

Medicinski fakultet Niš  
 Klinika za stomatologiju, Odeljenje za stomatološku protetiku<sup>1</sup>  
 Medicinski fakultet Niš<sup>2</sup>  
 Institut za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju  
 reumatskih i kardiovaskularnih bolesti "Niška Banja"<sup>3</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 616.71-007.233:616.314  
 DOI:10.2298/MPNS0910402A

## MINERALNE MATERIJE U KOŠTANOM TKIVU I KRVI PACIJENTKINJA SA OSTEOPOROZOM

*MINERAL SUBSTANCES IN THE BONE TISSUE AND BLOOD OF PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS*

Zorica AJDUKOVIĆ<sup>1</sup>, Aleksandar DIMIĆ<sup>2</sup>, Saša STANKOVIĆ<sup>1</sup>, Nebojša KRUNIĆ<sup>1</sup>, Ljiljana ALEKSOV<sup>1</sup> i Nenad IGNJATOVIĆ<sup>3</sup>

**Sažetak** - Sistemska osteoporoza je veoma često patološko stanje koštanog sistema nastalo kao posledica brojnih metaboličkih i drugih poremećaja. Cilj ovog istraživanja bio je da se na osnovu kvantitativnog sadržaja minerala u alveolarnoj kosti i krvi, proceni njihova povezanost sa prisutnom osteoporozom ispitanica. Istraživanjem obuhvaćene ispitanice podvrgnute su internističkoj i stomatološkoj terapiji. Ispitanicama su ekstrahirani, planom terapije predviđeni, parodontopatični zubi, uzimani uzorci alveolarne kosti i analizirani spektrometrijski. Istovremeno su rađene i biohemijske analize krvi. Kod ispitanica pre započete terapije zapaženo je značajno sniženje mineralnog sadržaja u dekalcinatu kosti i serumu eksperimentalne grupe. Nakon terapije uočeno je poboljšanje kvaliteta koštanog tkiva i povećanje sadržaja mineralnih materija u kosti i serumu eksperimentalne grupe u odnosu na kontrolu. Poremećaji u metabolizmu, za kost važnih mineralnih materija imaju uticaja na osteoporozu. Osteoporoza je zato jedno od značajnijih oboljenja sa aspekta stomatologije uopšte, posebno stomatološke protetike jer koštano tkivo čini osnovu proteznog oslonca za sve oblike zubnih proteza.

**Ključne reči:** Osteoporoza; Stomatološka protetika; Kost + metabolizam; Žensko; Minerali + metabolizam; Hemijske analize krvi

### Uvod

Koštano tkivo je jedno od najdinamičnijih tkiva ljudskog organizma, jer se neprestano nadogarađuje ili uklanja resorpcijom, što je odraz prilagođavanja koštanog tkiva homeostatskim i mehaničkim potrebama organizma [1,2].

Kod odraslih osoba postoji ravnoteža između kalcijuma koji se oslobađa iz kosti u vanćelijsku tečnost i kalcijuma iz vanćelijske tečnosti koji prelazi u tkiva. Bilans kalcijuma je uravnotežen kada postoji adekvatan unos kalcijuma hranom, normalna apsorpcija u crevima i eliminacija putem bubrega uz normalno izlučivanje paratiroidnog hormona, kalcitonina i vitamina D [3-5].

Fiziološku kontrolu remodeliranja koštanog tkiva obavljaju sistemski faktori sa preovladavanjem paratiroidnog hormona, kalcitonina, ekstrogena, testosterona, insulina, mineralokortikoida, aktivnog oblika vitamina D, jona kalcijuma, fosfata i magnezijuma [6,7]. Svako narušavanje skladnog odnosa među fiziološkim regulatorima remodeliranja, dovodi do disbalansa funkcije koštanih ćelija i metabolizma kalcijuma, fosfora i magnezijuma kao osnovnih mineralnih komponenti koštanog tkiva. Posledice su uvek patološka destrukcija kosti, bilo zbog povećane koštane razgradnje ili pak nedovoljnog stvaranja kosti [8-10].

Zahvalnica projektu: Ovo istraživanje je podržalo Ministarstvo za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije, projekat broj 145068, "Biokompatibilnost i mogućnost primene biomaterijala na bazi hidroksiapatita i biopolimera u tkivnoj reparaciji - eksperimentalna i klinička studija", (2006-2010).

