



**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“ – БИТОЛА
НАЗИВ НА ЕДИНИЦАТА – ФАКУЛТЕТОТ**



Назив на студиската програма

ИНОВАТИВНИ ТЕХНОЛОГИИ ЗА ХРАНА И НУТРИЦИОНИЗАМ

**АНАЛИЗА НА КРВТА НА ПАЦИЕНТИ СО РЕВМАТОИДНО ЗАБОЛУВАЊЕ
ОД КОСОВО КОИ УПОТРЕБУВААТ НЕСТЕРОИДЕН
АНТИИНФЛАМАТОРЕН ЛЕК - АСПИРИН**

докторски проект

ИЗРАБОТИЛ
Дрен Жуби
бр. на индекс 18

МЕНТОР
Ред. проф. д-р Валентина Павлова

Велес, септември, 2024 година

СОДРЖИНА

1. Вовед.....	4
1.1. Коскено ткиво.....	4
1.1.1. Структура на коскено ткиво.....	4
1.1.2. Коскен метаболизам.....	5
1.2. Аспирин.....	6
1.2.1. Ефекти на аспирирот врз коскените клетки.....	7
2. Преглед на литературата.....	8
2.1. Врска помеѓу употребата на аспирин и здравјето на коските во епидемиолошката студија.....	8
3. Методи и материјали.....	9
4. Резултати и дискусија.....	10
4.1. Биохемиска анализа на примероци од крв кај пациенти со ревматоидно заболување.....	10
4.2. Улога на нутриционизмот во развојот на остеоартритис.....	15
4.3. Идни правци-исхраната како клучна улога во терапијата на ревматоидниот артритис.....	17
5. Заклучок.....	19
Користена литература.....	20

АНАЛИЗА НА КРВТА НА ПАЦИЕНТИ СО РЕВМАТОИДНО ЗАБОЛУВАЊЕ ОД КОСОВО КОИ УПОТРЕБУВААТ НЕСТЕРОИДЕН АНТИИНФЛАМАТОРЕН ЛЕК - АСПИРИН

Дрен Жуби

Универзитет „Св. Климент Охридски“ Битола, Р. С. Македонија
0009-0004-3604-8601
dren.zhubi@uklo.edu.mk

Валентина Павлова

Универзитет „Св. Климент Охридски“ Битола, Р. С. Македонија
0000-0003-4978-5710
valentina.pavlova@uklo.edu.mk

Апстракт

Коскените ткива се едно од најкомплексните ткива во телото кои спонтано се регенерираат и поправаат под правилни физиолошки услови. Аспирирот е еден од нестероидните антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) кој се користи поради неговото антикоагулантно дејство. Ги активира цитокините и некои медијатори во остеокластите, остеобластите и нивните прогениторни клетки во дефектната област, а со тоа ја промовира регенерација на коските. Исто така, ја стимулира ангиогенезата со зголемување на миграцијата на ендотелијалните клетки и новоразвиените крвни садови се итни за поправка на фрактури на коските.

Во истражувањето вклучени се 100 пациенти (57 женски и 43 машки, на возраст од 42-89 години) од Косово со ревматска болест – остеопороза кои употребуваат аспирин. Во примероците од крв определени се вредностите на: витамин D, серумски калциум, серумско железо, седиментација, глукозата, триглицеридите, холестеролот, AST и ALT. Резултатите покажуваат дека 37% пациентите со остеопороза кои се предмет на анализа имаат покачени вредности на триглицериди на крвта, каде референтното ниво е $<1,7$ mmol/L. Надминување на вредноста за холестеролот од 5 mmol/L имаме кај речиси 40% од пациентите. Во врска со AST и ALT, анализата покажа дека 30% од пациентите со остеопороза кои се предмет на истражувањето имаат покачени вредности на овие параметри на крвта, односно вредности над референтното ниво од 40 IU/L. Пациентите кои употребуваат аспирин имаат генерално повисоки вредности за секој од испитуваните параметри на крвта каде постојат статистички значајни разлики. Спроведената корелациона анализа покажува дека индексот на телесна маса нема статистички значајна поврзаност со вредноста на параметрите на крвта. Зголемувањето на возраста на пациентите е често проследено со намалување на нивото на витамин D во крвта, а со зголемување на нивото на триглицериди, холестерол седиментација и глукоза во крвта.

Врската помеѓу исхраната и остеопорозата се клучни за унапредување на знаењето на лекарите, нутриционистите и научниците за да помогнат во борбата против започнувањето и прогресијата на остеопорозата. Поради тоа многу е важно да се сумираат тековните докази но и да се прават нови истражувања за интеракцијата на исхраната и остеопорозата.

Клучни зборови: аспирин, примероци од крв, определување, коскено ткиво, ревматоидно заболување

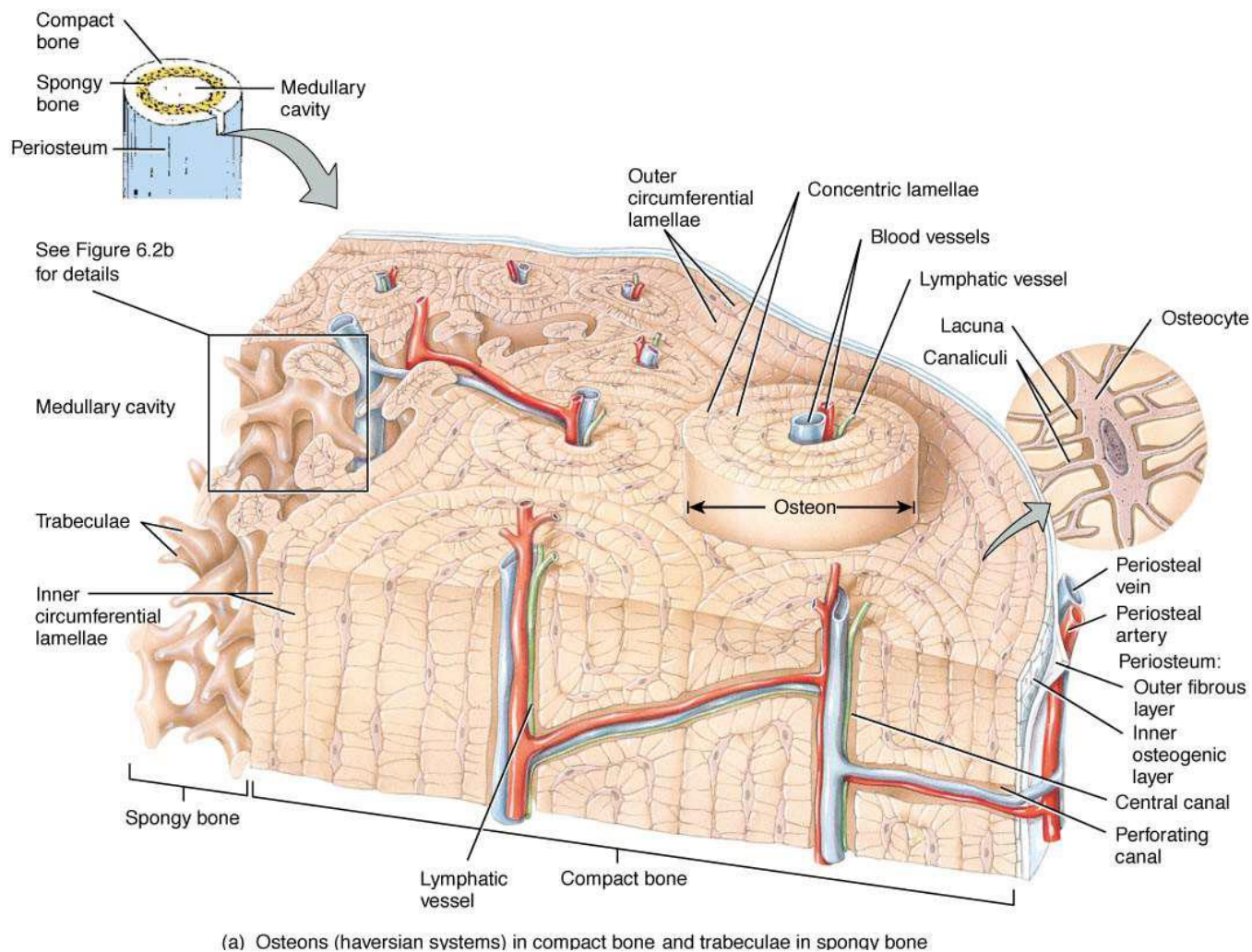
1. Вовед

1.1. Коскено ткиво

Составот на коскеното ткиво од неколку видови на клетки, протеини, крвни и нервни садови и минерален матрикс му овозможува одредена активност која се нарекува коскен метаболизам. Коскеното 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 (Апостолова Г., 2014).

1.1.1. Структура на коскено ткиво

Коскеното 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, остецити 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, (Слика 1) (Nadjidakis 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 (Sándor, 2003; Ide, 2007). Остеобластите се зрели, еднојадрени, метаболно активни, формативни коскени клетки кои активно учествуваат во одржување на коскеното ткиво синтетизирајќи остеоид (неминерализиран органски матрикс). Остеоидот се состои од 90% колаген тип 1 и 10% неколагени протеини (остеокалцин, остеопонтин, фибронектин, алкална фосфатаза). Минерализацијата на остеоидот со неоргански соли им дава на коските цврстина и 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 циновска 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 коскеното 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.



Слика 1. Структура на коска. Превземено од Topics in Tissue Engineering. Eds. N. Ashammakhi & P.Ferretti University of Oulu, 2003.

