), што одговара на Q1 и D1; нормална коска(N), што одговара на Q2 / Q3 и D2 / D3; мека коска(S), што одговара на Q4 и D4. Изразено во Hounsfield –ови единици тешката коска има > 1000 HU, нормалната коска прикажува 400-1.000 HU, а кај меката коска се забележуваат <400 HU. Според авторот нормалната коска претставува безбедна зона за имплантен успех. Во оваа студија, средната коскената густина според Hounsfield –овите единици во 4-те вилични региони се намалува по следниот редослед: преден дел на мандибула, преден дел на

максила, заден дел на мандибула и заден дел на максила, што е слично на пријавените референтни вредности.

Во однос на содржината на калциум во виличните коски ќе го споменеме и фотометриско мерење на содржината на калциум во кортикална коска на мандибула опишано од Christgau(1998) каде се покажува 3,5 пати повисоко ниво на Са отколку во спонгиозата. Вредностите ги изразува во пиксели.

2.3.1. Зараснување на вилични дефекти

Прикажаната градба на виличните коски укажува на фактот дека максиларните делови се поприфатливи за регенеративна терапија заради богатото крвно снабдување за разлика од мандибуларните безаби гребени кои имаат многу послабо крвно снабдување (Tonelli,2011,Gulsahi,2010). Постоперативната регенерација на коскени дефекти на максилата најчесто завршува со хистолошки зрела, функционално одржлива коска (Lalabonova2013).

Прегледот на литературата во овој дел се однесува на времето потребно за зараснување на алвеоларните дефекти (Sakai et al.,2008;Thrailkill et al.,2005; Sato D.,2005) кои настануваат по орално-хируршка интервенција (екстракција на импактирани заби, апикотомија или цистектомја).

Фазите на коскено зараснување според Kalfas,(2001) наликуваат на оние од раните фази на коскениот развој. За поедноставно разбирање на сложениот процес, авторот опишува три фази на коскено зараснување: инфламаторна фаза, фаза на репарација и фаза на ремоделирање.

Во инфламаторната фаза (која трае неколку дена) на местото на настанатиот дефект настанува хематом, кој понатаму минува низ фазите на коагулација и инфламација. Како ран одговор на локалната ткивна траума, на местото на настанатиот дефект се ослободуваат простагландини кои влијаат врз инфилтрирањето на инфламаторните клетки (макрофаги, моноцити, лимфоцити и полиморфонуклеари) и фибробластите во оштетената коска. Како резултат на посочената активност се формира гранулационо ткиво. Сите клетки локално на местото на дефектот дегенерираат, освен фибробластите кои продолжуваат да се делат и да го формираат гранулационото ткиво. Според Downey (2006), фазите на инфламација и формирање на гранулационо

ткиво може да се наречат со едно име реактивна фаза на коскено зараснување.

Во фазата на репарација, гранулационото ткиво се заменува со фиброзно ткиво во кое фибробластите го потпомагаат васкуларното враснување (ситна капиларна мрежа). Во оваа фаза започнува делење на клетки од периостот кои се трансформираат во остеобласти и учествуваат во формирањето на примарна, незрела коска (woven bone) во чија градба колагените влакна се неправилно ориентирани што дава изглед на плетена мрежа. Оваа коска е помалку отпорна од ламеларната коска во чиј состав колагените влакна имаат паралелен распоред. Незрелата коска се заменува со ламеларна преку процесот на интрамембранозна осификација (идентично со процесот на ембриолошко формирање на виличните коски). Оваа коскена поделба претставува поделба според микроскопската градба на коскено ткиво.

Коскено зараснување се комплетира во тек на фазата на ремоделирање кога коската ја добива својата претходна градба, структура и механичка издржливост(Clarke,2008; Dee,1988).

Во оваа фаза од ламеларната коска настануваат трабекуларна (спонгиозна) или компактна коска што претставуваат видови на секундарна зрела коска. Ремоделирањето оди споро, во временски период од неколку месеци до повеќе години, на што влијаат бројни локални и системски фактори:

- Васкуларен проток
- Фактори на раст (локални регулатори на зараснувањето)
- Цитокини (стимулираат коскена ресорпција)
- Простагландини (ги стимулираат остеобластите, а ги инхибираат остеокластите)
- Хормони (естрогени, тиреоидни хормони, глукокортикоиди, паратиреоиден хормон-PTH, хормон на раст)

Малку поинаква поделба на фазите за коскено зараснување ни дава Marsell (2011). Во неговото истражување споменува 6 фази:

1. Неактивна фаза - во оваа фаза коските одмораат
2. Фаза на активација - настанува активирање на остеокластните прекурзори во циркулацијата. Откако ќе се диференцираат

остеокластите, тие иницираат ресорпција на минерализираната коскена површина преку секреција на лизозомни ензими.

3. Фаза на ресорпција - трае 2-4 недели во секој ремоделирачки циклус, настанува растварање на минералната матрица и остеоидниот матрикс
4. Фаза на пресврт - во оваа фаза коскената ресорпција се претвора во коскена формација со механизам кој се уште не сосема прецизиран
5. Фаза на формирање - на коскената површина остеокластите се заменуваат со остеобласти, тие синтетизираат коскен матрикс кој ги исполнува настанатите празнини од ресорпцијата. По завршувањето на задачата, остеобластите се претвораат во покровни клетки кои ја препокриваат новоформираната коскена површина
6. Фаза на минерализација - започнува по 30 дена од депонирањето на остеоидот, а завршува за 90 дена со трабекуларна коска и за 130 дена со кортикална коска.

Според истражувањата на Trombelli (2008) најголем дел од минерализираното ткиво се формира во алвеолите во текот на првите 6 месеци, додека во интервалот помеѓу 6 и 12 месец, квантумот на новоформирано минерализирано ткиво значително се намалува. Во овој период настанува ремоделирање со формирање на ламеларна коска и коскена срцевина.

Коскено то ремоделирање се одвива во тек на целиот животен век, но позитивен баланс се забележува само до третата декада. Тоа е период на максимална коскена маса која со мали варијации се одржува до 50-годишна возраст. Понатаму во животот, ресорпцијата доминира над коскената формација, со што започнува постепено намалување на коскената маса.

Јатрогените коскени дефекти кои настануваат во вилиците по изведување на орално хируршка интервенција зараснуваат спонтано или со употреба на некој вид коскен графт (Di Dio, 2005, Wilczewska, 2010). Проценката дали еден дефект може да зарасне спонтано ја прави хирургот кој ја планира и

изведува оперативната интервенција при тоа користејќи достапни помошни методи за правилна проценка.

Секој дефект што има капацитет спонтано да регенерира се нарекува некритичен дефект (Caicoya,2007 Abdulai,2012;Nuh,2005). Коскениот дефект секогаш ќе се однесува како некритичен дефект ако се зачувани 4 или 5 коскени сидови. Овие дефекти имаат голем потенцијал за спонтана регенерација обезбедена преку стабилизација на настанатиот крвен коагулум.

Покрај анализата на коскените маркери на спонтаното зараснување според Di Dio,(2005) влијаат и други фактори како големина на дефектот, локализација на дефектот, видот на дефектот (моно или бикортикален), видот на извршената интервенција и околните локални фактори (близина на синусна шуплина, соседни заби со периапикални или пародонтопатични промени).

Различни системски фактори може да го инхибираат коскено то зараснување, како што се пушењето, малнутриција, присуство на дијабетес, остеопороза или реуматоиден артритис.

Thrailkill et al(2005) го анализира коскено то ткиво кај пациенти со дијабетес тип 1 и опишува нарушување на скелетното здравје прикажано преку намалување на коскена та густина со зголемен ризик за појава на остеопороза, кривкост на коските за појава на фрактури како и намалено коскено зараснување и регенерација. Авторот прикажува најголемо пореметување во коскено то создавање заради намалениот број на формативни клетки-остеобласти. Како резултат на тоа концентрациите на остеокалцин во серумот се значајно намалени.

Хроничната хипергликемија кај пациентите со дијабетес доведува до микроангиопатија која има свое влијание, како врз мекото ткиво во оралната празнина така и врз коскено то ткиво (Retzepi,2010; Ferron,2010). Кај пациентите со дијабетес се забележува намалена остеобластна функција (намалено количество на матрикс) како и промени во количината и квалитетот на колагените влакна кои го градат коскениот матрикс. Хистолошките анализи на Devlin et al (1996) извршени на дијабетични организми прикажуваат тенки и кратки колагени влакна, наспроти доволно долгите и дебели влакна кај здрави индивидуи. Оваа инхибиција во формирањето на колагениот коскен матрикс е проследена со намалено таложење на минерални соли што резултира со продолжено коскено зараснување.

Sakai et al. (2008) го истражуваат зараснувањето на екстракционите рани кај пациенти со дијабетес тип 2. И покрај општо прифатеното мислење дека кај пациенти со дијабетес има значајно намалено коскено формирање што влијае на зараснувањето на орално-хируршките коскени дефекти, повеќето изработени радиографски и хистолошки студии кај луѓе и различни животински специеси тоа не го докажуваат. Единствен релевантен податок е појавата на остеопенија кај пациенти со дијабетес тип 1. Резултатите на авторот покажуваат дека дијабетесот има малку влијание врз коскено зараснување на раните од екстракција на импактирани мандибуларни молари. Иако дијабетесот е идентификуван како важен фактор на ризик од инфекција и промени во метаболизмот на коските, оваа студијата не покажува дека дијабетесот влијае на коскено зараснување без влијание на дополнителни фактори.

Според Huang et al (2013) намалената колагена рамка кај испитаниците со дијабетес непречено минерализира во одредениот контролен период што укажува на фактот дека при добра гликемиска контрола нема промени во степенот на зараснување на коскени дефекти.

Возраста и хормонските промени кои настануваат кај жените во менопауза исто така се споменуваат како фактор за промени во коскениот метаболизам (Shimizu 2000; Yamashita 2011). 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.

2.3.2. Рендгенолошки анализи

Постоперативната контрола на дефектите во хуманите студии се прави претежно преку радиографски анализи, со денситометрија или компјутерска томографија, додека хистоморфометриските анализи го завземаат главното место во анималните студии (Abbassy 2010). Хистолошките студии овозможуваат увид во структурата на колагените влакна во алвеолите кај дијабетични животни што покажува дека влакната се тенки и кратки. Преку овој податок доаѓаме до сознание дека постои инхибиција во формирањето на колаген ата рамка кај дијабетични организми (Devlin 1996).

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 степенот на нова коскена формација при што резултатите се прикажуваат како индекс на коскено зараснување (BHI-bone healing index) изразен во проценти. (Ranjanomennahry et al. 2011; Saw et al. 2008).

Според Dominiak (2009) прв чекор во рендгенолошката анализа за здравување за интраосеалните дефекти била евалуација на степенот на коскена регенерација со употреба на скалата опишана од Molven et al. (1996) и модифицирана од Taschieri et al.(2007) и Dietrich et al(2002).

Тие степени се:

1 степен комплетно зараснување

2/3 степен некомплетно или недоволно зараснување

4 степен отсуство на зараснување

Рендгенграфиите биле прегледувани одвоено и независно од страна на авторите. Во своето клиничко и радиографско истражување употребуваат тристепенна скала која е компилација од клинички и радиолошки резултати препорачана првенствено од Gutmann и Harrison (1985), а модифицирана од самиот автор. Скалата е обележана со букви:

S - клинички успех (степен 1 по Molven) со отсуство на патолошки клинички знаци и симптоми

D - клинички дискутабилно, како степен 2/3 со присутни патолошки клинички симптоми

F - неуспешно како степен 4 со присутни патолошки знаци

Дефектите од групата S ги дефинира како зараснати (H), додека дефектите од групата D и F ги дефинира како незараснати (N).

Во најголем број трудови коскената регенерација и редукција на резидуални кавитети во виличните коски (како и коскената густина) се следат преку компјутерска анализа на предоперативни и постоперативни панорамски рендгенграфии. 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. (Marzola et al., 2008; Guo,Dipietro., 2010; Taguchi,2003).

Панорамските рендгенграфии се дигитализираат преку различен вид скенери и се обработуваат во достапни програми за анализа како Dental studio v.2.0 (Kozakiewicz, 2006); Scion (AY 2005), Digora 2.1 (Dominiak 2009), Gendex (Ural, 2011), HL Image97 (Mariano, 2012), DXS 4000 (Bone density image analysis software 2009), Corel photo paint 5 (Chiapasco 2000), Adobe photoshop v7.0 (Yim, Lee, 2009) при што се користи хистограм на сива тонска скала од 256 тоналитети (Vivek, 2009, Damante, 2002, Zhao 2010, Manrique 2012).

Kamburoğlu (2012) ги споредувал снимките на конвенционални филмови со дигитализираните рендгенграфии и добил високо ниво на совпаѓање. За добивање на поголема точност мерењата се правени од еден ист набљудувач по два пати во секоја одредена точка. Damante (2002) во своите истражувања користи субјективна проценка од четворица истражувачи споредена со објективната проценка добиена од хистограм на сива тонска скала.

Истиот начин за анализа го сретнавме и во студијата на Manrique et al (2012) каде новоформираното коскено ткиво во дефектот има различни нивоа на минерализација, поврзани со формирањето на коскените трабекули. Овие разлики во нивото на минерализација резултираат со различна коскена густина радиографски опишана како минимум (се однесува на неминерализираното ткиво), максимум (го прикажува износот на минерализираното ткиво во избраната област) и средна вредност на коскена густина, изразена преку тоналитети на сива боја проследени во оваа специфична област.

Клиничката опсервација на коскено зараснување во хуманите студии е ограничена на рендгенолошки анализи и заради тоа Hren, Milijavec (2008) употребуваат метод на споредба на коскената густина секогаш на истата снимка што ќе овозможи избегнување на грешките настанати од анализа на параметрите на различни снимки заради различната експозиција на зракот или разлики во процесот на развивање на филмот.

Во литературата се посочени студии во кои виличните дефекти зараснуваат спонтано без употреба на коскен графт. Во студијата на Kim, Lee (2010), проследени се 45 пациенти преку анализа на рендгенграфии пред и по хируршката енуклеација и по 6, 12, 18, 24 месеци од интервенцијата. 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.,(2009) значи некомплетно зараснување (втор или трет стадиум).

Според Hren, Milijavec (2008) радиографското следење на спонтаното зараснување по 2, 6 и 12 месеци покажува процент на зараснување од 88% во однос на густината на околната здрава коска. Во случаите со помали коскени 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 редукција на големината на коскениот дефект во сите случаи во тек на испитуваниот период. Порастот на коскената густина е постепен, како кај максиларните така и кај мандибуларните дефекти.

И други автори укажуваат на слични податоци (Sakai,2008; Sato,2005; Santamaria,1998) каде направената радиографска евалуација на дефектите по 6 месеци покажува појава на млади коскени трабекули кои понатаму минерализираат што се прикажува како коскена густина следена по 9 или 12 месеци.

Времетраењето на зараснувањето според Pradel et al (2006) се разликува од наведеното. Коскената густина на осеалниот дефект по 12 месеци е 48% споредено со околната коска, додека по 24 месеци изнесува 91% .

Во истражувањата на Shokier, Khalifa (2009) освен анализата на коскено зараснување (мерена по три пати во секоја точка) проследено е и намалување на големината на резидуалните кавитети. Како најважен параметар кој влијае на спонтаното зараснување се споменува видот на коскениот дефект, а не неговата големина. Спонтано зараснување на коскени дефекти во вилиците по енуклеација *in toto* на вилични цисти со средна големина (6X3 см) покажува редукција во големината на резидуалните кавитети и постепен пораст во коскената густина кај сите дефекти следено 6, 12 и 24 месеци постоперативно на дигитална рендгенграфија. Имедијатната снимка се прави со цел одредување на почетна точка за пресметка на коскената густина веднаш по извршената интервенција и степенот на коскено зараснување во следениот период од 24 месеци. Процентот на промени во коскената густина според

авторите кај мандибуларните дефекти е 72,2%, а кај максиларните 79,9% по 24 месеци (табела 2.1)

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 2.1. Процент на зараснување во различни временски периоди (превземено од Shokier HM.,Khalifa GA.,2009)

Chiarasco et al (2000) следеле коскена регенерација и редукција на резидуални кавитети како и коскена густина преку компјутерска анализа на предоперативни и постоперативни панорамски рендгенграфи. Испитувањето е клиничко и радиографско по 6, 12 и 24 месеци за евалуација на редуцираната големина на кавитетот и промените во коскената густина споредено со имедијатната постоперативна панорамска рендгенграфија. Рендгенграфиите се анализирани со употреба на дигитална техника. Преку скенер поврзан со компјутер во кој е инсталиран софтвер Corel photo-Paint 5, ареите на лезијата се трансформираат во пиксели. Модификациите во коскената густина на панорамската рендгенграфија се дефинираат преку сива скала од 256 тоналитети. Димензиите и радиолуцентноста на здравите заби се искористени за референтна контрола на разликите помеѓу ортопантомографии направени кај ист пациент во различно време. Компјутерската анализа покажува коскена густина од 37% по 6 месеци споредено со вредностите веднаш по интервенцијата, 48,27% по 12 месеци и 91,01% по 24 месеци. Субјективна евалуација на панорамските рендгенграфи за проценка на зараснувањето може да биде непрецизна и пристрасна. Компјутерскиот метод е добар компромис помеѓу сигурната евалуација и економската одржливост. Ова е поддржано со податокот дека во случаите каде за евалуација е користена компјутеризирана томографија, резултатите евалуирани со панорамска рендгенграфија се секогаш еднакви на компјутерските.

Многубројни студии (Saw et al. 2008; Schropp et al. 2003) го истражуваат механизмот на нарушено зараснување на рана кај пациенти со дијабетес. Меѓу факторите кои може да бидат вклучени во продолженото зараснување на рани на оралната мукоза кај пациенти со дијабетес се споменува намалената васкуларизација и редукција во крвниот проток, заради опструктивната васкуларна склероза што води до хипоксија на ткивото. Истите параметри се однесуваат и за коскениот ткиво, за кои анализи се потребни хистоморфометриски истражувања (Suzuki K et al. 2000).

Како поткрепа на спонтаното коскено зараснување ќе ја споменеме студијата на Munhoz et al.(2011) во која го сретнавме податокот дека коскените дефекти исполнети со графт покажуваат значајно повисоки резултати само во првите 6 месеци од контролните снимки. По овој период вредностите се нивелираат, што значи дека коскените графтови не ја менуваат коскената густина на подолг временски рок. Спротивно на ова, Dominiak (2009); Kadkhodazadeh et al(2009), Wood and Mealey(2012),Aghazahed et al,(2012) и Bernhard Pommer,(2012) прикажува статистички несигнификантни резултати само во однос на различните регенеративни методи, додека резултатите се статистички сигнификантни во однос на контролната група со спонтано коскено зараснување. Стимулација на спонтаното зараснување пронајдовме во студијата на Pretel et al (2007) во која се споменуваат биостимулирачките позитивни ефекти на ниско моќната ласерска терапија врз коскениот зараснување што се добиваат како резултат на почетниот инфламаторен одговор.

3. ЦЕЛ НА ДИСЕРТАЦИЈАТА

Истражувањето во оваа дисертација се темели врз следната основна претпоставка (**генерална хипотеза**):

Дијабетесот, како хронично системско заболување предизвикува алтерации, како во коскениот така и во минералниот метаболизам. Серумските коскени маркери се директен индикатор за состојбата на коскениот метаболизам, претставен преку процесите на коскена формација и коскена ресорпција. Серумските нивоа на слободен јонски и вкупен калциум се директни индикатори за состојбата на минералниот метаболизам.

Поаѓајќи од наведената генерална хипотеза произлегоа следните **цели** на истражувањето:

1. Да се одреди вредноста на серумските маркери за коскен метаболизам (формација и ресорпција) и нивното евентуално влијание врз процесот на минерализација проследен преку пораст на коскената густина на оралнохируршки дефекти кај пациенти со дијабетес
2. Да се одреди вредноста на гликозилираниот хемоглобин (HbA1C) кај пациенти со дијабетес (како индикатор за степенот на регулираност на дијабетесот) и неговото влијание врз процентот на минерализација на оралнохируршкиот дефект
3. Да се одреди нивото на серумскиот слободен и вкупен калциум како показатели на минералниот метаболизам и нивна корелација со вредностите на серумските коскени маркери кај пациентите со дијабетес и корелација со вредностите на гликозилираниот хемоглобин
4. Да се одреди корелација помеѓу нивото на серумските маркери со видот на дијабетес, должината на траење и степенот на регулираност на дијабетесот
5. Да се одреди влијанието на големината на орално-хируршкиот дефект и неговата локализација (во горната или долната вилица) врз процесот на минерализација на коскениот дефект кај пациентите со дијабетес

6. Да се одреди евентуалното влијание на видот на орално-хируршката интервенција и регијата каде се изведува (моларна или фронтална) врз процесот на минерализација на орално-хируршкиот дефект кај пациентите со дијабетес

Врз основа на изнесеното, **теориската цел** на трудот е давање придонес кон теоријата за влијанието на коскените маркери како индикатор за динамиката на процесот на минерализација на орално-хируршки дефекти кај пациенти со дијабет. Притоа, особено ќе ја истакнеме **апликативната цел** насочена кон стекнување на практично употребливи сознанија во однос на квалитетот на коскената консолидација како основен предуслов за детерминирање на оптималната временска рамка за последователна тераписко-рехабилитациона постапка.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

За реализација на поставените цели беше изработена проспективна клиничка студија на Клиниката за орална хирургија при ЈЗУ Универзитетски Стоматолошки клинички центар во Скопје и на Катедрата за орална хирургија при Стоматолошкиот факултет во Скопје, во соработка со Универзитетска клиника за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања во Скопје. Сите биохемиските анализи предложени во истражувањето беа реализирани на Универзитетската клиника за клиничка биохемија во Скопје.

4.1. Истражувачки материјал

Во истражувањето беа опфатени вкупно 100 испитаници, поделени во две групи, група испитаници со дијабетес и контролна група испитаници кои немаат дијабетес. Сите пациенти се јавија на Клиниката за орална хирургија со потреба од орално-хируршка интервенција. Со детална анамнеза, клинички преглед и рендгенолошка анализа беше утврдена индикација за ваков тип на интервенција. Испитуваната група ја составивме од 60 пациенти со дијагностициран *diabetes mellitus*, а контролната група од 40 пациенти кои немаат дијабетес. Испитуваната група беше поделена на две подгрупи по 30 пациенти во зависност од локализацијата на интервенцијата, во горна или долна вилица, а подгрупите понатаму беа поделени на две нови подгрупи по 15 пациенти во зависност од регијата во која се изведуваше интервенцијата (моларна или фронтална). Контролната група ја поделивме на две подгрупи по 20 пациенти, во зависност од локализацијата на интервенцијата, во горна или долна вилица, и потоа во две нови подгрупи по 10 пациенти според регијата каде ќе се изведува орално-хируршката интервенција (моларна или фронтална).

Од истражувањето беа исклучени сите пациенти кои примаат терапија која може да ги компромитира бараните анализи (кортикостероидна терапија, хормонска терапија, калциум суплементна терапија, примена на диуретици), заболувања кои имаат влијание врз коскениот метаболизам (болести на тиреоидната и паратиреоидните жлезди, хематолошки заболувања), како и случаи со одложено зараснување на рана предизвикано од локални фактори.

Секој пациент беше доброволно вклучен во истражувачкиот примерок што го потврди со потпис на изготвениот формулар за согласност.

Анкетен лист бр. _____	
Име и презиме _____	
Телефон за контакт: _____	
Возраст / пол _____	
БМИ (височина-тежина) _____	
Колку време боледува од дијабет и од кој тип _____	
Начин на регулирање на дијабетот _____	
Резултати од биохемиски анализи:	
HbA1C _____, Остеокалцин _____, β crosslaps _____,	
Вкупен Са _____, Јонски Са _____	
Вид на интервенција (индикација/ дијагноза) _____	
Локализација на интервенцијата:	
МАКСИЛА	Моларна / Фронтална регија
МАНДИБУЛА	Моларна / Фронтална регија
Димензии на оралнохируршкиот дефект (во милиметри) _____	
Рентгенолошки анализи:	
1. По оперативната интервенција	_____
2. По 6 месеци од интервенцијата	_____
3. По 12 месеци од интервенцијата	_____
Забелешки:	
 Пациентот потврдува дека сите анамnestички податоци се точни и се согласува да биде дел од истражувачкиот примерок.	
Потпис _____	

Слика 4.1 Приказ на формуларот за согласност

4.2. Методологија на работа

За сите пациенти вклучени во истражувањето беше пополнет прикажаниот анкетен формулар во кој беа нотирали анамнестички податоци од интерес за истражувањето (пол, возраст, индекс на телесна маса, тип на дијабетес, начин на регулирање и должина на траење на дијабетесот) како и карактеристики кои се однесуваат на самата интервенција (индикација за орално-хируршка интервенција, локализација на забот во горна или долна вилица, регија каде ќе биде изведена интервенцијата, димензии на настанатиот орално-хируршки дефект).

По одлуката да бидат вклучени во истражувачкиот примерок пациентите беа спроведувани до Клиниката за ендокринологија, дијабетес и метаболни нарушувања каде лекарот специјалист ги упатуваше на Универзитетската клиника за клиничка биохемија за анализа на коскените маркери во серум, количината на јонски и вкупен калциум, како и вредностите на гликозилираниот хемоглобин.

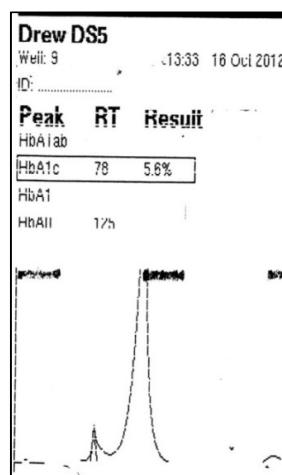
За потребите на истражувањето дел од пациентите беа регрутирани и во амбулантите на Клиниката за ендокринологија, дијабетес и метаболни нарушувања каде по завршениот преглед и веќе изготвените биохемиски анализи ги превземавме на Клиниката за орална хирургија. Дел од нив имаа потреба од орално-хируршка интервенција и беа вклучени во истражувачкиот примерок, а дел беа вратени кај своите матични стоматолози.

За потребите на биохемиските анализи од секој пациент беше земена крв од кубиталната вена со стерилен вакуум систем (vacutainer) во количина од 3ml и 5ml (слика 4.2а и б)



Слика 4.2 Постапка на земање крв за анализа од кубитална вена со стерилен вакуум систем

Концентрациите на HbA1C беа одредувани по хемолиза на крвниот примерок, по што се користеше апаратот COBAS INTEGRA 700 со употреба на моноклонални антитела. Методата е имунотурбодиметриска, а резултатите се изразуваат во %.



Слика 4.3а,б Приказ на апаратот Cobas integra и резултати од HbA1C изработени на Универзитетската клиника за клиничка биохемија

За одредување на вкупен калциум беше користена методата на Schwarzenbach со о-крезолфталин комплекс(о-CPC) во која јоните на калциум формираат виолетово обоен комплекс. Интензитетот на бојата на комплексот е директно пропорционален со концентрацијата на калциум. Резултатите се изразуваат во ммол/л.

За одредување на јонизиран калциум е потребен $pH=7,4$. Разликата на електрохемискиот потенцијал помеѓу јон селективната електрода за калциум и референтната електрода е пропорционална на концентрацијата на калциум јоните во серумот. Резултатите се изразуваат во ммол/л.

ЕЛЕКТРОЛИТЕН СТАТУС		
Анализа	Резултат	Референтни вр.
Натриум (mmol/L)	138	137 - 145
Калиум (mmol/L)	4,6	3,8 - 5,5
Калциум (mmol/L)	2,3	2,1 - 2,6
Јонизиран калциум (mmol/L)		1,3 - 1,6
Магнезиум (mmol/L)		0,6 - 1,1
Хлориди (mmol/L)		99 - 108
Неорган. фосфати (mmol/L)	1,0	0,8 - 1,4
Железо (μmol/L)		м. 11 - 28 ж. 7 - 26

а.

Електролитен статус		
Анализа	Резултат	Реф. вредност
Na+	141	130-150 m.mol/l
K+	4,4	3,3-5,6 m.mol/l
Ca++	1,35	1,10-1,40 m.mol/l

б.

Слика 4.4а,б Приказ на резултати од серумски вкупен и јонизиран калциум изработени на Универзитетската клиника за клиничка биохемија

За одредување на остеокалцин беше користена електрохемилуминисцентна техника со употреба на апаратот Elecsys 2010 производство на Roche, Германија. Вредностите се изразуваат во ng/ml.

CTX маркерот беше изработен под неговото заштитно име β crossLaps. За негово одредување се користеше електрохемилуминисцентна техника на апаратот Elecsys 2010 исто како и за претходниот маркер.



Слика 4.5 Приказ на апаратот Elecsys 2010

КОСКЕНИ МАРКЕРИ		
Анализа	Резултат	Референтни вр.
Osteocalcin (ng/ml)	27,8	м. до 26,3 ng/ml ж. до 31,2 ng/ml
β-CrossLaps (ng/ml)	0,379	до 0,556 ng/ml
Vitamin D ₃ (25 - OH) (ng/ml)		10-44(ng/ml)

СРЦЕВИ МАРКЕРИ		
Анализа	Резултат	Референтни вр.
Myoglobin (ng/mL)		до 75,0
Troponin T (ng/mL)		до 0,1
Troponin Tns (ng/mL)		до 0,1
Troponin I (ng/mL)		до 0,5
N-terminal proBNP (pg/mL)		до 89,0
hsP 70(ng/ml)		

а.

Transferrin (g/L)		2,0 - 3,6
Солубилен трансферински рецептор (mg/L)		м. 2,2 - 5,0 ж. 1,9 - 4,4

КОСКЕНИ МАРКЕРИ		
Анализа	Резултат	Референтни вр.
Osteocalcin	14,9	м. до 26,3 ж. до 31,2
β-CrossLaps	0,123	до 0,556
Vitamin D ₃ (25 - OH) над 18 години	22,3	10-44(ng/ml)

СРЦЕВИ МАРКЕРИ		
Анализа	Резултат	Референтни вр.
Myoglobin (ng/mL)		до 75,0
Troponin T (ng/mL)		до 0,1
Troponin I (ng/mL)		до 0,5

б.

Слика 4.6а,б Приказ на резултати од серумски коскени маркери изработени на Универзитетската клиника за клиничка биохемија

Резултатите од биохемиските анализи беа нотирани во посебно обележен дел во анамнестичкиот прашалник (серумски остеокацин, серумски СТХ, слободен и вкупен калциум и вредноста на гликозилираниот хемоглобин кај пациентите со дијабетес)

4.2.1. Оперативен протокол

Според видот на оперативната интервенција пациентите беа поделени во 4 групи: хируршка екстракција на импактиран заб, хируршка екстракција на заостанат дентален корен, цистектомија и апикотомија.

Сите интервенции беа извршени во хируршкиот блок на Клиниката за орална хирургија со строго почитување на зададениот оперативен протокол.



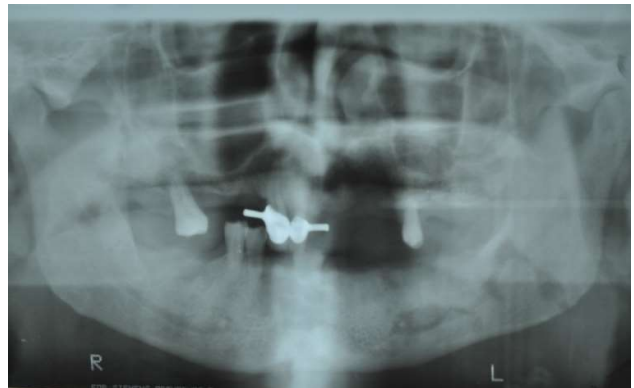
Слика 4.7 Приказ на пациент во тек на орално-хируршка интервенција

По завршувањето на интервенцијата пациентите беа советувани да ги следат препораките на операторот добиени во вид на писмено упатство за нега во домашни услови.