Cilj istraživanja bio je da se na osnovu kvantitativnog sadržaja minerala u dekalcinatu alveolarne kosti kao i biohemijskih parametara u serumu, proceni njihova povezanost sa prisutnom osteoporozom odabranih ispitanica.

### Materijal i metode

Istraživanjem su obuhvaćene osobe ženskog pola, uzrasta od 42 do 64 godine podeljene na eksperimentalnu (39 osoba sa dijagnostikovanom osteoporozom, od toga 13 osoba sa primarnom osteoporozom, 10 sa sekundarnom osteoporozom indukovanom bilateralnom ovarijektomijom i 16 sa sekundarnom osteoporozom indukovanom kortikosteroidima) i kontrolnu grupu (20 zdravih osoba). Kod ove populacije ispitanica na osnovu anamneze, kliničkog pregleda, pomoćnih dijagnostičkih metoda, kao i kvantitativnom analizom sadržaja mineralnih materija u krvi tj. serumu i dekalcinatu zdrave i osteoporozom alterirane alveolarne kosti procenjena je povezanost minerala sa prisutnom osteoporozom. Dijagnostika osteoporoze obavljena je na Institutu za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju reumatskih i kardiovaskularnih bolesti "Niška Banja" u Niškoj Banji uz pomoć Lunar DPX-L denzitometra. Prosečna vrednost T skora regije L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> kod populacije ispitanica eksperimentalne grupe kod kojih je dijagnostikovana osteoporoza bila je -2,18 do -3,38. Pacijentkinje eksperimentalne i kontrolne grupe u vreme istraživanja bile su podvrgnute kontroli interniste reumatologa. Eksperimentalna grupa je koristila odgovarajuću internističku terapiju u zavisnosti od etiopatogeneze osteoporoze (preparate vitamina

**Tabela 1.** Biohemijske analize krvi ispitanica pre internističke i stomatološko-protetičke terapije  
**Table 1.** Biochemical analyses of patients' blood before internal and prosthodontic therapy

Ispitivani parametri Parameters tested	Eksperimentalne grupe/Experimental groups (n=39)						
	Kontrolna grupa Control group (n=20)			Primarna osteoporoza Primary osteoporosis (n=13)		Sekundarna osteoporoza Secondary osteoporosis	
				Indukovana bilateralnom ovarijskomijom Induced by bilateral ovariectomy (n=10)		Indukovana kortikosteroidima Induced by corticosteroids (n=16)	
	x±SD	t-test x±SD	p	t-test x±SD	t-test x±SD	t-test x±SD	p
Kalcijum/Calcium (mmol/l)	2,15±0,07	1,70±0,41	p < 0,001	1,85±0,067	p<0,001	1,98±0,049	p < 0,001
Magnezijum/Magnesium (mmol/l)	0,85±0,08	0,55±0,07	p < 0,001	0,72±0,45	n.s.	0,63±0,035	p < 0,001
Fosfor/Phosphorus (mmol/l)	0,96±0,05	0,82±0,06	p < 0,001	0,67±0,1	p<0,001	0,94±0,1	n.s.
Alkalna fosfataza/Alkaline phosphatase (IU/L)	89,2±8,4	66,50±12,8	p < 0,001	69,8±15,2	p<0,001	62,3±14,4	p < 0,001

D, kalcitonin lososa, fluoride, bifosfonate, odgovarajuću kompenzatornu hormonsku terapiju, adekvatnu ishranu, fizičku aktivnost). Kontrolna grupa ispitanica koristila je adekvatnu ishranu bogatu kalcijumom, fizičku aktivnost i bila bez medikamentozne terapije.

Analize mineralnih materija u koštanom tkivu i krvi ispitanica rađene su pre i šest meseci nakon odgovarajuće internističke i stomatološko-protetičke terapije. Nakon ekstrakcije, planom terapije predviđenih, parodontopatičnih zuba premolarne i molarne regije, uzimani su uzorci alveolarne kosti mandibule (najčešće sa dna alveole) Lijerovim kleštima. Uzorci koštanog tkiva su posle stajanja u fiziološkom rastvoru sušeni do konstantne mase, sitnjeni i odmeravani alikvoti odgovarajuće mase tretirani kiselinama i pripremani za atomsku apsorpcionu spektrofotometrijsku (AAS) analizu. AAS je rađena na spektrofotometru Perkin-Elmer M 1100 u plamenu acetilen-vazduh, dok je fosfor određivan spektrometrijski na UV/VIS spektrofotometru PY Unicom SP 500. Paralelno sa ispitivanjem mineralnih materija u dekalcinatu koštanog tkiva rađene su i biohemijske analize kalcijuma, fosfora, magnezijuma i alkalne fosfataze u krvi. Analize su rađene kompjuterizovanom tehnikom, na aparatu *Becman (W Germany)*.