1.1.2. Коскен метаболизам

Коскенто 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 1 kg) од кои 99% се наоѓа во коските во форма на калциум фосфатни соли. Екстрацелуларниот флуид содржи околу 22,5 mmol/l, од кои околу 9,0 mmol се во серумот. Серумското ниво на калциум се дефинира поточно како нормален вкупен калциум од 2,2-2,6 mmol/l и нормален јонизиран калциум од 1,1-1,4 mmol/l. (Campos et al, 2000) Доминантна улога во регулацијата на минералниот метаболизам имаат паратиroidниот хормон, витаминот D и калцитонинот. Паратиroidниот хормон го лачат паратиroidните 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 реасорпција на калциум во реналните тубули (Suzuki et al, 2000). Витаминот D делува преку стимулирање на цревната апсорпција на калциум и го забрзува неговиот активен транспорт со што станува регулатор на калциум хомеостазата. Calcidiol (25-OH D₃) е биолошки неактивна форма, а Calcitriol (1 α ,25 OH₂ 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 редуира 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). Osteocalcin (OC) е еден од најчесто анализираниите 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 osteocalcin влијаат за намалување на активноста на остеобластите (Campos et al, 2000; Brandao et al, 2007). Од групата на ресорптивни маркери најчесто анализиран е β crossLapsot (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).

1.2. Аспирин

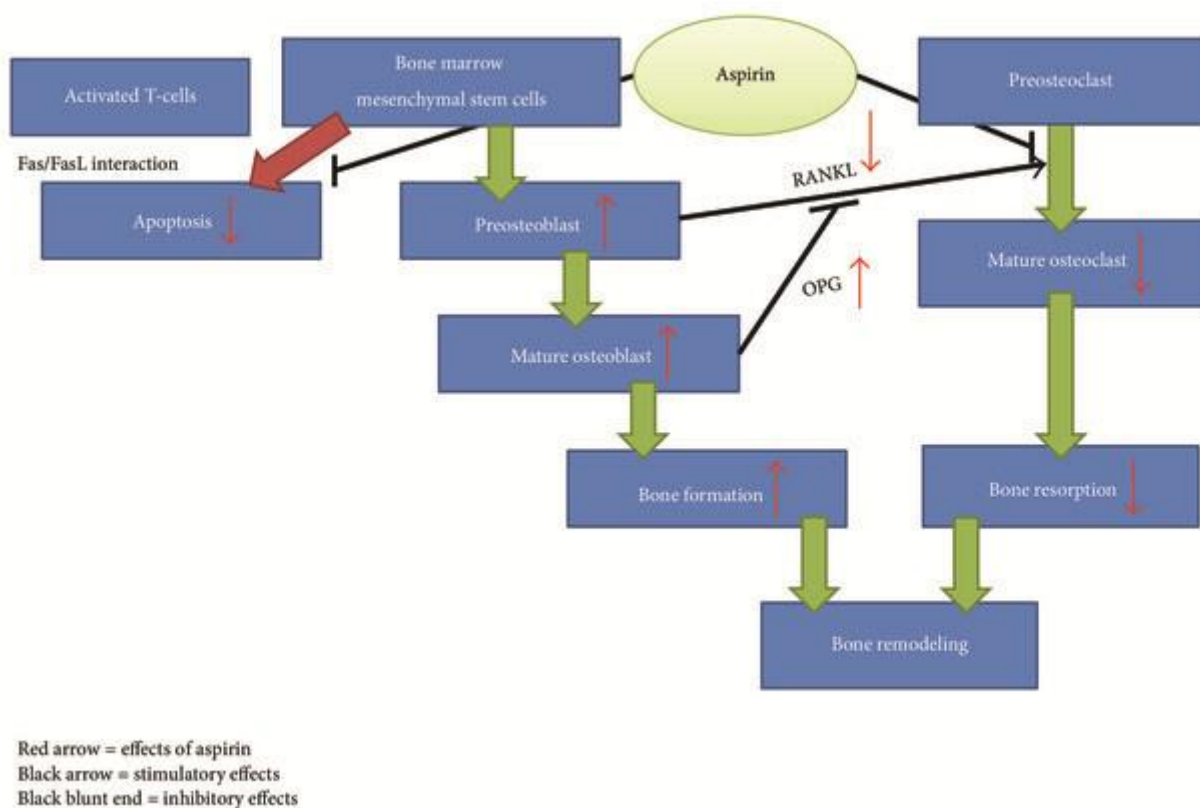
Аспиринот е прототип на лек за нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), со познати антипиретски, аналгетски и воспалителни ефекти. Ги инхибира сите изоформи на циклооксигеназа (COX) со формирање на неповратна ковалентна врска со хидроксилната група за серин 530 (ацетилација), со што го блокира пристапот на арахидонската киселина до ензимите (Fuster, 2011, Paez Espinosa, 2012). Поради негативниот несакан ефект на гастроинтестинално крварење, аспиринот се заменува со селективни COX-2 инхибитори за третман на треска, болка и воспаление (Furst, 2012). Во денешно време, почесто се користи во ниски дози за да се спречат кардиоваскуларни настани кај лица со висок ризик поради неговите антитромбоцитни ефекти (Bibbins-Domingo, 2016, Dehmer, 2016). Некои студии, исто така, сугерираат дека малата доза на аспирин може да го намали ризикот од колоректален карцином. Податоците од Националното истражување за интервју за здравје (САД) во 2010 година покажале дека, меѓу 27 157 испитаници на возраст од 18 години и повеќе, 19% биле редовни корисници на аспирин (најмалку три пати неделно повеќе од три месеци). Бројот на редовни корисници се зголемил за 57% во споредба со 2005 година, веројатно поради неговите широко пријавени заштитни ефекти врз кардиоваскуларниот систем (Suda, 2004). Со оглед на распространетата употреба на аспирин кај постарата популација подложна на губење на коскената маса и нејзините ефекти врз COX што произведува простагландин E2 (PGE2), регулатор на коскениот метаболизам, се поставува прашањето дали аспиринот може да влијае на здравјето на коските.

Остеопорозата е метаболичко скелетно заболување кое ги погодува постарите лица, кое се карактеризира со неурамнотежено ремоделирање на коските, при што стапката на коскена ресорпција е поголема од формирањето на коските (Feng, 2011). Тоа доведува до остеопоротична фрактура, што предизвикува значителна смртност и морбидитет кај пациентите (Papaioannou, 2009, Ekegren, 2016, Lee, 2016). Бидејќи постарата популација **користи аспирин за примарна превенција на болести, важно е да се знае влијанието на аспиринот врз нивното здравје на коските како и влијанието на аспиринот врз биохемиските и хематолошките параметри на крвта.**

1.2.1. Ефекти на аспирирот врз коскените клетки

Аспирирот во зависност од дозата го намалува формирањето на позитивни клетки на тартратерезистентна кисела фосфатаза (TRAP) од RAW 264.7 клеточна линија на макрофаги и експресијата на mRNA од остеокластните маркери, имено, TRAP, катепсин-К (CTSK), матрикс металопротеиназа (MMP-9) и калцитонин рецептор СTR. Инхибиторните ефекти на аспирирот на клетките слични на остеокластите биле наметнати на системот на нуклеарниот фактор каппа-Б (NFκB) (Zeng, 2016). NFκB е афактор на транскрипција важен во синтезата на воспалителни цитокини (Lawrence, 2009). Неговото активирање бара деградација на неговиот природен инхибитор, NF-kappa-B inhibitor alpha (IKBα), и неговата транслокација во јадрото за да ја активира транскрипцијата на целните гени (Tak et al., 2001). Аспирирот ја потиснува фосфорилацијата и деградацијата на IKBα и фосфорилација на p50/p65 и поврзаните клетки на сигналните молекули ERK, p38 и JNK. Нуклеарната транслокацијата на p65 исто така е инхибирана со инкубација на RAW 264.7 клетките со аспирирот (Zeng, 2016).

Сумарно, аспирирот може да го спречи формирањето на остеокластот преку инхибиција на nuclear factor kappa-B (NFκB) патеката и да го подобри формирањето на остеобластите со спречување на нејзината апоптоза на прогениторните матични клетки и стимулирање на диференцијацијата на преостеобласт (слика 2).



Сл.2. Ефекти на аспирирот на коскените клетки.

Како цел на овој докторски проект се постави анализа на крвта на пациенти, (претходно анкетирани) со ревматоидно заболување од Косово кои употребуваат нестероиден антиинфламаторен лек – аспирирот. Добиените резултати ќе се искористат за да се предложат соодветни препораки за исхраната и суплементацијата (Zhubi, 2024) со кои би се забавила прогресијата на болеста и би се намалиле болките.

2. Преглед на литература

2.1. Врска помеѓу употребата на аспирин и здравјето на коските во епидемиолошката студија

Во мултицентричната студија за остеопоротични фрактури во која биле вклучени 7 786 кавкаски жени на возраст од 65 години и повеќе, (Bauer et al., 1996) забележале е дека БМД на колкот и 'рбетот е повисок кај жените кои користеле аспирин 5-7 пати/недела во споредба со оние што не го користат. Жените кои користеле аспирин повеќе од една година, исто така, имале повисок ВМД на колкот и 'рбетот во споредба со оние што не користат. Сепак, употребата на аспирин беше не била поврзана со четиригодишен ризик од фрактура на колкот [релативен сооднос на ризик: 1,1 (95% CI: 0,7-1,6)] или сите нербетни фрактури [сооднос на релативен ризик: 1,0 (95% CI: 0,8-1,2)]. Оваа студија беше забележлива по нејзиниот голем примерокот и прилагодување за пациентите како присуство на остеоартритис, кои беше познато дека ја зголемува БМД кај пациентите. Сепак, употребата на аспирин или нестероиден антиинфламаторен лек (nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)), била само-пријавена, па затоа била можна пристрасност. Наодите би можеле да бидат тешки за екстраполирање на други популации бидејќи сите субјекти биле само кавкаски жени (Bauer et al., 1996).