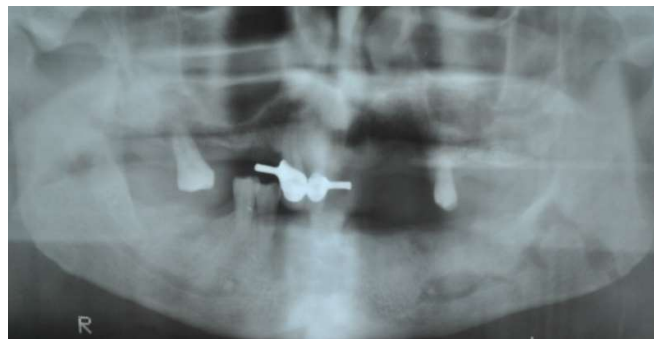
На контролата по 24 часа беше направена рендгенолошка верификација на настанатиот орално-хируршки дефект во вид на панорамска рендгенграфија. Рендгенграфиите беа повторени по 6 и 12 месеци од интервенцијата за што пациентите беа телефонски контактирани и повикани на контрола. Постапката на ортопантомографското снимање за секој пациент беше изведена со апаратот ORTHOPHOS 3 на производителот SIMENS, Germany. Апаратот работи со варијабилен напон од 60-80 KV, јачина од 10mA, со дозен еквивалент од $1,8\mu\text{Sv/h}$ на местото на графијата и со време на експозиција од 11,2 секунди во секое последователно снимање.



Слика 4.8 Иmediјатна рендгенграфија во регија 43 и 48



Слика 4.9 Котрола по 6 месеци во регија 43 и 48



Слика 4.10 Котрола по 12 месеци во регија 43 и 48

4.2.2. Компјутерска анализа на рендгенграфии

Последователните ортопантомографии беа дигитализирани преку фото скенер за професионална употреба Epson perfection V 600 photo Scanner со максимална резолуција од 12800x12800dpi и оптичка резолуција од 6400dpi (Слика 4.11) и вградена транспарентна единица.

Слика 4.11
Слика од користениот скенер
Epson perfection V 600 photo
Scanner со флексибилен адаптер
за различни димензии на слики
(максимални димензии 17X22")
(43X55cm)

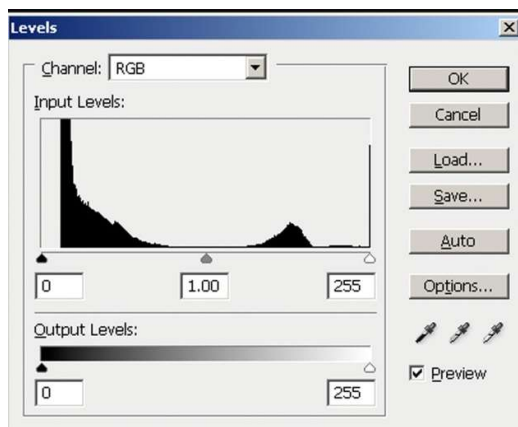
*Користено во Expertiza studio
Скопје*



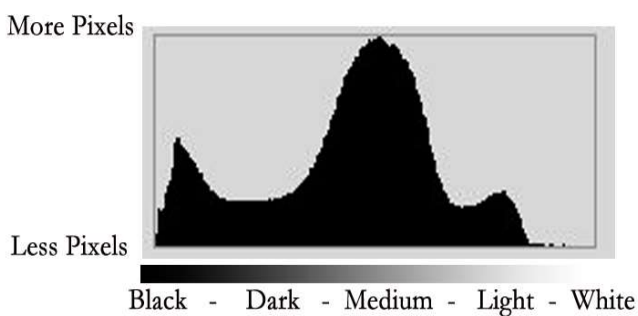
Добиените рендгенграфии во дигитална форма беа сочувани во JPG формат и сместени во посебна папка за секој испитаник.

Анализата на сите последователни рендгенграфии беше изработена преку апликацијата Adobe photoshop 7.0 за Windows 7 со употреба на Histogram на сива тонска скала со кој интензитетот на просветлување на мерената област се конвертира и изразува во пиксели (слика 4.12а,б).

Анализираната површина преку хистограм на сива тонска скала се конвертира во процентна вредност од 0-100% (каде 0% е апсолутно бела, а 100% апсолутно црна боја). Конвертирањето на областа од интерес во сива тонска скала овозможува точна проценка на зголемена или намалена коскена густина што е еквивалентно на степенот на минерализација на коскениот дефект.

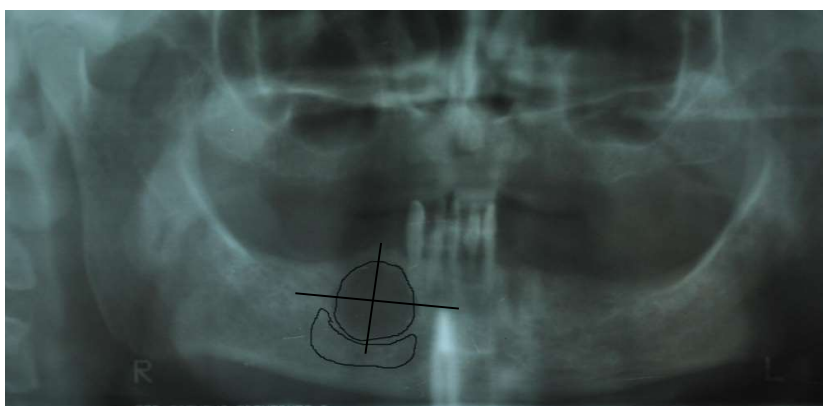


а.



б.

Слика 4.12а,б Работно поле на програмот



Слика 4.13 Обележени полиња за мерење во референтни точки

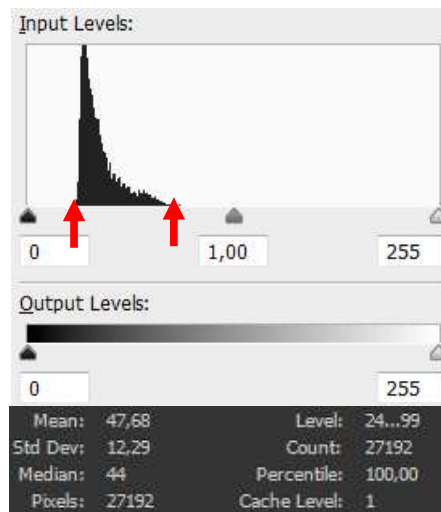
Мерењето на орално-хируршките дефекти се изведуваше во референтни точки позиционирани на соодветни места во коскениот дефект: во пресекот на хоризонталната и вертикална средина на самиот дефект и на сите четири крајни ивици на дефектот (кранијално, каудално, мезијално, дистално)(слика 4.13).

На имедијатната панорамска рендгенграфија го меревме и најголемиот дијаметар на дефектот во било која насока. Во студијата ги вклучивме дефектите со максимален дијаметар до 30мм согласно добиените податоци од литературата (Hren,Milijavec,2008; Yim, Lee,2009; Zhao,2010; Lalabonova, 2013). Испитаниците кај кои дијаметарот изнесуваше повеќе од 30мм беа исклучени од истражувањето.

Анализата беше изведена во истите точки за сите пациенти и на сите рендгенграфии кои беа направени во различни периоди по извршената орално-хируршка интервенција. Позиционирањето на снимките за анализа го правевме со помош на мандибуларниот агол или со помош на суперпонирање на соседните заби на дефектот. Мерењето беше повторувано по три пати и потоа одредувана средна вредност за секоја точка поединечно. Резултатот се прикажува како средна вредност на коскена густина од мерењата во сите позиционирани точки. Истото беше повторено и на одредената неправилна површина на околната здрава коска која се граничи со дефектот (слика 4.13).

Вака обележаната рендгенграфија се поставува во работното поле на програмот и со активирање на алатката хистограм сликата се конвертира во пиксели и започнува анализата на секоја точка поединечно.

Во секоја точка беа одредувани минимални и максимални вредности на пиксели во дефектот од кои беше изведена средна вредност на коскена густина (слика 4.14).



Слика 4.14 Стрелките ги прикажуваат минималните и максималните вредности на пиксели во мерената област

Вредностите за коскената густина во дефектот се изразуваат во проценти и означуваат индекс на релативно коскено зараснување во однос на околната коска. Процентот беше пресметуван по формулата презентирана во анализите на Hren, Milijavec(2008):

$$\text{Релативно зараснување} = \frac{\text{НК(густина на новоформирана коска)} \times 100}{\text{ОК (густина на околната коска)}}$$

НК – средна вредност на пиксели во дефектот

ОК – средна вредност на пиксели на околната коска

Максимален индекс на релативно коскено зараснување може да биде со вредност 1 (100%) кога вредностите на коскена густина на дефектот и на околната коска изразени во пиксели се еднакви.

Секое мерење беше изведено како процент на зараснување во однос на околната коска на истата рендгенграфија заради можната појава на грешки од нееднаква експозиција на зракот или разлики во процесот на развивање на филмот.

Сите добиени резултати од истражувањето беа забележени во прашалникот за секој пациент поединечно и соодветно подготвени за статистичка обработка.

4.3. Статистичка обработка на податоците

Статистичката анализа е изработена во статистички програми STATISTICA 7.1 и SPSS 17.0. Собраните податоци од истражувањето се обработени со помош на следните статистички методи:

- Базите на податоци се формирани со примена на специфични компјутерски програми за таа намена. Нивната обработка беше извршена со помош на стандардни дескриптивни и аналитички методи.
- Атрибутивните статистички серии беа анализирани со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки и со утврдување на статистичката значајност меѓу откриените разлики (Тест на разлики).
- Нумеричките серии се анализирани со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците (просек и стандардна девијација). Кај нумеричките серии кај кои не постои отстапување од нормалната дистрибуција, сигнификантноста на разликата се тестира со Тест на

разлики, а таму каде постои отстапување од нормалната дистрибуција, сигнификантноста на разликата се тестира со Mann-Whitney U тест

- Статистичката сигнификантност на разликите беше анализирана со Analysis of Variance –ANOVA. Постои голем избор на така наречени post hoc тестови кои се изведуваат по ANOVA-тестот кога тој дава статистички значајни резултати. Овие тестови се нарекуваат и тестови на многукратна споредба. Целта на овие тестови е да откријат кои разлики (пomeѓу повеќето варијабли) имаат релевантно значење за вкупниот статистички значаен резултат. Во студијата е користен Post hoc Tukey HSD тестот.
- Користена е мултиплата регресиона анализа за утврдување на поврзаност помеѓу зависната-критериумска варијабла и системот на предикторски варијабли од интерес.
- Корелативните односи се реализираа со помош на Pearson-овиот коефициент на корелација(r).
- Со Shapiro-Wilk's тест беше испитувана нормалната распределба на варијаблите
- За CI (confidence interval $\pm$ 95% CI) е дефинирана статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p).
- Резултатите се прикажани табеларно и графички.

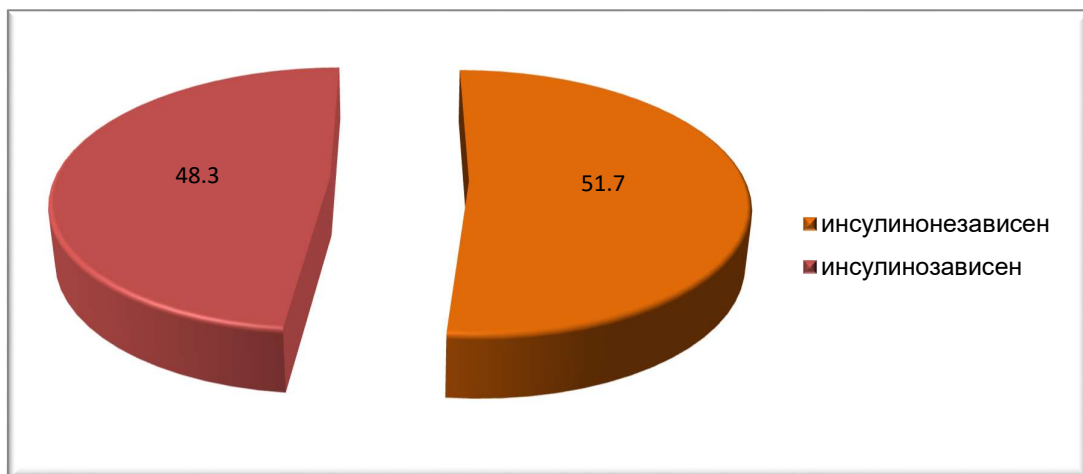
5. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата учествуваа 100 пациенти, поделени во две групи. Испитуваната група се состои од 60 пациенти со дијагностициран дијабетес и контролна група која ја сочинуваат 40 пациенти без дијабетес. Кај пациентите со дијабетес со 51.7% е застапен дијабетес тип 2(на орални антидијабетици), а дијабетес тип 1или 2(на инсулинска терапија) е застапен кај 48.3%. Процентуалната разлика е статистички несигнификантна, што укажува на хомогена група во однос на типот на дијабетес (табела 5.1 и графикон 5.1)

Табела 5.1 Дистрибуција на пациентите со дијабетес според типот

ДМ	број	%
Инсулинонезависен	31	51.7
Инсулинозависен	29	48.3
вкупно	60	100.0

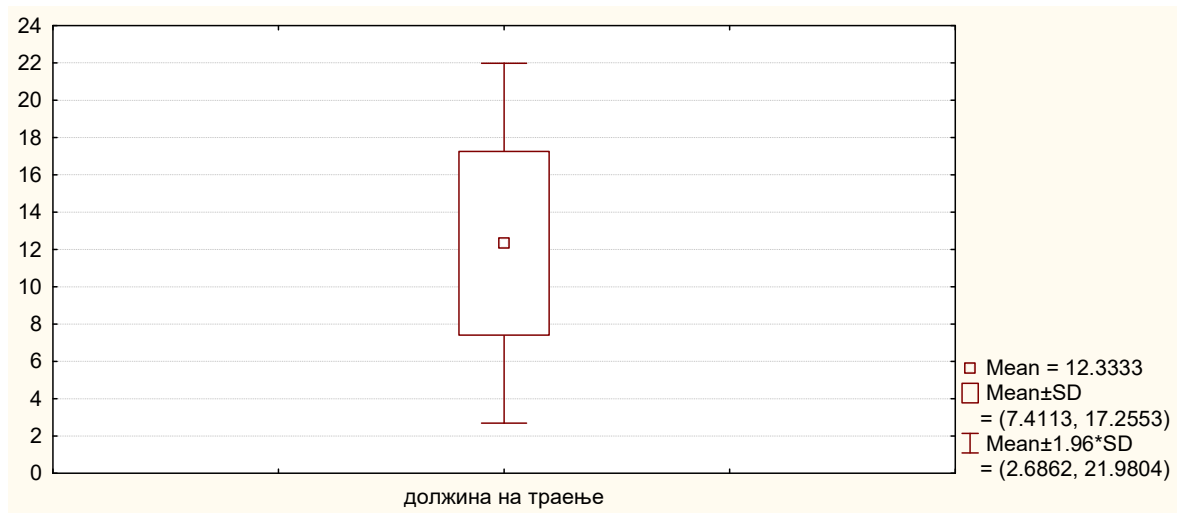
Графикон 5.1 Графички приказ на дистрибуција на пациентите со дијабетес според типот



Табела 5.2 Приказ на просечното траење на дијабетесот кај пациентите од испитуваната група

број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
60	12.3	4.0	24.0	4.921990

Графикон 5.2 Графички приказ на просечното траење на дијабетесот кај пациентите од испитуваната група

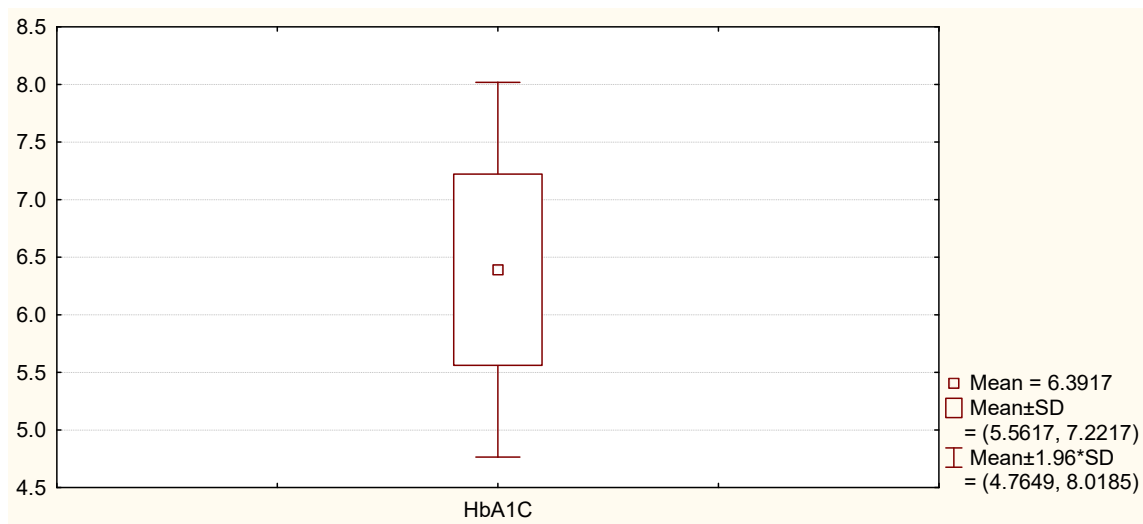


Просечното траење на дијабетесот кај пациентите од испитуваната група изнесува 12.3 ± 4.9 г., минимум 4г., а максимум 24г.(табела5.2 и графикон5.2).

Табела 5.3 Приказ на просечната вредност на гликозилираниот хемоглобин-НbA1C кај пациентите од испитуваната група

број	просек	Минимум	максимум	Стд.Дев
60	6.4	5.1	8.9	0.830007

Графикон 5.3 Графички приказ на просечната вредност на гликозилираниот хемоглобин-HbA1C кај пациентите од испитуваната група



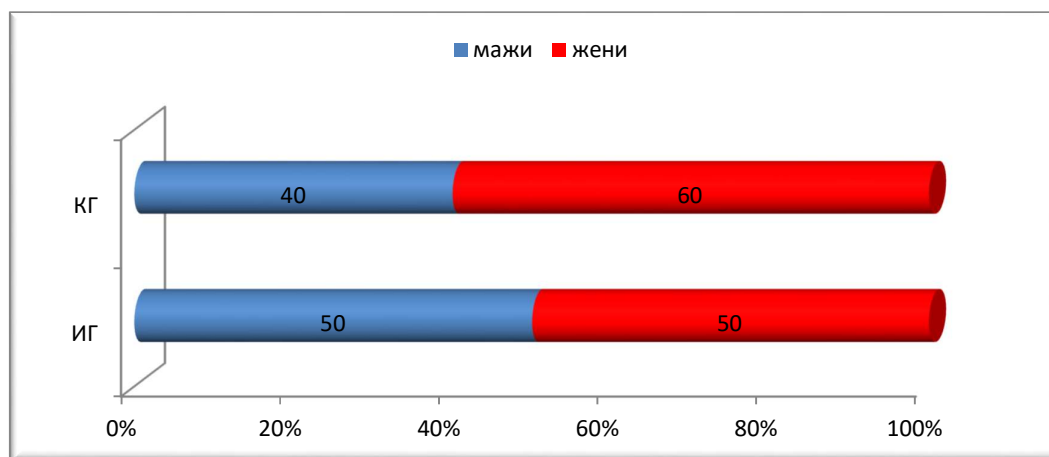
Просечната вредност на HbA1C кај пациентите од испитуваната група изнесува 6.4 ± 0.8 , минимум 5.1% , а максимум 8.9%(табела 5.3 и графикон 5.3).

Во испитуваната група идентично се застапени двата пола, а во контролната група со 40.0% е застапен машкиот, а со 60.0% женскиот пол. Разликата која се регистрира меѓу групи (40.0% и 50.0%, 60.0% и 50.0%) е статистички не сигнификантна за $p > 0.05$, се работи за хомогена група во однос на полот (табела 5.4 и графикон 5.4).

Табела 5.4 Дистрибуција на испитаниците според полот

ИГ/пол	број	%
машки	30	50.0
женски	30	50.0
КГ/пол		
машки	16	40.0
женски	24	60.0

Графикон 5.4 Графички приказ на дистрибуцијата според полот



Просечната возраст на испитаниците во испитуваната група изнесува 61.0 ± 10.0 г, а во контролната група изнесува 46.1 ± 18.3 г., а просечната возраст на студиската група изнесува 55.0 ± 7.0 г. (табела 5.5 и графикон 5.5), разликата која се регистрира помеѓу возраста помеѓу двете групи е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 5.5а).

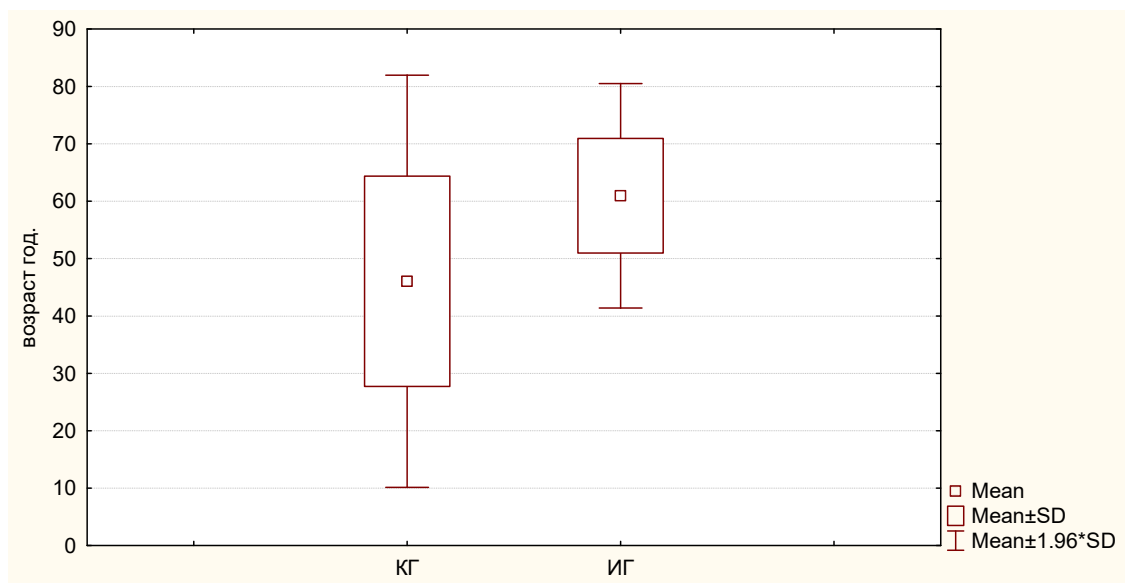
Табела 5.5 Приказ на просечната возраст на испитаниците од двете испитувани групи

група	просек	број	Стд.Дев	минимум	максимум
КГ**	46.1	40	18.3	21.0	80.0
ИГ*	61.0	60	10.0	32.0	78.0
вкупно	55.0	100	7.0	21.0	80.0

*ИГ- испитувана група

**КГ- контролна група

Графикон 5.5 Графички приказ на просечната возраст на испитаниците од двете испитувани групи



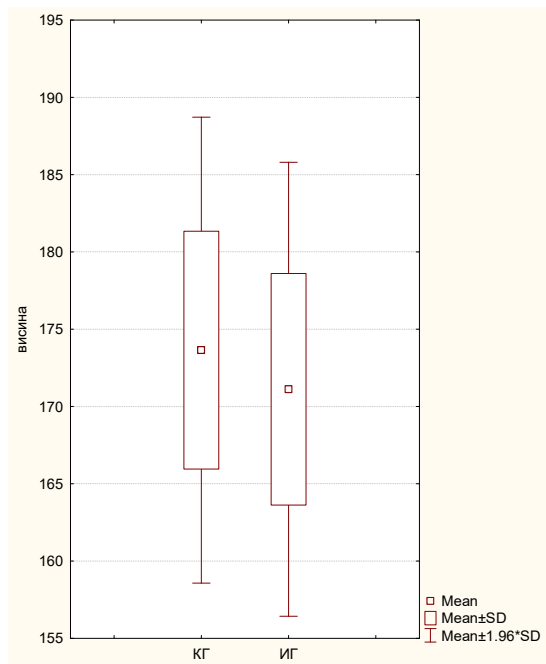
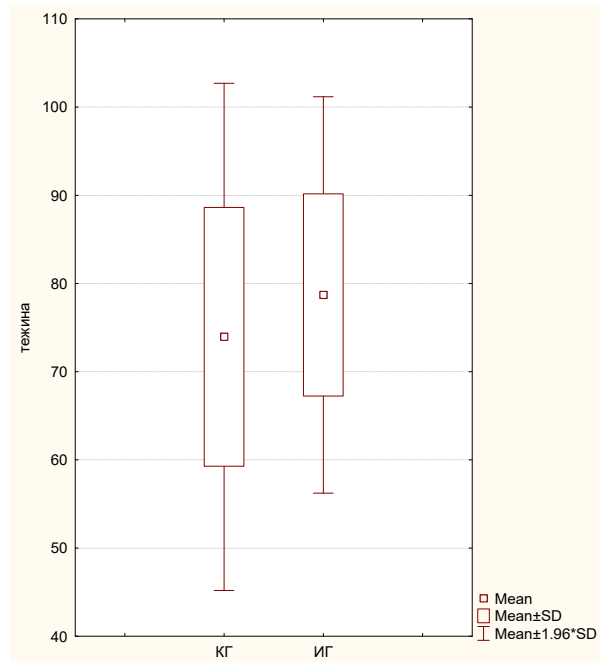
Табела 5.5а. Приказ на Mann-Whitney U тест

	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level
возраст	3604.500	1445.500	625.5000	4.042168	0.000053

Табела 5.6 Приказ на просечната тежина и висина кај испитуваните групи

група		просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
КГ	висина	173.6	40	7.7	159.0	187.0
ИГ		171.1	60	7.5	155.0	188.0
КГ	тежина	73.9	40	14.7	50.0	100.0
ИГ		78.7	60	11.5	54.0	105.0

Графикон 5.6 Графички приказ на просечната висина и тежина кај испитуваните групи



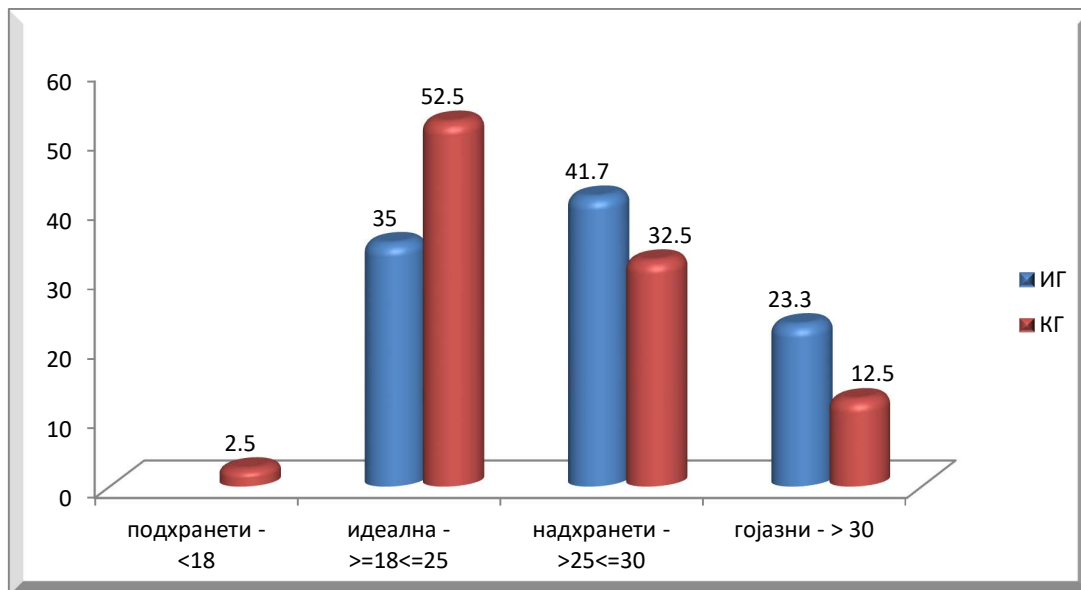
Просечната висина во контролната група изнесува 173.6 ± 7.7 см, а во испитуваната група изнесува 171.1 ± 7.5 см, разликата е статистички не сигинификнтна за $p > 0.05$ (табела и графикон 5.6)

Просечната тежина во контролната група изнесува $73.9 \pm 14.7 \text{ kg}$, а во испитуваната група изнесува $78.7 \pm 11.5 \text{ kg}$, разликата е статистички не сигинификнтна за $p > 0.05$ (табела и графикон 5.6)

Табела 5.7 Дистрибуција на пациентите според индексот на телесна маса-BMI

BMI	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
потхранети - <18	0		1	2.5
идеална - $\geq 18 \leq 25$	21	35.0	21	52.5
натхранети - $>25 \leq 30$	25	41.7	13	32.5
дебели - > 30	14	23.3	5	12.5
вкупно	60	100.0	40	100.0

Графикон 5.7 Графички приказ на пациентите според индексот на телесна маса



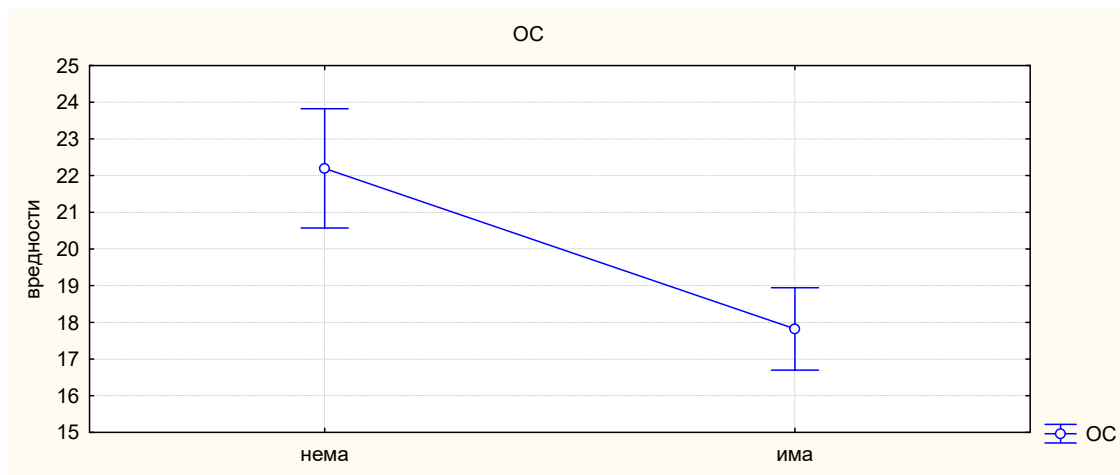
Во испитуваната група со најголем процент се регистрираат пациенти кои припаѓаат на групата натхранети - 41.7%, потоа следат пациенти со сакана телесна тежина - 35.0% и дебели - 23.3%. Во контролната група повеќе од половина се пациенти кои припаѓаат на групата сакана(идеална) тежина - 52.5%, потоа следат пациенти кои припаѓаат на групата натхранети - 32.5% и дебели - 12.5%, а со најмал процент од 2.5 се потхранетите пациенти (табела и

графикон 5.7). Процентуалната разлика која се регистрира во односна застапеноста на одредените групи на BMI е статистички несигнификантна за $p > 0.05$.