Nakon zarastanja postekstrakcionih rana ispitanice su tretirane selektivno rasterećujućom parcijalnom mobilnom zubnom protezom u zavisnosti od kvaliteta tkiva proteznog oslonca (utvrđivanih na ortopantomografskim rendgenogramima). Jače opterećena premolarne i molarne regije alveolarnog grebena rasterećivana je na taj način što je gingivalni deo sedla proteze prekrivan mekim akrilatom *Ufi Gel SC "Voco" Germany*.

Za statističku analizu dobijenih rezultata korišćen je t-test. Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost i standardna devijacija.

## Rezultati i diskusija

Dobijeni rezultati (Tabela 1) prikazuju značajno smanjenje vrednosti kalcijuma u serumu sa 2,15 mmol/l (kontrola) na 1,70 mmol/l (eksperimentalna grupa - primarna osteoporoza), na 1,95 mmol/l (eksperimentalna grupa - sekundarna osteoporoza indu-

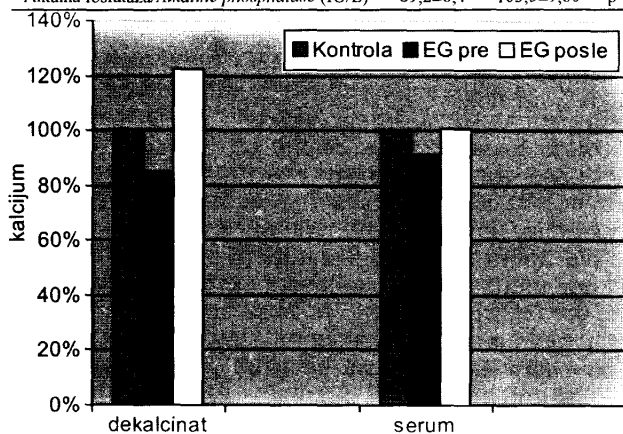
kovana bilateralnom ovarijskomijom), na 1,98 mmol/l (eksperimentalna grupa - sekundarna osteoporoza indukovana kortikosteroidima). Kod odabranih ispitanica došlo je do značajnog smanjenja alkalne fosfataze pre terapije od 69,8 IU/l do 62,3 IU/l a u odnosu na kontrolnu grupu to iznosi 89,2 IU/l (p<0,001, signifikantno sa kontrolom). Slične rezultate u analizi mineralnih materija koštanog tkiva dobili su i drugi autori [6,11,12]. Biohemijskom analizom krvi ispitanica eksperimentalne grupe pre terapije utvrđeno je da su vrednosti analiziranih biohemijskih parametara statistički signifikantno manje u poređenju sa istim parametrima kontrolne grupe (Tabela 1).

Na osnovu biohemijske analize krvi ispitanica šest meseci posle kombinovanog tretmana (internističkog i stomatološkog), utvrđeno je značajno povećanje vrednosti kalcijuma (p<0,001), fosfora (p<0,001), magnezijuma (p<0,001) i alkalne fosfataze (p<0,001) (Tabela 2), što ukazuje na poboljšanje kvaliteta koštanog tkiva. Uvećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi od 69,8 IU/l na 110,2 IU/l ukazuje da je povećana aktivnost osteoblasta. Osteoblasti luče više alkalne fosfataze kada aktivno deponuju koštani matriks. Alkalna fosfataza povećava lokalnu koncentraciju neorganskog fosfata i aktivira kolagena vlakna sa depozicijom soli kalcijuma i magnezijuma. Pošto izvesne količine alkalne fosfataze difunduje u krv, nivo alkalne fosfataze u krvi dobar je indikator formiranja koštanog tkiva [3,4,6]. Dobijeni rezultati ilustruju da proces izgradnje kosti preovlađuje u odnosu na procese resorpcije i razgradnje.