Слично во Данската студија за превенција на остеопороза која вклучува 2 016 жени на возраст од 45-58 години, Vestergaard et al., 2012, покажале дека целото тело, лумбалниот 'рбет, вкупниот колк, феморалниот вратот и минералната густина на коските (bone mineral density (BMD)) на дисталната подлактица не се разликуваат помеѓу корисници и некорисници на аспирин. Непригодена стапка на опаѓање кај 'рбетната ВМД бил помала кај корисниците на аспирин, но значењето било изгубено по повеќекратни прилагодувања. Десет годишното следење покажало дека употребата на аспирин не е поврзана со ризик од фрактура [однос на опасност: 0,94 (95% CI: 0,66-1,33)]. Ова била голема студија со релативно долг период на следење. Сепак, субјектите биле сите кавкаски жени, со што екстраполацијата на наодите останала проблем. Во студијата за здравје, стареење и состав на телото вклучени се 2 853 субјекти (50,5% мажи, 49,5% жени; 43,1% Афроамериканци, 56,9% Кавкајци) со просечна возраст од 73,6 години (опсег 19-70 години), Carbone et al., 2003, откриле дека ВМД на целото тело била значително повисока кај субјектите кои користеле само аспирин и кај оние кои користат аспирин плус релативна СОХ-2 селективна НСАИЛ.

Испитаниците кои ги користеле и двата лека, исто така, имале повисок вкупен БМД на колкот. Освен тоа, субјектите кои користеле само аспирин или истовремено со релативни СОХ-1 или СОХ-2 селективни НСАИЛ имале повисок кортикален и трабекуларен ВМД, оценет со квантитативна компјутерска томографија. За субјектите кои ги користеле лековите најмалку една година, БМД на целото тело бил повисок кај релативните корисници на аспирин со селективни СОХ-2 НСАИЛ, а БМД на колкот бил повисок кај релативните корисници на аспирин со селективни СОХ-1 НСАИЛ (Carbone, 2003). Јачината на оваа студија е составот на субјектите (и мажи и жени од две различни етнички групи). Сепак, причинско-последичната врска може да се реши со студија на пресек и ризикот од фрактура не бил вклучен како крајна точка. Во студијата за контрола на случај [124 655 случаи на возраст од 43,44 (SD = 27,39) години; 373 962 контролни на возраст од 43,44 (SD = 27,39) години], Vestergaard et al. откриле дека ризикот за какви било фрактури се намалува со употреба на ниски дози на аспирин [сооднос на шанси: 0,93 (95% CI: 0,91-0,96)] (Vestergaard, 2012).

Во приспособениот модел, употребата на аспирин повеќе од една **дефинирана дневна доза**/ден (1 ДДД/ден) била поврзана со зголемен ризик за какви било фрактури [непарен сооднос: 1,17 (95% CI: 1,02-1,34)] (Vestergaard, 2012). Ниска доза на аспирин од 0,5 или помалку ДДД/ден [сооднос на шанси: 1,10 (95% CI: 1,01-1,20)] и помеѓу 0,51 и 1 ДДД/ден [сооднос на шанси: 1,17 (95% CI: 1,08 1,27) остеопор поврзана] исто така била поврзана со фрактура на колкот. Бидејќи тоа било студија за контрола на случај, не можело да се пристапи до многу збунувачки фактори како што е усогласеноста на лекот. Генерално, човечките епидемиолошки студии сугерираат мал позитивен ефект на аспирирот врз ВМД. Неговиот ефект врз ризикот од фрактура, сепак, се движи од нула до поголем ризик. Сите овие студии се набљудувачки; затоа, наодите во најдобар случај генерираат хипотеза. Земајќи ги предвид можните мали ефекти и негативните ефекти на аспирирот, ќе биде тешко да се спроведе рандомизирано контролирано испитување за тестирање на ефектите на

аспиринот врз BMD и ризикот од фрактури. Потребни се повеќе податоци од големи проспективни студии за да се потврдат ефектите на аспиринот врз здравјето на коските.

3. Методи и материјали

За потребите на овој докторски проект, а во согласност со поставените цели и хипотези, во кој беа вклучени 100 пациенти (57 женски и 43 машки, на возраст од 42-89 години) од Косово со ревматска болест – остеопороза беше искористен претходно направениот Прашалник за додатоци во исхраната. Главниот дел од прашалникот опфаќаше прашања во врска со степенот на образование, работниот статус, фамилијарната историја на остеопороза, местото на престој. Класификација на пациентите беше извршена според индекс на телесна маса (body mass index BMI). За истражувањето важен е и податокот во однос на пушењето како и конзумирањето на орални антикоагуланти-аспирин. Понатаму прашањата беа фокусирани на употребата на додатоци во исхраната (ДС) како и соодветниот тип на ДС, кај пациентите. Поставени беа прашања за употребата на различни видови витамини, калциум во различна исхрана. Дел од интервјуираните пациенти биле COVID-19 позитивни (Zhubi D., 2024). Дополнително, покрај спроведената анкета, на пациентите со остеопороза опфатени со истражувањето направена им е и анализа на крвта, при што мерени се девет параметри, прикажани во Табела 1, заедно со нивните референтни вредности. Сите примероци беа земени по дозволи од институционалниот етички комитет и лична согласност на пациентите. Примероците од крвта беа собрани од пациентите, во хепаринизирани епрувети. Истражувањето за параметрите во крвта беше спроведено во периодот помеѓу јануари и јуни 2024 година и истото беше на доброволна основа. Во испитувањето определени се вредностите на: витамин D, серумски калциум, серумско железо, седиментација, глукозата, триглицеридите, холестеролот, AST и ALT. Целта е преку анализа на резултатите добиени од крвната слика на пациентите да се види дали добиените вредности се во интервал на референтните или има отстапувања, како и дали помеѓу одредени групи на пациенти постојат значајни разлики во квалитетот на крвната слика, и доколку постојат, врз основа на одговорите добиени од спроведената анкета да се утврдат нивните заеднички карактеристики и изворот кој доведува до појава на таквите разлики.

Табела 1. Испитувани параметри на крвта.

Параметар	Референтни вредности
Витамин D	20-60 ng/mL
Серумски калциум	8,5-10,5 mg/dl
Серумско железо	10,5-26 mmol/L
Седиментација	0-20 mm/hr
Глукоза	3,9-5,6 mmol/L
Триглицериди	<1,7 mmol/L
Холестерол	<5 mmol/L
AST	≤40 IU/L
ALT	≤40 IU/L

Статистичката анализа на податоците се изврши со примена на Statistical Package for Social Sciences (SPSS), во анализата се користи Крускал-Валис тестот за еднаквост, кој претставува непараметарски еквивалент на еднонасочната АНОВА.

4. Резултати и дискусија

4.1. Биохемиска анализа на примероци од крв кај пациенти со ревматоидно заболување

Покрај спроведената анкета на пациенти од Република Косово со ревматоидно заболување (Zhubi, 2024), еден дел од истражувањето претставуваше и анализа на одредени параметри од крвта кај овие пациенти. Па така, по направена крвна слика за сите 100 пациенти опфатени со истражувањето, дескриптивната статистика од добиените резултати е сублимирана во Табела 2 во продолжение.

Табела 2. Дескриптивна статистика на параметрите од крвта.

Индикатор	Витамин D	Серум. железо	Серум. калциум	Седиментација	Глукоза	Триглицериди	Холестерол	AST	ALT
Референтни	20-60 ng/ml	10.5-26 mmol/L	8.5-10.5 mg/dl	0-20 mm/hr	3.9-5.6 mmol/L	<1.7 mmol/L	<5 mmol/L	≤40 IU/L	≤40 IU/L
Просек	21.21	12.54	8.63	8.17	4.79	1.78	5.1	42.45	43.34
Медијана	21	12	8.6	7	4.7	1.6	4.9	40	40
Максимум	33	15.5	9.3	24	6.3	2.7	6.0	60	87
Минимум	8	10.2	7.4	2	3.9	1.6	4.9	11	40
Стд. Дев.	6.64	1.73	0.36	4.15	0.67	0.28	0.29	7.22	7.67
Асиметрич.	0.05	0.45	-0.76	0.99	0.34	1.72	1.27	-0.67	3.95
Сплоснатост	2.13	1.65	4.97	4.58	1.85	5.51	3.42	9.55	21.82
Жарк-Бера	3.18	11.04	25.8	26.9	7.46	75.9	27.6	186	1,737
п-вред.	0.204	0.004	0.000	0.000	0.024	0.000	0.000	0.000	0.000

Како што може да се види од прикажаното, средните вредности на речиси сите параметри се во рамки на референтните вредности, при што одредени исклучоци се забележуваат кај AST-то и ALT-то на пациентите, каде просечните, односно медијалните вредности, се на горната граница од 40 IU/L или пак нешто над тоа.

Витаминот D кај пациентите опфатени со истражувањето се движи помеѓу 8 и 33 ng/ml, при што просечното ниво е 21 ng/ml, што е на самата долна граница од референтното ниво. Стандардната девијација кај овој параметар изнесува 6,64 ng/ml, при што согласно Жарк-Бера статистиката, односно соодветната п-вредност, може да се констатира дека витаминот D е единствениот параметар чии податоци следат нормален распоред, што е видливо и од прикажано на Слика 2.

Серумското железо кај пациентите со остеопороза опфатени со истражувањето се движи помеѓу 10,2 и 15,5 mmol/L, со просечна вредност од 12,5 mmol/L и стандардна девијација од 1,7 mmol/L, што е во рамки на референтните вредности.

Серумскиот калциум пак, кај пациентите со остеопороза кои се предмет на анализа се движи од 7,4 до 9,3 mg/dl, со просечна вредност од 8,6 mg/dl и стандардна девијација од 0,4 mg/dl. Ваквите резултати покажуваат дека вредноста на овој индикатор генерално се движи околу долната граница на референтното ниво, дури и нешто под ова ниво.