Табела 5.8 Приказ на просечните вредности на серумскиот маркер за коскена формација- остеокалцин кај испитуваните групи

група	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
КГ	22.2	40	5.1	11.34	28.7
ИГ	17.8	60	4.4	6.42	25.3

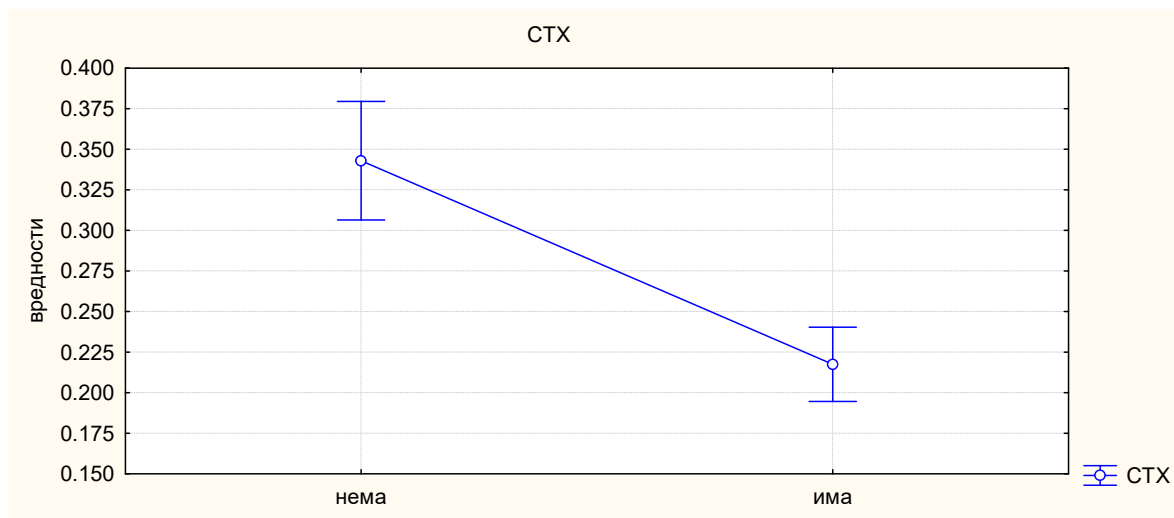
Графикон 5.8 Графички приказ на просечните вредности на остеокалцин кај испитуваните групи



Табела 5.9 Приказ на просечните вредности на серумскиот маркер за коскена ресорпција СТХ кај испитуваните групи

група	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
КГ	0.3	40	0.1	0.115	0.657
ИГ	0.2	60	0.09	0.113	0.645

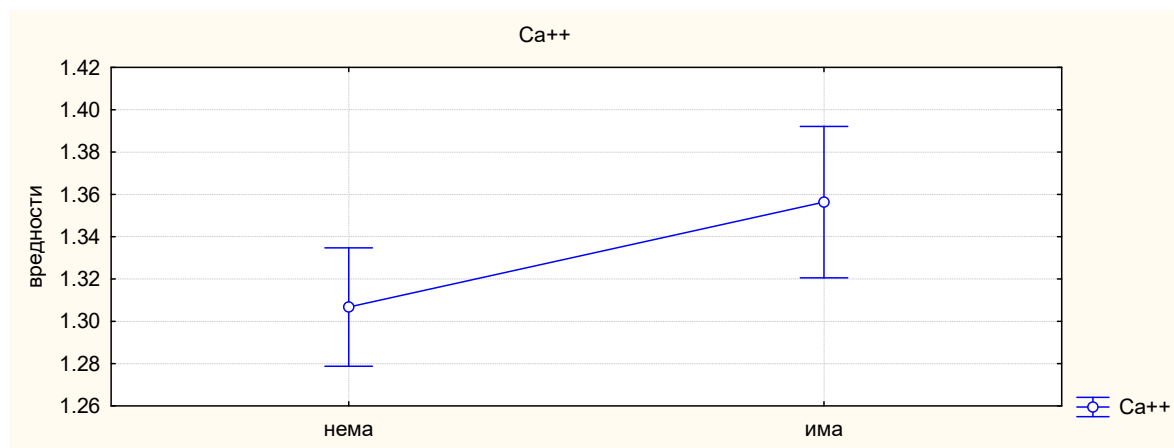
Графикон 5.9 Графички приказ на просечните вредности на серумскиот маркер за коскена ресорпција СТХ кај испитуваните групи



Табела 5.10 Приказ на просечните вредности на јонски Са кај испитуваните групи

група	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
КГ	1.3	40	0.1	1.14	1.5
ИГ	1.4	60	0.1	1.10	1.9

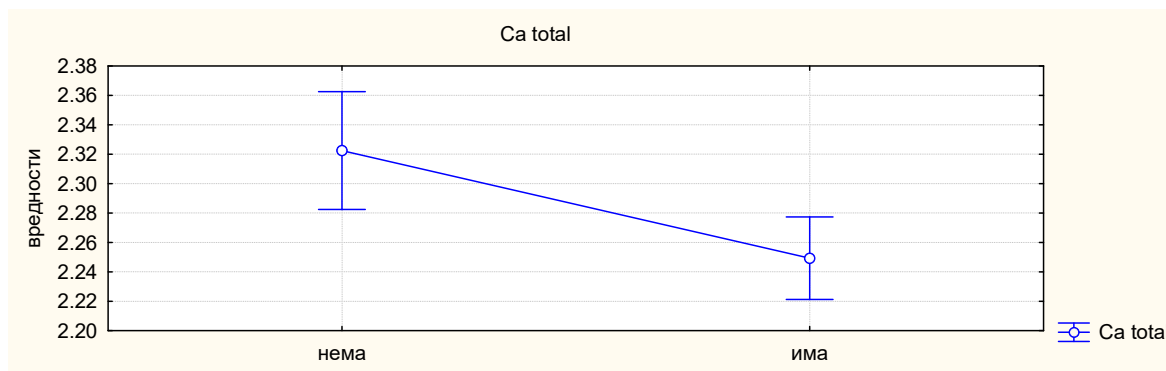
Графикон 5.10 Графички приказ на просечните вредности на јонски Са кај испитуваните групи



Табела 5.11 Приказ на просечните вредности на вкупен Са кај испитуваните групи

група	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
КГ	2.3	40	0.1	2.1	2.5
ИГ	2.2	60	0.1	2.1	2.5

Графикон 5.11 Графички приказ на просечните вредности на вкупен Са кај испитуваните групи



Просечната вредност на остеокалцин (ОС) во контролната група изнесува 22.8 ± 5.1 мг/мл, минимум 11.34 мг/мл, а максимум 28.7 мг/мл. Просечната вредност на остеокалцин во испитуваната група е пониска и изнесува 17.8 ± 4.4 мг/мл, минимум 6.42 мг/мл, а максимум 25.3 мг/мол (табела и графикон 5.8). Разликата која се регистрира помеѓу вредностите на остеокалцин е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 5.12).

Просечната вредност на ресорпција (СТХ) во контролната група изнесува 0.3 ± 0.1 мг/мл, минимум 0.115 мг/мл, а максимум 0.657 мг/мол. Просечната вредност на ресорпција во испитуваната група е пониска и изнесува 0.2 ± 0.09 мг/мл, минимум 0.113/мол, а максимум 0.645 мг/мл (табела и графикон 9). Разликата која се регистрира помеѓу вредностите на ресорпција е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 5.12).

Просечната вредност на јонски Са во контролната група изнесува 1.3 ± 0.1 mmol/l, минимум 1.14 mmol/l, а максимум 1.5 mmol/l. Просечната вредност на јонски Са во испитуваната група е повисока и изнесува 1.4 ± 0.1 mmol/l, минимум 1.1 mmol/l, а максимум 1.9 mmol/l (табела и графикон 5.10). Разликата која се регистрира помеѓу вредностите на јонски Са е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.12).

Просечната вредност на вкупен Са во контролната група изнесува 2.3 ± 0.1 mmol/l, минимум 2.1 mmol/l, а максимум 2.5 mmol/l. Просечната вредност на вкупен Са во испитуваната група е пониска и изнесува 2.2 ± 0.1 mmol/l, минимум 2.1 mmol/l, а максимум 2.5 mmol/l (табела и графикон 5.11). Разликата која се регистрира помеѓу вредностите на Са total е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 5.12).

Табела 5.12 Приказ на Mann-Whitney U тест

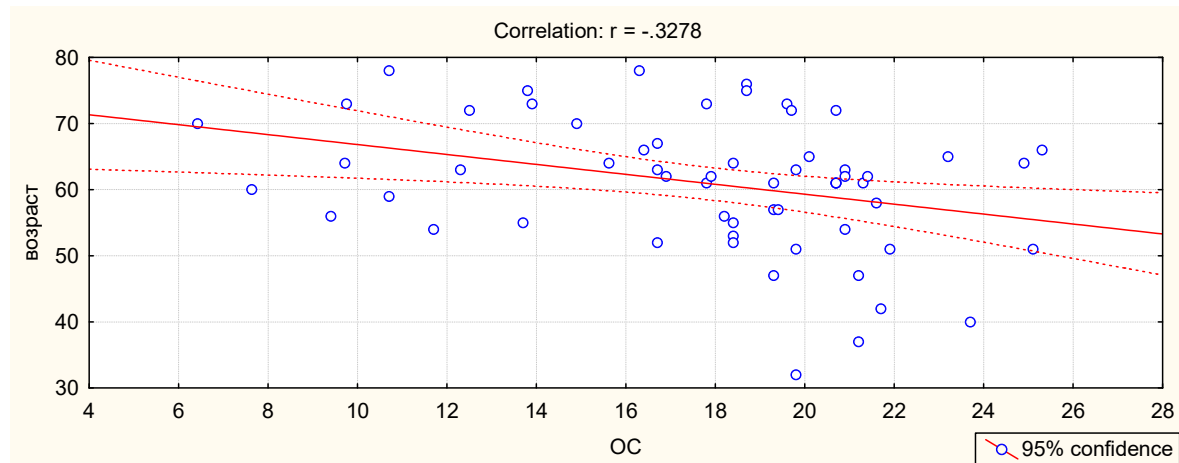
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level
OC	2473.500	2576.500	643.5000	-3.91552	0.000090
CTX	2234.000	2816.000	404.0000	-5.60064	0.000000
Ca++	3304.000	1746.000	926.0000	1.92786	0.053874
Ca total	2607.000	2443.000	777.0000	-2.97622	0.002918

Табела 5.13 Приказ на корелацијата –серумски маркер за коскена формација-Остеокалцин наспроти возраст, BMI, должина на траење на дијабетес, HbA1C, CTX, јонски Са и вкупен Са

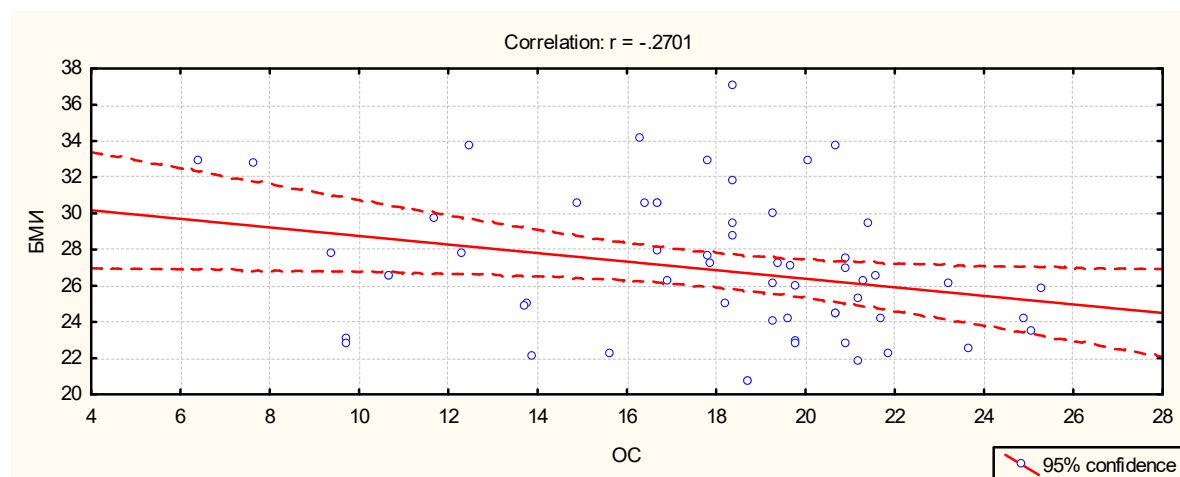
О С	возраст	БМИ	Должина на траење на ДМ	HbA1C	CTX	Ca++	Ca total
ИГ	r=- 0.3278	r=- 0.2701	r=-0.1924	r=- 0.3829	r=0.352 7	r=0.126 6	r=0.165 3
	p=0.011	p=0.037	p=0.141	p=0.003	p=0.006	p=0.335	p=0.207
КГ	r=- 0.3845	r=- 0.3499			r=0.589 3	r=0.077 6	r=0.061 5
	p=0.014	p=0.027			p=0.000	p=0.634	p=0.706

Графикон 5.13а. Графички приказ на сигнификантната корелацијата на Остеокалцин наспроти возраст, BMI, HbA1C и СТХ кај испитуваната група

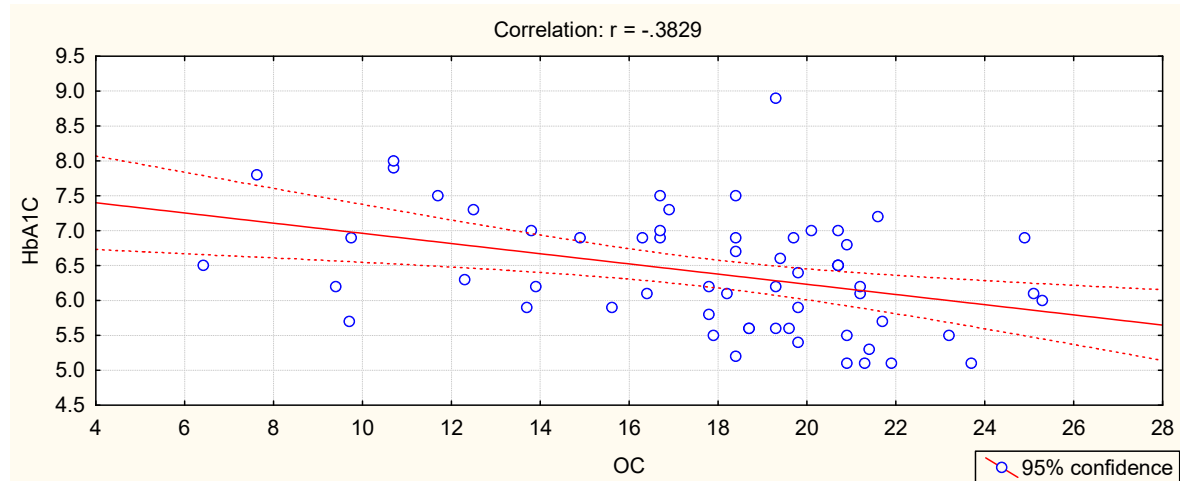
а



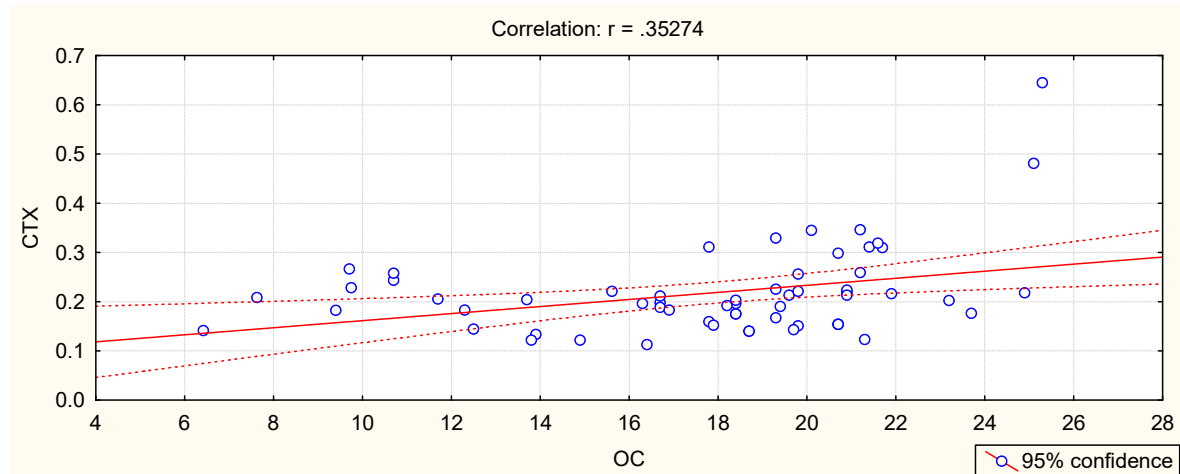
б.



В.

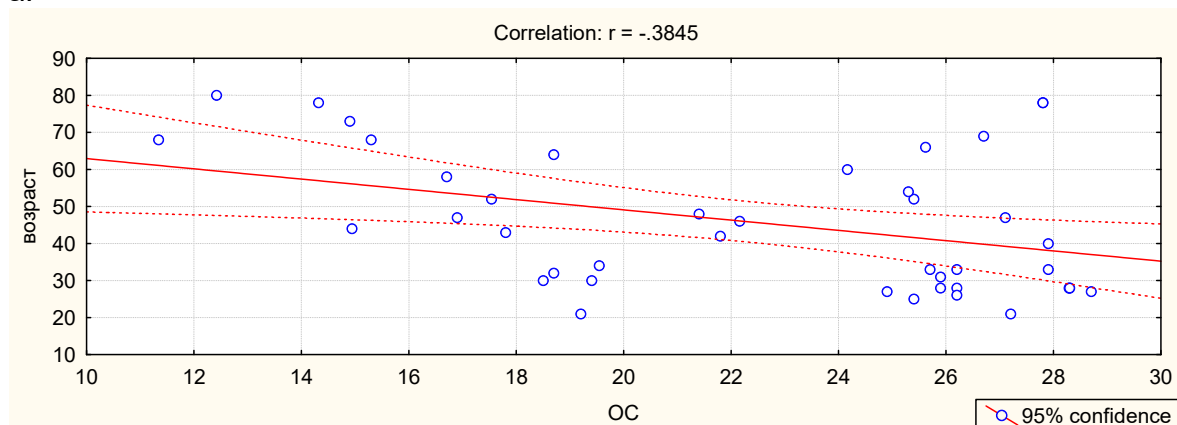


Г.

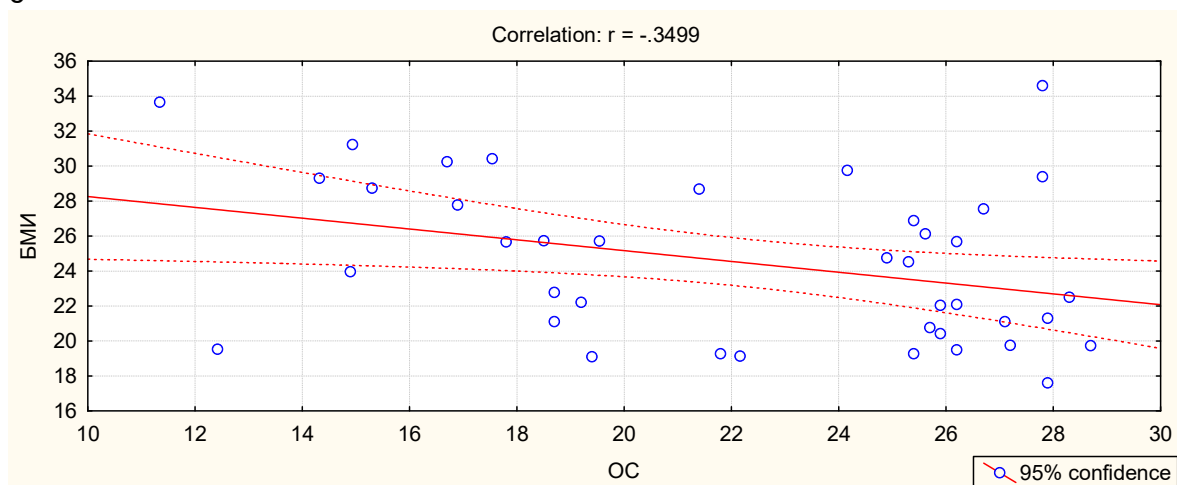


Графикон 5.13 а,б Графички приказ на сигнификантната корелацијата на
Остеокалцин наспроти возраст и BMI кај контролната група

a.



б



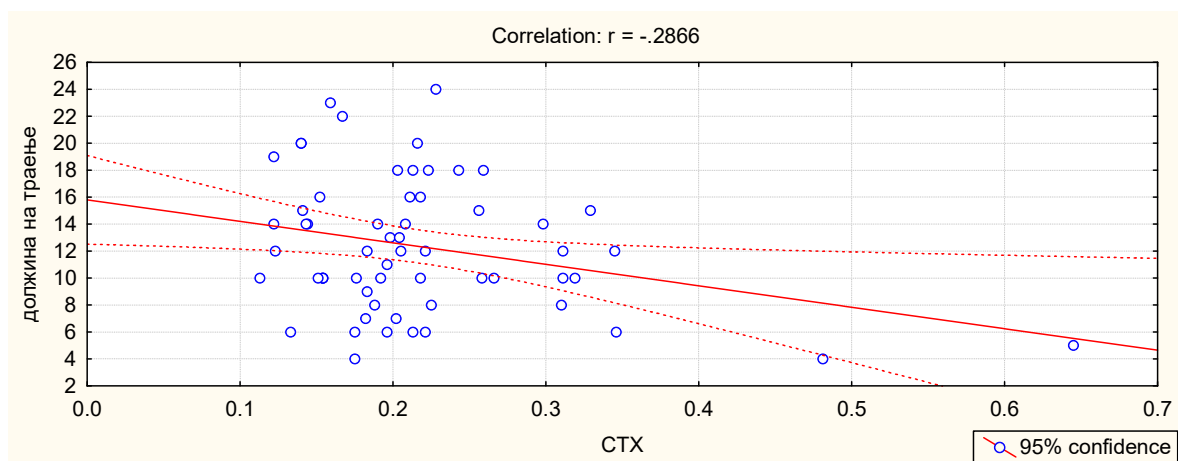
Во испитуваната група се регистрира статистички сигнификантна слаба негативна корелација помеѓу остеокалцин наспроти возраст, BMI, HbA1C и статистички сигнификантна слаба позитивна корелација помеѓу остеокалцин наспроти CTX (табела 5.13 и графикон 5.13a).

Во контролната група се регистрира статистички сигнификантна слаба негативна корелација помеѓу остеокалцин наспроти возраст и BMI (табела 5.13 и графикон 5.13б)

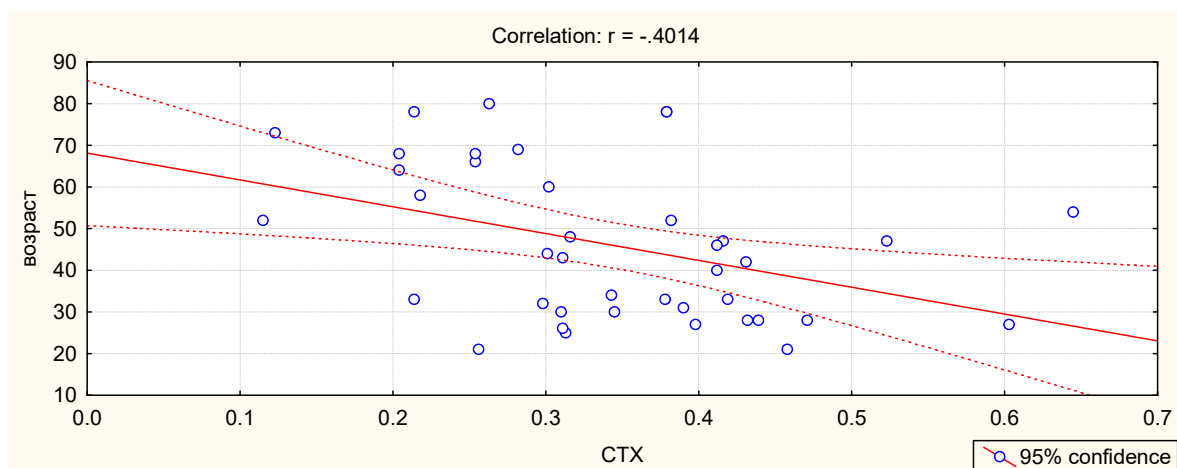
Табела 5.14 Приказ на корелацијата –серумски маркер за коскена ресорпција (CTX) наспроти возраст, BMI, должина на траење на дијабетес, HbA1C, јонски Са и вкупен Са

СТ Х	возраст	БМИ	Должина на траење на ДМ	HbA1C	Ca++	Ca total
ИГ	$r=-0.2311$	$r=-0.0178$	$r=-0.2866$	$r=0.0508$	$r=-0.1552$	$r=0.0609$
	$p=0.076$	$p=0.893$	$p=0.026$	$p=0.700$	$p=0.236$	$p=0.644$
КГ	$r=-0.4014$	$r=-0.3132$			$r=-0.0236$	$r=0.0609$
	$p=0.010$	$p=0.049$			$p=0.885$	$p=0.670$

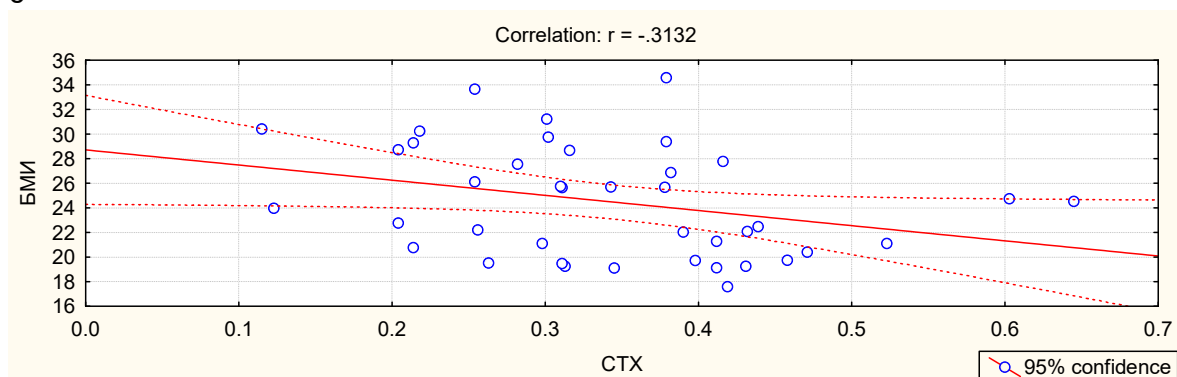
Графикон 5.14а Графички приказ на сигнификантната корелацијата на СТХ наспроти должина на траење дијабетес кај испитуваната група



Графикон 5.14б Графички приказ на сигнификантната корелацијата на СТХ наспроти возраст и БМИ кај контролната група



6



Во испитуваната група се регистрира статистички сигнификантна слаба негативна корелација помеѓу CTX наспроти времетраење на дијабетес (табела 5.14 и графикон 5.14а)

Во контролната група се регистрира статистички сигнификантна слаба негативна корелација помеѓу CTX наспроти возраст и BMI (табела 5.14 и графикон 5.14б)

Табела 5.15 Приказ на корелацијата –серумски јонски Ca наспроти возраст, BMI, должина на траење на дијабетес, HbA1C

Ca++	возраст	BMI	Должина на траење	HbA1C
------	---------	-----	-------------------	-------

			на ДМ	
ИГ	r=-0.2041	r=-0.0853	r=0.0046	r=0.0304
	p=0.118	p=0.517	p=0.972	p=0.818
КГ	r=-0.2150	r=-0.1368		
	p=0.183	p=0.400		

Во испитуваната група не се регистрира статистички сигнификантна корелација помеѓу серумскиот јонски Са наспроти возраста, BMI, времетраење на дијабетес и HbA1C (табела 5.15).

Во контролната група не се регистрира статистички сигнификантна корелација помеѓу серумскиот јонски Са наспроти возраст и BMI (табела 5.15)

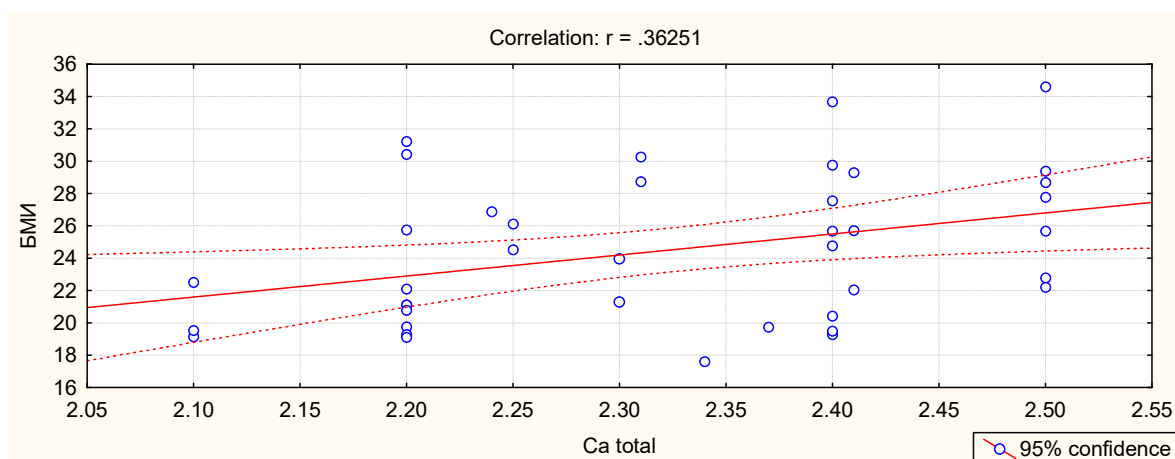
Табела 5.16 Приказ на корелацијата –серумски вкупен Са наспроти возраст, BMI, должина на траење на дијабетес и HbA1C

Ca total	возраст	BMI	Должина на траење на ДМ	HbA1C
ИГ	r=-0.0998	r=-0.2404	r=-0.0737	r=-0.0264
	p=0.448	p=0.064	p=0.576	p=0.841
КГ	r=0.1267	r=0.3625		
	p=0.436	p=0.022		

Во испитуваната група не се регистрира статистички сигнификантна корелација помеѓу вкупен Са наспроти возраста, BMI, времетраење на дијабетесот и HbA1C (табела 5.16).

Во контролната група се регистрира статистички сигнификантна слаба позитивна корелација помеѓу вкупен Са наспроти BMI (табела и графикон 5.16).

Графикон 5.16 Графички приказ на сигнификантната корелацијата на вкупен Са наспроти BMI кај контролната група



Табела 5.17 Приказ на просечните вредности на серумскиот маркер за коскена формација(ОС), серумскиот маркер за коскена ресорпција(СТХ) и јонски и вкупен Са кај различни видови на дијабетес (тип 1 и тип 2)

Вид на ДМ/ ОС	просек	број	Стд.Дев	минимум	максимум
Дијабетес тип 2	17.7	31	4.8	6.42	25.3
Дијабетес тип 1	17.9	29	3.9	7.63	23.7
СТХ					
Дијабетес тип 2	0.2	31	0.1	0.123	0.645
Дијабетес тип 1	0.2	29	0.07	0.113	0.329
Са ⁺⁺					
Дијабетес тип 2	1.4	31	0.1	1.14	1.9
Дијабетес тип 1	1.3	29	0.1	1.1	1.5
Са total					
Дијабетес тип 2	2.3	31	0.1	2.1	2.5
Дијабетес тип 1	2.2	29	0.1	2.1	2.4

Табела 5.18 Приказ на Mann-Whitney U тест

	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level

OC	937.500	892.5000	441.5000	-0.118341	0.905797
CTX	927.500	902.5000	431.5000	-0.266268	0.790033
Ca⁺⁺	1020.500	809.5000	374.5000	1.109448	0.267238
Ca total	1001.000	829.0000	394.0000	0.820992	0.411652

Просечната вредност на **OC** во групата со дијабетес тип 2 изнесува 17.7 ± 4.8 ng/ml, а кај дијабетес тип 1 изнесува 17.9 ± 3.9 ng/ml (табела 5.17). Разликата која се регистрира е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.18).