Sadržaj kalcijuma, fosfora i magnezijuma u dekalcinatu koštanog tkiva eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanica kao i mineralne materije u krvi ilustrovane su grafički. Kod ispitivanih pacijenata obolelih od osteoporoze smanjena je koncentracija kalcijuma u dekalcinatu za 15% u odnosu na kontrolu (Grafikon 1). Do ovoga dolazi usled smanjene intestinalne apsorpcije kalcijuma koja dovodi do hipokalcemije. Sve ovo uzrokuje hiperparatiroidizam i elevaciju plazmatskog vitamina 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, sa stimulacijom osteoklastne aktivnosti i supresijom formiranja kosti i produkcije kolagena. To uvećava urinarnu ekskreciju kalcijuma. U serumu je manji procenat gubitka kalcijuma (9%), jer

**Tabela 2.** Biohemijske analize krvi ispitanica 6 meseci nakon internističke i stomatološko-protetičke terapije  
**Table 2.** Biochemical analyses of patients' blood six months after internal and prosthodontic therapy

Ispitivani parametri <i>Parameters tested</i>	Eksperimentalne grupe/ <i>Experimental groups</i> (n=39)							
	Kontrolna grupa <i>Control group</i> (n=20)	Primarna osteoporoza <i>Primary osteoporosis</i> (n=13)	t-test	Sekundarna osteoporoza/ <i>Secondary osteoporosis</i>				
				Indukovana bilateralnom ovarijskomijom <i>Induced by bilateral ovariectomy</i> (n=10)		Indukovana kortikosteroidima <i>Induced by corticosteroids</i> (n=16)		
$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$		$\bar{x} \pm SD$	t-test	$\bar{x} \pm SD$	t-test		
Kalcijum/ <i>Calcium</i> (mmol/l)	2,15±0,07	2,20±0,15	n.s.	2,25±0,07	p<0,001	2,30±0,19	p<0,001	
Magnezijum/ <i>Magnesium</i> (mmol/l)	0,85±0,08	0,90±0,17	p<0,001	0,99±0,23	p<0,05	0,98±0,19	p<0,01	
Fosfor/ <i>Phosphorus</i> (mmol/l)	0,96±0,05	1,42±0,31	p<0,001	1,31±0,13	p<0,001	1,32±0,11	p<0,001	
Alkalna fosfataza/ <i>Alkaline phosphatase</i> (IU/L)	89,2±8,4	103,5±9,60	p<0,01	110,2±13,1	p<0,001	101,8±24,2	n.s.	

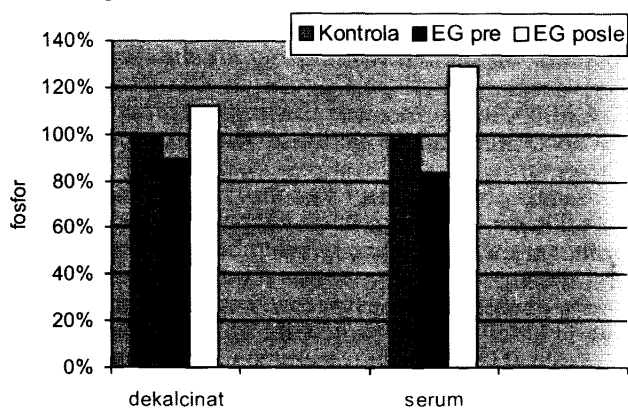


**Grafikon 1.** Upoređivanje kalcijuma u dekalcinatu koštanog tkiva i serumu kontrolne i eksperimentalne grupe (EG) ispitanica pre i posle terapije

**Graph 1.** Comparison of calcium in decalcified bone tissue and serum of control and experimental group (EG) of patients before and after therapy

kalcijum u toku resorptivnih procesa odlazi iz koštanog tkiva u cirkulaciju gde se zadrži izvesno vreme, a kasnije se jedan deo ekskretuje urinom.

Posle navedene terapije poboljšana je kvaliteta koštanog tkiva, smanjena aktivnost osteoklasta i



**Grafikon 2.** Upoređivanje fosfora u dekalcinatu koštanog tkiva i serumu kontrolne i eksperimentalne grupe (EG) ispitanica pre i posle terapije

**Graph 2.** Comparison of phosphorus in decalcified bone tissue and serum of control and experimental group (EG) of patients before and after therapy

