

OSTEOPOROZUN DİAQNOSTİKASINDA YENİ YANAŞMALAR

A.F. Əmirova¹, A.İ. Məmmədrəhimova²

¹Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu

²Respublika Perinatal Mərkəz, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: osteoporoz, osteopeniya, diaqnostika, densitometriya, ikili rentgen absorpsiometriya, menopauza

Osteoporoz 21-ci əsrin səssiz xəstəliyi olaraq təyin edilmişdir, şiddəti, xronikiliyi və irəliləməsi səbəbindən ictimai sağlamlıq riskinə çevrilir və əsasən postmenopozal qadınlar və yaşlı insanlara təsir göstərir. Osteoporoz sümük rezorbsiyası və sümük istehsalı arasında balanssızlıq ilə xarakterizə olunur. Sümük densitometriyası və ikili rentgen şüaları kimi müxtəlif üsullarla diaqnoz qoyulur. Bu patologiyanın müalicəsi müxtəlif aspektlərə diqqət yetirir [1].

Bir tərəfdən, farmakoloji müalicələr rezorbsiya əleyhinə dərmanların istifadəsi, həmçinin hüceyrə terapiyası və bioaktiv hidrogellərin istifadəsi kimi yeni yaranan regenerativ tibb müalicələri ilə xarakterizə olunur. Digər tərəfdən, qeyri-farmakoloji müalicələr, fiziki fəaliyyət, pəhriz və yüksək alkoqol istifadəsi və ya siqaret kimi zərərli vərdişlərin dayandırılması kimi daxil edilməli olan həyat tərzində dəyişikliklər ilə əlaqələndirilir [2].

Bu icmal sümük biologiyası ilə bağlı nəzəri əsaslara, diaqnostika üçün mövcud metodlara və osteoporozun müalicəsinə, o cümlədən yeni strategiyaların işlənilməsinə dair ümumi məlumat verməyə çalışır.

1993-cü ildə Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı (ÜST) osteoporozu aşağı sümük kütləsi, sümük toxumasının mikroarxitekturasının pisləşməsi, nəticədə sümük kövrəkliyinin artması və sınıqlara həssaslıqla xarakterizə olunan sistemli skelet xəstəliyi kimi təyin etdi. Bundan əlavə, sümük hüceyrəsi funksiyasında disbalans olduqda osteoporozun meydana gəldiyi bildirilmişdir [2].

Osteoporoz xəstəliyi ictimai sağlamlığa təsirlərinə görə "XXI əsrin səssiz epidemiyası" adlandırılıb. Bu ağır, xroniki, progressivləşən və klinik olaraq səssiz olan xəstəlikdir və metabolik sümük xəstəliklərinin ən çox yayılmışıdır [3].

Osteoporoz daxilində iki böyük qrupa təsnif edilə bilən növ var: birincili və ikincili osteoporoz. Birincili osteoporozla naməlum etiopatogenezi olan uşaqlarda və gənc yetkinlərdə baş verən idiopatik osteoporoz daxildir və involusiyaya bağlı osteoporoz həm

kişiləri, həm də qadınları təsir edir və daha çox yaşlanma ilə bağlıdır. Eyni şəkildə, involusiyaya bağlı osteoporoz I tip və ya postmenopozal osteoporozla bölünür ki, bu da əsasən 51-75 yaş arası qadınlara təsir edir və sürətli sümük itkisi ilə xarakterizə olunur. II tip və ya qocalıq osteoporozu 75 yaşdan yuxarı insanlarda baş verir və yaşlanma nəticəsində trabekulyar və kortikal sümüklərin itməsi ilə xarakterizə olunur.

İkincili osteoporoz bütün osteoporoz hallarının 5% -dən azını təşkil edir və xəstəliyin və ya dərmanların istifadəsinin nəticəsidir. Onların hamısı arasında osteoporozun ən çox rast gəlinən növü postmenopozal osteoporozdur ki, bu da iki şərtlə bağlıdır: menopauza və qocalma [4-7].

Bu günə qədər məlum olan metabolik sümük xəstəlikləri arasında osteoporoz nəinki ən tez-tez rast gəlinən, həm də yaşlı əhali arasında osteoporotik sınıqlar nəticəsində yaranan yüksək xəstəliyə görə əsas global ictimai sağlamlıq problemidir. Bu proses hər iki cinsdən olan insanlarda və osteoporozun müxtəlif növlərində baş verir və həm uşaq, həm də gənc xəstələrə, sistem xəstəlikləri və ya tibbi müalicələrə əsaslanan və ya ikincili təsir göstərdiyi də məlumdur. Osteoporozun Qarşısının Alınması, Diaqnozu və Müalicəsi üzrə Milli İnstitut Sağlamlıq Konsensusu belə nəticəyə gəldi ki, "həyatda erkən əldə edilən sümük kütləsi uzunmüddətli sümük sağlamlığının əsas determinantı ola bilər" [1-5].