Просечната вредност на **CTX** во групата со дијабетес тип 2 изнесува 0.2 ± 0.1 ng/ml, а кај дијабетес тип 1 изнесува 0.2 ± 0.07 ng/ml (табела 5.17). Разликата која се регистрира помеѓу вредностите е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.18).

Просечната вредност на **јонски Ca** во групата со дијабетес тип 2 изнесува 1.4 ± 0.1 mmol/l, а кај дијабетес тип 1 изнесува 1.3 ± 0.1 mmol/l (табела 5.17). Разликата која се регистрира помеѓу вредностите е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.18).

Просечната вредност на **вкупен Ca** во групата дијабетес тип 2 изнесува 2.3 ± 0.1 mmol/l, а кај дијабетес тип 1 изнесува 2.2 ± 0.1 mmol/l (табела 5.17). Разликата која се регистрира помеѓу вредностите е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.18).

Табела 5.19. Приказ на просечните вредности на серумскиот маркер за коскена формација(OC), за коскена ресорпција(CTX) и јонски Ca според полот

група	пол/ OC	просек	број	Стд.Дев	минимум	Максимум

ИГ	мажи	17.1	30	4.8	6.42	24.9
	жени	18.6	30	3.8	9.71	25.3
КГ	мажи	21.3	16	4.6	14.9	27.9
	жени	22.8	24	5.4	11.34	28.7
СТХ						
ИГ	мажи	0.2	30	0.05	0.113	0.31
	жени	0.3	30	0.11	0.122	0.645
КГ	мажи	0.3	16	0.12	0.115	0.603
	жени	0.4	24	0.11	0.204	0.645
Ca++						
ИГ	мажи	1.4	30	0.14	1.14	1.9
	жени	1.3	30	0.14	1.1	1.6
КГ	мажи	1.3	16	0.09	1.14	1.5
	жени	1.3	24	0.08	1.15	1.5
Ca total						
ИГ	мажи	2.3	30	0.11	2.1	2.4
	жени	2.2	30	0.11	2.1	2.5
КГ	мажи	2.4	16	0.11	2.2	2.5
	жени	2.3	24	0.13	2.1	2.5

Табела 5.20 Приказ на Mann-Whitney U тест

		Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level
ИГ	ОС	990.0000	840.0000	375.0000	1.108832	0.267504
КГ	ОС	541.0000	279.0000	143.0000	1.352786	0.176125
ИГ	СТХ	706.5000	1123.500	241.5000	-3.08255	0.002053
КГ	СТХ	514.5000	305.5000	169.5000	0.621177	0.534483
ИГ	Ca++	991.5000	838.5000	373.5000	1.131009	0.258052
КГ	Ca++	349.5000	470.5000	170.5000	0.593569	0.552801
ИГ	Ca total	875.5000	954.5000	410.5000	-0.583985	0.559231
КГ	Ca total	447.0000	373.0000	147.0000	-1.24235	0.214107

Табела 5.21 Приказ на Mann-Whitney U тест

пол		Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level
машки	ОС	618.0000	463.0000	153.0000	-2.00651	0.044803

женски	ОС	636.5000	848.5000	171.5000	-3.28136	0.001033
машки	СТХ	542.5000	538.5000	77.50000	-3.74778	0.000178
женски	СТХ	613.0000	872.0000	148.0000	-3.69045	0.000224
машки	Ca++	770.0000	311.0000	175.0000	1.499113	0.133845
женски	Ca++	877.5000	607.5000	307.5000	0.913908	0.360766
машки	Ca total	757.0000	413.0000	275.0000	1.499113	0.163744
женски	Ca total	987.5000	708.5000	408.5000	0.924919	0.471888

Просечната вредност на **ОС** во испитуваната групата кај машкиот пол изнесува 17.1 ± 4.8 мг/мол, а кај женскиот пол изнесува 18.6 ± 3.8 мг/мол (табела 5.19). Разликата која се регистрира е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.20).

Просечната вредност на **ОС** во контролната групата кај машкиот пол изнесува 21.3 ± 4.6 мг/мол, а кај женскиот пол изнесува 22.8 ± 5.4 мг/мол (табела 5.19). Разликата која се регистрира е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.20).

Просечната вредност на **ОС** во контролната групата кај машкиот пол е повисока во однос на просечната вредност на машкиот пол во испитуваната група (табела 5.19), разликата која се регистрира е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 5.21).

Просечната вредност на **ОС** во контролната групата кај женскиот пол е повисока во однос на просечната вредност на женскиот пол во испитуваната група (табела 5.19), разликата која се регистрира е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 5.21).

Просечната вредност на **СТХ** во испитуваната групата кај машкиот пол изнесува 0.2 ± 0.05 мг/мол, а кај женскиот пол изнесува 0.3 ± 0.11 мг/мол (табела 5.19). Разликата која се регистрира помеѓу вредностите е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 5.20).

Просечната вредност на **СТХ** во контролната групата кај машкиот пол изнесува 0.3 ± 0.12 мг/мол, а кај женскиот пол изнесува 0.4 ± 0.11 мг/мол (табела 5.19). Разликата која се регистрира помеѓу вредностите е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.20).

Просечната вредност на **СТХ** во контролната групата кај машкиот пол е повисока во однос на просечната вредност на машкиот пол во испитуваната

група (табела 5. 19), разликата која се регистрира е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 5. 21).

Просечната вредност на **СТХ** во контролната групата кај женскиот пол е повисока во однос на просечната вредност на женскиот пол во испитуваната група (табела 5.19), разликата која се регистрира е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 5.21).

Просечната вредност на **Ca⁺⁺** во испитуваната групата кај машкиот пол изнесува 1.4 ± 0.14 mmol/l, а кај женскиот пол изнесува 1.3 ± 0.14 mmol/l (табела 5.19). Разликата која се регистрира помеѓу вредностите е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.20).

Просечната вредност на **Ca⁺⁺** во контролната групата кај машкиот пол изнесува 1.3 ± 0.09 mmol/l, а кај женскиот пол изнесува 1.3 ± 0.08 mmol/l (табела 5.19). Разликата која се регистрира помеѓу вредностите е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.20).

Просечната вредност на **Ca⁺⁺** помеѓу двете групи-испитувана и контролна во однос на половите е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.21).

Просечната вредност на **Ca total** во испитуваната групата кај машкиот пол изнесува 2.3 ± 0.1 mmol/l, а кај женскиот пол изнесува 2.2 ± 0.14 mmol/l (табела 5.19). Разликата која се регистрира помеѓу вредностите е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.20).

Просечната вредност на **Ca total** во контролната групата кај машкиот пол изнесува 2.4 ± 0.1 mmol/l, а кај женскиот пол изнесува 2.3 ± 0.1 mmol/l (табела 5.19). Разликата која се регистрира помеѓу вредностите е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.20).

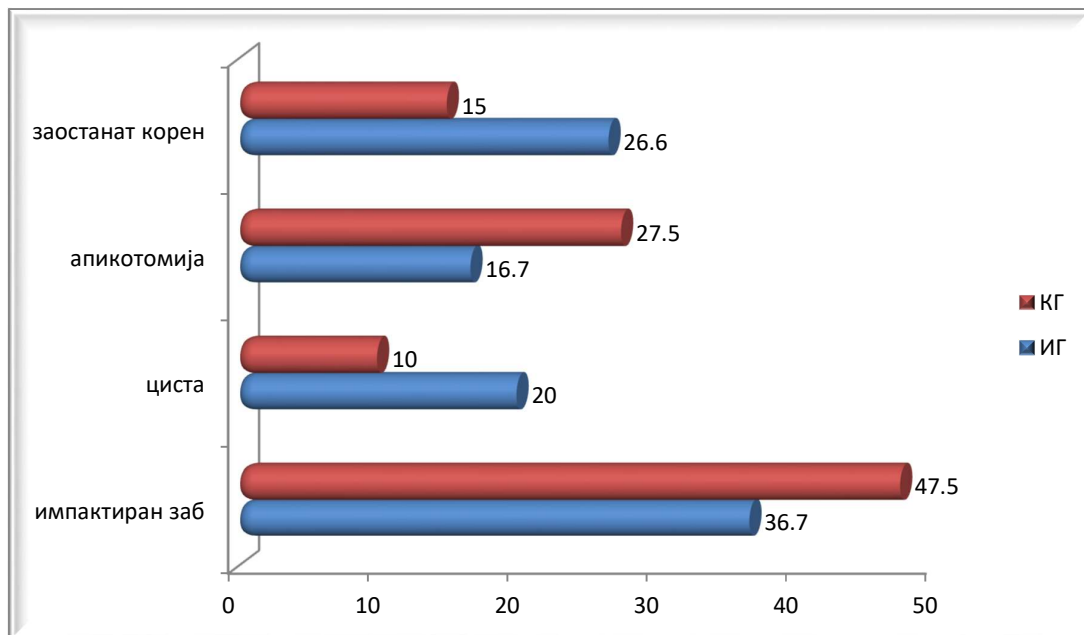
Просечната вредност на **Ca total** помеѓу двете групи-испитувана и контролна во однос на половите е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.21).

Табела 5.22. Дистрибуција на пациентите од двете групи според видот на интервенција

ИГ	број	%
импактиран заб	22	36.7
циста	12	20.0

апикотомија	10	16.7
заостанат корен	16	26.6
вкупно	60	100.0
КГ	број	%
импактиран заб	19	47.5
циста	4	10.0
апикотомија	11	27.5
заостанат корен	6	15.0
вкупно	40	100.0

Графикон 5.22 Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите од двете групи според видот на интервенција



Во испитуваната група во најголем процент е застапена интервенцијата екстракција на импактиран заб со 36.7%, потоа следи со 26.6% заостанат дентален корен, со 20.0% енуклеација на циста и со 16.7% апикотомија. Во

контролната група во најголем процент е застапена интервенцијата екстракција на импактиран заб со 47.5%, 27.5% апикотомија, 15.0% заостанат дентален корен и 10.0% енуклеација на циста (табела и графикон 5.22). Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу видот на интервенција кај двете групи е статистички несигнификантна за $p>0,05$.

Табела 5.23. Дистрибуција на пациентите според локализација на дефектот

Регија/ИГ	број	%
максила фронтална	15	25.0
максила моларна	15	25.0
мандибула фронтална	15	25.0
мандибула моларна	15	25.0
вкупно	60	100.0
Регија/КГ	број	%
максила фронтална	10	25.0
максила моларна	10	25.0
мандибула фронтална	10	25.0
мандибула моларна	10	25.0
вкупно	40	100.0

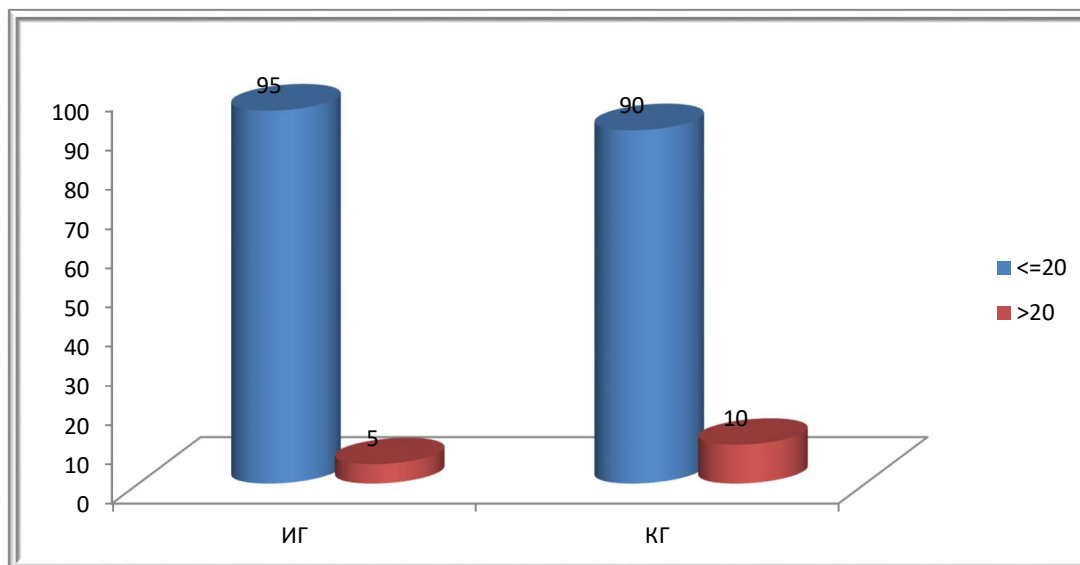
Според локализација на дефектот се регистрираат подеднаков број на пациенти во двете испитувани групи(табела 5.23).

Димензиите на дефектот се најразлични во испитуваната група, но во најголем процент се регистриратат оние чии дијаметар е помал од 20мм кај 95.0% од пациентите, а кај КГ се регистрираат кај 90.0% од пациентите. Поголемите дефекти со дијаметар над 20мм се регистрираат кај 5.0% во ИГ и кај 10.0% од КГ (табела 5.24).

Табела 5.24. Дистрибуција на пациентите според димензии на дефектот (најголем дијаметар)

дијаметар	ИГ број	%	КГ број	%
<=20	57	95.0	36	90.0
>20	3	5.0	4	10.0
вкупно	60	100.0	40	100.0

Графикон 5.24. Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите според димензии на дефектот-дијаметарот

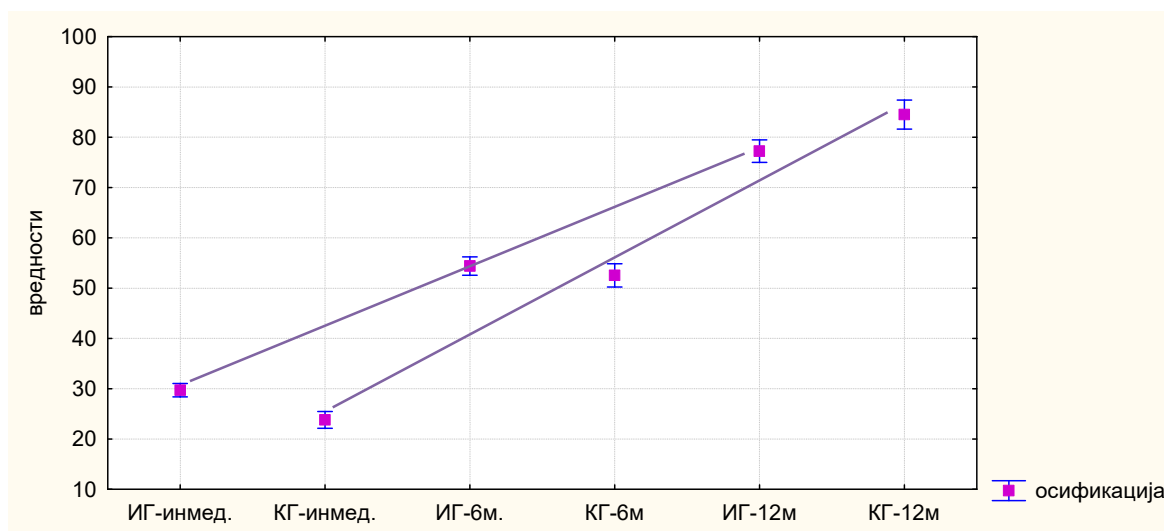


Табела 5.25. Просечни радиографски анализи изразено во % на зараснување во однос на околната здрава коска кај двете испитувани групи

	група	просек	број	Стд.Дев	минимум	максимум
--	-------	--------	------	---------	---------	----------

Ртг имедијатно	ИГ	29.7	60	5.1	18.4	44.9
	КГ	23.8	40	5.2	17.4	36.0
Ртг по 6 месеци	ИГ	54.4	60	7.1	38.0	68.5
	КГ	52.5	40	7.3	35.2	69.1
Ртг по 12 месеци	ИГ	77.2	60	8.7	62.0	96.0
	КГ	84.5	40	9.0	65.8	97.8

Графикон 5.25. Графички приказ на просечните радиографски анализи изразено во % на зараснување во однос на околната здрава коска кај двете испитувани групи



Просечното зараснување во однос на околната здрава коска во испитуваната група имедијатно изнесуваше $29.7 \pm 5.1\%$, по 6 месеци зараснувањето во однос на околната здрава коска се зголемува на $54.4 \pm 7.1\%$, а по 12 месеци достигнува до $77.2 \pm 8.7\%$. (табела и графикон 5.25). Според АНОВА тестот разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на осификација во однос на околната здрава коска е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 5.26). Постои голем избор на така наречени *post hoc* т.е тестови кои се изведуваат после

АНОВА кога таа дава статистички значајни резултати. Се нарекуваат и тестови на многукратна споредба. Целта им е да ја откријат разликата кои од повеќето примероци се „заслужни“ за вкупниот статистички значаен резултат. Post hoc Tukey HSD тест е сигнификантен помеѓу сите три мерења на осификацијата $p < 0.05$ (табела 5.27)

Табела 5.26 Приказ на Analysis of Variance тест-АНОВА

SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
67819.87	2	33909.93	8953.679	177	50.58575	670.3455	0.00

Табела 5.27 Приказ на Tukey HSD тест

	{1}	{2}	{3}
имедијатно {1}		0.000022	0.000022
по 6 месеци {2}	0.000022		0.000022
по 12 месеци {3}	0.000022	0.000022	

Просечното зараснување во однос на околната здрава коска во контролната група имедијатно изнесуваше $23.8 \pm 5.2\%$, по 6 месеци зараснувањето во однос на околната здрава коска се зголемува на $52.5 \pm 7.3\%$, а по 12 месеци достигнува до 84.5 ± 9.0 (табела и графикон 5.25).

Според АНОВА тестот разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на осификација во однос на околната здрава коска е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 5.28).

Post hoc Tukey HSD тест е сигнификантен помеѓу сите три мерења на осификацијата $p < 0.05$ (табела 5.29).

Табела 5.28 Приказ на Analysis of Variance тест-АНОВА

SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
73783.42	2	36891.71	6282.453	117	53.69618	687.0453	0.00

Табела 5.29 Приказ на Tukey HSD тест

	{1}	{2}	{3}
имедијатно {1}		0.000113	0.000113
по 6 месеци {2}	0.000113		0.000113
по 12 месеци {3}	0.000113	0.000113	

Табела 5.30 Приказ на Mann-Whitney U тест

	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level
имедијатно	3732.500	1317.500	497.500	4.942773	0.000001
По 6 месеци	3267.500	1782.500	962.500	1.67104	0.0947
По 12 месеци	2500.500	2549.500	670.500	-3.72555	0.000195

Просечното зараснување во однос на околната здрава коска во испитуваната група имедијатно изнесуваше $29.7 \pm 5.1\%$ и е повисоко од осификацијата во контролната група каде изнесуваше $23.8 \pm 5.2\%$, разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 5.30).

По 6 месеци зараснувањето во однос на околната здрава коска во испитуваната група изнесува $54.4 \pm 7.1\%$, и е повисоко од осификацијата во контролната група каде изнесуваше $52.5 \pm 7.3\%$, разликата е статистички неситнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.30).

По 12 месеци зараснувањето во однос на околната здрава коска во испитуваната група изнесува 77.2 ± 8.7 и е пониско од осификацијата во контролната група каде изнесуваше $84.5 \pm 9.0\%$, разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 5.30).

Со мултиплата регресиона анализа кај пациентите кои имаат дијабетес е утврдена поврзаност помеѓу вредностите на осификацијата т.е. % на зараснување во однос на околната здрава коска (зависна-критериумска варијабла) и системот на предикторски варијабли од интерес- пол, возраст, BMI, вид на дијабетес, должина на траење на дијабетесот, HbA1C, OC, CTX, Ca++, вкупен Ca, интервенција, локализација, дијаметар на дефектот (независни варијабли), при што, коефициентот на мултипла корелација (R) изнесува 0,749. Коефициентот на детерминација (R^2) изнесува 0,561 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на % на зараснување во однос на околната здрава коска со 56.1%, додека 43.9% отпаѓа на влијание на други фактори.

Значајноста на коефициентот на мултипла корелација тестиран врз основа на F – дистрибуција покажува дека влијанието на предикторскиот систем на варијабли врз % на зараснување во однос на околната здрава коска (зависна варијабла), кај оваа група на испитаници е статистички значајно за $p = 0,00063$. Со анализа на поединечните варијабли, се заклучи дека значајно влијание има должина на траење на дијабетесот, OC и локализацијата

За должина на траење на дијабетесот, коефициентот на парцијална регресиона анализа изнесува 0,323, а тестиран со t -тест покажува дека влијанието врз % на зараснување во однос на околната здрава коска е статистички значајно за $p = 0,013$.

За OC, коефициентот на парцијална регресиона анализа изнесува 0,324 а тестиран со t -тест покажува дека влијанието врз % на зараснување во однос на околната здрава коска е статистички значајно за $p = 0,012$.

За локализација, коефициентот на парцијална регресиона анализа изнесува 0,243 а тестиран со t -тест покажува дека влијанието врз % на зараснување во однос на околната здрава коска е статистички значајно за $p = 0,023$.

Влијанието на останатите фактори како полот, возраст, BMI, вид дијабетот, HbA1C, CTX, Ca++, Ca total, интервенцијата и дијаметар на дефектот врз % на

зараснување во однос на околната здрава коска не е статистички значајно за оваа група на испитаници(табела 5.31).

Табела 5.31. Мултиплата регресиона анализа за % на зараснување во однос на околната здрава коска кај пациентите со дијабетес

НЕЗАВИСНИ ВАРИЈАБЛИ	R = 0,749 F = 4.539 R² = 0,561 p= 0,000063		
	Beta	t - test	p - level
пол	0.127266	1.12802	0.265162
возраст	0.047782	0.41075	0.683161
BMI	-0.154686	-1.29397	0.202136
Вид на дијабетес	-0.223339	-1.76261	0.084609
Должина на траење	-0.323594	-2.57356	0.013354*
HbA1C	-0.170630	-1.37227	0.176633
ОС	0.324102	2.61056	0.012161*
СТХ	-0.224291	-1.83379	0.073159
Ca++	0.029200	0.22668	0.821674
Ca total	0.120565	0.95364	0.345249
интервенција	-0.041776	-0.38647	0.700933
локализација	-0.242997	-2.34840	0.023208*
дијаметар	-0.182927	-1.64977	0.105804

* статистичка сигнификантност (значајност)

Со мултиплата регресиона анализа кај пациентите кои немаат дијабетес е утврдена поврзаност помеѓу вредностите на осификацијата т.е. % на зараснување во однос на околната здрава коска (зависна-критериумска варијабла) и системот на предикторски варијабли од интерес- пол, возраст, BMI, ОС, СТХ, Ca++, вкупен Ca, интервенција, локализација и дијаметар на дефект (независни варијабли), при што, коефициентот на мултипла корелација (R) изнесува 0,933. Коефициентот на детерминација (R²) изнесува 0,871 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на % на зараснување во однос на околната здрава коска со 87.1%, додека 12.9% отпаѓа на влијание на други фактори.

Значајноста на коефициентот на мултипла корелација тестиран врз основа на F – дистрибуција покажува дека влијанието на предикаторскиот систем на варијабли врз % на зараснување во однос на околната здрава коска (зависна варијабла), кај оваа група на испитаници, статистички значајно за $p = 0,00000$.

Со анализа на поединечните варијабли, се заклучи дека значајно влијание имаат полот, возраста, видот на интервенција и локализацијата.

За полот, коефициентот на парцијална регресиона анализа изнесува 0,239, а тестиран со t -тест покажува дека влијанието врз % на зараснување во однос на околната здрава коска е статистички значајно за $p = 0,003778$.

За возраст, коефициентот на парцијална регресиона анализа изнесува 0,698 а тестиран со t -тест покажува дека влијанието врз % на зараснување во однос на околната здрава коска е статистички значајно за $p = 0,000000$.

За интервенција, коефициентот на парцијална регресиона анализа изнесува 0,223 а тестиран со t -тест покажува дека влијанието врз % на зараснување во однос на околната здрава коска е статистички значајно за $p = 0,031286$.

За локализација, коефициентот на парцијална регресиона анализа изнесува 0,236 а тестиран со t -тест покажува дека влијанието врз % на зараснување во однос на околната здрава коска е статистички значајно за $p = 0,000605$.

Влијанието на останатите фактори како БМИ, ОС, СТХ, Са++, вкупен Са, видот на интервенцијата, дијаметар на дефектот врз % на зараснување во однос на околната здрава коска не е статистички значајно за оваа група на испитаници (табела 5.32).

Табела 5.32 Мултиплата регресиона анализа за % на зараснување во однос на околната здрава коска кај пациентите без дијабетес

НЕЗАВИСНИ ВАРИЈАБЛИ	R = 0,933 F = 19.589	R² = 0,871 p= 0,00000
--------------------------------	---------------------------------------	---

	Beta	t - test	p - level
пол	-0.239840	-3.14909	0.003778*
возраст	-0.698907	-6.15926	0.000001*
BMI	0.029408	0.29487	0.770195
OC	0.111340	1.23615	0.226321
CTX	-0.071905	-0.80220	0.428962
Ca++	-0.100636	-1.24133	0.224429
Ca total	-0.043113	-0.56139	0.578844
интервенција	-0.223608	-2.26317	0.031286*
локализација	-0.236433	-2.96468	0.006005*
дијаметар	0.036156	0.45297	0.653942

* статистичка сигнификантност (значајност)

Табела 5.33 Просечни радиографски анализи изразено во % на зараснување во однос на HbA1C помало или поголемо од 7% кај испитуваната група

Ртг	HbA1C	број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев.	Тест
имедијатно	≤7	50	30.0	18.4	44.9	5.439598	t=1.097499
имедијатно	>7	10	28.1	24.3	33.0	2.720069	p=0.276959
По 6м.	≤7	50	54.8	38.0	68.5	6.995264	t=0.944322
По 6м.	>7	10	52.5	40.9	67.0	7.524072	p=0.348922
По 12м.	≤7	50	78.3	63.3	96.0	8.440407	t=2.070865
По 12м.	>7	10	72.2	62.0	86.4	8.539770	p=0.042831

Просечното зараснување - имедијатно во однос на HbA1C помало и еднакво на 7% кај испитуваната група изнесуваше 30.0±5.4%, а просечното зараснување кај пациентите каде HbA1C поголемо 7% изнесуваше 28.1±2.7% (табела 5.33). Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на осификација во однос на HbA1C помало или поголемо од 7% е статистички несигнификантна за p>0,05 (табела 5.33).

Просечното зараснување по 6 м. во однос на HbA1C помало и еднакво на 7% кај испитуваната група изнесуваше $54.8 \pm 7.0\%$, а просечното зараснување кај пациентите каде HbA1C е поголемо од 7% изнесуваше $52.5 \pm 7.5\%$ (табела 5.33). Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на осификација во однос на HbA1C помало или поголемо од 7% е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.33).

Просечното зараснување по 12м. во однос на HbA1C помало и еднакво на 7% кај испитуваната група изнесуваше $78.3 \pm 8.4\%$, а просечното зараснување кај пациентите каде HbA1C е поголемо од 7% изнесуваше $72.2 \pm 8.5\%$ (табела 5.33). Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на осификација во однос на HbA1C помало или поголемо од 7% е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.042831$) (табела 5.33).

Табела 5.34 Просечни радиографски анализи изразено во % на зараснување во однос на локализација на дефектот

Локализација ИГ	имедијатно просек	имедијатно број	имедијатно Стд.Дев.	по 6м. просек	по 6м. број	по 6м. Стд.Дев.	по 12м. просек	по 12м. број	по 12м. Стд.Дев.
Мак.ФР	30.0	15	5.3	59.1	15	4.6	81.8	15	7.6
Мак.МР	28.6	15	2.3	49.1	15	6.5	72.8	15	20
Ман.ФР	31.3	15	5.7	56.6	15	4.3	80.4	15	7.6
Ман.МР	28.9	15	6.3	52.8	15	8.2	74.0	15	7.3
Локализација КГ									
Мак.ФР	21.9	10	3.1	51.8	10	4.6	86.2	10	5.5
Мак.МР	21.9	10	1.5	52.5	10	6.4	91.7	10	5.8
Ман.ФР	19.7	10	1.2	47.0	10	5.9	71.8	10	4.5
Ман.МР	31.7	10	2.7	58.9	10	7.2	88.3	10	3.8

Разликата која се регистрира во испитуваната група помеѓу просечното % на зараснување имедијатно (30.0 ± 5.3 и 28.6 ± 2.3) (поголема вредност во однос на помала) во однос на локализација - максила фронтална регија наспроти максила моларна регија е статистички несигнификантна за $p > 0.05$.

Разликата која се регистрира во испитуваната група помеѓу просечното % на зараснување имедијатно (31.3 ± 5.7 и 28.9 ± 6.3) (поголема вредност во однос на

помала) во однос на локализација - мандибула фронтална регија наспроти мандибула моларна регија е статистички несигнификантна за $p>0.05$.

Разликата која се регистрира во контролната група помеѓу просечното % на зараснување имедијатно (21.9 ± 3.1 и 21.9 ± 1.5) во однос на локализација- максилна фронтална регија наспроти максилна моларна регија е статистички несигнификантна за $p>0.05$.

Разликата која се регистрира во контролната група помеѓу просечното % на зараснување имедијатно (19.7 ± 1.2 и 31.7 ± 2.7) (помала вредност во однос на поголема) во однос на локализација - мандибула фронтална регија наспроти мандибула моларна регија е статистички сигнификантна за $p<0.05$ (Mann-Whitney U тест $Z = -3.77964$, **$p=0.000157$**)

Разликата која се регистрира во испитуваната група помеѓу просечното % на зараснување по 6м. (59.1 ± 4.6 и 49.1 ± 6.5) (поголема вредност во однос на помала) во однос на локализација- максилна фронтална регија наспроти максилна моларна регија е статистички сигнификантна за $p<0.05$ (Mann-Whitney U тест $Z = 3.546375$, **$p=0.000391$**)

Разликата која се регистрира во испитуваната група помеѓу просечното % на зараснување по 6м. (56.6 ± 4.3 и 52.8 ± 8.2) (поголема вредност во однос на помала) во однос на локализација- мандибула фронтална регија наспроти мандибула моларна регија е статистички несигнификантна за $p>0.05$.

Разликата која се регистрира во контролната група помеѓу просечното % на зараснување по 6м. (51.8 ± 4.6 и 52.5 ± 6.4) (помала вредност во однос на поголема) во однос на локализација- максилна фронтална регија наспроти максилна моларна регија е статистички несигнификантна за $p>0.05$.

Разликата која се регистрира во контролната група помеѓу просечното % на зараснување по 6м. (47.0 ± 5.9 и 58.9 ± 7.2) (помала вредност во однос на поголема) во однос на локализација- мандибула фронтална регија наспроти мандибула моларна регија е статистички сигнификантна за $p<0.05$ (Mann-Whitney U тест $Z = -3.17490$, **$p=0.001499$**)

Разликата која се регистрира во испитуваната група помеѓу просечното % на зараснување по 12м. (81.8 ± 7.6 и 72.8 ± 20.0) (поголема вредност во однос на помала) во однос на локализација- максилна фронтална регија наспроти

максила моларна регија е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Mann-Whitney U тест $Z = 2.841248$, $p = 0.004494$)

Разликата која се регистрира во испитуваната група помеѓу просечното % на зараснување по 12м. (80.4 ± 7.6 и 74.0 ± 7.3) (поголема вредност во однос на помала во однос на локализација-мандибула фронтална регија наспроти мандибула моларна регија е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Mann-Whitney U тест $Z = 2.343511$, $p = 0.019104$)

Разликата која се регистрира во контролната група помеѓу просечното % на зараснување по 12м. (86.2 ± 5.5 и 91.7 ± 5.8) (помала вредност во однос на поголема) во однос на локализација-максила фронтална регија наспроти максила моларна регија е статистички несигнификантна за $p > 0.05$.