Од максимално дозволени 20 mm/hr, седиментацијата кај пациентите опфатени со истражувањето се движи од 2 до 24 mm/hr, при што просечното ниво е 8,2 mm/hr, додека пак стандардната девијација е 4,2 mm/hr. Иако вредноста на овој параметар генерално се движи во рамки на дозволените вредности, постојат и одредени надминувања на референтното ниво кај дел од

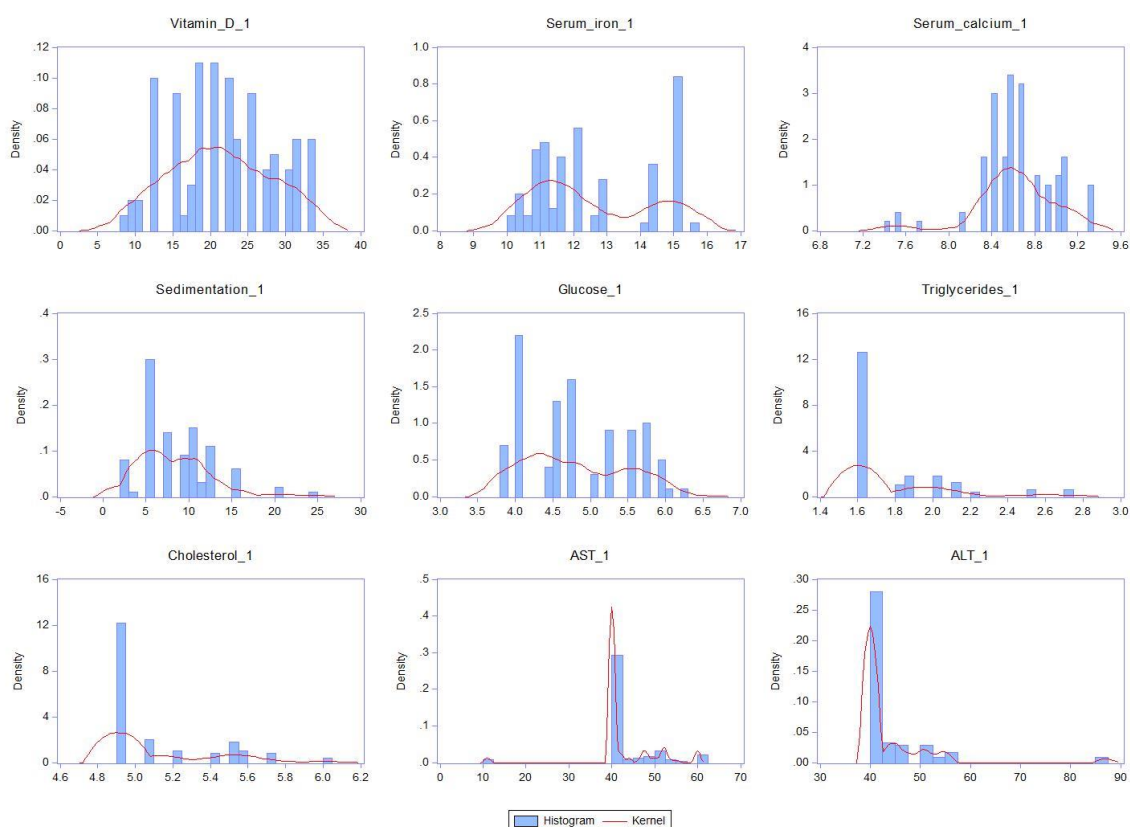
пациентите со остеопороза.

Просечното ниво на шеќер во крвта кај пациентите со остеопороза изнесува 4,8 mmol/L, што е во рамки на референтните вредности од 3,9 до 5,6 mmol/L. Распонот на вредности на овој параметар се движи од 3,9 до 6,3 mmol/L, што укажува на тоа дека постојат пациенти кои имаат покачени вредности на нивото на глукоза.

Триглицеридите кај пациентите со остеопороза се движат помеѓу 1,6 и 2,7 mmol/L, при што просечното ниво изнесува 1,8 mmol/L, додека пак стандардната девијација е 0,3 mmol/L. Резултати покажуваат дека 37% пациентите со остеопороза кои се предмет на анализа имаат покачени вредности на овој параметар на крвта, каде референтното ниво е <1.7 mmol/L.

Слична е состојбата и со холестеролот, каде распонот на вредности се движи од 4,9 до 6 mmol/L, со просечно ниво од 5,1 mmol/L и стандардна девијација од 0,3 mmol/L. Доколку се знае дека максималното дозволено ниво на овој параметар изнесува 5 mmol/L, резултатите покажуваат дека надминување на оваа вредност имаме кај речиси 40% од пациентите.

Во врска со AST и ALT, анализата покажа дека 30% од пациентите со остеопороза кои се предмет на истражувањето имаат покачени вредности на овие параметри на крвта, односно вредности над референтното ниво од 40 IU/L. Максималната вредност на параметарот AST кај овие пациенти достигнува 60 IU/L, додека пак максималната вредност на параметарот ALT изнесува 87 IU/L.



Слика 3. Графикон каде е прикажан распоредот на дистрибуција на податоците на параметрите од крвта.

Согласно поставената методологија, со цел утврдување дали постојат статистички значајни разлики помеѓу одделни групи на испитаници, спроведени се тестови за еднаквост, конкретно,

Крускал-Валис тестот за еднаквост (Табела 3). Овој тест прави споредба помеѓу медијаната на две или повеќе групи на испитаници за секој од 9-те анализирани параметри на крвта.

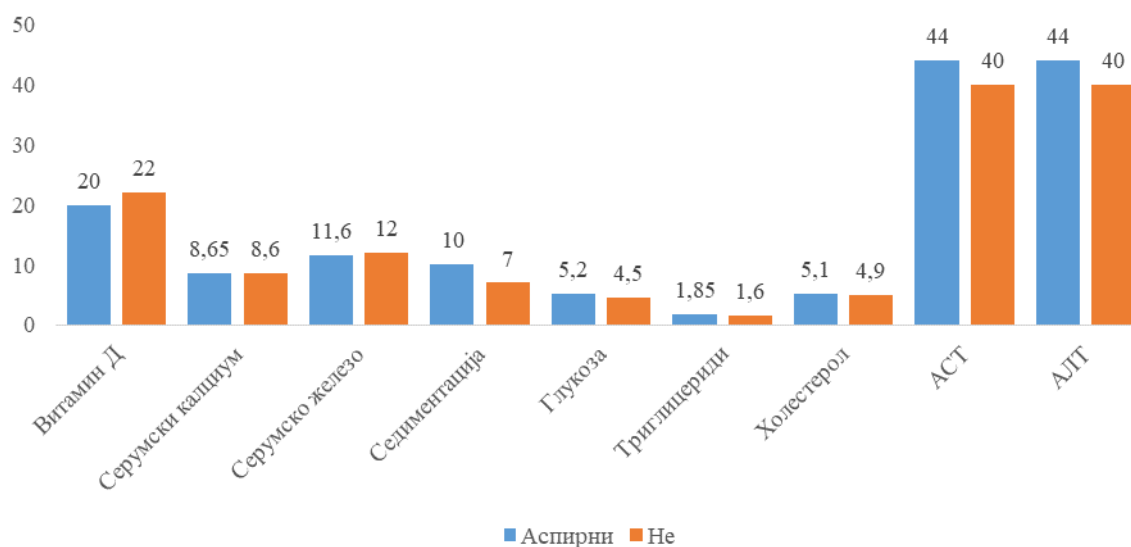
Табела 3. Резултати од спроведените Крускал-Валис тестови за еднаквост на медијаната.

Променлива	Категорија	Број	Витамин D			Серумски калциум			Серумско железо		
			Мед.	КВ	п	Мед.	КВ	п	Мед.	КВ	п
Пол	Женско	57	22	0.005	0.945	8.6	2.654	0.103	12	0.519	0.471
	Машко	43	20			8.6			12		
Место	Град	72	20	2.649	0.104	8.65	1.371	0.242	12	0.637	0.425
	Село	28	22.5			8.55			12		
Алкохол	Не	80	21	0.001	0.976	8.6	0.458	0.499	12	3.726	0.054
	Да	20	21			8.65			11.5		
Цигари	Пушач	23	20	1.645	0.439	8.7	2.086	0.352	12	0.087	0.957
	Непушач	62	22			8.6			12		
	Поранешен пушач	15	18			8.7			11.7		
Анти-коагуланси	Аспирни	30	20	0.225	0.636	8.65	0.828	0.363	11.6	2.010	0.156
	Не	70	22			8.6			12		
Променлива	Категорија	Број	Седиментација			Глукоза			Триглицериди		
			Мед.	КВ	п	Мед.	КВ	п	Мед.	КВ	п
Пол	Женско	57	7	0.490	0.484	4.5	5.183	0.023	1.6	0.299	0.585
	Машко	43	9			4.7			1.6		
Место	Град	72	7	0.483	0.487	4.7	1.566	0.211	1.6	0.265	0.607
	Село	28	9.5			4.7			1.6		
Алкохол	Не	80	7	0.390	0.532	4.7	0.012	0.914	1.6	0.385	0.535
	Да	20	9.5			4.7			1.6		
Цигари	Пушач	23	7	0.730	0.694	4.5	1.325	0.516	1.6	9.264	0.010
	Непушач	62	8			4.7			1.6		
	Поранешен пушач	15	7			4.7			1.8		
Анти-коагуланси	Аспирни	30	10	5.775	0.016	5.2	6.330	0.012	1.85	5.775	0.016
	Не	70	7			4.5			1.6		
Променлива	Категорија	Број	Холестерол			АСТ			АЛТ		
			Мед.	КВ	п	Мед.	КВ	п	Мед.	КВ	п
Пол	Женско	57	4.9	1.759	0.185	40	0.485	0.486	40	0.026	0.873
	Машко	43	4.9			40			40		
Место	Град	72	4.9	0.074	0.785	40	0.144	0.704	40	0.130	0.718
	Село	28	4.9			40			40		
Алкохол	Не	80	4.9	0.028	0.867	40	0.058	0.809	40	0.475	0.491
	Да	20	4.9			40			40		
Цигари	Пушач	23	4.9	0.552	0.759	40	1.583	0.453	40	1.816	0.403
	Непушач	62	4.9			40			40		
	Поранешен пушач	15	4.9			40			40		
Анти-коагуланси	Аспирни	30	5.1	4.974	0.026	44	11.739	0.001	44	11.003	0.001
	Не	70	4.9			40			40		

Резултатите од спроведените тестови за еднаквост се прикажани во Табела 3 во продолжение. Имено, испитувано е дали постојат разлики помеѓу испитаници од различен пол (мажи и жени), испитаници од различно место на живеење (село или град), испитаници кои консумираат или не консумираат цигари и алкохол, како и испитаници кои консумираат орални антикоагуланти, односно аспирин, наспроти оние кои не консумираат орални антикоагуланти.