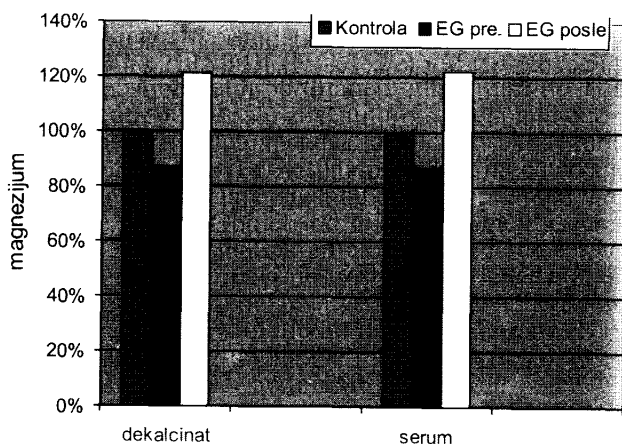
povećana aktivnost osteoblasta, stimulirano je formiranje kosti i smanjena urinarna ekskrecija, a povećana intestinalna apsorpcija kalcijuma. Usled pojačane osteogeneze došlo je do ubrzane ugradnje kalcijuma u koštani matriks, [11,13] pa je zato više kalcijuma u dekalcinatu koštanog tkiva (22%) nego u serumu (5%) u poređenju sa kontrolnom grupom. Nakon terapije bilans kalcijuma je uravnoteženiji.

Iz grafičkog prikaza (Grafikon 2) može se videti smanjena koncentracija fosfora za 11% u dekalcinatu koštanog tkiva ispitanica eksperimentalne grupe pre terapije u poređenju sa kontrolom. Usled smanjene intestinalne apsorpcije fosfata i stimulacije osteoklastne aktivnosti, kao i supresije formiranja kosti dolazi do posledične hipofosfatemije i pojačane ekskrecije fosfata urinom [4], zato je u serumu više fosfata (17%) u odnosu na dekalcinat.

Posle navedene terapije dolazi do oporavka koštanog tkiva, supresije osteoklastne aktivnosti, povećanja aktivnosti i funkcije osteoblasta, pojačanog formiranja kosti, povećanja intestinalne apsorpcije fosfora a smanjenja urinarne ekskrecije. Samim tim procenat fosfora u dekalcinatu koštanog tkiva se povećava za oko 12%, a dolazi i do povećanja fosfora u serumu za oko 30% u odnosu na kontrolu.

Iz grafičkog prikaza (Grafikon 3) zapaža se smanjenje vrednosti magnezijuma kod ispitanica eksperimentalne grupe pre terapije. Gubitak magnezijuma prisutan je kako u dekalcinatu koštanog tkiva, tako i u serumu oko 13% u poređenju sa kontrolom. Posledica ovoga je stimulacija osteoklastne aktivnosti i smanjeno formiranje kosti [7,12]. Posle navedene terapije dolazi do smanjenja aktivnosti osteoklasta i resorptivnih procesa, aktivacije osteogeneze i formiranje kosti. S tim u vezi dolazi do približno jednakog procenta povećanja magnezijuma [7] u dekalcinatu koštanog tkiva i serumu za oko 20% u poređenju sa kontrolom.

Poboljšanje kvaliteta i gustine alveolarnih kostiju ispitanica nakon internističke i stomatološko-protetičke terapije ukazuje da je verovatno došlo do poboljšanja u strukturi koštanog tkiva uopšte. Smanjeni sadržaj mineralnih materija u koštanom tkivu i krvi i smanjenje alkalne fosfataze u krvi ilustruju da nekontrolisana terapija kortikosteroidima ili nedostatak estrogenih hormona uzrokuju pojačanu



**Grafikon 3.** Upoređivanje magnezijuma u dekalcinatu koštanog tkiva i serumu kontrolne i eksperimentalne grupe (EG) ispitanica pre i posle terapije

**Graph 3.** Comparison of magnesium in decalcified bone tissue and serum of control and experimental group (EG) of patients before and after therapy

razgradnju i morbiditet koštanog tkiva i dovode do osteoporoze. Te promene su najizrazitije u spongioznoj (trabekularnoj) kosti. Rezultati su u skladu sa navodima drugih autora [2,7,11,13]. Upoređivanjem rezultata dobijenih analizom mineralnih materija u serumu i dekalcinatu sa numeričkim vrednostima  $T$ -

scora regije  $L_2$ - $L_4$  dobijenih denzitometrijom, može se reći da se sistemska osteoporoza reperkutuje na aksijalni skelet u istoj meri kao i u nivou alveolarnog dela viličnih kostiju.