Разликата која се регистрира во контролната група помеѓу просечното % на зараснување по 12м. (71.8 ± 4.5 и 88.3 ± 3.8) (помала вредност во однос на поголема) во однос на локализација-мандибула фронтална регија наспроти мандибула моларна регија е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Mann-Whitney U тест $Z = -3.77964$, $p = 0.000157$)

Разликата која се регистрира во испитуваната група помеѓу просечното % на зараснување имедијантно во однос на локализација-максила фронтална регија наспроти мандибула фронтална регија е статистички несигнификантна за $p > 0.05$.

Разликата која се регистрира во испитуваната група помеѓу просечното % на зараснување имедијантно (помала вредност во однос на поголема) во однос на локализација-максила моларна регија наспроти мандибула моларна регија е статистички несигнификантна за $p > 0.05$.

Разликата која се регистрира во контролната група помеѓу просечното % на зараснување имедијантно во однос на локализација-максила фронтална регија наспроти мандибула фронтална регија е статистички несигнификантна за $p > 0.05$.

Разликата која се регистрира во контролната група помеѓу просечното % на зараснување имедијантно во однос на локализација-максило моларна регија наспроти мандибула моларна регија е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Mann-Whitney U тест $Z = -3.77964$, $p = 0.000157$).

Разликата која се регистрира во испитуваната група помеѓу просечното % на зараснување по 6м. во однос на локализација- максила фронтална регија наспроти мандибула фронтална регија е статистички несигнификантна за $p>0.05$.

Разликата која се регистрира во испитуваната група помеѓу просечното % на зараснување по 6м. во однос на локализација- максила моларна регија наспроти мандибула моларна регија е статистички несигнификантна за $p>0.05$.

Разликата која се регистрира во контролната група помеѓу просечното % на зараснување по 6м. во однос на локализација- максила фронтална регија наспроти мандибуло фронтална регија е статистички несигнификантна за $p>0.05$.

Разликата која се регистрира во контролната група помеѓу просечното % на зараснување по 6м. во однос на локализација- максило моларна регија верзус мандибула моларна регија е статистички несигнификантна за $p>0.05$.

Разликата која се регистрира во испитуваната група помеѓу просечното % на зараснување по 12м. во однос на локализација- максила фронтална регија наспроти мандибула фронтална регија е статистички несигнификантна за $p>0.05$.

Разликата која се регистрира во испитуваната група помеѓу просечното % на зараснување по 12м. во однос на локализација- максила моларна регија наспроти мандибула моларна регија е статистички несигнификантна за $p>0.05$.

Разликата која се регистрира во контролната група помеѓу просечното % на зараснување по 12м. во однос на локализација- максила фронтална регија наспроти мандибула фронтална регија е статистички сигнификантна за $p<0.05$ (Mann-Whitney U тест $Z=3.77964$, **$p=0.000157$**).

Разликата која се регистрира во контролната група помеѓу просечното % на зараснување по 12месеци во однос на локализација- максила моларна регија наспроти мандибула моларна регија е статистички несигнификантна за $p>0.05$.

Табела 5.35 Просечни радиографски анализи изразено во % на зараснување во однос на видот на интервенција

Интервенција ИГ	имедијатн о просек	имедијатн о број	имедијатн о Стд.Дев.	по 6м. просе к	по 6м. број	по 6м. Стд.Де в.	по 12м. просе к	по 12м. број	по 12м. Стд.Де в.
Импактиран заб	30.0	22	5.2	53.4	22	7.4	76.1	22	9.1
циста	26.4	12	5.9	55.4	12	7.2	80.1	12	8.7
апикотомија	31.4	10	2.6	59.0	10	3.4	81.5	10	8.6
Заостанат корен	30.7	16	4.8	52.1	16	7.3	74.0	16	7.0
КГ									
Импактиран заб	26.5	19	5.6	55.7	19	7.6	89.6	19	4.8
циста	22.4	4	6.3	52.2	4	5.4	83.5	4	9.6
апикотомија	21.7	11	2.6	50.9	11	4.9	81.2	11	7.6
Заостанат корен	20.1	6	2.4	45.7	6	6.0	75.1	6	12.3

Табела 5.36 Приказ на Analysis of Variance тест-АНОВА

Ртг ИГ	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
имедијатно	177.2030	3	59.0677	1370.751	56	24.47770	2.413123	0.076228
по 6 м	328.4668	3	109.4889	2623.489	56	46.84802	2.337109	0.083419
по 12 м	470.4594	3	156.8198	3983.309	56	71.13052	2.204677	0.097610
КГ								
имедијатно	270.330	3	90.1101	785.120	36	21.80888	4.131807	0.012891
по 6 м	496.607	3	165.5357	1557.929	36	43.27580	3.825134	0.017780
по 12 м	1147.196	3	382.3985	2025.272	36	56.25756	6.797283	0.000952

Табела 5.37а Приказ на Tukey HSD тест имедијатно

	{1}	{2}	{3}	{4}
Импактиран заб {1}		0.409394	0.052135	0.031029
циста {2}	0.409394		0.993852	0.869369
апикотомија {3}	0.052135	0.993852		0.905680
Заостанат корен {4}	0.031029	0.869369	0.905680	

Табела 5.37б Приказ на Tukey HSD тест по 6 месеци

	{1}	{2}	{3}	{4}
Импактиран заб {1}		0.761155	0.241478	0.013371
циста {2}	0.761155		0.988965	0.441678
апикотомија {3}	0.241478	0.988965		0.414640
Заостанат корен {4}	0.013371	0.441678	0.414640	

Табела 5.37в Приказ на Tukey HSD тест по 12 месеци

	{1}	{2}	{3}	{4}
Импактиран заб {1}		0.463596	0.026163	0.001286
циста {2}	0.463596		0.949453	0.321969
апикотомија {3}	0.026163	0.949453		0.398932
Заостанат корен {4}	0.001286	0.321969	0.398932	

Највисок просечен % на зараснување во однос на интервенција имедијатно кај испитуваната група се регистрира кај апикотомија -31.4 ± 2.6 , потоа следи заостанат дентален корен со 30.7 ± 4.8 , импактиран заб со 30.0 ± 5.2 и цистектомија со 26.4 ± 5.9 (табела 5.35).

Највисок просечен % на зараснување во однос на интервенција по 6 месеци кај испитуваната група се регистрира кај апикотомија -59.0 ± 3.4 , потоа следи цистектомија со 55.4 ± 7.2 , импактиран заб со 53.4 ± 7.4 и заостанат дентален корен со 52.1 ± 7.3 (табела 5.35).

Највисок просечен % на зараснување во однос на интервенција по 12 месеци кај испитуваната група се регистрира кај апикотомија -81.5 ± 8.6 , потоа следи циста со 80.7 ± 8.7 , импактиран заб со 76.1 ± 9.6 и заостанат корен со 74.0 ± 7.0 (табела 5.35).

Според АНОВА тестот разликите кои се регистрираат кај просечен % на зараснување во однос на интервенција во трите периоди е статистички несигнификантно кај испитуваната група (табела 5.36)

Највисок просечен % на зараснување во однос на интервенција имедијатно кај контролната група се регистрира кај импактиран заб -26.5 ± 5.6 , потоа следи цистектомија со 22.4 ± 6.3 , апикотомија со 21.7 ± 2.6 и заостанат дентален корен со 20.1 ± 2.4 (табела 5.35).

Највисок просечен % на зараснување во однос на интервенција по 6 месеци кај контролната група се регистрира кај импактиран заб -55.7 ± 2.6 , потоа следи цистектомија со 52.2 ± 5.4 , апикотомија со 50.9 ± 4.9 и заостанат дентален корен со 45.7 ± 6.0 (табела 5.35).

Највисок просечен % на зараснување во однос на интервенција по 12 месеци кај контролната група се регистрира кај импактиран заб -89.6 ± 4.8 , потоа следи цистектомија со 83.5 ± 9.6 , апикотомија со 81.2 ± 7.6 и заостанат дентален корен со 75.1 ± 12.3 (табела 5.35).

Според АНОВА тестот разликите кои се регистрираат кај просечен % на зараснување во однос на интервенција во трите периоди е статистички сигнификантно кај контролната група за $p < 0.05$ (табела 5.36).

Според Tukey HSD тест имедијатно разликата е статистички сигнификантна помеѓу импактиран заб и заостанат корен за $p < 0.05$ (табела 5.37a)

Според Tukey HSD тест по 6 месеци разликата е статистички сигнификантна помеѓу импактиран заб и заостанат дентален корен за $p < 0.05$ (табела 5.37б)

Според Tukey HSD тест по 12 месеци разликата е статистички сигнификантна помеѓу импактиран заб и заостанат дентален корен, импактиран заб и апикотомија за $p < 0.05$ (табела 5.37в)

Според Mann-Whitney U тест разликата која се регистрира кај просечен % на зараснување во однос на интервенција помеѓу испитувана и контролна група кај импактиран заб и цистектомија имедијатно е статистички несигнификантно за $p > 0.05$.

Според Mann-Whitney U тест разликата која се регистрира кај просечен % на зараснување во однос на интервенција помеѓу испитувана и контролна група кај апикотомија и заостанат дентален корен имедијатно е статистички сигнификантно за $p < 0.05$ ($Z = 3.872983$ $p = \mathbf{0.000108}$; $Z = 3.538607$ $p = \mathbf{0.000402}$).

Според Mann-Whitney U тест разликата која се регистрира кај просечен % на зараснување во однос на интервенција помеѓу испитувана и контролна група кај импактиран заб, заостанат дентален корен и цистектомија по 6 месеци е статистички несигнификантно за $p > 0.05$.

Според Mann-Whitney U тест разликата која се регистрира кај просечен % на зараснување во однос на интервенција помеѓу испитувана и контролна група кај апикотомија по 6 месеци е статистички сигнификантно за $p < 0.05$ ($Z = 3.168805$ $p = \mathbf{0.001531}$).

Според Mann-Whitney U тест разликата која се регистрира кај просечен % на зараснување во однос на интервенција помеѓу испитувана и контролна група кај апикотомија, заостанат дентален корен и цистектомија по 12 месеци е статистички несигнификантно за $p > 0.05$.

Според Mann-Whitney U тест разликата која се регистрира кај просечен % на зараснување во однос на интервенција помеѓу испитувана и контролна група кај импактиран заб по 12 месеци е статистички сигнификантно за $p < 0.05$ ($Z = -4.17002$ $p = 0.000030$).

6. ДИСКУСИЈА

Со напуштањето на концептот за инертноста на коскено ткиво како потпора на еден организам, се почесто се споменува богатата метаболна активност на коскено ткиво овозможена од составот на ткивото во кој учествуваат повеќе видови на клетки и колаген матрикс. Физиологијата на

коскениот метаболизам може да се објасни преку неколку важни метаболни функции:

- резервоар на минерали
- депозит на цитокини и фактори на раст
- резервоар на масни киселини
- регулација на ацидо-базната рамнотежа
- детоксификација од тешки метали
- ендокринолошка функција (остеокалцинската регулација на гликозата во крв и депонирање на масти)

Коските имаат улога на хомеостатски резервоар на телесни минерали, меѓу кои најважни се резервите на калциум и фосфор (Shao et al, 1991). Овие коскени минерали може да бидат мобилизирани од коскениот депоа во состојби кога е нарушена системската хомеостаза на минерали. Оваа метаболна функција на коските ги засегнува нивните структурни функции затоа што калциумот и другите минерали се отстрануваат од коските и се користат за нормализирање на системските хомеостатски потреби, без оглед на тоа што со оваа активност се нарушува интегритетот на скелетната структура.

Дијабетесот, како системско метаболно нарушување кое се карактеризира со хронична хипергликемија, предизвикува долгорочно оштетување, дисфункција и слабост на различни органи и системи (Миленковиќ, 2005). Негативното влијание на дијабетесот врз скелетниот систем е предмет на истражување во многу стручни и научни трудови чии број се зголемува соодветно на зголемувањето на бројот на пациентите заболени од дијабетес во светски рамки. Зголемениот број студии е овозможен и од воведувањето на серумските анализи за коскена активност како рутинска метода во секојдневната пракса со што бројот на хуманите студии кои даваат клинички апликативни податоци за состојбата на коскениот ткиво постојано се зголемува.

6.1. Анализа на коскени маркери

Коскениот метаболизам го регулираат коскените клетки. Активноста на коскените клетки, а со тоа индиректно и на коскениот метаболизам се

проследува преку анализа на серумските маркери за коскена формација и коскена ресорпција (остеокалцин и β crossLaps-CTX).

Остеокалциот го продуцираат остеобластите во тек на коскениот формирање. Неговите молекули се инкорпорираат во коскениот матрикс каде учествуваат во процесот на минерализација. Мал дел од новосинтетизируваниот остеокалцин не се инкорпорира во матриксот и се излева во серумот каде претставува достапен, биохемиски мерлив параметар за степенот на коскена апозиција.

Серумскиот маркер за коскена ресорпција β crossLaps-CTX (Collagen cross links) се ослободува од коскениот матрикс по ресорпцијата (директно на почетокот на разградбата на колаген тип 1) и претставува еден од најчувствителните маркери. Околу 90% од органскиот матрикс на коскената маса го сочинува колаген тип 1, спирален протеин кој е поврзан со кратки мостови на N и C терминалните краеве на молекулата. За време на коскената ресорпција, остеокластите лачат мешавина од киселина и неутрална протеаза што ги деградира колагените фибрили во молекуларни фрагменти вклучувајќи и C-терминален телопептид (CTX). Како коските стареат, алфа формата на аспарагинската киселина присутна во CTX се претвора во бета форма (бета-CTX). Бета CTX се ослободува во крвотокот за време на коскената ресорпција и служи како специфичен маркер за деградација на зрелиот колаген тип 1. Покачена серумска концентрација на бета-CTX била пријавена кај пациенти со зголемена ресорпција на коскено ткиво(Delmas, 2000).

Linde (2013 и 2014) во своите студии презентира бројни податоци во однос на серумските коскени маркери и нивната варијабилност кај дијабетичари и здрави пациенти. Промени се забележуваат и помеѓу двете групи на дијабетес меѓу кои најизразени се промените кај ОС и CTX.

Резултатите добиени од анализата на нашиот истражувачки примерок покажуваат дека просечната вредност на остеокалциот (ОС) во контролната група изнесува 22.8 ± 5.1 мг/мл (минимум 11.34 мг/мл, максимум 28.7 мг/мл), додека во испитуваната група е пониска и изнесува 17.8 ± 4.4 мг/мл (минимум 6.42 мг/мл, максимум 25.3 мг/мл). Разликата која се регистрира помеѓу вредностите на остеокалциот е статистички сигнификантна за $p < 0.05$. Просечната вредност на маркерот за коскена ресорпција (CTX) во контролната група изнесува 0.3 ± 0.1 нг/мл (минимум 0.115 нг/мл, максимум 0.645 нг/мл),

додека во испитуваната група е пониска и изнесува 0.2 ± 0.09 нг/мл (минимум 0.113 нг/мл, максимум 0.654 нг/мл). Разликата која се регистрира помеѓу вредностите на ресорпција е статистички сигнификантна за $p < 0.05$.

Бројни студии ги разработуваат серумските нивоа на посочените маркери и сите се согласни со фактот дека кај пациенти со дијабетес настануваат промени во нивните концентрации со што се добива податок за состојбата во која се наоѓа коскениот ткиво кај пациентите со ова метаболично нарушување. Постојаната хипергликемија ја инхибира остеобластната диференцијација со продложување на коскената апозиција и минерализација кај пациентите со дијабетес тип 2. Инсулинската резистентност присутна кај овој вид на дијабетес може да ја намали количината на остеобластите и синтезата на коскениот матрикс (Sun, 2012; Duarte, 2005). Нивоата на серумски остеокалцин негативно корелираат со нивоата на гликоза во крвта, а позитивно со инсулинската секреција и инсулинската чувствителност (Hwang, 2012; Okazaki, 1997). Дека дијабетичарите имаат значително пониски концентрации на серумски остеокалцин, од тие кои немаат дијабетес прикажува и Lappin (2009) во чии студии остеокалцинот негативно корелира со процентот на гликозилиран хемоглобин во крвта исто како во истражувањата на Iglesias (2011).

Анализата на бројни студии обезбедува и повеќе докази кои укажуваат на фактот дека коскените пореметувања и кај дијабетес тип 1 може да произлегуваат од намалувањето на бројот на остеобластите (Thrallkill, 2005; Ducey, 2000) со што е намален бројот на клетките одговорни за продукција на матрикс.

Сигнификантно намалените вредности на остеокалцинот укажуваат на намалено формирање на коскено ткиво кај испитаниците со дијагностициран дијабетес кои наоди се во согласност со наодите на Sun (2012), Hwang (2012), Lappin (2009) и Bao (2011). Намалените вредности на коскената ресорпција прикажани преку статистички сигнификантно намалените вредности на маркерот за коскена ресорпција, укажуваат на намален коскен метаболизам воопшто, што е согласно со наодите на Linde (2013).

Хистоморфометриските студии на Brandi (2010) не прикажуваат промени во коскениот ресорбирање. Промените се забележуваат исклучиво во процесот

на коскено формирање што е подржано од добиените резултати за вредностите на коскените маркери.

Во анализата вклучивме и дополнителни параметри кои имаат свое влијание врз резултатите добиени од анализите на коскените маркери во двете групи испитаници: пол, возраст, индекс на телесна маса (BMI), степен на регулираност на дијабетесот (HbA1C) и времетраење на дијабетесот.

Во однос на поврзаноста на вредностите на коскените маркери со **полот и возраста** на испитаниците, различни автори имаат различни гледишта. Студијата на Hwang(2012) покажува динамични промени на остеокалциот поврзани со полот и возраста. И кај мажите и кај жените покажува највисоки вредности до 30-тата година, потоа стагнира, па повторно се зголемува во седмата деценија кај мажите и за време на менопауза кај жените. На слични резултати наидовме и во студиите на Lumachi(2009) и Yoshimura(2011), каде жените над 59 години имаат повисоки вредности на ОС, а вредностите на СТХ остануваат непроменети.

Во нашето истражување просечната вредност на **остеокалцин** во групата испитаници со дијабетес не покажува статистичка сигнификантност во однос на параметарот пол (табела 5.19 и 5.20). И во контролната група разликата која се регистрира помеѓу половите во однос на просечната вредност на остеокалцин е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.20).

Просечната вредност на остеокалцин во контролната групата кај машкиот пол е статистички сигнификантно повисока во однос на просечната вредност на остеокалцин кај машкиот пол во испитуваната група со дијабетес (табела 5.19 и 5.21).

Просечната вредност на остеокалцин во контролната групата кај женскиот пол е статистички сигнификантно повисока во однос на просечната вредност на остеокалцин кај женскиот пол во испитуваната група со дијабетес (табела 5.19 и 5.21).

Вредностите на ОС во нашето истражување во испитуваната и во контролната група во однос на полот не покажаа резултати со статистичка значајност, спротивно на споменатите автори. Разликите се сигнификантни само помеѓу различни групи испитаници независно од полот што е во

согласност со веќе анализираните промени во вредностите на серумските маркери кои настануваат кај пациентите со дијабетес.

Во нашето истражување просечната вредност на **СТХ** во групата испитаници со дијабетес не покажува статистичка сигнификантност во однос на параметарот пол (табела 5.20). И во контролната група разликата која се регистрира помеѓу половите во однос на просечната вредност на СТХ е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.20).

Просечната вредност на СТХ во контролната групата кај машкиот пол е статистички сигнификантно повисока во однос на просечната вредност на остеокалцин кај машкиот пол во испитуваната група со дијабетес (табела 5.21). Просечната вредност на СТХ во контролната групата кај женскиот пол е статистички сигнификантно повисока во однос на просечната вредност на остеокалцин кај женскиот пол во испитуваната група со дијабетес (табела 5.21). Статистички сигнификантно повисоки вредности на ОС и СТХ добивме кај двата пола во контролната група. Наодот ќе го протолкуваме како нормален коскен метаболизам независно од полот во организми кои немаат промени настанати од присуство на дијабетес. Добиените вредности се повисоки затоа што се компарирани со група испитаници во која вредностите се значајно намалени.

Вредностите на ОС во нашето истражување во испитуваната група во однос на **возраста** покажуваат статистички слаба негативна корелација (табела 5.13 и графикон 5.13б), спротивно на веќе споменатите автори Lumachi(2009) и Yoshimura(2011) каде корелацијата е позитивна.

Слаба негативна корелација на остеокалциот (табела 5.13 и графикон 5.13б) и СТХ (табела 5.14 и графикон 5.14б) со возраста се забележува само во контролната група, согласно наодите на Linde (2013) што неминовно води кон заклучокот дека независно од постоењето на дијабетесот, со возраста настанува намалување на вкупниот метаболизам во организмот, следствено и на коскениот. И во наодите на Alexoroulou et al (2006) возраста се прикажува како дополнителен фактор кои влијае на намалување на коскениот метаболизам, што и во нашето истражување резултира со негативна корелација на возраста со нивоата на серумскиот маркер за коскена ресорпција СТХ.

Согласно наодите на наведените автори во нашата студија добивме статистички сигнификантна слаба позитивна корелација помеѓу вредностите на остеокалцин наспроти вредностите на СТХ во групата на испитаници со дијабетес (табела 5.13 и графикон 5.13а).

Во однос на параметарот **индекс на телесна маса (BMI)** во нашиот истражувачки примерок, испитуваната група во најголем процент регистрира пациенти кои припаѓаат на групата натхранети (41.7%), потоа следуваат пациенти со сакана телесна тежина (35.0%) и дебели пациенти (23.3%). Во контролната група повеќе од половина од пациентите припаѓаат на групата сакана (идеална) тежина (52.5%), потоа следуваат пациентите кои припаѓаат на групата натхранети (32.5%) и дебели (12.5%). Со најмал процент на застапеност од само 2.5% се потхранетите пациенти (табела и графикон 5.7). Процентуалната разлика која се регистрира во однос на застапеноста на одредените групи на BMI е статистички несигнификантна за $p > 0.05$.

Вредностите на ОС во испитуваната и контролната група (табела 13 и графикон 13а) како и СТХ во контролната група (табела 5.14 и графикон 5.14б) покажуваат статистички сигнификантна слаба негативна корелација во однос на параметарот индекс на телесна маса.

Намалениот коскен метаболизам кај зголемена телесна тежина ќе го протолкуваме со фактот дека остеокалциот делува во организмот и како хормон за регулирање на метаболизмот на гликоза и масти, податок кој зборува за негово намалено дејствување (Ruzicka, 2011). Нагласените намалени количества на остеокалцин кои се последица на намалената остеобластна функција, се уште една потврда на добиените резултати, затоа што најголем дел од пациентите со дијабетес се натхранети.

Акумулираните литературни податоци укажуваат на штетното влијание на дебелината врз коскениот здравје и покрај потенцијално позитивните ефекти на механичкото оптеретување прикажани од страна на Сао (2010). Постојат неколку претпоставки на кои се должи намалувањето на коскената маса поврзано со дебелината: зголемена адипогенеза во коскената срцевина на сметка на остеобластогенезата, зголемена остеокластогенеза заради продукција на проинфламаторни цитокини, прекумерна лептин секреција или намалена апсорпција на калциум поврзано со висок внес на масти.

Зголемената телесна тежина се поврзува и со зголемени концентрации на паратироидниот хормон (PTH) што влијае врз намалување на метаболизмот на витаминот Д (Kamycheva,2004;Papakitsou,2004). Ова логично би значело консеквентно зголемување на коскениот метаболизам со посредство на паратхормонот, но тоа не се случува. Затоа, група автори обидувајќи се да ја разрешат оваа контроверза, во поновите студии го истражуваат директното дејство на масното ткиво врз коскениот метаболизам преку производство на лептин, хормон кој го лачат масните клетки за регулирање на количината на складираното масно ткиво во организмот. Повисоки нивоа на лептин се поврзуваат со повисоки нивоа на паратхормон и пониски нивоа на витамин Д што се надоврзува на ставовите од минатите студии. Најважен податок сепак е тоа дека повисокото ниво на лептин е значително асоцирано со пониски нивоа на коските маркери (Kovesdy,2010).

Тоа значи дека масното ткиво може директно да влијае врз коскениот ткиво со посредство на лептинската секреција. Единствено така може да се објасни намалениот коскен метаболизам прикажан од страна на новите студии кај испитаници со зголемен индекс на телесна маса, и покрај тоа што се добиваат релативно високи нивоа на паратхормон (Kawai M, 2009; Mohaved2012; Cifuentes; Pittas2009; Iglesias,2011; Coakley,2014). Консеквентно зголемување на коскениот метаболизам кај организми со зголемената телесна тежина прикажуваат Hossein-Nezhad(2010), каде забележавме позитивна корелација на маркерите за коскен метаболизам со BMI.

Единствено во групата со дијабетес вредностите на СТХ не покажуваат статистички сигнификантна корелација со BMI. Дебелината кај дијабетесот не резултира со зголемена коскена ресорпција од причини кои до сега не се сосема јасни. Од истите причини кај дијабетес тип 2, каде обично се сретнуваме со покачен BMI нема намалување на коскената густина, а некаде има дури и нејзино зголемување.

Прекумерната телесна тежина влијае на коскениот метаболизам на различни начини. Зголемениот оксидативен стрес кај овие организми води до зголемување на производството на проинфламаторните цитокини кои од своја страна би можеле да ја стимулираат остеокластната активност.

Степенот на регулираност на дијабетесот во нашата студија покажа слаба негативна корелација со нивоата на серумскиот остеокалцин. Степенот на регулираност го одредувавме според вредностите на гликозилираниот хемоглобин-HbA1C. Веќе споменавме дека гликозилираниот хемоглобин се формира во реакција помеѓу хемоглобинот и гликозата во крвта. Тој е директен показател на нивото на серумската гликоза за време од 2-3 месеци, колку што е полуживотот на хемоглобинот во циркулацијата. Заради тоа се нарекува и златен стандард во проценка на гликорегулацијата (Миленковиќ, 2011). Хроничната хипергликемија, како главен симптом на дијабетесот настанува како резултат на дефекти во инсулинската секреција, инсулинското дејствување или обете.

Докажаното анаболно дејство на инсулинот врз коскениот ткиво води кон очекување дека коскената деструкција ќе стагнира со оптимизирање на метаболната контрола, при што се добива негативната корелација на остеокалциот со гликозилираниот хемоглобин-HbA1C. Бројни автори како Lappin(2009); Wang (2013); Karimifar(2012) и Jee-Aee,(2008) прикажуваат значително повисоки вредности на серумскиот остеокалцин кај пациенти со $HbA1C \leq 7,5$, споредено со пациентите чии $HbA1C > 7,5$.

Во нашиот истражувачки примерок, степенот на добра гликемиска контрола го поставивме на 7,0% вредност на HbA1C согласно Петровски(2011).

Тоа што е прикажано во студиите на Thrailkill et al (2005); McCaeb et al(2007); Saroglu (2008) и Winhofer(2012) корелира со податоците добиени во нашата студија во однос на непроменливоста на ресорптивниот маркер-СТХ во зависност од степенот на регулираност на дијабетесот. Анализите на наведените студии покажуваат дека коскената ресорпција има нормално ниво, некогаш дури и намалено, додека коскената формација е значително намалена, што се потврдува преку веќе прикажаните намалени серумски нивоа на остеокалцин. Спротивни ставови пронајдовме во студијата на Achemlal (2005) каде вредноста на СТХ е во значајна негативна корелација со HbA1C.

Во анализата на нашите испитаници од групата со дијабетес регистриравме статистички сигнификантна слаба негативна корелација помеѓу вредностите на **остеокалциот** наспроти параметарот степен на гликемиска контрола изразен преку вредноста на HbA1C.

Времетраењето на дијабетесот во нашата студија покажа статистички сигнификантна слаба негативна корелација со нивоата на серумскиот маркер на коскена ресорпција СТХ (табела 5.14 и графикон 5.14а). Кога дијабетесот трае подолго, очекуваме групата да биде составена од повозрасни пациенти. Во тек на развојот на дијабетесот веројатно постоеле епизоди на нерегулираност на дијабетесот кои во иднина може да бидат причина за клиничка манифестација на некоја од познатите хроничните компликации. Доколку настане микроангиопатија која ќе го зафати бубрежното ткиво (дијабетична нефропатија) таа клинички ќе се манифестира како бубрежна хиперфункција и микроалбуминурија. Овие компликации се јавуваат по 15-25 години од постоење на дијабетесот. Токму овој податок е искористен во студијата на Hossein-Nezhad et al(2010) каде зголемената уринарна екскреција на СТХ е причина за намалените вредности на посочениот маркер.

Влијанието на времетраењето на дијабетесот врз остеогенезата и концентрациите на серумските маркери за коскен метаболизам во различни студии различно се толкуваат. Brandao et al (2007) не прикажуваат корелација помеѓу серумските коскени маркери и должината на траење на дијабетесот. Пациентите со кратко траење на дијабетесот (штотуку дијагностициран дијабетес) имаат засегната коскена формација заради отсуството на анаболниот ефект на инсулинот ако се работи за дијабетес тип 1. Доколку се работи за дијабетес тип 2, неговото долготрајно асимптоматско постоење во услови на хиперинсулинемија може да доведе до некоја од хроничните васкуларни компликации кои имаат свое влијание врз коскениот метаболизам. Затоа времетраењето на дијабетесот од моментот на неговото дијагностицирање не може да биде релевантен податок за состојбата на коскениот метаболизам прикажан преку анализа на серумските маркери.(Blackwell 2007; Saleem U,2010; Asrar el Abo et al2011)

Разликата во вредностите на ОС и СТХ во нашето истражување помеѓу испитаниците со **различен тип на дијабетес** не покажа статистички значајност. Просечната вредност на **ОС** во групата со дијабетес тип 2 изнесува 17.7 ± 4.8 нг/мл, а кај дијабетес тип 1 изнесува 17.9 ± 3.9 нг/мл (табела 5.17). Разликата која се регистрира е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.18). Просечната вредност на **СТХ** во групата со дијабетес тип 2 изнесува 0.2 ± 0.1 нг/мл, а кај дијабетес тип 1 изнесува 0.2 ± 0.07 нг/мл (табела 5.17). Разликата

која се регистрира помеѓу вредностите е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.18).

Во бројните анализирани литературни податоци доминира податокот за постоење на различни серумски вредности на циркулирачки инсулин помеѓу двете испитувани групи на дијабетес. Кај дијабетес тип 1 намаленото коскено формирање е предизвикано од недостигот на инсулин или од присутната хронична хипергликемија (Abbassy, 2013; Vestergaard, 2011; Verhaeghe, 1990). Анаболниот ефект на инсулинот врз коскениот ткиво, кој недостига во услови на хипоинсулинемија, предизвикува намалување на активноста на остеобластите кое клинички се манифестира како намалена коскена густина, а биохемиски како намалени вредности на остеокалцин.

Кај пациенти со дијабетес тип 2 се забележуваат зголемени циркулирачки нивоа на инсулин кои не го остваруваат својот ефект заради постоечката резистентност на ткивата кон дејството на инсулинот. И во овие услови настанува хронична хипергликемија која може да го намали бројот на остеобластните клетки и да ја инхибира остеобластната диференцијација кои два елементи според Sun et al (2012) се клучни, како во процесот на коскено зараснување така и во актуелниот процес на осеоинтеграција.