Добиените резултати покажуваат дека статистички значајни разлики во медијалното ниво на параметрите на крвта има единствено помеѓу пациентите кои консумираат и оние кои не консумираат орални антикоагуланти, односно аспирин, и тоа кај седиментацијата, глукозата, триглицеридите, холестеролот, AST и ALT. Имено, Крускал-Валис (КВ) статистиката кај овие тестови е повисока од соодветната критична вредност, односно p -вредноста е помала од 0,05, што укажува дека идентификуваните разлики се статистички значајни.

Доколку се погледне Слика 4 во продолжение, може да се забележи дека пациентите кои употребуваат аспирин имаат генерално повисоки вредности за секој од наведените параметри на крвта каде постојат статистички значајни разлики.



Слика 4. Графикон каде се прикажани медијалните вредности на параметрите на крвта, според употребата на орални антикоагуланти (аспирин).

Дополнително, анализата покажа одредени разлики кај глукозата од аспект на полот, односно според добиените резултати, мажите генерално имаат повисоко ниво на шеќер во крвта во однос на жените, и тоа 4,7 mmol/L кај мажите наспроти 4,5 mmol/L кај жените.

Исто така, одредени разлики се забележуваат и кај нивото на триглицериди, од аспект на консумацијата на цигари, каде поранешните пушачи генерално имаат повисоко ниво на триглицериди во крвта (1,8 mmol/L) во споредба со непушачите и активните пушачи (1,6 mmol/L).

Разлики по ниту еден основ нема помеѓу медијалното ниво на витамин Д, серумски калциум и серумско железо, за пациентите од наведените групи, како ни за останатите параметри на крвта, од аспект на другите независни променливи (пол, место на живеење и консумирање на цигари и алкохол).

Во врска со поврзаноста помеѓу возраста на пациентите и индексот на телесна маса со измерените вредности на параметрите на крвта, пресметани се коефициентите на корелација помеѓу двете променливи (возраст и ИТМ) и 9-те набљудувани параметри на крвта. Согласно поставената методологија, користен е Спирмановиот ранг коефициент, при што добиените резултати се прикажани во Табела 4 во продолжение.

Табела 4. Коефициенти на корелација помеѓу возраста и индексот на телесна маса на пациентите со остеопороза и вредностите на параметрите на крвта.

Параметар	Возраст			ИТМ		
	Коеф. на корелација	т-стат.	п-вред.	Коеф. на корелација	т-стат.	п-вред.
Витамин D	-0.27	-2.77	0.0066	-0.05	-0.50	0.6181
Серумско железо	0.06	0.61	0.5415	-0.09	-0.91	0.3636
Серумски калциум	-0.08	-0.82	0.4164	-0.01	-0.07	0.9472
Седиментација	0.19	1.95	0.0536	-0.03	-0.29	0.7741
Глукоза	0.19	1.92	0.0575	-0.07	-0.74	0.4598
Триглицериди	0.38	4.02	0.0001	-0.09	-0.94	0.3491
Холестерол	0.24	2.40	0.0185	0.07	0.67	0.5034
AST	0.06	0.62	0.5353	0.05	0.50	0.6178
ALT	0.04	0.43	0.6648	0.09	0.91	0.3669

Резултатите од спроведената корелациона анализа покажуваат дека индексот на телесна маса нема статистички значајна поврзаност со вредноста на параметрите на крвта. Имено, т-статистиките на сите оценети коефициенти на корелација се ниски, односно соодветните п-вредности се поголеми од 0,05, што значи дека помеѓу ИТМ и секој од мерените параметри на крвта нема присуство на линеарна поврзаност.

Од друга страна пак, статистички значајна, умерена, негативна линеарна врска се забележува помеѓу нивото на витамин D и возраста на пациентите со остеопороза. Коефициентот на корелација помеѓу овие две променливи изнесува -0,27, што значи дека зголемувањето на возраста на пациентите е често проследено со намалување на нивото на витамин D во крвта.

Исто така, статистички значајна, умерена, позитивна врска имаме помеѓу возраста и нивото на триглицериди, како и нивото на холестерол во крвта, кај пациентите со остеопороза. Коефициентите на корелација помеѓу возраста и овие два параметри изнесуваат 0,38 и 0,24 соодветно, што укажува на умерен интензитет на линеарна поврзаност. Со други зборови, зголемување на возраста на пациентите со остеопороза често е проследено и со зголемување на нивото на триглицериди и холестерол во крвта.

Конечно, иако на работ на статистичка значајност, слаба позитивна врска се забележува и помеѓу возраста и нивото на седиментација, односно нивото на глукоза во крвта, при што коефициентите на корелација изнесуваат 0,19 за двете променливи. Следејќи ја горенаведената логика, зголемување на возраста на пациентите генерално би било проследено и со одредено покачување на нивото на седиментација и глукоза.

Спротивно на ова, анализата покажа отсуство на линеарна поврзаност помеѓу возраста на пациентите со остеопороза и нивото на серумско железо, серумски калциум, AST и ALT во крвта.

Идни правци

Здравјето на коските се потпира на комбинација од неколку фактори вклучително и на адекватен режим на исхрана. Здравата исхрана со адекватни количини на протеини, калциум, витамин D и хранливи материи ќе го фаворизира метаболизмот на коските. Во овој поглед се препорачува исхрана богата со млечни производи производи (главно без масти), овошје и зеленчук и адекватни количини на месо, риба и живина. Понатаму, минералните и витаминските суплементи треба да бидат надгледувани од здравствени работници, нутриционисти бидејќи може да има негативни ефекти и да бидат недоволни за да се обезбеди оптимална заштита на здравјето на коските.

Добрата исхрана, особено со протеини, калциум и витамин D, исто така е важна за зачувување на коскената маса и сила кај возрасните и постарите лица. Покрај тоа, обрнувањето внимание на исхраната е важна компонента за успешна рехабилитациона програма кај пациенти кои имале остеопоротична фрактура. Кај изнемоштените постари пациенти кои имаат одржливи фрактури на колкот ова е од клучно значење, бидејќи слабиот (лошиот) нутритивен статус може да го забави закрепнувањето и да ја зголеми чувствителноста и да доведе до дополнителни фрактури (International Osteoporosis Foundation, 2006).

Безброј студии во пошироката научна литература кои известуваат за врската помеѓу исхраната и остеопорозата се клучни за унапредување на знаењето на лекарите, нутриционистите и научниците за да помогнат во борбата против започнувањето и прогресијата на оваа болест. Зајакнувањето на научното знаење во врска со механизмите со кои суплементацијата во исхраната штити од остеопороза е од клучно значење за проучување на новите интервентни стратегии. Ваквите наоди не само што ќе фрлат ново светло на исхраната и нејзината поврзаност со патогенезата на остеопорозата, туку исто така може да помогнат да се отвори патот за нови форми на терапија базирана на правилна исхрана. Поради тоа многу е важни се студиите што ги сумираат тековните докази за интеракцијата на исхраната и остеопорозата.

4.2. Улога на нутриционизмот во развојот на остеоартритис (Sophocleous A., 2023)

Се смета дека остеоартритисот (ОА) има мултифакторна етиологија, при што фактори како што се возраста, дебелината, механичкото оптоварување, воспалението, повредата на зглобовите и генетската предиспозиција играат важна улога во нејзината патогенеза (Cicutini, 1996). Сепак, деталните механизми кои лежат во основата на започнувањето и развојот на ОА се нецелосно разбрани и во моментов нема достапни интервенции за ефикасно одложување на прогресијата на болеста или за обновување на деградираната 'рскавица (Chen, et al, 2017). Тековниот медицински третман првенствено се заснова на обидот да се контролира болката, додека нефармаколошките практики се фокусираат на губење на тежината и физичка активност. За луѓето со напредната ОА, хируршката интервенција исто така може да биде опција за третман (Rönn, 2011). Неодамна, има зголемен интерес за потенцијалните придобивки од исхраната и нутрицијата за превенција и управување со ОА. Дебелината е еден од најзначајните модифицирани ризици на ОА, не само поради изменетата биомеханика на зглобот, туку и поради ослободувањето на клучните воспалителни фактори од масното ткиво, што резултира со низок степен на хронично воспаление (Gambari et al, 2023). Студиите кои ги истражуваат ефектите на исхраната збогатена со масни киселини врз артикуларните зглобови открија тесна корелација помеѓу воспалението и зголемениот сооднос на омега-6/омега-3 полинезаситени масни киселини (PUFAs) (Liput, 2021). Прекумерната потрошувачка на омега-6 PUFA е тесно поврзана со синовитис и деградација на 'рскавицата кај дебели пациенти, како резултат на хронично воспаление (Patterson, 2012).