### Zaključak

Na osnovu analiziranih rezultata može se istaći:

- Zbog negativnog remodeliranja, u dekalcinatu kosti i serumu ispitanica pre započete terapije zapaženo je značajno sniženje sadržaja mineralnih materija,

- Nakon obavljene terapije uočeno je poboljšanje kvaliteta koštanog tkiva i povećanje sadržaja mineralnih materija u dekalcinatu i serumu,

- Da postoji uzajamna povezanost između smanjenog sadržaja minerala u alveolarnoj kosti, sadržaja u krvi i prisutne osteoporoze kod odabranih ispitanica,

- Stepen sniženja sadržaja mineralnih materija u dekalcinatu i serumu proporcionalan je stepenu razređenja koštanog tkiva,

- Zbog zahvatanja koštanog tkiva uopšte pa i tkiva alveolarne kosti, osteoporoza se ubraja u grupu značajnih oboljenja sa aspekta stomatologije, posebno stomatološke protetike, jer koštano tkivo čini osnovu proteznog oslonca za sve oblike zubnih proteza.

### Literatura

1. Fujita T. Osteoporosis: past, present and future. *Osteoporosis Int* 1997;7(3):19-22.
2. Klemetti E, Vainio P, Lassila V, Alhava E. Trabecular bone mineral density of mandible and alveolar height in postmenopausal women. *Scand J Dent Res* 1993;101:166-70.
3. Hasling C, Charles P, Jensen FT, Mosckilde L. Calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis: the influence of dietary calcium and net absorbed calcium. *J Bone Miner Res* 1990;5(9):939-46.
4. Delmas PD. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis. *Bone* 1992;13:17-21.
5. Vukojević P. Biohemijski pokazatelji koštanog metabolizma u osteoporozi: laboratorijska dijagnostika osteoporoze. *Balneoclimatologia* 1998;2(2 Suppl):63-9.
6. Douglas AS, Miller MH, Reid DM, et al. Seasonal differences in biochemical parameters of bone remodeling. *J Clin Pathol* 1996;49:284-9.
7. Duncea I, Stroe M, Orbai P, et al. Dynamics of circulating magnesium during the treatment of postmenopause osteoporosis. *Bone* 1998;22(3):21-43.
8. Riis BJ. Biochemical markers and bone turnover in diagnosis and assessment of therapy. *Ann J Med* 1991;91:64-8.
9. Skrabato Z, Seidl K, Granić M. Metaboličke bolesti kosti i poremećaji metabolizma kalcijuma. Zagreb: JUMENA; 1990.
10. Ajduković Z, Stanković D, Mihailović D, Dimić A. Osteoporosis in prosthetic patients: a quantitative pathohistological analysis. *Facta Universitatis* 2001;8(1):35-8.
11. Majkić-Singh N. The role of biochemical markers in detection of bone metabolism and diseases. *Jugosl Med Biochem* 1997;16:185-96.
12. Hadjidakis D, Kokkinakis E, Sfakianakis M, Raptis SA. The type and time of menopause as decisive factors for bone mass changes. *Eur J Clin Invest* 1999;29:877-85.
13. Ajduković Z, Stanković D, Najman S, Mihailović D. Histopathologic analysis experimentally induced osteoporosis. *Balk J Stom* 2001;5:209-11.

### Summary

#### **Introduction**

Osteoporosis is a very common disorder of skeleton, which can be caused by various metabolic disturbances, malnutrition, immobilization, endocrine disorders, bone marrow diseases, connective tissue disorders, and, in some cases, by inappropriate therapy.

The aim of this investigation was to evaluate the relationships between the mineral content in the alveolar bone and serum osteoporosis in chosen patients.

#### **Material and methods**

The study included an experimental and a control group of patients who were submitted to internal and prosthodontic therapy. The plan of therapy was to extract anticipated parodontopathic teeth, taking samples of the alveolar bone and its

analysis by spectrometry. At the same time the biochemical analyses of the blood were performed.

#### **Results**

Before the therapy, due to negative remodeling, values of mineral content in decalcified bone tissue and serum were significantly lower than in the control group. After the therapy, the quality of the bone tissue was improved, with increased contents of mineral substances.

#### **Discussion and conclusion**

Disorders of mineral metabolism are very important for osteoporosis. This disorder may involve entire skeleton, especially stomatognathic complex. Therefore osteoporosis is one of very important illnesses in dentistry, especially in prosthodontics, because of the supporting nature of bone tissue for all types of dental prostheses.

**Key words:** Osteoporosis; Prosthodontics; Bone and Bones + metabolism; Female; Minerals + metabolism; Blood Chemical Analysis

Rad je primljen 22. XI 2006.

Prihvaćen za štampu 20. I 2007.

BIBLID.0025-8105:(2009):LXII:9-10:402-406.