Различните механизми преку кои делуваат двете најголеми групи на дијабетес врз коскениот метаболизам не доведуваат до различни резултати во однос на серумските коскени маркери, но сепак треба да се внимава на различниот квалитет и квантитет на коскениот ткиво кое покажува промени во коскената структура и коскената густина (Linde, 2013). Blakytyn et al (2011) прикажуваат разлика во квантитетот на коскениот ткиво кај пациентите со дијабетес тип 2 кој варира од намалена, преку нормална до зголемена коскена маса. За да се разбере зголемениот ризик од коскени повреди кој е својствен за овој тип на пациенти, во услови на непроменет квантитет на коскена маса и коскена густина, Hongbing et al (2004) прикажуваат промени во микроархитектурата на коскениот ткиво кое предизвикува зголемена фракилност на коските и намалена способност за ремоделирање.

Во своите студии Duma (2010) укажува на променета рамнотежа во процесите на коскено формирање и ресорпција што се должи на настанати промени во бубрежната функција. Кај пациентите со дијабетес тип 2 појавата

на дијабетичните компликации е повеќе застапена отколку кај дијабетес тип 1 што може да се поврзе со долготрајноста на заболувањето и значајно зголемената телесна тежина кај овие пациенти. Независно од видот на дијабетесот, Pietschmann (1988) прикажува значајно намалување на вредностите на остеокалцин во зависност од постоењето на дијабетични компликации од типот на микроангиопатија кои клинички се манифестираат во вид на ретинопатија или протеинурија.

6.2. Анализа на калциум

Минералниот метаболизам на калциум и фосфор го регулираат паратироидниот хормон-РТН, витаминот Д и калцитонинот, кои делуваат врз трите целни органи: коските, бубрезите и гастроинтестиналниот тракт. Апсорпцијата на калциум започнува во интестиналната мукоза од каде влегува во екстрацелуларниот флуид и се инкорпорира во коскениот ткиво преку процесот на минерализација на органскиот коскен матрикс. Според Linde 2013 токму бројната хормонална регулација на серумскиот калциум го прави несоодветен индикатор за коскениот метаболизам исто како и уринарниот калциум кој е индикатор за коскената ресорпција во услови на хипергликемија, но варира во зависност од нутритивниот внес на калциум.

Вкупниот серумски калциум претставува збир од три форми:

Јонски калциум врзан за протеини во плазмата (45% од вкупната вредност)

Мали органски комплекси на калциум (10% од вкупната вредност)

Слободен јонизиран калциум (45% од вкупната вредност)

Наведените форми укажуваат на фактот дека вкупниот серумски калциум во јонска форма зависи од концентрацијата на протеини во плазмата кои се променлива величина при многубројни патолошки состојби. Затоа биолошки релевантен параметар е само слободниот јонски калциум- Ca^{++} (Helmberg A, 2010).

Дијабетесот предизвикува пореметување на метаболизмот на калциум преку намалување на ресорпцијата во интестинумот или зголемување на уринарната екскреција. Хроничната хипергликемија е проследена со зголемено губење на калциум преку урината, што крајно резултира со негативен калциум баланс.

Во нашето истражување, просечната вредност на слободен јонски калциум- Ca^{++} во контролната група изнесува $1.3 \pm 0.1 \text{ mmol/l}$ (минимум 1.14 mmol/l , максимум 1.5 mmol/l). Просечната вредност на Ca^{++} во испитуваната група е повисока и изнесува $1.4 \pm 0.1 \text{ mmol/l}$ (минимум 1.1 mmol/l , максимум 1.9 mmol/l) што е прикажано на табела и графикон 5.10. Разликата која се регистрира помеѓу вредностите на Ca^{++} е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.12).

Во групата со дијабетес повисоките вредности на слободен јонски калциум (иако не се со статистичка сигнификантност) укажуваат или на зголемено коскено разградување или на намалено формирање. Дилемата ја обработувал Toralogly (2005) и исто како во нашето истражување ја разрешил преку анализа на коскените маркери. Намалените вредности на СТХ не одат во прилог на зголемена разградба. Наспроти тоа, остеокалциот содржи γ -carboxyglutamat, аминокиселина со висок афинитет кон калциумот што е неопходна за правилна минерализација на коскениот матрикс. Кога имаме намалена концентрација на ОС кај пациентите со дијабетес, калциумот не се врзува во коските и останува негова висока концентрација во плазмата. Истите резултати ги добиле и Levy et al. (1999) каде наодот на зголемени нивоа на Ca^{++} го поврзуваат со оштетување на калциум хомеостазата предизвикана од хроничните компликации на хипергликемијата (атеросклероза, микроангиопатија). Сепак во наодите е напомената дилемата дека состојбата може да биде причина или последица на постоечкиот дијабетес. Нашите наодите не се во согласност со наодите на Cifuentes, (2003) и Mc Nair (2008) во чии студии се прикажува намалување на вредностите на слободен јонски калциум. Сепак кај нив не е одредено дали се работи за добро или лошо регулиран дијабетес. Во случаи на регулиран дијабетес каде нема пореметена бубрежна функција, вредностите на слободен јонски калциум не се менуваат

што е прикажано во наодите на Kawagishi,(1991), Alexopoulou,(2006) и Shao (1991).

Просечната вредност на вкупен калциум во контролната група изнесува 2.3 ± 0.1 mmol/l, (минимум 2.1 mmol/l, максимум 2.5 mmol/l). Просечната вредност на вкупен калциум во испитуваната група е пониска и изнесува 2.2 ± 0.1 mmol/l, (минимум 2.1 mmol/l, максимум 2.5 mmol/l) прикажано на табела и графикон 5.11. Разликата која се регистрира помеѓу вредностите на вкупен калциум е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 5.12).

Ниските вредности на вкупен калциум во испитуваната група добиени во нашето истражување не се во согласност со наодите на Mc Nair,(2008);Moshtaghie et al(2000) и Styczynska,(2008). Овие автори не наведуваат промени во вредностите на вкупниот серумски калциум во зависност од постоењето на дијабетес. Нашите наоди корелираат со наодите од студиите на Thalassinis(1993); Raana et al(2011) и Wood(1984) каде намалените вредности на вкупен калциум се поврзуваат со намалена интестинална апсорпција или зголемена уринарна екскреција која во услови на лошо регулиран дијабетес се зголемува и до три пати. Вредностите на вкупниот калциум се намалуваат заради намалување на протеините во плазмата во случаи со дијабетична нефропатија проследена со појава на протеинурија. Единствено така може да се објасни намалувањето на вкупниот серумски калциум во услови кога слободниот јонски калциум не се менува. Во услови на протеинурија се јавува намалување на протеин-врзаната форма на калциум што крајно влијае врз количината на вкупен калциум.

Во нашиот истражувачки примерок добиените резултати ќе ги протолкуваме единствено преку намалената апсорпција на калциум во услови на хронични дијабетични промени во гастроинтестиналниот тракт или преку намалениот нутритивен внес на калциум, затоа што случаите со лошо регулиран дијабетес не беа вклучени во истражувањето.

Вредностите на калциум ќе ги корелираме и со параметрите пол,возраст, BMI, HbA1C, типот на дијабетес и неговото времетраење.

Просечната вредност на слободниот јонски калциум - Ca^{++} помеѓу двете групи испитаници во однос на параметарот пол е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.21).

Во испитуваната група вредностите на **слободниот јонски калциум** се статистички несигнификантни и во однос на параметрите возраст, BMI, времетраење на дијабетесот, типот на дијабетес и висината на HbA1C (табела 5.15, 5.17, 5.18).

Просечната вредност на **вкупен калциум** помеѓу двете групи испитаници во однос на параметарот пол е исто така статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 5.21).

При анализа на вредностите на вкупен калциум во испитуваната група не е регистрирана статистички сигнификантна корелација во однос на параметрите возраст, BMI, времетраење на дијабетесот, типот на дијабетес и вредностите на HbA1C (табела 5.16, 5.17, 5.18).

Во контролната група не се регистрира статистички сигнификантна корелација помеѓу слободниот јонски калциум и наспроти полот, возраста и BMI (табела 5.15).

Во контролната група не се регистрира статистички сигнификантна корелација помеѓу вредностите на вкупен калциум наспроти полот и возраста. Регистриравме статистички сигнификантна слаба позитивна корелација единствено помеѓу вредностите на вкупен калциум наспроти индексот на телесна маса- **BMI** (табела и графикон 5.16).

Индексот на телесна маса (BMI) претставува нумеричка вредност која се добива со мерење на тежината и висината на една индивидуа $[\text{BMI} = (\text{тежина-кг}) / (\text{висина-м}) \times (\text{висина-м})]$. Овој едноставен метод се користи за проценка на степенот на отстапување на тежината од нормалните граници. Нормалните граници се поставени од Светската здравствен аорганизација (СЗО) каде вредностите меѓу 18-25 kg/m^2 се сметаат за здрава телесна тежина. Прекумерната телесна тежина влијае на коскениот метаболизам на различни начини. Ако се има во предвид фактот дека остеобластите и адипоцитите потекнуваат од заеднички матични клетки, тогаш е можно намалувањето на коскената формација да биде проследено со зголемување на адипогенезата.

Зголемениот оксидативен стрес кај овие организми води до зголемување на производството на проинфламаторните цитокини кои од своја страна би можеле да ја стимулираат остеокластната активност што консекутивно може да го зголеми серумското ниво на калциум. Нашите наоди се во согласност со наодите на Dalfardi(2013) и Rosen(2006).

Со оглед на фактот дека зборуваме за вкупен калциум диференцирањето дали зголемувањето потекнува од слободниот јонски калциум, од протеините во плазмата или од зголемениот нутритивен внес ќе го оставиме за некои понатамошни студии.

Во однос на зголемениот индекс на телесна маса и во контролната група ќе го споменеме истиот наод, дека кај пациентите со зголемена телесна тежина вредностите на остеокалцин се намалуваат, со што се намалува остеобластната функција, а се зголемува количината на слободен калциум. Со тоа се зголемува и вкупната вредност на калциум. Зошто истата не е зголемена и во групата со дијабетес? Можеби затоа што има помалку циркулирачки протеини во плазмата или затоа што (согласно возраста на испитаниците) има намалена коскена ресорпција (докажано преку анализа на маркерот за остеокластна активност).

Мултиплата регресиона анализа изработена на нашиот истражувачки примерок не покажува статистичка значајност на коскената густина во однос на поединечните варијабли слободен јонски калциум и вкупен калциум, како во групата испитаници со дијабетес така и во контролната група (табела 5.31 и 5.32).

6.3. Спонтано зараснување на јатрогени дефекти во виличните коски

Сите наведени биохемиски анализи за состојбата на коскениот и минерален метаболизам во двете групи на испитаници ги изработивме со цел да го докажеме нивното евентуално влијание врз процесот на зараснување на коскени дефекти во виличните коски кои најчесто имаат јатрогена природа.

Јатрогените коскени дефекти кои настануваат во вилиците по изведување на орално хируршка интервенција зараснуваат спонтано или со употреба на некој од многубројните видови на коскени графтови. Во литературата многу често сретнуваме студии фокусирани на процесот на

спонтано постоперативно зараснување на коскени дефекти, затоа што виличните коски поседуваат висока способност за регенерација (Lalabonova,2013; Pelegrine,2010). Некои автори презентираат случаи на спонтано зараснување на коскени дефекти дури и по загуба на поголем дел од мандибулата што се должи на споменатиот висок регенеративен потенцијал на виличните коски (Abdulai, 2012).

Според Wilczewska(2010), коскената загуба предизвикана за време на некој вид орално-хируршка процедура (екстракција на нееруптирани заби, заостанати забни корени, енуклеација на цисти и одонтогени тумори) често предизвикува понатамошни протетски и имплантолошки проблеми. Овие промени се иреверзибилни и затоа се посветува толку многу внимание на коскено зараснување, се со цел да се минимизираат последиците кои настануваат од несоодветен третман на секој поединечен случај.

Фазите на коскено зараснување според Kalfas(2001) наликуваат на оние од раните фази на коскениот развој. За поедноставно разбирање на сложениот процес, авторот опишува три фази на коскено зараснување: инфламаторна фаза, фаза на репарација и фаза на ремоделирање.

Во инфламаторната фаза (која трае неколку дена) на местото на настанатиот дефект настанува хематом, кој понатаму минува низ фазите на коагулација и инфламација. Како ран одговор на локалната ткивна траума, на местото на настанатиот дефект се ослободуваат простагландини кои влијаат врз инфилтрирањето на инфламаторните клетки (макрофаги, моноцити, лимфоцити и полиморфонуклеари) и фибробластите во оштетената коска. Како резултат на посочената активност се формира гранулационо ткиво.

Во фазата на репарација, гранулационото ткиво се заменува со фиброзно ткиво во кое фибробластите го потпомагаат васкуларното враснување (ситна капиларна мрежа).

Коскено зараснување се комплетира во тек на фазата на ремоделирање кога коската ја добива својата претходна градба, структура и механичка издржливост. Во оваа фаза од ламеларната коска настануваат трабекуларна или компактна коска што претставуваат видови на секундарна зрела коска. Ремоделирањето оди споро, во временски период од неколку месеци до повеќе години, на што влијаат бројни локални и системски фактори

(васкуларни фактори, фактори на раст, цитокини, простагландини, нутритивни и хормонални фактори).

Јатрогеното предизвикување на коскен дефект ја стимулира остеокластната активност. Остеокластите имаат задача да ги ремоделираат алвеоларните сидови и за потребите на тој процес од коскениот матрикс се ослободуваат притаените фактори на раст и цитокини. Заради овој податок, според Abiko, Selimovic (2010) на косекните дефекти им треба многу повеќе време за комплетно зараснување отколку на мекоткивните дефекти.

Според истражувањата на Trombelli (2008) и Van Daele et al (1995) најголем дел од минерализираното ткиво се формира во алвеолите во текот на првите 6 месеци, додека во интервалот помеѓу 6 и 12 месец, износот на новоформирано минерализирано ткиво значително се намалува. Во овој период настанува ремоделирање со формирање на ламеларна коска и коскена срцевина. Според Cardaropoli(2003) зараснувањето на виличните коскени дефекти се одвива преку крвен коагулум во првите 3 дена, по 7 дена тој се заменува со сврзно ткивен матрикс, а по 30 дена минерализираната коска исполнува 88% од дефектот.

Коскениот ремоделирање се одвива во тек на целиот животен век, но позитивен баланс се забележува само до третата декада(Raggatt,2010). Тоа е период на максимална коскена маса која со мали варијации се одржува до 50-годишна возраст. Понатаму во животот, ресорпцијата доминира над коскената формација, со што започнува постепено намалување на коскената маса(Karin,2004).

Освен големината на дефектот и бројот на присутни коскени сидови, на спонтаното зараснување според Di Dio,(2005);Dodde,(2000) и Tinti,(2003) влијаат и други фактори како локализацијата на дефектот, видот на дефектот (моно или бикортикален), видот на извршената интервенција и околните локални фактори (близина на синусна шуплина, соседни заби со периапикални или пародонтопатични промени).

Во најголем број трудови коскената регенерација и редукција на резидуални кавитети во виличните коски (како и коскената густина) се следат преку компјутерска анализа на предоперативни и постоперативни панорамски рендгенграфи (Kamburoğlu,2012; Damante,2002; Manrique et al., 2012; Hren and

Milijavec,2008; Asha,2014). Овие разлики во нивото на минерализација резултираат со различна коскена густина радиографски опишана како минимум (се однесува на неминерализираното ткиво), максимум(го прикажува износот на минерализираното ткиво во избраната област) и средна вредност на коскена густина, изразена преку тоналитети на сива боја проследени во оваа специфична област.

Спонтаното зараснување на јатрогените дефекти настанати во виличните коски на нашите испитаници ги анализираме во однос на присуството или отсуство на дијабетес, висината на анализираните маркери за коскен метаболизам, степенот на регулираност на дијабетесот, видот на орално-хируршка интервенција, големината на настанатиот дефект како и неговата локализација.

Во мултипната регресиона анализа (МРА) изработена за потребите на нашето истражување, во двете групи испитаници поставивме зависна критериумска варијабла (просечен процент на коскена густина во однос на околната коска) и систем на предикторски варијабли од интерес како независни варијабли (пол, возраст, БМИ, вид на дијабетес, должина на траење на дијабетесот, HbA1C, ОС, СТХ, Са⁺⁺, Са total, вид на интервенција, локализација, дијаметар на дефект).

Во групата испитаници со дијабетес коефициентот на мултипла корелација (R) изнесува 0,749, а коефициентот на детерминација (R²) изнесува 0,561 што покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на зависната варијабла со 56.1%, додека 43.9% отпаѓа на влијание на други фактори. Влијанието на независните варијабли е статистички значајно за $p = 0,00063$.

Во контролната група коефициентот на мултипла корелација (R) изнесува 0,933, а коефициентот на детерминација (R²) изнесува 0,871 што покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на зависната варијабла со 87.1%, додека 12.9% отпаѓа на влијание на други фактори. Влијанието на независните варијабли и во оваа група испитаници е статистички значајно за $p = 0,00000$.

Според резултатите од МРА различни независни варијабли во различни групи испитаници имаат значајно влијание врз зависната критериумска варијабла.

6.3.1. Присуство или отсуство на дијабетес

Во нашето истражување зараснувањето е прикажано како % на зараснување на коскениот дефект во однос на околната коска мерено на иста рендгенграфија. Во нашето истражување ја проследивме динамиката на коскено то зараснување на последователни рендгенграфии кај двете групи испитаници преку мерење и компарирање на коскената густина претворена во пиксели и анализирана преку хистограм на сива тонска скала од 256 тоналитети.

Просечната процентуална вредност на коскената густина на дефектот во однос на густината на околната здрава коска на имедијатната рендгенграфија во испитуваната група изнесува $29.7 \pm 5.1\%$, на контролната снимка по 6 месеци густината во однос на околната здрава коска се зголемува на $54.4 \pm 7.1\%$ и на контролата по 12 месеци ја достигнува вредноста од $77.2 \pm 8.7\%$ (табела и графикон 5.25). Според АНОВА тестот разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на густината во однос на околната здрава коска е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (табела 5.26). Кога АНОВА тестот дава статистички значајни резултати, постои голем избор на така наречени post hoc тестови кои може да се изведат последователно. Post hoc Tukey HSD тест е сигнификантен помеѓу сите три мерења на коскената густина во дефектот за $p < 0.05$ (табела 5.27).

Просечната процентуална вредност на коскената густина на дефектот во однос на околната здрава коска на имедијатната рендгенграфија во контролната група изнесува $23.8 \pm 5.2\%$, на контролната снимка по 6 месеци зараснувањето во однос на околната здрава коска се зголемува на $52.5 \pm 7.3\%$ и на контролата по 12 месеци ја достигнува вредноста од $84.5 \pm 9.0\%$ (табела и графикон 5.25).

Според АНОВА тестот разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на коскената густина во однос на околната здрава коска е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (табела 5.28).

Post hoc Tukey HSD тестот е сигнификантен помеѓу сите три мерења на осификацијата $p < 0.05$ (табела 5.29).

Просечната процентуална вредност на коскената густина на дефектот во однос на околната здрава коска на имедијатната рендгенграфија во испитуваната група изнесува $29.7 \pm 5.1\%$ и е повисока од вредностите во контролната група каде изнесува $23.8 \pm 5.2\%$. Разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 5.30).

На контролната снимка по 6 месеци густината на дефектот во однос на околната здрава коска во испитуваната група изнесува $54.4 \pm 7.1\%$ и е повисока од вредностите во контролната група каде изнесува $52.5 \pm 7.3\%$, но не со статистичка значајност со $p > 0.05$ (табела 5.30).

На контролната снимка по 12 месеци зараснувањето во однос на околната здрава коска во испитуваната група изнесува 77.2 ± 8.7 и е пониско од осификацијата во контролната група каде изнесуваше $84.5 \pm 9.0\%$. Разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 5.30).

Според индексот на динамика со верижна база, се добива податок дека контролата по 6 месеци од интервенцијата во испитуваната група прикажува зголемување на густината на коскениот дефект во однос на околната здрава коска од $183,2\%$ споредено со имедијатната снимка. Процентот на контролата по 12 месеци изнесува $141,9\%$ споредено со рендгенграфијата анализирана на контролата по 6 месеци.

Резултатите од анализата на рендгенграфијата по 6 месеци во контролната група прикажуваат пораст на густината од $220,6\%$ споредено со имедијатната рендгенграфија. Процентот на контролата по 12 месеци изнесува $160,9\%$ споредено со рендгенграфијата анализирана на контролата по 6 месеци.

Евидентно е дека индексите на динамика со верижна база прикажуваат поголем процент на зараснување во контролната група во однос на испитуваната група со дијагностициран дијабетес.

Виличните коски во услови на дијабетес покажуваат промени во метаболизмот идентични со промените кои настануваат и во другите коски. Присутната хронична хипергликемија доведува до микроангиопатија (промени

во микроциркулацијата) која има свое влијание, како врз мекото ткиво во оралната празнина така и врз коскениот ткиво (Retzepi,2010; Ferron,2010). Кај пациентите со дијабетес се забележува намалена остеобластна функција (намалено количество на матрикс) како и промени во количината и квалитетот на колагените влакна кои го градат коскениот матрикс. Според Devlin et al (1996) во хистолошките анализи на дијабетични организми се забележуваат тенки и кратки колагени влакна, наспроти доволно долгите и дебели влакна кај здрави индивидуи. Оваа инхибиција во формирањето на колагениот коскен матрикс, на што се надоврзува намалено таложење на минерални соли, резултира со продолжено коскено зараснување.

Групата со дијабетес има подобра коскена густина на имедијатната рендгенграфија, но со тоа не се менува ефектот на намалена минерална апозиција, што крајно резултира со понизок процент на коскена густина од контролната група и тоа со статистичка значајност за одредениот временски период. Резултатите од нашето истражување се во согласност со наведените автори.

Во своите истражувања von Wilmowsky et al.(2010) прикажуваат помала коскена минерализација кај дијабетични организми која на контролата по 6 месеци не покажува значајност, а сигнификантно е помала на контролата по 12 месеци, што е согласно со резултатите добиени во нашиот истражувачки примерок.

Според Huang et al (2013) иако наидуваме на намалена колагена рамка кај испитаниците со дијабетес, таа непречено минерализира во одредениот контролен период што укажува на фактот дека при добра гликемиска контрола нема промени во степенот на зараснување на коскени дефекти. Како можна причина ќе го наведеме присуството на инфламаторни елементи на местото на дефектот со што се зголемува и бројот на простагландини како ран ткивен одговор, кои од своја страна влијаат за поголема апозиција на калциум. Простагландините според Buckwalter et al. (1995) имаат почетен инхибиторен ефект врз остеокластите, но долготрајно преобладајќи влијаат на забрзано формирање и пролиферација на ресорптивните клетки. Ова е спротивно на резултатите добиени од нашето истражување исто како што се спротивни и наодите на Lian(2006) кој го проследува депонирањето на хидроксиапатитните кристали во коскениот матрикс преку анализа на клеточни активности, ензими и

протеини од остеоидниот матрикс. Анализите на хумани ткива во однос на дијабетесот не прикажуваат патолошко депонирање на хидроксиапатитни кристали што не е случај со анализите кај остеопорозата.

Abbassy et al.(2010) го оценуваат ефектот на дијабетесот врз структурата на мандибуларната коска и промените во коскеноото формирање. Хистолошките анализи покажуваат намалена минералната апозиција во поголемиот дел од мандибуларните региони. Добиените наоди укажуваат на намалена стапка на мандибуларно коскено формирање, како и намалена стапка на коскен метаболизам воопшто кај пациенти со лошо регулиран дијабетес.

Наспроти наведените автори, Ay et al.(2005) и Di Dio,(2005) покажале дека не постои статистички значајна разлика во мандибуларната коскена густина кај испитаници со дијабетес, особено оние со дијабетес тип 2. Според овие автори коскениот метаболизам не е засегнат кај испитаници со дијабетес што е спротивно на нашите истражувања.

Sakai et al. (2008) го истражуваат и зараснувањето на екстракционите рани кај пациенти со дијабетес тип 2. И покрај општо прифатеното мислење дека кај пациенти со дијабетес има значајно намалено коскено формирање што влијае на зараснувањето на орално-хируршките коскени дефекти, повеќето изработени радиографски и хистолошки студии кај луѓе и различни животински специеси тоа не го докажуваат. Единствен релевантен податок е појавата на остеопенија кај пациенти со дијабетес тип 1. Резултатите на авторот покажуваат дека дијабетесот има малку влијание врз коскеноото зараснување на раните од екстракција на импактирани мандибуларни молари. Иако дијабетесот е идентификуван како важен фактор на ризик од инфекција и промени во метаболизмот на коските, оваа студијата не покажува дека дијабетес тип 2 влијае на коскеноото зараснување без влијание на дополнителни фактори.

Во истражувањата на Zhao et al (2010) зголемувањето на густината на коскениот дефект покажува значително повисоки вредности во првите 6 месеци од зараснувањето споредено со вторите 6 месеци. И во истражувањата на Nakem H.El-Sayed (2010) резултатите се анализираат на сива тонска скала и споредено помеѓу три групи испитаници (група со добра, средна и лоша

дијабетична контрола) покажуваат најдобро зараснување во групата со добра регулација на дијабетот, аналогно на нашите резултати. Во нашата студија ги добивме истите резултати. Таложењето на минерални соли е поголемо во првите 6 месеци, потоа следува период на ремоделирање. По 12 месеци се јавува разлика во минерализацијата затоа што е таложењето побавно. На контролата по 6 месеци тоа не се чувствува затоа што групата со дијабетес започнува од поголем процент на коскена густина. Нашите наоди корелираат со наодите на Trombelli (2008).

И други автори укажуваат на слични податоци (Sakai 2008, Sato D. 2005) каде направената радиографска евалуација на дефектите по 6 месеци покажува појава на млади коскени трабекули кои понатаму минерализираат што се прикажува како коскена густина следена по 9 или 12 месеци. Временска рамка од 12 месеци прикажуваат и Kozakiewicz, (2006); Aghazadeh, (2012); Kamburoglu, (2012); Yim & Lee (2009); Schropp, (2003); Hren & Milijavec, (2008); Eickholz, (1998). Временската рамка на нашето истражување е во согласност со сите наведени автори. Друга група автори одредуваат временска рамка различна од нашата.

Времетраењето одредено за проценка на зараснувањето во студијата на Pradel et al. (2006) се разликува од наведеното. Коскената густина на осеалниот дефект по 12 месеци изнесува 48% споредено со околната коска, додека по 24 месеци изнесува 91%. Процентот на промени во коскената густина според Shokier HM., Khalifa GA. (2009) кај мандибуларните дефекти е 72,2%, а кај максиларните 79,9% на контролна рендгенграфија по 24 месеци. Во оваа група автори ќе го додадеме и Chiapasco et al (2000) чија радиографска анализа е поставена на период од 24 месеци (91,01% коскена густина по 24 месеци).

6.3.2. Влијание на анализираните маркери за коскен метаболизам

Со анализата на биохемиските параметри се осврнуваме на трите основни чекори на остеогенезата:

- Синтеза на екстрацелуларен органски матрикс (остеоид)
- Минерализација на матриксот
- Ремоделирање (ресорпција и формација)

Бројни студии ги разработуваат серумските нивоа на посочените маркери за коскен метаболизам и сите се согласни со фактот дека кај пациенти со дијабетес настануваат промени во нивните концентрации со што се добива податок за состојбата во која се наоѓа коскено ткиво кај пациентите со ова метаболно нарушување.

Преку детална анализа на серумските нивоа на коскените маркери, наведена погоре во текстот, ги прикажавме сигнификантно намалените вредности на остеокалциот добиени во нашето истражување што укажуваат на намалено формирање на коскено ткиво кај испитаниците со дијагностициран дијабетес. Намалените вредности на коскената ресорпција прикажани преку статистички сигнификантно намалените вредности на маркерот за коскена ресорпција, укажуваат на намален коскен метаболизам воопшто.

Во нашата студија добивме статистички сигнификантна слаба позитивна корелација помеѓу вредностите на остеокалцин наспроти вредностите на СТХ во групата на испитаници со дијабетес (табела 5.13 и графикон 5.13а). Намалените вредности на ОС и СТХ покажуваат статистички сигнификантна слаба позитивна корелација со процентот на коскена густина на дефектот анализирано во период од 12 месеци. Овие наоди корелираат со наодите на Sun(2012), Hwang (2012), Lappin(2009) и Bao(2011) и Linde,(2013).

Спротивно на нашите резултати се наоѓаат хистоморфометриските студии на Brandi (2010) кои не прикажуваат промени во коскено ресорбирање. Промените се забележуваат исклучиво во процесот на коскено формирање.

Резултатите од МРА не покажуваат статистичка значајност на коскената густина во однос на поединечната варијабла СТХ во двете групи испитаници.

Анализата покажа значајно влијание единствено на вредностите на остеокалинот во групата со дијабетес. За варијаблата ОС, коефициентот на парцијална регресиона анализа изнесува 0,324, а тестиран со t -тест покажува дека влијанието врз % на пораст на коскената густина во однос на околната здрава коска е статистички значајно за $p = 0,012$.

Добиените резултати укажуваат на фактот дека познавањето на серумските вредности на остеокалин може да биде едноставен но прецизен параметар за проценка на зараснување на коскени дефекти кај сите клинички дискутабилни пациенти со дијабетес.

6.3.3. Степен на регулираност на дијабетесот

Го споменавме податокот дека гликозилираниот хемоглобин (HbA1C) се нарекува златен стандард во проценка на гликорегулацијата. Рендгенолошките анализи на коскено то зараснување кај пациентите со дијабетес во однос на вредноста на HbA1C (степен на регулираност на дијабетесот) во нашето истражување ги покажаа следните резултати.

Во групата испитаници со вредност на $HbA1C \leq 7$ просечната процентуална вредност на коскената густина на дефектот во однос на околната здрава коска на имедијатната рендгенграфија изнесува $30.0 \pm 5.4\%$, додека кај испитаниците со $HbA1C > 7\%$ изнесува $28.1 \pm 2.7\%$ (табела 5.33). Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на дефектот во однос на вредностите на HbA1C е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ (табела 5.33).

Во групата испитаници со вредност на $HbA1C \leq 7$ просечното зараснување на дефектот во однос на околната здрава коска на контролната снимка по 6 месеци изнесува $54.8 \pm 7.0\%$, додека кај испитаниците со $HbA1C > 7\%$ изнесува $52.5 \pm 7.5\%$ (табела 5.33). Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на зараснување во однос на вредностите на HbA1C е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ (табела 5.33).

Во групата испитаници со вредност на $HbA1C \leq 7$ просечното зараснување на дефектот во однос на околната здрава коска на контролната снимка по 12 месеци изнесува $78.3 \pm 8.4\%$, додека кај испитаниците со $HbA1C > 7\%$ изнесува $72.2 \pm 8.5\%$ (табела 5.33). Разликата која се регистрира

помеѓу просечните вредности на зараснување во однос на вредностите на HbA1C е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0.042831$) (табела 5.33).

Поделбата во однос на висината на HbA1C ја направивме според истражувањата на Петровски (2011) каде вредноста на гликозилираниот хемоглобин до 7% укажува на добра гликемиска регулација. Вредностите над 7% се показател на лоша гликорегулација која во нашата студија е застапена со 10 пациенти. Резултатите покажуваат сигнификантна разлика во процентот на коскена густина во анализите по 12 месеци. Според тоа најголемо влијание на гликорегулацијата се забележува во фазата на минерализација и ремоделирање на дефектот.

Според истражувањата на Huang(2013);Auwerx (1988) и Aronovich(2010) нема разлика во зараснувањето кај пациентите со различна гликемиска контрола. За разлика од нив, а согласно со нашите резултати ќе ги споменеме истражувањата на Abiko,Selimovic(2010) и Karimifar(2012) каде вредностите на HbA1C имаат влијание врз ткивната репарација кај пациентите со дијабетес. Високите гликозни вредности се тема и во истражувањата на Graves(2011) според кој високите вредности на гликемијата се главната причина за инхибиција на остеобластната функција што резултира со намалено количество на остеоиден матрикс. И во истражувањата на Abbassy et al.(2010) се прикажува помала коскена минерализација кај дијабетични организми со лоша гликемиска контрола.