Спротивно на тоа, исхраната збогатена со омега-3 PUFA го намалува системското воспаление (Gil, 2002), ја ублажуваат болката и ја подобруваат функцијата на зглобовите кај пациенти со ОА (Deng, 2023). Затоа, модулирањето на додатоките во исхраната во корист на омега-3 PUFA е потенцијално нова превентивна и терапевтска стратегија за зачувување на зглобовите кај остеоартритис асоциран

со дебелина, преку подобрување на апсорпцијата на калциум и фосфор во цревата. Витаминот D се метаболизира до неговиот активен метаболит, 1,25-дихидроксивитамин D [1,25(OH)2D], со двојна хидроксилација во црниот дроб и бубрезите. За да предизвика стимулација за транспорт на минерали во црево, 1,25(OH)2D се врзува за рецепторот за витамин D (VDR) и заедно предизвикува транскрипција на специфични гени кои ги кодираат транспортните протеини на калциум и фосфор (DeLuca, 1986). Ова сугерира дека 1,25(OH)2D може директно да влијае на 'рскавицата на ОА, без да се исклучи можноста 1,25(OH)2D да влијае на здравата 'рскавица индиректно преку ендокриниот систем (Park, 2019). Дополнувањето на 25(OH)2D може да ја ублажи болката и евентуално радиолошката ОА кај пациенти со понизок статус на витамин D (<50 nmol/L) (Sanghi, 2013).

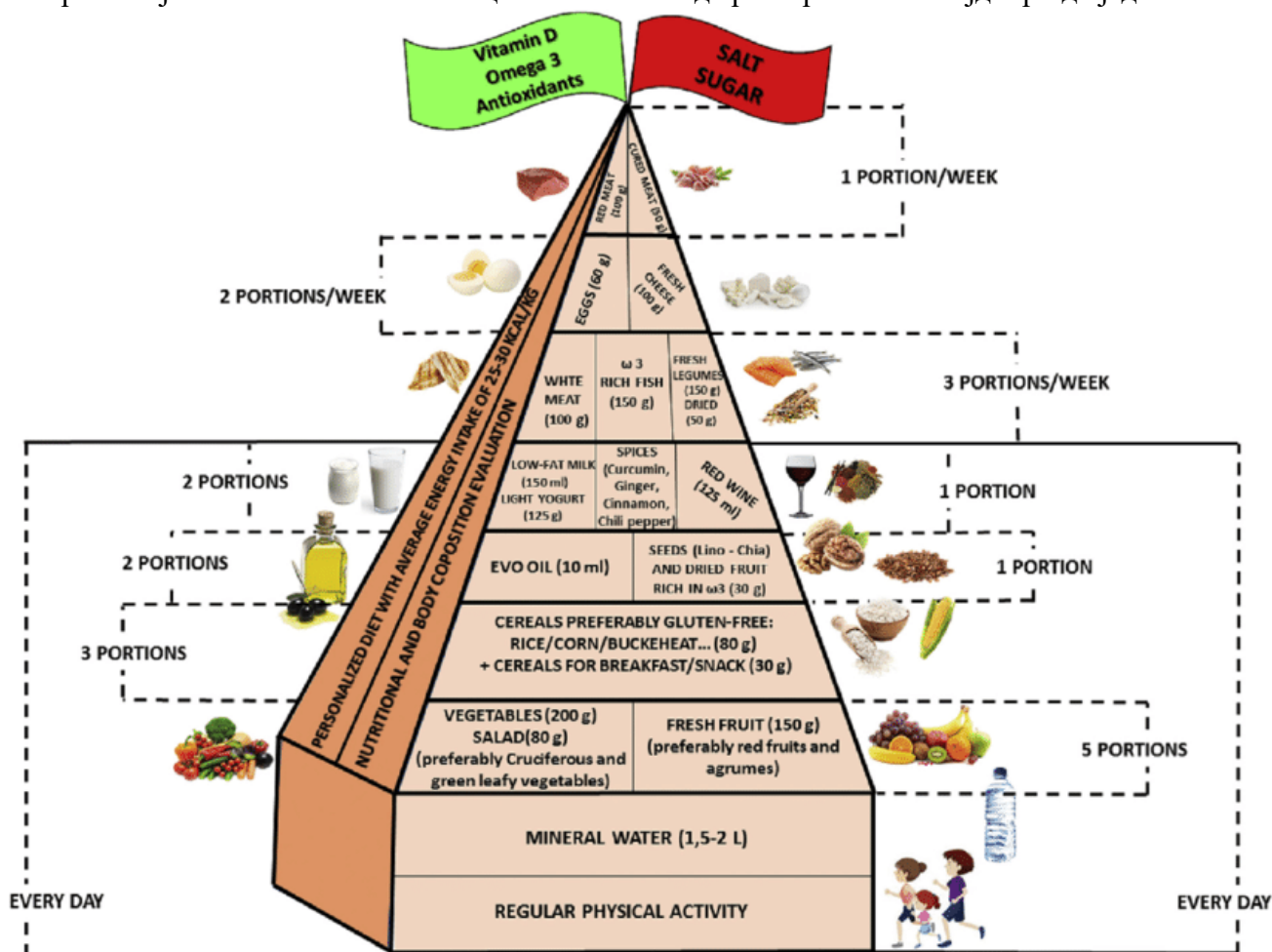
Друга цел за лекување на ОА на дебелина е цревниот микробиом. Зголеменото системско воспаление кое го поттикнува влијанието на дебелината врз ОА сега се разбира дека е предизвикано од промени во цревниот микробиом (Portune, 2017). (Schott, 2018) покажале дека дисбиозата на цревниот микробиом поврзана со дебелината може да се третира со обновување на здрава микробна заедница. Со стратешко манипулирање со специфични микробни видови кои живеат во цревата, со несварливите влакна олигофруктоза како додаток во исхраната со пребиотик, Schott et al. го обнови профилот на микробиомот на цревата кај дебели глувци. Овие глувци покажаа намалено системско воспаление и на крајот беа заштитени од губење на 'рскавицата, што укажува на нов пристап за лекување на ОА поврзана со дебелината (Schott, 2018).

Антиоксидативните додатоци, како што се витамин С, витамин Е и куркумин, исто така се предложени за намалување на симптомите на ОА. Антиоксидансите се спротивставуваат на оксидативниот стрес со чистење и неутрализирање на слободните радикали кои се генерирани од нормалните биолошки процеси (Chaudhary, 2023). Повеќето студии на животни кои вклучуваат витамин С покажуваат корист во намалувањето на симптомите на ОА кога се администрираат како додаток во исхраната или како интраартикуларни инјекции, а неколку проспективни и пресек клинички студии ја илустрираат хондропротекцијата (метод кој го спречува распаѓањето на 'рскавицата) на витаминот С. Други студии, сепак, покажаа дека вишокот на витамин С може да доведе до штетни ефекти во телото, што укажува дека терапевтскиот потенцијал на витаминот С во управувањето со ОА останува двосмислен (Dunlap, 2021). Поради неговите антиоксидантни и антиинфламаторни ефекти, витаминот Е исто така е истражен како потенцијален агенс за спречување или лекување на ОА. Податоците, сепак, остануваат контроверзни бидејќи иако повеќето студии известуваат за позитивна врска помеѓу витаминот Е и здравјето на зглобовите, други пријавиле занемарлива, па дури и негативна врска (Chin, 2018). Неодамнешните клинички студии покажаа дека куркуминот, со 160 и 2000 mg/ден, е ефикасен во ублажување на симптомите на ОА на коленото; тој покажа споредлива ефикасност и уште подобра подносливост на нестероидните антиинфламаторни агенси (Gupte, 2019, Shep, 2019).

4.3. Идни правци-исхраната како клучна улога во терапијата на ревматоидниот артритис

Ревматоидниот артритис (РА) е хронична, системска воспалителна болест, која се карактеризира со синовијална хиперплазија, производство на автоантитела, уништување на 'рскавицата и коските и малформации и уништување на повеќе зглобови (Erstein, 1990). Патогенезата на РА е комплицирана и вклучува и генетски и надворешни фактори (Symmons, 2003).

Неодамнешната литература сугерира дека исхраната игра клучна улога во терапијата на РА, преку управување со воспаление, имунитет и оксидативен стрес. Имајќи предвид дека специфичната исхрана може да биде корисна поддршка за пациентите кои страдаат од РА, креирана е пирамида за исхрана која ќе им овозможи на пациентите лесно да разберат што е најдобро да јадат.



Сл. 5. Идеална пирамида на исхрана за пациенти со ревматоиден артритис (РА). (Rondanelli M., 2021)

Предложената пирамида прикажана на слика 5, (Rondanelli M., 2021), е многу слична со онаа што се препорачува за општата популација прикажана на слика 6 (Bach-Faig, 2011), со значителни разлики:

1. во основата има 5 порции овошје и зеленчук (со назначување на најкорисните видови зеленчук за јадење) наместо јаглехидрати;
2. во однос на јаглехидратите, забележано е дека јаглехидратите без глутен се претпочитаат за пациенти со РА;
3. семето е воведено како дневна консумација;
4. додадени се 2 знаменца кои нагласуваат дека пациентите со РА мора да избегнуваат внесување сол и едноставни шеќери и дека е корисно да земаат додаток на витамин D, омега 3 и антиоксиданси.

Главното ограничување на ова е дека оваа хранлива пирамида е хипотетичка, бидејќи клиничките испитувања се малку и, следствено, нивоата на докази се претежно помеѓу умерени и ниски. На кој било начин, ова би можело да послужи како вредната цел да им помогне на истражувачите да се фокусираат на често игнорираните можни врски помеѓу имунитетот, исхраната и РА, како што е веќе објавено во Cochrane (Hagen, 2009).