Кај пациенти со дијабетес настануваат промени во метаболизмот на калциум заради веќе споменатата намалена интестинална апсорпција или зголемена уринарна екскреција. Ова е особено изразено кај организми со лоша гликорегулација заради појавата на бубрежни компликации проследени со протеинурија што ќе предизвика намалена количина на калциум. Според Sakai et al. (2008) ако во плазмата има помало количество на калциум, тој ќе стимулира зголемено лачење на PTH. Овој хормон има задача да го зголеми нивото на калциум и за таа цел ќе ја зголеми коскената ресорпција.

Сето ова не се случува кога се работи за организми со нормална телесна тежина и добра гликемиска регулација. Добрата гликемиска регулација ги превенира несаканите ефекти од хипергликемијата, а овозможува користење

на инсулинските придобивки како што е неговиот анаболен ефект врз коскено то киво што е согласно со нашите резултати.

Резултатите од МРА не покажуваат статистичка значајност на поединечната варијабла степен на регулираност на дијабетесот во испитуваната група во однос на просечниот процент на коскена густина.

6.3.4. Анатомска локализација на дефектот

Во однос на анатомската локализација на дефектот се регистрираат подеднаков број на испитаници во двете групи (табела 5.23). Поделбата е направена од причина што различна локализација покажува различни можности за коскено зараснување.

Рендгенолошките анализи на коскено зараснување во нашето истражување во однос на локализацијата на дефектот во групата испитаници со дијабетес не покажуваат статистичка сигнификантност помеѓу максиларни моларни и фронтални дефекти ниту помеѓу мандибуларни моларни и фронтални дефекти на имедијатните рендгенграфии. Во однос на локализација во максила фронтална регија наспроти мандибула фронтална регија и максила моларна регија наспроти мандибула моларна регија разликата е исто така статистички несигнификантна за $p > 0.05$.

На имедијатните рендгенграфии во контролната група разликите се сигнификантни помеѓу резултатите кај мандибуларни фронтални и мандибуларни моларни дефекти за $p < 0.05$ (Mann-Whitney U тест $Z = -3.77964$, **$p = 0.000157$**). Другите корелации не прикажуваат статистичка значајност.

Во однос на локализација во максила фронтална регија наспроти мандибула фронтална регија разликата е исто така статистички несигнификантна за $p > 0.05$. Во споредбата максила моларна регија наспроти мандибула моларна регија се добива статистички сигнификантна разлика за **$p < 0.05$** .

На анализите по 6 месеци разликата која се регистрира во испитуваната група помеѓу просечниот процент на коскена густина во однос на локализација, максила фронтална регија (59.1 ± 4.6) наспроти максила моларна регија (49.1 ± 6.5) е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Mann-Whitney U тест $Z = 3.546375$, **$p = 0.000391$**). Во мандибулата резултатите не се значајни.

Во контролната група анализите по 6 месеци регистрираат статистички значајна разлика во однос на локализација мандибула фронтална регија наспроти мандибула моларна регија (47.0 ± 5.9 и 58.9 ± 7.2) е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Mann-Whitney U тест $Z = -3.17490$, **$p = 0.001499$**). Во максилата резултатите не се значајни.

Анализите по 6 месеци во испитуваната група во однос на локализација максила фронтална регија наспроти мандибула фронтална регија и максила моларна регија наспроти мандибула моларна регија не прикажуваат статистичка сигнификантност ($p > 0.05$).

Анализите по 6 месеци во контролната група во однос на локализација максила фронтална регија наспроти мандибула фронтална регија и максила моларна регија наспроти мандибула моларна регија не прикажуваат статистичка сигнификантност ($p > 0.05$).

На анализите по 12 месеци разликата која се регистрира во испитуваната група помеѓу просечниот процент на зараснување во однос на локализација, максила фронтална регија (81.8 ± 7.6) наспроти максила моларна регија (72.8 ± 20.0) е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Mann-Whitney U тест $Z = 2.841248$, **$p = 0.004494$**)

Во однос на локализацијата мандибула фронтална регија (80.4 ± 7.6) наспроти мандибула моларна регија (74.0 ± 7.3) разликата е исто така статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Mann-Whitney U тест $Z = 2.343511$, **$p = 0.019104$**)

На анализите по 12 месеци разликата која се регистрира во контролната група помеѓу просечниот процент на зараснување во однос на локализација во максила (фронтална и моларна регија) е статистички несигнификантна за $p > 0.05$. Разликата е сигнификантна во однос на локализацијата мандибула фронтална регија (71.8 ± 4.5) наспроти мандибула моларна регија (88.3 ± 3.8) за $p < 0.05$ (Mann-Whitney U тест $Z = -3.77964$, **$p = 0.000157$**).

Анализите по 12 месеци во испитуваната група во однос на локализација максила фронтална регија наспроти мандибула фронтална регија и максила моларна регија наспроти мандибула моларна регија не прикажуваат статистичка сигнификантност ($p > 0.05$).

Анализите по 12 месеци во контролната група во однос на локализација максила фронтална регија наспроти мандибула фронтална регија покажуваат статистичка сигнификантност за $p < 0.05$ (Mann-Whitney U тест $Z = 3.77964$,

p=0.000157). Разликата во зараснувањето помеѓу максилна моларна регија наспроти мандибуларна моларна регија е статистички несигнификантна за $p>0,05$. Сите анализи се прикажани во табела 5.34.

Наведовме дека виличните коски имаат различна градба во различни свои делови што најпрегледно е опишано од страна на Misch(1990) според која класификација се дефинирани 4 различни типови коскена градба на вилиците:

D1 тип на коска присутна во мандибуларната симфиза

D2 тип на коска присутна во антериорен и постериорен сегмент на мандибуларна и антериорен сегмент на максилата

D3 тип на коска присутна во антериорен букален и постериорен дел на максилата

D4 тип на коска кој што го гради туберот на максилата

Секој тип на коска поседува различни карактеристики кои зависат од различната коскена градба со различен степен на застапеност на компактна или спонгиозна коска. Во наш интерес е добро познавање на коскените типови заради различната коскена густина која се јавува во јатрогено предизвиканите коскени дефекти.

Наша цел е да дефинираме разлики помеѓу коскениот зараснување на различни анатомски локализации имајќи ги во предвид наведените коскени карактеристики. Кај здрави организми очекуваме побрзо зараснување на максиларните дефекти заради подобрата васкуларизација на коскениот ткиво кое според Tonelli et al (2011) е основен предуслов за брза репарација. Репарација на коскен дефект според авторот значи формирање на сврзно ткиво од инфламаторни клетки и фибробласти, кои делумно ќе бидат заменети со остеобласти, клетки одговорни за депонирање на остеоиден матрикс што потоа ќе минерализира. Целиот репаративен процес започнува од појавата на хематом во коскениот дефект заради што авторот ја нагласува васкуларизацијата на максилата како позитивен фактор во услови кога е познат податокот дека виличните коски имаат многукратно поголем метаболизам од сите другите коски. Нашите резултати во контролната група во максиларниот фронт се сигнификантно повисоки при анализата по 12 месеци во однос на мандибуларниот фронт, согласно наведените автори.

Gulsahi A. (2010) и Lindhe et al(2013)вршеле евалуација на коскена густина на максила и мандибула преку анализа на панорамски рендгенграфи. Најголема коскена густина прикажуваат во пределот на мандибуларниот фронт, а најмала во максиларна фронтална и премоларна регија. Спротивно на наведените автори, во нашето истражување најниски вредности на коскена густина во контролната група добивме во мандибуларна фронтална регија на сите три контролни рендгенграфи. Коскената градба тип D1 од дебели компактни ламини не покажува зголемена коскена густина во настанатиот дефект, напротив резултатите во однос на другите региони во мандибулата како и во однос на максиларните региони се значително намалени заради големиот контраст што се јавува помеѓу дефектот и околната здрава коска.

Во своите истражувања Yim and Lee,(2009) не прикажуваат сигнификантност во однос на тоа дали коскениот дефект е во локализиран во максила или мандибула, во антериорна или постериорна регија. Анализата е изработена на дефекти настанати по енуклеација на циста во вилиците.

Во услови на дијабетес според Tonelli et al (2011) се забележува помала продукција на коскен матрикс и негова бавна минерализација. Нашите резултати во групата со дијабетес прикажуваат статистичка значајност помеѓу коскената густина на максиларните и мандибуларните фронтални дефекти споредено со соодветните моларни дефекти. Резултатите се повисоки во фронталните регии во двете вилици на рендгенолошката анализа по 12 месеци (табела 5.34). Намалената минерална апозиција не оди во прилог на добиените резултати за што може да се “обвини” добрата васкуларизација на максилата,спротивно на наодите на Gulsahi A. (2010) но во однос на мандибуларниот фронт се согласуваме со наодите на истиот автор за најголема густина на оваа регија. Добрата регулација на дијабетесот кај нашите испитаници и отсуството на дијабетични компликации обезбедуваат доволна количина на калциум јони кои ќе бидат вградени во матриксот со што се зголемува густината на настанатиот дефект (Bak,2010; Piepkorn 1997;Rishaug,1995).

Согласност со нашите резултати во мандибуларниот фронт пронајдовме и во студијата на Нуја (2007) кој дава интересен податок за степенот на коскен

метаболизам во зрели вилични коски при што се прикажува 3-6 пати повисока вредност (19-37%) на годишно ниво, отколку во феморалната коска (6,4%). За појаснување на овие коскени анализи авторот пресметал стапка на коскена формација (bone formation rate BFR) која се пресметува како производ од стапката на минерална апозиција и бројот на осификациони центри (места на формирање на коската) изразено во % на годишно ниво. Кај возрасни организми BFR има двојно повисока вредност во мандибулата отколку во максилата што може да го објасни високиот процент на коскена густина на контролата по 12 месеци што е спротивно на нашите наоди од контролната група каде најмал процент на коскена густина е забележан во мандибуларниот фронт.

Моларните дефекти во двете вилицы покажуваат помала коскена густина. Моларната регија во максила е D4 квалитет со растресита спонгиоза, тука не може да се забележи поголема калциум апозиција. Освен тоа неизбежното присуство на максиларниот синус како и суперпонирањето на лицевите коскени структури на дводимензионалните рендгенграфији укажуваат на потреба од дополнителни анализи за прецизно утврдување на коскената густина.

Во мандибуларната моларна регија со D2 коскен квалитет покажува помал процент на коскена густина на дефектот но само во однос на фронталната мандибуларна регија од причини кои веќе ги анализиравме. Сите други компаративни анализи не покажуваат статистичка значајност.

Сепак на овие резултати треба да се надоврзат наодите од другите параметри за да може да се добие комплетна слика за настанатите разлики, за која цел е изработена мултипната регресиона анализа (MPA).

Во групата со дијабетес, MPA за варијаблата локализација, коефициентот на парцијална регресиона анализа изнесува 0,243, а тестиран со t -тест покажува дека влијанието врз % на зараснување во однос на околната здрава коска е статистички значајно за $p = 0,023$.

И во контролната група за варијаблата локализација, коефициентот на парцијална регресиона анализа изнесува 0,236 а тестиран со t -тест покажува

дека влијанието врз % на зараснување во однос на околната здрава коска е статистички значајно за $p = 0,000605$.

6.3.5. Дијаметар на настанатиот дефект

Димензиите на орално-хируршкиот дефект во нашето истражување во двете групи испитаници се ограничени на најголем дијаметар од 30мм, но во најголем процент се регистрирани дефекти чии најголем дијаметар е помал од 20мм (95.0% во испитуваната група и 90% во контролната група)(табела 5.24).

Големината на дијаметарот ја позициониравме по опсежна анализа на литературни податоци при што дефектите со дијаметар до 30мм се максимална вредност за анализа на спонтано коскено зараснување (Cardaropoli et al.2005; Cacchioli et al.2006 Hren, Milijavec,2008; Yim, Lee 2009).

Во студијата на Hren, Milijavec(2008), авторите не прикажуваат статистички сигнификантна корелација помеѓу коскено зараснување и максималниот дијаметар на дефектот. Според нив, многу поважен параметар за коскено зараснување е минималниот дијаметар. Колку е поголема разликата во должината на дијаметрите толку е зараснувањето на дефектот поуспешно. Кога минималниот дијаметар е идентичен со максималниот имаме најмал процент на коскено зараснување. Кога дефектот е елипса со многу помал дијаметар од максималниот зараснувањето покажува најдобри резултати.

Во нашата студија како употреблив параметар е проследена само најголемата должина на дијаметарот без притоа да биде споредена со најмалиот дијаметар на коскениот дефект. Одредениот дијаметар на дефект во нашиот истражувачки примерок не покажува значајна разлика во однос на процентот на коскена густина во двете групи испитаници.

Во истражувањата на Zhao et al (2010) зголемувањето на густината на коскениот дефект не покажува поврзаност со максималниот дијаметар на испитуваните дефекти согласно нашите резултати.

Во однос на големината на коскениот дефект, Hren и Milijavec (2008) прикажуваат средна вредност на коскена густина од 88% во однос на коскената густина на околната коска по 12 месеци од интервенцијата. Во случаите на помали дефекти (20-30 мм) зараснувањето изнесува 97% додека кај поголеми

дефекти (30-50мм) зараснувањето е 84% проследено на контролата по 12 месеци.

Големината на дефектот во истражувањата на Cardaropoli et al.(2005) изразено преку дијаметрите на кавитетот изнесува 3,5x8мм. Студијата на авторот е хистолошка но сепак прикажаните резултати кај неаугментирани дефекти укажуваат на спонтано зараснување преку коскени мостови кое во периферните партии на дефектот изнесува 61% за период од 6 месеци.

Во студијата на Sacchioli et al.(2006) евалуацијата на спонтаното коскено зараснување во однос на големината на дефектот е проследено на дефекти од 6 и 8мм преку радиографски и хистолошки анализи. Радиографскиот процент на зараснување од 87% како анализа е надополнет со хистолошки резултат за квалитетот на коскениот ткиво во регенерираниот дефект.

Yim, Lee.(2009) прикажуваат можност за клинички прифатлива регенерација на коскен дефект без употреба на коскен графт анализирано според големината на дефектот (помал од 3x3 см и поголем од 3x3 см). Анализата покажува зараснување на дефектот од 97% по 12 месеци кај дефектите помали од 3x3 см.

Средна вредност на спонтаното коскено зараснување прикажано како коскена густина во период од 12 месеци во нашето истражување покажува процент од 84,5% во однос на околната коска (мин 65,8, макс 97,8) согласно наведените автори.

Мултиплата регресиона анализа изработена на нашиот истражувачки примерок не покажува статистичка значајност на коскениот зараснување во однос на поединечната варијабла дијаметар на дефектот, како во групата испитаници со дијабетес така и во контролната група (табела 5.31 и 5.32).

Секој дефект што има капацитет спонтано да регенерира се нарекува некритичен дефект (Caicoya,2007; Abdulai,2012; Bosch,1998). Коскениот дефект секогаш ќе се однесува како некритичен дефект ако се зачувани 4 или 5 коскени сидови. Овие дефекти имаат голем потенцијал за спонтана регенерација обезбедена преку стабилизација на настанатиот крвен коагулум.

Во истражувањата на Shokier, Khalifa (2009) како најважен параметар кој влијае на спонтаното зараснување се споменува видот на коскениот дефект, а не неговата големина. Коскени дефекти опкружени со доволен број на коскени сидови зараснуваат нормално и без употреба на графт материјали, независно

од големината на постоечкиот кавитет идентично како во студиите на Chiapasco (2000). Анализата на спонтаната коскена регенерација ја правеле субјективно (клинички) и објективно преку рендгенолошка евалуација при што освен коскената густина проследили и редукција на големината на коскениот дефект.

За споредба ќе ги споменеме истражувањата на Aimetti et al(2009) каде се анализирани дефекти со интактни коскени сидови исполнети со графт материјал или оставени спотано да регенерираат. Контролните радиографски анализи по 3 месеци не прикажуваат разлика во зараснувањето помеѓу двете групи. Овие автори ја нагласуваат морфологијата на дефектот како еден он најважните фактори кој ќе дозволи или попречи спонтано зараснување на коскениот дефект.

Во достапната литература коскените дефекти во вилиците се поделени на монокортикални и бикортикални во зависност од постоењето на палатинална или лингвална коскена ламина. Важно е да напоменеме дека во нашата студија сите анализирани дефекти припаѓаат на групата монокортикални. Бикортикалните дефекти со кои се сретнавме во тек на истражувањето беа исклучени од студијата и соодветно поинаку третирани. Мултиплата регресиона анализа изработена на нашиот истражувачки примерок не покажува статистичка значајност на зависната варијабла процент на коскена густина во однос на поединечната варијабла дијаметар на дефект во двете групи испитаници (табела 5.31 и 5.32).

6.3.6. Вид на орално хируршка интервенција

Во нашето истражување беше направена поделба на испитаниците во двете групи според видот на орално хируршката интервенција.

Во испитуваната група во најголем процент (36,7%) е застапена интервенцијата хируршка екстракција на импактиран заб, потоа следува екстракција на заостанат дентален корен (26,6%), енуклеација на циста во виличните коски (20,0) и со најмала застапеност е апикотомијата (16,7%). Во контролната група во најголем процент (47,5%) е застапена интервенцијата хируршка екстракција на импактиран заб, потоа следува апикотомијата (27,5%), екстракција на заостанат дентален корен (15,0%) и со најмала застапеност

(10,0%) е енуклеацијата на циста во виличните коски (табела и графикон 5.22). Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу видот на интервенција кај двете групи е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ што укажува на хомогеност на групите во однос на овој параметар.

Рендгенолошките анализи на коскено зараснување во однос на орално-хируршката интервенција во двете групи испитаници во нашето истражување ги покажаа следните резултати.

Највисоки вредности на коскен дензитет на дефектот во групата испитаници со дијабетес се регистрираат кај апикотомија и тоа во сите три контролни анализи (табела 5.35).

Според АНОВА тестот разликите кои се регистрираат кај просечниот процент на коскено зараснување во однос на видот на орално-хируршката интервенција во трите периоди на проследување кај испитуваната група се статистички несигнификантни (табела 5.36). Највисоки вредности на коскена густина на дефектот во контролната група се регистрираат кај хируршка екстракција на импактиран заб и тоа во сите три контролни анализи (табела 5.35).

Според АНОВА тестот разликите кои се регистрираат кај просечниот процент на коскено зараснување во однос на видот на орално-хируршката интервенција во трите периоди на проследување кај контролната група се статистички несигнификантни за $p < 0.05$ (табела 5.36).

Дополнителниот Mann-Whitney U тест регистрира статистички сигнификантна разлика во просечниот процент на коскена густина во двете групи испитаници кај интервенциите апикотомија и хируршка екстракција на заостанат дентален корен. Разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($Z=3.872983$ $p=0.000108$; $Z=3.538607$ $p=0.000402$)

Истиот тест во анализите по 6 месеци регистрира статистичка сигнификантност помеѓу групите единствено кај интервенцијата апикотомија. Разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($Z=3.168805$ $p=0.001531$)

Mann-Whitney U тестот во анализите по 12 месеци регистрира статистичка сигнификантност помеѓу групите единствено кај интервенцијата

хируршка екстракција на импактиран заб. Разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($Z = -4.17002$ $p = 0.000030$).

Мултиплата регресиона анализа изработена на нашиот истражувачки примерок не покажува статистичка значајност на коскено зараснување во однос на поединечната варијабла вид на орално-хируршка интервенција во групата испитаници со дијабетес. Во контролната група за варијаблата вид на интервенција, коефициентот на парцијална регресиона анализа изнесува 0,223, а тестиран со t -тест покажува дека влијанието врз % на зараснување во однос на околната здрава коска е статистички значајно за $p = 0,031286$. (табела 5.31 и 5.32).

И во истражувањата на Rubinstein and Kim,(2002) се прикажува процент на коскено зараснување по извршена апикотомија од 96,8% анализирано во временски период од 12 месеци. Во нашето истражување, највисокиот процент на коскена густина кај интервенцијата апикотомија во испитуваната група ќе го коментираме согласно податоците од достапната литература кои велат дека забите кои учествуваат во цвакалната функција покажуваат подобри резултати на коскено зараснување. Во бројни студии (Quirynen and Teughels,2003; Park,2007; Bastos et al,2010; Kayal et al,2009; Kim et al,2006) анализата на апикотомирани заби е компарирана со имплантното оптеретување каде резултатите се идентични. Заб во функција ја стимулира остеогенезата, недостиг на функција ја стимулира ресорпцијата. Коскените промени кои настануваат на алвеоларниот гребен со губиток на забите се причина повеќе за промените во коскената структура, густина и волумен.

Во контролната група поголемиот процент на коскена густина кај интервенцијата екстракција на импактиран заб се совпаѓа со наодите на Montevicchi (2012); Liu(2006) и Dodson (2004) според кои возраста е таа која го чини процентот на зараснување повисок кај оваа група испитаници. Најчеста интервенција до 30 годишна возраст во оралната хирургија е токму екстракција на импактиран заб. Нашите резултати не овозможуваат подлабока анализа во однос на видот на интервенција во иста возрасна група заради што се потребни дополнителни клинички студии.

6.3.7. Дополнителни независни варијабли

Во нашиот истражувачки примерок во групата испитаници со дијабетес идентично се застапени двата пола (50%), а во контролната група со 40.0% е застапен машкиот, а со 60.0% женскиот пол. Разликата која се регистрира помеѓу групите (40.0% и 50.0%, 60.0% и 50.0%) е статистички не сигнификантна за $p > 0.05$ и укажува на хомогеност на групите во однос на полот (табела и графикон 5.4).

Во своите студии Ay et al. (2005) покажуваат исти вредности на коскена густина кај различен пол и возраст на испитаници со дијабетес. И во истражувањата на Zhao et al. (2010) зголемувањето на густината на коскениот дефект не покажува поврзаност со полот.

Зависност на зараснувањето во однос на полот и возраста прикажуваат Shimizu et al. (2000) при што како осетлива група со значајно намалено коскено зараснување ги прикажуваат жените во периодот на менопауза.

Во однос на возраста Yim and Lee, (2009) укажуваат дека помлади пациенти под 20 години со високо активен метаболизам покажуваат сигнификантно повисока регенерација од тие над 20 години. Спротивно на возраста не прикажуваат поврзаност во однос на полот. Зависност на зараснувањето од возраста прикажуваат и Eickholz and Hausmann, (1998) (помладите организми побрзо се регенерираат) со статистички значајни разлики во анализите направени по 6 и 12 месеци. И во студиите на Marmay et al. (1986) возраста над 30 години кај здрави индивидуи значајно влијае на коскениот зараснување по екстракција на импактирани мандибуларни трети молари на 83 испитаници проследено на имедијатни и постоперативни рендгенграфии.

Спротивно на наведените автори ќе ги споменеме Villa et al (2003); Rakic et al (2006) и Shu et al (2012) според кои виличните коскени дефекти многу добро зараснуваат и појавата не е ограничена со возраста. Комбинацијата од фактори која го овозможува овој феномен не е сосема разјаснета, но според авторите потенцијалот на коските за регенерација може да остане притаена во тек на животот и да се активира во одредени услови кога ќе се појави потреба од тоа. Спротивно на ова тврдење, Jochumek (2007) прикажува зависност од

полот на испитаниците во однос на времето потребно за зараснување на дефектот, но прикажува и значајна зависност на зараснувањето од возраста така што е наведен податок за промени кои се јавуваат веќе во пубертетот (над 14 години за машки и над 12 за женски испитаници).

И Hren, Milijavec (2008) прикажуваат зависност на индексот на коскено зараснување со возраста. Процесот на коскено зараснување е најдобар кај пациенти до 20 годишна возраст при што се добива статистички негативна корелација помеѓу возраста и коскено зараснување.

Од нашиот истражувачки примерок не беше возможно да добиеме согласни резултати заради возрастната граница на пациентите со дијабетес. Просечната возраст на испитаниците во испитуваната група изнесува 61.0 ± 10.0 г, а во контролната група изнесува 46.1 ± 18.3 години. Просечната возраст на вкупната студиска група изнесува 55.0 ± 7.0 г. (табела и график 5.5), што укажува на фактот дека коскено зараснување во нашето истражување е анализирано на многу повисока возрастна граница од прикажаните автори.

Мултиплата регресиона анализа изработена на нашиот истражувачки примерок не покажува статистичка значајност на коскено зараснување во однос на поединечните варијабли пол и возраст во групата испитаници со дијабетес. (табела 5.31).

Анализата на поединечните варијабли во контролната група прикажува значајно влијание на полот и возраста во однос на зависната варијабла просечен процент на косекна густина.

За **полот**, коефициентот на парцијална регресиона анализа изнесува 0,239, а тестиран со t -тест покажува дека влијанието врз % на зараснување во однос на околната здрава коска е статистички значајно за $p = 0,003778$.

За **возраста**, коефициентот на парцијална регресиона анализа изнесува 0,698, а тестиран со t -тест покажува дека влијанието врз % на зараснување во однос на околната здрава коска е статистички значајно за $p = 0,000000$.

Fujii et al.(2008) прикажуваат несигурност во однос на коскено зараснување кај пациентите со дијабетес тип 2 која ја поврзуваат со разликите во телесната

тежина кај овие испитаници. Во своето истражување на испитаници со дијабетес тип 2 и нормална телесна тежина добиле значајно пониска вредност на коскената густина.

Caneski-Varzic (2012) и Hamann(2012) појавата ја поврзуваат со ниските вредности на коскен метаболизам што се регулираат со додаток на инсулин. Од тука следува дека зголемената телесна маса е придружена со поголеми количества на излачен инсулин кој ја регулира коскената метаболна активност.

Мултиплата регресиона анализа изработена на нашиот истражувачки примерок не покажува статистичка значајност на коскено то зараснување во однос на поединечната варијабла **индекс на телесна маса (BMI)** како во групата испитаници со дијабетес така и во контролната група (табела 5.31 и 5.32).

Доплонителната независна варијабла **вид на дијабетес** во мултиплата регресиона анализа не покажува статистичка значајност во однос на процентот на коскено то зараснување во групата испитаници со дијабетес (табела 5.31).

За **должината на траење на дијабетесот**, коефициентот на парцијална регресиона анализа изнесува 0,323, а тестиран со t -тест покажува дека влијанието врз % на зараснување во однос на околната здрава коска е статистички значајно за $p = 0,013$.

Анализата на овој параметар направена погоре во дискусијата покажа дека долготрајно асимптоматско постоење на хипергликемија може да доведе до некоја од хроничните васкуларни компликации кои имаат свое влијание врз коскениот метаболизам, а со тоа индиректно и врз динамиката на зголемување на коскената густина на орално-хируршки дефект во групата испитаници со дијабетес.

7. ЗАКЛУЧОЦИ

Врз основа на добиените резултати и нивна корелација со релевантни литературни податоци изведевме заклучоци по дефинираните цели кои ќе ги конципираме по идентичен редослед.

1. Вредностите на серумските маркери за коскен метаболизам (формативен маркер остеокалцин и ресорптивен маркер СТХ) кај пациентите со дијабетес укажуваат на намалена активност на коскениот метаболизам во услови кога вкупната коскена маса не покажува промени заради избалансираност на метаболизмот на пониско ниво. Заклучокот го изведевме врз основа на добиените резултати за намалени вредности на двата коскени маркери. Влијанието на вредностите на остеокалциот врз динамиката на минерализација проследен преку пораст на коскената густина на оралнохируршки дефекти кај пациенти со дијабетес покажа статистичка значајност. Вредностите на СТХ не влијаат врз процесот на постепен пораст на коскената густина во хируршкиот дефект.
2. Вредноста на гликозилираниот хемоглобин (HbA1C) кај пациенти со дијабетес не покажа значајно влијание врз динамиката на процесот на минерализација на оралнохируршкиот дефект на анализата по 6 месеци и покрај добиената негативна корелација со остеокалциот. Вредностите значајно се разликуваат на контролата по 12 месеци. Единствен параметар кој покажа влијание по анализата на резултатите на двете контроли е должината на траење на дијабетесот.
3. Вредностите на серумскиот слободен калциум како еден од показателите на минералниот метаболизам не се менуваат кај пациентите со дијабетес. Параметар кој покажува статистичка значајност е вкупниот калциум чии вредности се намалени кај пациентите со дијабетес. Слаба позитивна корелација се покажа

помеѓу вредностите на вкупниот калциум наспроти индексот на телесна маса. Во однос на корелациите на двата вида калциум со вредностите на серумските коскени маркери кај пациентите со дијабетес и вредностите на гликозилираниот хемоглобин не беше регистрирана статистичка значајност.

4. Видот на дијабетес, должината на траење и степенот на регулираност се фактори кои може да имаат свое влијание врз вредностите на коскените маркери. Анализата на резултатите покажа статистички сигнификантна негативна корелација помеѓу остеокладинот и степенот на регулираност на дијабетесот и помеѓу СТХ и времетраењето на дијабетесот. Различните видови на дијабетес не влијаат врз висината на коскените маркери.
5. Големината на настанатиот орално-хируршкиот дефект во оваа дисертација не покажа значајно влијание врз динамиката на минерализација на дефектот што се должи на ограничувањето на најголемиот дијаметар на дефектот до 30 милиметри во било која насока.
Локализацијата на дефектот во горната или долната вилица, а во секоја вилица поединечно и во фронтална или моларна регија покажа значајно влијание врз процесот на минерализација на коскениот дефект кај пациентите со дијабетес заради различната градба на виличните коски. Најмала коскена густина во испитуваната група се регистрира во максиларна и мандибуларна моларна регија.
6. Различните видови на орално-хируршки интервенции покажаа различни резултати врз процесот на минерализација на орално-хируршкиот дефект во двете групи испитаници. Највисоки вредности на коскена густина во групата испитаници со дијабетес се регистрираа кај интервенцијата апикотомија на двете последователни контролни рендгенграфии по 6 и 12 месеци.

Познавањето на можното влијание на дијабетесот и неговите компликации врз процесот на минерализација и ремоделирање на орално-хируршки дефекти проследено преку едноставна биохемиска анализа на коскените маркери, ќе придонесе за адекватен третман на овие пациенти во однос на превенција на постоперативните компликации.

Правилна проценка на потребниот временски период за спонтанa минерализација и ремоделирање на коскени дефекти кај пациенти со дијабетес придонесува за детерминирање на оптимален временски период за превземање на протетски тераписко-рехабилитациони постапки како и имплантациони постапки.

Поради компромитираната фаза на коскено ремоделирање во периодот од 6-12 постоперативен месец, оптимален временски период за превземање на овие постапки кај пациенти со дијабетес е периодот после 12 – тиот месец.