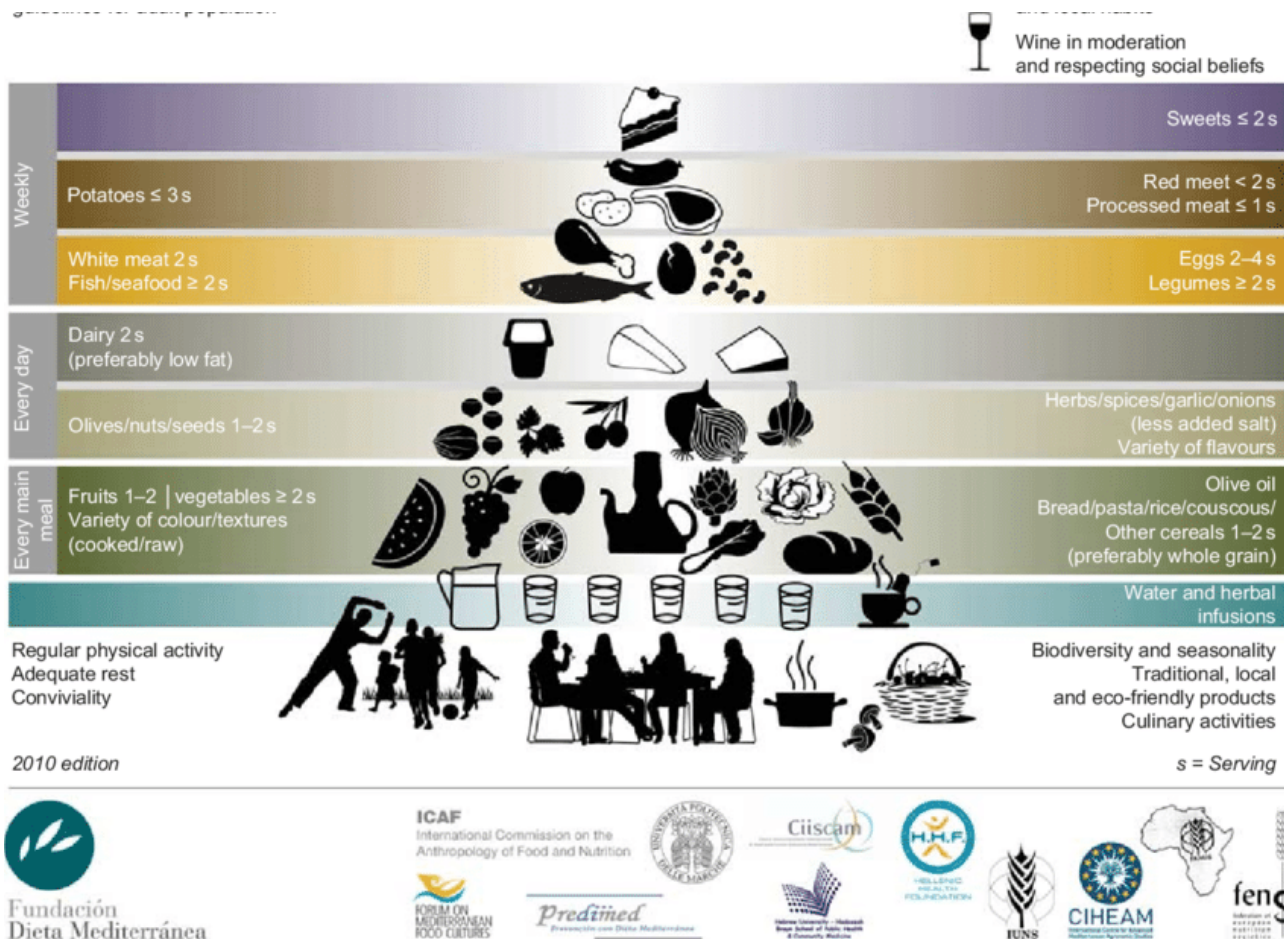


Fig. 2 (colour online) Mediterranean diet pyramid: a lifestyle for today

Слика 6. Пирамида на Медитеранска исхрана: животен стил на денешницата. (Bach-Faig, 2011)

Потребна е понатамошно идно истражување; поточно, треба да се спроведат повеќе рандомизирани клинички испитувања кои директно ја проучуваат исхраната, симптомите и/или прогресијата на РА, со цел да се разберат специфичните механизми кои меѓусебно ги поврзуваат регулирањето на имунитетот, воспалението, оксидативниот стрес и исхраната.

5. Заклучок

Од анализата на крвната слика на 100 пациенти опфатени со истражувањето со дијагностицирана остеопороза кои употребуваат аспирин, добиени се следниве резултати:

- ✓ Витаминот D кај пациентите опфатени со истражувањето се движи помеѓу 8 и 33 ng/ml, при што просечното ниво е 21 ng/ml, што е на самата долна граница од референтното ниво,
- ✓ Серумското железо кај пациентите со остеопороза опфатени со истражувањето се движи помеѓу 10,2 и 15,5 mmol/L, со просечна вредност од 12,5 mmol/L,
- ✓ Серумскиот калциум пак, кај пациентите со остеопороза кои се предмет на анализа се движи од 7,4 до 9,3 mg/dl, со просечна вредност од 8,6 mg/dl,
- ✓ Седиментацијата кај пациентите опфатени со истражувањето се движи од 2 до 24 mm/hr, при што просечното ниво е 8,2 mm/hr,
- ✓ Просечното ниво на шеќер во крвта кај пациентите со остеопороза изнесува 4,8 mmol/L, што е во рамки на референтните вредности од 3,9 до 5,6 mmol/L,
- ✓ Триглицеридите кај пациентите со остеопороза се движат помеѓу 1,6 и 2,7 mmol/L, при што просечното ниво изнесува 1,8 mmol/L. Резултати покажуваат дека 37% пациентите со остеопороза кои се предмет на анализа имаат покачени вредности на овој параметар на крвта, каде референтното ниво е <1,7 mmol/L.
- ✓ Распонот на вредности за холестеролот се движи од 4,9 до 6 mmol/L, со просечно ниво од 5,1 mmol/L. Доколку се знае дека максималното дозволено ниво на овој параметар изнесува 5 mmol/L, резултатите покажуваат дека надминување на оваа вредност имаме кај речиси 40% од пациентите.
- ✓ Во врска со AST и ALT, анализата покажа дека 30% од пациентите со остеопороза кои се предмет на истражувањето имаат покачени вредности на овие параметри на крвта, односно вредности над референтното ниво од 40 IU/L.
- ✓ Пациентите кои употребуваат аспирин имаат генерално повисоки вредности за секој од испитуваните параметри на крвта каде постојат статистички значајни разлики.
- ✓ Спроведената корелациона анализа покажува дека индексот на телесна маса нема статистички значајна поврзаност со вредноста на параметрите на крвта.
- ✓ Зголемувањето на возраста на пациентите е често проследено со намалување на нивото на витамин D во крвта, а со зголемување на нивото на триглицериди, холестерол седиментација и глукоза во крвта.

Голем број на студии во пошироката научна литература кои известуваат за врската помеѓу исхраната и остеопорозата се клучни за унапредување на знаењето на лекарите, нутриционистите и научниците за да помогнат во борбата против започнувањето и прогресијата на остеопорозата. Поради тоа многу е важно да се сумираат тековните докази но и да се прават нови истражувања за интеракцијата на исхраната и остеопорозата. Зајакнетото научното знаење во врска со механизмите со кои суплементацијата во исхраната штити од остеопороза е од клучно значење и може да помогне да се отвори патот за нови форми на терапија базирана на правилна исхрана.

Користена литература

1. Abrahamsen B. et al, (2000). Correlations between insulin sensitivity and bone mineral density in non-diabetic men. *Diabet Med*, 17 (2), 124-129.
2. Adami S., (2009). Bone health in diabetes: considerations for clinical management, *Curr Med Res Opin*, 25 (5), 1057-1072.
3. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. (2011). Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates, *Publ Health Nutr*, 14, 2274e84.
4. Bauer D. C., Orwoll E. S., Fox K. M. et al., (1996). Aspirin and NSAID use in older women: effect on bone mineral density and fracture risk, *Journal of Bone and Mineral Research*, 11, (1), 29–35.
5. Bibbins-Domingo K., Grossman D. C., Curry S. J. et al., (2016). Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement, *Annals of Internal Medicine*, 164, (12), 836–845.
6. Blasiak M, Kuska J, Kokot F, Irzyniec T., (1989). Selected indicators of calcium- phosphate metabolism in patients with diabetes mellitus, *Endocrinol Pol*, 40 (5), 251-262.
7. 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 -1202.
8. 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), 334-339.
9. Brandi ML., (2010). Bone health and diabetes, *Medicographia*, 32 (4), 364-369.
10. Campos et al., (2000). Intensive insulin therapy and bone mineral density in type1 diabetes mellitus, *Osteoporos Int*, 11 (5), 455-459.
11. Carbone L. D., Tylavsky F. A., Cauley J. A. et al., (2003). Association between bone mineral density and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: impact of cyclooxygenase selectivity, *Journal of Bone and Mineral Research*, 18, (10), 1795–1802.
12. Chaudhary, P.; Janmeda, P.; Docea, A.O.; Yeskaliyeva, B.; Abdull Razis, A.F.; Modu, B.; Calina, D.; Sharifi-Rad, J., (2023). Oxidative stress, free radicals and antioxidants: Potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases, *Front. Chem.*, 11, 1158198.
13. Chen D., Shen J., Zhao W., Wang T., Han L., Hamilton J.L., Im H.-J, (2017). Osteoarthritis: Toward a comprehensive understanding of pathological mechanism, *Bone Res.*, 5, 16044.
14. Chin K.Y., Ima-Nirwana S., (2018). The role of vitamin E in preventing and treating osteoarthritis—A review of the current evidence, *Front. Pharmacol*, 9, 946.
15. Cicuttini F.M., Spector T.D., (1996). Genetics of osteoarthritis, *Ann. Rheum. Dis*, 55, 665–667.
16. Dehmer S. P., Maciosek M. V., Flottemesch T. J., LaFrance A. B., and Whitlock E. P., (2016). Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: a decision analysis for the U.S. preventive services task force, *Annals of Internal Medicine*, 164, (12), 777–786.
17. DeLuca H.F., (1986). The metabolism and functions of vitamin D, *Adv. Exp. Med. Biol*, 196, 361–375.
18. Deng W., Yi Z., Yin E., Lu R., You H., Yuan X., (2023). Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation for patients with osteoarthritis: A meta-analysis, *J. Orthop. Surg. Res.*, 18, 381.
19. Downey PA., Siegel MI., (2006). Bone biology and the clinical implications for osteoporosis, *Phys Ther.*, 86 (1), 77-91.
20. Dunlap B., Patterson G.T., Kumar S., Vyavahare S., Mishra S., Isales C., Fulzele S., (2021). Vitamin C supplementation for the treatment of osteoarthritis: Perspectives on the past, present, and future, *Ther. Adv. Chronic Dis.*, 12.
21. Ekegren C. L., Edwards E. R., Page R. et al., (2016). Twelve-month mortality and functional outcomes in hip fracture patients under 65 years of age *Injury*, 47, (10), 2182–2188.
22. Epstein FH, Harris ED., (1990). Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy, *N Engl J Med*, 322, 1277e89.

23. Feng X. and McDonald J. M., (2011). Disorders of bone remodeling, *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6, 121–145.
24. Furst D. E., Ulrich R. W., and Prakash S., (2012). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout, in *Basic and Clinical Pharmacology*, B. G. Katzung, S. B. Masters, and A. J. Trevor, Eds., chapter 36, McGraw-Hill, New York, NY, USA, 12th edition
25. Fuster V. and Sweeny J.M., (2011). Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview, *Circulation*, 123, (7), 768–778.
26. Gambari L., Cellamare A., Grassi F., Grigolo B., Panciera A., Ruffilli A., Faldini C., Desando G., (2023). Targeting the Inflammatory Hallmarks of Obesity-Associated Osteoarthritis: Towards Nutraceutical-Oriented Preventive and Complementary Therapeutic Strategies Based on n-3 Polyunsaturated Fatty Acids, *Int. J. Mol. Sci.*, 24, 9340.
27. Gil Á., (2002). Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases, *Biomed. Pharmacother*, 56, 388–396.
28. Gupte P.A., Giramkar S.A., Harke S.M., Kulkarni S.K., Deshmukh A.P., Hingorani L.L., Mahajan M.P., Bhalerao S.S., (2019). Evaluation of the efficacy and safety of capsule longvida® optimized curcumin (solid lipid curcumin particles) in knee osteoarthritis: A pilot clinical study, *J. Inflamm. Res.*, 12, 145–152.
29. Hadjidakis DJ, Androulakis II., (2006). Bone Remodeling, *Ann N.Y. Acad Sci*, 1092, 385-396.
30. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G., (2009). Dietary interventions for rheumatoid arthritis, *Cochrane Database Syst Rev*.
31. Hofbauer LC., Brueck CC., Singh SK., Dobnig H., (2007). Review Osteoporosis in patients with diabetes mellitus, *J Bone Mineral Res*, 22 (9), 1317-1328.
32. Ide Y, Agematsu H., (2007). Structure of jaw bone, *Clin Calcium.*, 17 (2), 164-171.
33. 4. International Osteoporosis Foundation. Invest in your bones. Bone Appétit – The role of food and nutrition in building and maintaining strong bones. 2006. Available from: <http://www.iofbonehealth.org/publications/bone-appetit.html>.
34. Kalfas IH., (2001). Principles of bone healing, *Neurosurg. Focus*, 10 (4), 7-10.
35. Kini, U. and Nandeesh, B.N., (2012). Physiology of Bone Formation, Remodelling, and Metabolism. In: Fogelman, I., Gnanasegaran, G. and Wall, H., Eds., *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*, Springer, Berlin, Heidelberg, 29-57.
36. Lawrence T., (2009).The nuclear factor NF-κB pathway in inflammation, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1, (6), Article ID a001651.
37. Lee S. H., Chen I. J., Li Y. H, Fan Chiang C. Y., Chang C. H., and Hsieh P. H., (2016). Incidence of second hip fractures and associated mortality in Taiwan: a nationwide population-based study of 95,484 patients during 2006–2010, *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 50, (4), 437–442.
38. Liput K.P., Lepczynski, A., Ogłuszka M., Nawrocka A., Poławska E., Grzesiak A., Slaska B., Pareek C.S., Czarnik U., Pierzchała M., (2021). Effects of dietary n–3 and n–6 polyunsaturated fatty acids in inflammation and cancerogenesis, *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 6965.
39. Mecevska J.J., (2010). Komparativna studija na biohemiskite marker na kosken metabolizam kaj postmenopauzalni zeni so primarna osteoporoza: efekti od bifosfonatna terapija (doktorska disertacija) Skopje, Makedonija. Prirodno matematički fakultet, 2010, 11-13.
40. Paez Espinosa E. V., Murad J. P., and Khasawneh F. T., (2012). Aspirin: pharmacology and clinical applications, *Thrombosis*, 2012, Article ID 173124, 15 pages.
41. Papaioannou A., Kennedy C. C., Ioannidis G. et al., (2009). The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian multicentre osteoporosis study, *Osteoporosis International*, 20, (5), 703–714.
42. Park C.Y., (2019). Vitamin D in the prevention and treatment of osteoarthritis: From clinical interventions to cellular evidence, *Nutrients*, 11, 243.
43. Patterson E., Wall R., Fitzgerald G.F., Ross R.P., Stanton C., (2012). Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids, *J. Nutr. Metab*, 2012, 539426.

44. Portune K.J., Benítez-Páez A., Del Pulgar E.M.G., Cerrudo V., Sanz Y., (2017). Gut microbiota, diet, and obesity-related disorders—The good, the bad, and the future challenges, *Mol. Nutr. Food Res.*, 61, 1600252.
45. Prolo DJ, (1990). Biology of bone fusion, *Clin Neurosurg*, 36, 135–146.
46. Rondanelli M., Perdoni F., Peroni G., Caporali R., Gasparri C., Riva A., Petrangolini G., Faliva M.A., Infantino V., Naso M., Perna S., Rigon C., (2021). Ideal food pyramid for patients with rheumatoid arthritis: A narrative review, *Clinical Nutrition* 40, 661-689.
47. Rönn K., Reischl N., Gautier E., Jacobi M., (2011). Current Surgical Treatment of Knee Osteoarthritis, *Arthritis 2011*, 454873.
48. Sanghi D., Mishra A., Sharma A.C., Singh A., Natu S.M., Agarwal S., Srivastava R.N., (2013). Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: A randomized controlled pilot trial, *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 471, 3556–3562.
49. Sándor G.K.B. et al., (2003). Bone Regeneration of the Cranio-maxillofacial and Dento-alveolar Skeletons in the Framework of Tissue Engineering, *Topics in Tissue Engineering 2003*. Eds. N. Ashammakhi & P. Ferretti, University of Oulu.
50. Schott E.M., Farnsworth C.W., Grier A., Lillis J.A., Soniwala S., Dadourian G.H., Bell R.D., Doolittle M.L., Villani D.A., Awad H. et al., (2018). Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity, *JCI Insight*, 3, e95997.
51. Shep D., Khanwelkar C., Gade P., Karad S., (2019). Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: A randomized open-label parallel-arm study, *Trials*, 20, 214.
52. Sophocleous A., (2023). The Role of Nutrition in Osteoarthritis Development, *Nutrients*, 15, 4336. <https://doi.org/10.3390/nu15204336>
53. Suda K., Udagawa N., Sato N. et al., (2004). Suppression of osteoprotegerin expression by prostaglandin E2 is crucially involved in lipopolysaccharide-induced osteoclast formation,” *Journal of Immunology*, 172, (4), 2504–2510.
54. Suzuki K et al., (2000). Corelation between bone mineral density and circulating bone metabolic markers in diabetic patients, *Diabetes Res Clin Pract*, 48 (3), 185-191.
55. Symmons DPM, (2003). Environmental factors and the outcome of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 17, 717e27.
56. Tak P. P. and Firestein G. S., (2001). NF- κ B: a key role in inflammatory diseases, *The Journal of Clinical Investigation*, 107, (1), pp. 7–11.
57. Van Coeverden MC. et al., (2002). Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys and girls, *Clinical Endocrinology*, 57, 107–116.
58. Vestergaard P., Hermann P., Jensen J.-E. B., Eiken P., and Mosekilde L., (2012). Effects of paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, and opioids on bone mineral density and risk of fracture: results of the Danish osteoporosis prevention study (dops), *Osteoporosis International*, 23, (4), 1255–1265.
59. Vestergaard P., Steinberg T. H., Schwarz P., and Jørgensen N. R., (2012). Use of the oral platelet inhibitors dipyridamole and acetylsalicylic acid is associated with increased risk of fracture, *International Journal of Cardiology*, 160, 1, 36–40.
60. Zeng Y. P., Yang C., Li Y. et al., (2016). Aspirin inhibits osteoclastogenesis by suppressing the activation of NF- κ B and MAPKs in RANKL-induced RAW264.7 cells, *Molecular Medicine Reports*, 14, (3), 1957–1962.
61. Zhubi D., Pavlova V., Zhubi M., Tahiri A., Kovaci I., Blazhevaska T., Knights V., Pavlovska Dimkovski M., Srbinoska M., (2024). Recommendations and use of calcium, vitamin D and appropriate nutrition in patients with rheumatoid diseases, *Journal of Hygienic Engineering and Design*, 47, 103-110.
62. Апостолова Г., Влијание на коскениите маркери во проценка на минерализацијата на оралнохируршки коскени дефекти кај пациенти со Diabetes Mellitus, Универзитет “Св. Кирил и Методиј”, Стоматолошки факултет-Скопје, Докторска дисертација, 2014.