Генерално, пациентите со добра гликорегулација не претставуваат “ризични“ имплант пациенти доколку се земе во предвид периодот на компромитирано коскено ремоделирање.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Abbassy MA, et al. (2010) The effect of diabetes mellitus on rat mandibular bone formation and microarchitecture. *Eur J Oral Sci.*;118(4):364-9.
2. Abbassy MA, et al.(2013) The Effect of Type 1 Diabetes Mellitus on the Dento-Craniofacial Complex.Chapter 15 in Type 1 diabetes by Alan P.Escher and Alice Li. Published under CC BY 3.0 license,2013
3. Abdulai AE.(2012) Complete spontaneous bone regeneration following partial mandibulectomy. *Ghana Medical Journal*46(3):174-7
4. Abiko Y., Selimovic D.(2010) The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes.Review. *Bosnian Journal of Basic Medical sciences*.10(3):186-91
5. Abrahamsen B.et al (2000) Correlations between insulin sensitivity and bone mineral density in non-diabetic men. *Diabet Med*;17(2):124-9
6. Achemlal L. et al (2005) Bone metabolism in male patients with type 2 diabetes. *Clin Rheumatol*.24(5):493-6
7. Adami S.(2009) Bone health in diabetes:considerations for clinical management. *Curr Med Res Opin* 25(5):1057-72
8. Aghazadeh A, Rutger Persson G, Renvert S. (2012) A single-centre randomized controlled clinical trial on the adjunct treatment of intra-bony defects wit autogenous bone or a xenograft: results after 12 months. *J Clin Periodontol*; 39(7):666-73
9. Aimetti M.et al(2009)Clinical and histologic healing of human extraction socket filled with calcium sulfate. *The International Journal of Oral&Maxillofacial implants*. 24(5):901-9
10. Alexopoulou O. et al (2006) Bone density and markers of bone remodeling in type1 male diabetic patients. *Diabetes Metab*;32:453-8
11. Anastassios G.et al. (2009). Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 94(3):827-832

12. Aronovich S, Skope LW, Kelly JP, Kyriakides TC. (2010)The relationship of glycemic control to the outcomes of dental extractions. J Oral Maxillofac Surg.68(12):2955-61.
13. Asha ML, Bajoria AA, Babshet M, Patil P, Naveen S. (2014)Bone mineral density measurement of the jaws– a review. J Investigative Dent Sci;1(1):4-12
14. Asrar El Abo. et al.(2011) Serum osteocalcin, zinc nutritive status and bone turnover in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Diabetes Metab;2(4):128-32
15. Auwerx J., Dequeker J., Bouillon R., Geusens P.(1988) Mineral Metabolism and Bone Mass at Peripheral and Axial Skeleton in Diabetes Mellitus. Diabetes;37:8-12
16. Ay S.,Gursoy UK.,Erselcan T.,Marakoglu I.(2005) Assessment of mandibular bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus. Dentomaxillofacial Radiology 34:327-31
17. Bak EJ et al (2010)The Effect of Metformin on Alveolar Bone in Ligature-Induced Periodontitis in Rats: A Pilot Study. J Periodontol.81(3):412-9
18. Bao YQ et al.(2011) Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in Type 2 diabetes. Clin Exp Pharmacol Physiol.38(1):50-4
19. Bastos MF et al(2010) Trabecular bone area and bone healing in spontaneously hypertensive rats. a histometric study. Braz.oral res. 24(2): 34-9
20. Bernhard Pommer B., Zechner W.,Watzek G and Palmer R (2012). To Graft or Not to Graft? Evidence-Based Guide to Decision Making in Oral Bone Graft Surgery, Bone Grafting, Dr Alessandro Zorzi (Ed.), ISBN: 978-953-51-0324-0, InTech,Rijeka
21. Blackwell P., Godber IM., Lawson N. (2007) Biochemical Markers of Bone Turnover . Clinical Trials in Osteoporosis.4:247-69
22. Blakytyn R., Spraul M.,Jude EB.(2011)Review: The Diabetic Bone: A Cellular and Molecular Perspective. International Journal of Lower Extremity Wounds.10(1):16-32

23. Blasiak M, Kuska J, Kokot F, Irzyniec T.(1989) Selected indicators of calcium- phosphate metabolism in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Pol* 40(5): 251-62
24. Bosch C., Melsen B., Vargervik K.(1998) Importance of the Critical-Size Bone Defect in Testing Bone-Regenerating Materials. *Journal of Craniofacial Surgery*;9(4):55-6
25. Bouillon R. et al.(1995) Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*; 80(4):1194 -202
26. Brandao F.et al(2007) Bone metabolism is linked to disease duration and metabolic control in type1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 78(3):334-9
27. Brandi ML.2010 Bone health and diabetes. *Medicographia*;32(4):364-9
28. Buckwalter JA., Glimcher RR., Recker R.(1995)Bone biology. *J Bone Joint Surg Am*;77:1276-89
29. Cacchioli A., et al.(2006)The critical sized bone defect: morphological study of bone healing. *Ann Fac.Medic.Vet. di Parma*;26:97-110
30. Caicoya SO.(2007) Bone cavity filling with alloplastic material in maxillofacial surgery. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*;29(1):21-32
31. Campos et al.(2000) Intensive insulin therapy and bone mineral density in type1 diabetes mellitus *Osteoporos Int*;11(5):455-9
32. Canecki-Varzic S.,Bilic-Curcic I.(2012) Bone mineral density in relation to metabolic syndrome in postmenopausal women with diabetes type 2. *Endocrine Abstracts* 29:168-71
33. Cao JJ.(2010) Effects of Obesity on Bone Metabolism. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*.6(3):30-6
34. Capoglu I, Ozkan A, Ozkan B, Umudum Z.(2008) Bone turnover markers in patients with type 2 diabetes and their correlation with glycosylated haemoglobin levels. *Int Med Res*.36(6):1392-8
35. Cardaropoli G, Araújo M, Hayacibara R, Sukekava F, Lindhe J. (2005) Healing of extraction sockets and surgically produced - augmented and non-augmented - defects in the alveolar ridge. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. 32(5):435-40

36. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J.(2003) Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 30(9):809-18
37. Carmen M. Romero Barco, Sara Manrique Arijá, Manuel Rodríguez Pérez Biochemical Markers in Osteoporosis: Usefulness in Clinical Practice. *Reumatol Clin.* 2012;8(3):149–52
38. Chiapasco M, Rossi A, Motta JJ, and Crescentini M: Spontaneous bone regeneration after enucleation of large mandibular cyst: radiographic computed analysis of 27 consecutive cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 58: 942-948,2000
39. Christgau S et al(2000) Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone*;26(5):505-11
40. Christgau, M., Hiller, K.-A., Schmalz, G., Kolbeck, C. and Wenzel, A. (1998), Accuracy of quantitative digital subtraction radiography for determining changes in calcium mass in mandibular bone: an in vitro study. *Journal of Periodontal Research*, 33: 138–49
41. Chubb P. (2012) Measurement of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) in serum. *Clinical Biochemistry; Bone and Calcium*;45(12):928-35
42. Cifuentes M., Johnson MA., Lewis RD.(2003) Bone turnover and body weight relationship differ in normal-weight compared with heavier postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 14(2):116-22
43. Clarke B. (2008) Normal Bone Anatomy and Physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:S131-S139
44. Coakley K., Douglas T. and Singh R.(2014) Phenylketonuria is a condition of inflammation associated with high BMI and low bone turnover; 28(1):Suppl.1034.2
45. Dalfardi O. et al.(2013) The Correlation of Serum Calcium Level and Obesity; Is There any Explanation?;2(1):26-31
46. Damante JH.,Da S Guerra EN., Ferreira Jr O.(2002) Spontaneous resolution of simple bone cysts. *Dentomaxillofac Radiol.*;31(3):182-6
47. Dee R. Bone healing, in Dee R, Mango E, Hurst E, (eds): *Principles of Orthopaedic Practice.* New York: McGraw-Hill,1988: 68–73

48. Delmas et al(2000) The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis Int*;11:S2-S17
49. Devlin H., Garland H., Sloan P.(1996) Healing of tooth extraction sockets in experimental diabetes mellitus. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*;54(9):1087-91
50. Di Dio M, De Luca M, Cammarata L, Pierazzi G.(2005) Bone regeneration after removal of a mandibular cyst and following prosthetic rehabilitation with implants. Case report. *Minerva Stomatol.*;54(6):373-8
51. Dietrich T, Zunker P, Dietrich D, Bernimoulin JP.(2002) Apicomarginal defects in periradicular surgery: classification and diagnostic aspects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*94(2):233-9
52. Dodde R, Yavuzer R, Bier UC, Alkadri A, Jackson IT.(2000) Spontaneous bone healing in the rabbit. *J Craniofac Surg.*11(4):346-9
53. Dodson TB.(2004) Management of mandibular third molar extraction sites to prevent periodontal defects. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*;62(10):1213-24
54. Dominiak M., Lysiak-Drwal K., Zietek M., Gerber H. Efficacy of healing process of bone defects after apectomy: results after 6 and 12 months. *Journal of physiology and pharmacology* 2009; 60(8): 51-5
55. Downey PA., Siegel MI.(2006) Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther.*;86(1):77-91
56. Duarte VM et al.(2005) Osteopenia: a bone disorder associated with diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab.*23(1):58-68
57. Ducey P, Schinke T, Karsenty G. (2000)The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science.*;289(5484):1501-4
58. Duma BW et al.(2010) Markers of bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Current Issues in Pharmacy and medical sciences*;23(2):9-13
59. Eickholz P, Hausmann E.(1998) Evidence for healing of interproximal intrabony defects after conventional and regenerative therapy: digital radiography and clinical measurements. *J Periodontal Res.*33(3):156-65

60. Ferron M. et al.(2010) Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*;142(2):296–308.
61. Fujii H.,Hamada Y., Fukagawa M.(2008)Bone formation in spontaneously diabetic Torii-newly established model of non-obese type 2 diabetes rats. *Bone*;42(2):372-9
62. Garnero P., Borel O., Delmas PD.(2001) Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clin Chem*; 47(4): 694-702
63. Gradinaru D. et al.(2009) Evaluation of serum osteocalcin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Farmacologia*;57(3):331-8
64. Graves DT. et al.(2011) Impact of Diabetes on Fracture Healing:Review article. *J Exp Clin Med*; 3(1):3-8
65. Guang S. Et al.(2005) Altered Calcium Homeostasis Is Correlated With Abnormalities of Fasting Serum Glucose, Insulin Resistance, and β -Cell Function in the Newfoundland Population.*Diabetes*;54:3336-9
66. Gulsahi A. (2010) Assessment of bone mineral density in the jaws and its relationship to radiomorphometric indices. *Dentomaxillofacial Radiology*;39: 284-9
67. Guo S., Dipietro LA.(2010) Factors affecting wound healing. *J Dent Res*;89(3): 219-29
68. Gutmann JL, Harrison JW. Posterior endodontic surgery: anatomical considerations and clinical techniques. *Int Endod J* 1985;18:8-34
69. Hadjidakis DJ, Androulakis II. (2006) Bone Remodeling. *Ann N.Y. Acad Sci*.1092: 385-96
70. Hakem H.El-Sayed (2010) Periodontal Profile of Diabetic Patients: Review Article. *Med J Cairo Univ*;78(2):1-4
71. Hamann C, Kirschner S, Günther KP, Hofbauer LC.(2012) Bone, sweet bone-osteoporotic fractures in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*.8(5):297-305
72. Hamann C.et al.(2011) Delayed bone regeneration and low bone mass in a rat model of insulin-resistant type 2 diabetes mellitus is due to impaired osteoblast function. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.301(6):1220-8

73. Hiasa K. et al.(2011) Preoperative Computed Tomography-Derived Bone Densities in Hounsfield Units at Implant Sites Acquired Primary Stability. *ISRN Dentistry*;20(1):8-13
74. Hofbauer LC., Brueck CC., Singh SK., Dobnig H.(2007) Review Osteoporosis in patients with diadetes mellitus. *J Bone Mineral Res* 22(9):1317-28
75. Hongbing HE.et al.(2004) Diabetes Causes Decreased Osteoclastogenesis, Reduced Bone Formation, and Enhanced Apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss. *Endocrinology*;145(1): 447-52
76. Hossein-Nezhad et al.(2010) Osteocalcin and croosslaps status among Women with Gestational Diabetes Mellitus during Pregnancy. *Iranian Journal of Diabetes and lipid Disorders*.9:7-10
77. Hren N and Milijavec M.(2008) Spontaneous bone healing of larg bone defect in mandible. *Int J of Oral Maxillofac Surg*;37:12-5
78. Huang S.,Dang H.,Huynh W.,Sambrook PJ.,Goss AN.(2013) The healing of dental extraction sockets in patients withType 2 diabetes on oral hypoglycaemics: a prospective cohort. *Australian Dental Journal*;58: 89–93
79. Huh JY et al. (2005) Critical size defect in the canine mandible.Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics;100(3):296-301
80. Huja SS., Beck FM.(2007)Bone Remodeling in Maxilla,Mandible and Femur of Young Dogs. *The anatomical record* 291:1-5
81. Hwang YC, Jee JH, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY, Lee MK(2012). Circulating osteocalcin level is not associated with incident type 2 diabetes in middle-aged male subjects: mean 8.4-year retrospective follow-up study. *Diabetes Care*. 35(9):1919-24
82. Ide Y, Agematsu H. 2007 Structure of jaw bone. *Clin Calcium*.17(2):164-71
83. Iglesias P. et al.(2011) Serum concentrations of osteocalcin, procollagen type 1 N-terminal propeptide and beta-CrossLaps in obese subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf)*.75(2):184-8
84. Jee-Aee I.et al. 2008 Relationship between osteocalcin and glucose metabolism. *Clinica Chimica Acta* 396(1-2):66-9

85. Jochymek J.,Gal P.(2007) Evaluation of bone healing in femurs lengthened via the gradual distraction method. *Biomed Pap Med Fac*;151(1):137–41.
86. Kadkhodazadeh M.,et al.(2009) Histologic effects of demineralized bone matrix on regeneration of alveolar socket in diabetic rats.*Iranian Endodontic Journal*;4(1): 20-4
87. Kalfas IH. Principles of bone healing. *Neurosurg. Focus* 2001;10(4):7-10
88. Kamburoğlu K., Gülşahı A., Genç Y., Paksoy CS.(2012) A comparison of peripheral marginal bone loss at dental implants measured with conventional intraoral film and digitized radiographs. *J Oral Implantol.*;38(3):211-9
89. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromso study. *Eur J Endocrinol.* 151: 167–172, 2004
90. Karimifar M.et al (2012) Evaluation of bone loss in diabetic postmenopausal women. *J Res Med Sci*;17(11):1033-8.
91. Karin A. Hing KA.(2004) Bone repair in the twenty-first century: biology, chemistry or engineering? *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A*;362:2821–50
92. Kawagishi T.et al.(1991) Calcium metabolism in diabetes mellitus. *J Nutr Sci Vitaminol.* 37(S1):51-6
93. Kawai M, Devlin MJ, Rosen CJ.(2009) Fat targets for skeletal health. *Nat Rev Rheumatol.*5(7):365-72
94. Kayal RA. Et al.(2009)Diabetes causes the accelerated loss of cartilage during fracture repair which is reversed by insulin treatment. *Bone*;44(2):357-63
95. Kim HS. Et al.(2006)Effects of high glucose on cellular activity of periodontal ligament cells in vitro. *Diabetes Research and Clinical Practice*;74(1):41-7
96. Kim TS, Lee JH. (2010) Spontaneous bone regeneration after enucleation of jaw cysts: a comparative study of panoramic radiography and computed tomography. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*;36(2):100-7
97. Kini U.and B.N. Nandeesh BN. Physiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism in Fogelman I. et al (eds.) *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 2012

98. Kovesdy CP et al.(2010) Associations between Serum Leptin Level and Bone Turnover in Kidney Transplant Recipients. Clin J Am Soc Nephrol;5(12):2297-304
99. Kozakiewicz M., Piatowska D.(2006)Radiographic Evaluation of the Results of Periapical Lesion Healing After Endodontic Versus Surgical Treatment.Dent. Med. Probl. 43(2):181–9
100. Lalabonova H., Daskalov H.(2013) Jaw cyst and guided bone regeneration (a late complication after enucleation).Journal of IMAB;19(4): 401-3
101. Lappin DF, Eapen B, Robertson D, Young J, Hodge PJ.(2009) Markers of bone destruction and formation and periodontitis in type 1 diabetes mellitus. Clin Periodontol. 36(8):634-41
102. Lee CY, Suzuki JB.(2010) CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. Implant Dent.19(1):29-38
103. Lekholm U, Zarb GA, Albrektsson T.(1985) “Patient selection and preparation” in Tissue integrated prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry. Quintessence Publishing Co. Inc. Chicago: 199-209
104. Leslie WD., Rubin MR., Schwartz AV., Kanis JA.(2012) Type 2 diabetes and bone. J Bone Miner Res.27(11):2231-7
105. Levy J.(1999) Abnormal cell calcium homeostasis in type 2 diabetes mellitus: a new look on old disease. Endocrine. 10(1):1-6
106. Lian JB.(2006) Biology of bone mineralization.Current Opinion in Endocrinology & Diabetes.13(1):1-9
107. Linde JS.(2013) Diabetes, Biochemical Markers of Bone Turnover, Diabetes Control, and Bone. Front Endocrinol;21(4):1-17
108. Linde JS. et al.(2014) Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients--a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. Osteoporos Int.25(6):1697-708
109. Lindh C., Petersson A., Rohlin M. (1996) Assessment of the trabecular pattern before endosseous implant treatment: Diagnostic outcome of

periapical radiography in the mandible. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*. 82(3): 335–43

110. Lindhe J, Bressan E, Cecchinato D, Corrá E, Toia M, Liljenberg B.(2013) Bone tissue in different parts of the edentulous maxilla and mandible. *Clin Oral Implants Res*.24(4):372-7
111. Liu R. et al.(2006) Diabetes Enhances Periodontal Bone Loss through Enhanced Resorption and Diminished Bone Formation. *J Dent Res*.85(6): 510–14
112. Lu H,et al. (2003). Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology*;144:346-52
113. Lumachi F., Ermani M., Camozzi V., Tombolan V., Luisetto G.(2009) Changes of bone formation markers osteocalcin and bone-specific alkaline phosphatase in postmenopausal women with osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1173 (S1):60-3
114. ManriqueN.et al(2012) Alveolar bone healing process in spontaneously hypertensive rats (SHR). A radiographic densitometry study. *J Appl Oral Sci*. 20(2): 222–7
115. Mariano CR.,Morais de melo W., Carneiro-Avelino C.(2012) Comparative Radiographic Evaluation of Alveolar Bone Healing Associated With Autologous Platelet-Rich Plasma After Impacted Mandibular Third Molar Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*;70(1):19-24
116. Marmary Y, Brayer L, Tzukert A, Feller L.(1986) Alveolar bone repair following extraction of impacted mandibular third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 61(4):324-6
117. Marsell R, Einhorn TA.(2011) The biology of fracture healing. *Injury*.42(6): 551-5
118. Marx, RE, et al. (2007) Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment, *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2397-410
119. Marzola C. et al. (2008). Alveolar healing: Microscopically and clinical aspects. *J Dent Res* 22:656-665
120. McCaeb LR.(2007) Understanding the pathology and mechanism of type1 diabetic bone loss. *J Cell Biochem*; 102(6):1343-57

121. McNair P., et al.(2008) Decreased serum concentration of ionized calcium in insulin-dependent human diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation*.13(3):267-70
122. Mecevska JJ.(2010), Komparativna studija na biohemiskite marker na kosken metabolizam kaj postmenopauzalni zenii so primarna osteoporoza: efekti od bifosfonatna terapija (doktorska disertacija) Skopje, Makedonija. Prirodno matematicki fakultet,2010:11-3
123. Milenkovic T. (2005) Edukacija za tretman na lugeto so dijabetes, Skopje. *Jugoreklam*:23-4
124. Misch CE (1990) Density of bone: effect on treatment plans, surgical approach, healing, and progressive bone loading. *International Journal of Oral Implantology*; 6(2):23–31
125. Mohaved A. et al(2012) Reduced serum osteocalcin concentrations are associated with type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome components in postmenopausal women: the crosstalk between bone and energy metabolism. *J Bone Miner Metab*;30(6):683-91
126. Molven O, Halse A, Grung B.(1996) Incomplete healing (scar tissue) after periapical surgery - radiographic findings 8 to 12 years after treatment. *J Endodont*;22:264-8
127. Montevecchi M.,Vittorio C B.,Giulio Alessandri Bonetti GA(2012) Management of a Deeply Impacted Mandibular Third Molar and Associated Large Dentigerous Cyst to Avoid Nerve Injury and Improve Periodontal Healing: Case Report. *J Can Dent Assoc*;78(2):59-6
128. Moshtaghi AA., et al(2000). Interrelationship between blood glucose level and incidence of bone disease in diabetes. *Medical Journal of Islamic Academy of Sciences*; 13(3):119-24
129. Munhoz EA., Bodanezi A, Ferreira Junior O, Mauro Granjeiro J.(2011) Bone crestal height and bone density after third-molar extraction and grafting: a long-term follow-up study. *Clin Oral Investig*.15(1):123-6
130. Norton MR. and Gamble C. (2001) Bone classification: an objective scale of bone density using the computerized tomography scan. *Clinical Oral Implants Research*; 12(1):79-84

131. Okazaki R. et al.(1997) Metabolic Improvement of Poorly Controlled Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus Decreases Bone Turnover. JCE&M;82(9):2915-20
132. Oz SG, Guven GS, Kilcarslan A, et al.(2006) Evaluation of bone metabolism and bone mass in patients with type-2 diabetes mellitus. J Natl Med Assoc 98(10):1598-604
133. Papakitsou EF. Et al.(2004) Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. Maturitas;47(3):185-93
134. Park JB.(2007) Bone healing at a failed implant site in a type2 diabetic patient: Clinical and histologic evaluations:A case report. Journal of Oral Implantology;33(1):28-32
135. Pelegri AA et al.(2010) Clinical and histomorphometric evaluation of extraction sockets treated with autologous bone marrow graft. Clin Oral Impl Res 21(5):535-42
136. Petrovski G.(2011). Se sto treba da znaete za insulinskata pumpa. Univerzitetska klinika za endokrinologija, dijabetes I metabolički narušavanja, Skopje; 13-7
137. Piepkorn B.et al.(1997) Bone mineral density and bone metabolism in diabetes mellitus.Horm Metab Res;29(11):584-91
138. Pietschmann P, Schernthaner G, Woloszczuk W.(1988) Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications. Diabetologia;31(12):892-5
139. Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B.(2009) Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. J Clin Endocrinol Metab.94(3):827-32
140. Pradel W, Eckelt U., Lauer G.(2006). 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.101(3):285-90
141. Pretel H, Lizarelli RF, Ramalho LT.(2007) Effect of low-level laser therapy on bone repair: histological study in rats. Lasers Surg Med.;39(10):788-96

142. Prolo DJ(1990) Biology of bone fusion. Clin Neurosurg;36:135–146
143. Quirynen M., Teughels W. (2003)Microbiologically compromised patients and impact on oral implants. Periodontology2000;33(1):119-28
144. Raana G., Malik A., Khurshid R.(2011) Risk of osteoporosis in first degree relatives of patients with diabetes mellitus: A study of bone mineral ions.Pak J Physiol;7(1):20-2
145. Raggatt LJ and Partridge NC (2010) Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. The Journal of Biological chemistry;285:25103-8
146. Rakic V, Davis WA, Chubb SA, Islam FM, Prince RL, Davis TM.(2006) Bone mineral density and its determinants in diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetologia.49(5):863-71
147. Ranjanomennahary P, A. Marchadier A,Rachidi M, and Cl. Benhamou CL. (2011) Comparison of radiograph-based texture analysis and bone mineral density with three-dimensional microarchitecture of trabecular bone. Med Phys 38(1):420-8
148. Rebaudi A. et al. (2010)Preoperative evaluation of bone quality and bone density using a novel CT/microCT-based hard-normal-soft classification system. International Journal of Oral and Maxillofacial Implants; 25(1):75–85
149. Reyes-Garcia R. et al(2013) Serum levels of bone resorption markers are decreased in patients with type 2 diabetes. Acta Diabetol;50(1):47-52.
150. Retzepi M, Donos N.(2010) The effect of diabetes mellitus on osseous healing. Clin. Oral Impl. Res;21:673–81
151. Rishaug U, Birkeland KI, Falch JA, Vaaler S.(1995) Bone mass in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Scand J Clin Lab Invest;55(3):257-62
152. Rosen CJ, Bouxsein ML.(2006) Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? Nat Clin Prac Rheumatol.2(1):35-43
153. Rosen, HN, et al. (2000) Serum CTX- A new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. Calcif Tissue Int 2000; 66(2):100-3

154. Rubinstein RA., Kim S. (2002) Long-Term Follow-Up of Cases Considered Healed One Year After Apical Microsurgery. *Journal of Endodontics*;28(5):378-83
155. Ruzicska E, Poór G.(2011) Diabetes and bone metabolism. *Orv Hetil*.152(29): 1156-60
156. Sakai D., Okazaki J., Komasa Y.(2008) Bone healing of tooth extraction socket in type2 diabetes mellitus. *J Oral Tissue Engin*;5(3):134-44
157. Saleem U., Mosley TH., Kullo IJ(2010). Serum Osteocalcin Is Associated With Measures of Insulin Resistance, Adipokine Levels, and the Presence of Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30(7):1474–8
158. Sándor G.K.B. et al. Bone Regeneration of the Cranio-maxillofacial and Dento-alveolar Skeletons in the Framework of Tissue Engineering Eds. N. Ashammakhi & P. Ferretti, University of Oulu, 2003
159. Santamaría J, García AM, de Vicente JC, Landa S, López-Arranz JS(1998) Bone regeneration after radicular cyst removal with and without guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Surg*.27(2):118-20
160. Sato D.(2005). Socket healing after rat mandibular incisor extraction. *J Stomatol Soc Jpn*; 72:98-105
161. Saw A. et al. (2008) Use fo radiographic densitometry to predict the bone healing index in distraction osteogenesis. *Malaysian Orthopaedic Journal*;2(1):44-8
162. Schlegel KA. Et al.(2006) The monocortical critical size bone defect as an alternative experimental model in testing bone substitute materials. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*; 102(1):7-13
163. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T(2003) Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 23(4):313-23
164. Schwartz AV.(2003) Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? *Calcif Tissue Int*. 73(6):515-9
165. Shao AH, Wang FG, Hu YF, Zhang LM.(1991) Calcium metabolism and osteopathy in diabetes mellitus. *Contrib Nephrol*. 90:212-6

166. Shimizu M, Furuya R, Kawawa T, Sasaki T.(2000) Bone wound healing after maxillary molar extraction in ovariectomized aged rats: quantitative backscattered electron image analysis. *Anat Rec*;259(1):76-85
167. Shokier HM., Khalifa GA (2009) 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
168. Shu A . et al.(2012) Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporosis International*;23(2):635-41
169. Singer FR., Eyre DR.(2008) Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*.75(10): 739-50
170. Stolzing A et al (2010) Diabetes induced changes in rat Mesenchymal stem cells. *Cells tissues organs*;191(6):453-65.
171. Styczynska H.,et al.(2008) Bone turnover markers and osteoprotegerin in uncomplicated pregnancy. *The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. Vol19(4):26-35
172. Sun DC et al.(2012) In vitro culture and characterization of alveolar bone osteoblasts isolated from type 2 diabetics. *Braz J Med Biol Res*.45(6):502-9
173. Suzuki K et al. (2000) Correlation between bone mineral density and circulating bone metabolic markers in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 48(3):185-91
174. Taguchi A,et al.(2003) Relationship between dental panoramic radiographic findings and biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Res*;18(9): 1689-94
175. Taschieri S, Del Fabbro M, Testori T, Weinstein R.(2007) Efficacy of xenogeneic bone grafting with guided tissue regeneration in the management of bone defects after surgical endodontics. *J Oral Maxillofac Surg*; 65:1121-7
176. Thalassinou NC, Hadjiyanni P, Tzanela M, Alevizaki C, Philokiprou D.(1993) Calcium metabolism in diabetes mellitus: effect of improved blood glucose control. *Diabet Med*;10(4):341-4.

177. Thrailkill KM.et al.(2005) Bone Formation Is Impaired in a Model of Type 1 Diabetes. *Diabetes*;54(10):2875-81
178. Tinti C, Parma-Benfenati S.(2003) Clinical classification of bone defects concerning the placement of dental implants. *Int J Periodontics Restorative Dent*;23(2):147-55
179. Tonelli P. et al.(2011) Bone regeneration in dentistry. *Clin Cases Miner Bone Metab*.8(3): 24–8
180. Topalogly AK et al.(2005) Bone calcium changes during diabetic ketoacidosis: a comparison with lactic acidosis due to volume depletion.*Bone*;37(1):122-7
181. Trisi P. and Rao W. (1999) Bone classification: clinical-histomorphometric comparison. *Clinical Oral Implants Research*; 10(1):1–7
182. Trombelli L, Farina R, Marzola A, Bozzi L, Liljenberg B, Lindhe J. (2008) Modeling and remodeling of human extraction sockets. *J Clin Periodontol*; 35: 630–9
183. Ural C.et al.(2011)Bone height measurement of maxillary and mandibular bones in panoramic radiographs of edentulous patients. *J Clin Exp Dent*;3(1): 5-9
184. Van Coeverden MC. et al. (2002). Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys and girls. *Clinical Endocrinology* 57;107–16
185. Van Daele PL. et al(1995)Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med*;122(6):409-14
186. Varma M., Paneri S., Badi P.(2005) Correlative study of bone related biochemical parameters in normal postmenopausal women and hyperglycemic postmenopausal women. *Biomedical Research*;16(2):129-32
187. Verhaeghe J.(1990) Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes. Decreased bone turnover and osteoporosis. *Diabetes*.39(4):477-82
188. Vestergaard P.(2011) Diabetes an bone. *J Diabetes Metab*;88(3):238-45
189. Villa GH, et al(2003).Spontaneous bone regeneration.*Chang Gung Med J*; 26(5):363-9

190. Vivek GK.,Sripathi Rao BH.(2009) Potential for osseous regeneration of platelet rich plasma: a comparative study in mandibular third molar sockets.J Maxillofac Oral Surg 8(4):308–11
191. Von Wilmsky C. Et al.(2010). Establishment of a streptozotocin-induced diabetic domestic pig model and a systematic evaluation of pathological changes in the hard and soft tissue over a 12-month period. Clin Oral Implants Res.21(7):709-17
192. Waikakul S., Sintuvanich N., Assanasuwan T., Soparat K.(2011) Efficacy, Side Effects, Safety and Effects on Bone Turnover Markers of once a Week Sandoz Alendronate Sodium Trihydrate 70 mg. Malaysian Orthopaedic Journal;5(2):15-9
193. Wang Q.et al. (2013)The Relationship between Serum Osteocalcin Concentration and Glucose Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. International Journal of Endocrinology, vol. 2013, Article ID 842598, 7 pages, 2013. doi:10.1155/2013/842598
194. Wilczewska SJ.,Koszowski R.,Pająk J.(2010) Comparison of postoperation bone defects healing of alveolar processes of maxilla and mandible with the use of Bio-Gen and Bio-Oss. J Clin Exp Dent. 2(2):60-6
195. Winhofer Y. et al.(2012) CTX (crosslaps) rather than osteopontin is associated with disturbed glucose metabolism in gestational diabetes. PLoS One. 2012;7(7):409-17
196. Wood RA, Mealey BL.(2012) Histologic comparison of healing after tooth extraction with ridge preservation using mineralized versus demineralized freeze-dried bone allograft. J Periodontol.83(3):329-36
197. Wood RJ, Allen LH, Bronner F.(1984) Regulation of calcium metabolism in streptozotocin-induced diabetes. Am J Physiol. 247(1):120-3
198. Yamashita J., Koi K., Yang DY., McCauley LK.(2011) Effect of Zoledronate on Oral Wound Healing in Rats. Clin Cancer Res.17(6): 1405–14
199. Yim JH., Lee JH.(2009) Panoramic analysis about spontaneous bone regeneration after enucleation of jaw cyst.J Korean Assoc Maxillofac Plast Reconstr Surg.31(3):229-36
200. Yoshimura N. et al.(2011) Changes in serum levels of biochemical markers of bone turnover during 10 years among Japanese men and

women: associated factors and birth-cohort effect. *Journal of bone and mineral metabolism*. 29(6):699-708

201. Zhao Y, Liu B, Wang SP, Wang YN.(2010) Computed densitometry of panoramic radiographs in evaluation of bone healing after enucleation of mandibular odontogenic keratocysts. *Chin J Dent Res*;13(2):123-6