İrəli yaşla sümük itkisi əmələ gəldiyi üçün osteoporozun yayılması onunla birlikdə artır; buna görə də xroniki və uzun sürən skelet xəstəlikləri kimi daha çox qocalarda, 65 yaşdan yuxarı kişilərdə və 55 yaşdan yuxarı qadınlarda təqribən rast gəlinir. Ancaq qadınlarda menopauzanın yaratdığı digər simptomlar səbəbindən daha tez-tez olur. Bu mərhələdə estrogen çatışmazlığı sümük sıxlığının itirilməsinə səbəb olan sümük remodelinginin artmasına səbəb olur. Əslində, 2010-cu ildə ÜST-nin [2] istifadə etdiyi diaqnostik meyarlara əsasən Avropa İttifaqında 5,5 milyon kişi və 22 milyon qadında osteoporoz

olduğu, qadın əhalinin 80%-nin xəstəlik diaqnozu qoyulmadan daha əvvəl risk faktorlarından xəbərsiz olduğu müşahidə edilmişdir. Osteoporoz əvvəlcədən müəyyən edilmiş klinik nümunələrə uyğun gəlmir və onun gedişi zamanı müxtəlif formalarda özünü göstərir. Ağırlaşması olmayan osteoporozlu insanlar sınıq meydana çıxana qədər asimptomatik qala bilərlər [2-6]. Osteoporoz ümumi simptomologiyayı təqdim etsə də, o, həmçinin aşağıdakı kimi spesifik əlamət və simptomlarla özünü göstərir: (i) hər hansı bir sümükdə baş verə bilən və kliniki təzahürləri lokalizasiyadan asılı olan osteoporoz sınıqlarına ikincili ağrı; (ii) torakal kifoz və boyun lordozunda artım yarada bilən deformasiyalar və çoxsaylı fəqərə sınıqları. Son qabırğalar iliac ucları ilə təmasda ola bilər, bu da həzm (hiatus yırtığı, meteorizm) və tənəffüs (nəfəs darlığı) təzahürlərinin səbəbi olan diafraqmanın relaksasiyasına səbəb olur [7-9]. Üstəlik, piy toxumasının dəyişiklikləri və kürəkdə, qasıq nahiyəsində və göbəkdə dəri qatlarının olması müşahidə olunur. Eyni şəkildə, hiperkifoz boyun ağrısına səbəb olur, çünki xəstə servikal hiperekstenziya vəziyyəti başını dik tutmağa çalışır. Üstəlik, artmış dorsal kifoz osteoporozlu kişilərdə də baş verir ki, bu da çiyinlərin salınması, kompensasiyaedici bel, boyun hiperlordozu və xarakterik postural habitusla nəticələnir. (iii) Ümumi boyun itirilməsi, çünki onurğa sınıqları və hiperkifoz hündürlüyün təxminən 10-20 sm azalması ilə nəticələnmə bilər [10-15].

Osteoporozun inkişafında bir çox amillər iştirak edir. Onlardan bəziləri ekoloji amillər və bəzi endokrin amillər kimi ola bilər. Ətraf mühit faktorlarına aşağıdakılar daxildir: (a) kalsium çatışmazlığı, qidalanma problemləri səbəbindən D vitamini çatışmazlığı, zəif udma və ya günəşə az məruz qalma, balanssız pəhrizlərdə həddindən artıq protein qəbulu, həddindən artıq fosfat qəbulu və ya sidikdə kalsium itkisini artıran həddindən artıq duz qəbulu kimi qidalanma faktorları; (b) birbaşa osteoporoz riskinə səbəb olan üç amil olan oturaq həyat tərzi, anaerob idman və həddindən artıq mexaniki yük; (c) antikonvulsanlar, qlükokortikoidlər, sedativlər və ya kimyoterapiya kimi xroniki farmakoloji müalicə; (d) kofein, spirt və ya siqaretin qəbulu; (e) istənilən yaşda və hər hansı ölçülən sümük bölgəsində sümük mineral sıxlığında (BMD) dəyişikliklərin 15%-dən 30%-ə qədərində cavabdeh olan bədən çəkisi. Endokrin amillərə aşağıdakılar daxildir: (a) aşağı sümük kütləsi ilə əlaqəli şərtlər olan gec aybaşı və ya menstrual sikl dəyişiklikləri; (b) 45 yaşından əvvəl cərrahi və ya qeyri-cərrahi menopauza; (c) hormonal

sonsuzluq; və (d) anoreksiya nervoza, həddindən artıq məşq, zehni stress və s. səbəbiylə anovulyasiya nəticəsində menopauzadan əvvəl estrogen çatışmazlığı. Bu, ən azı Qərbi ölkələrində osteoporoz üçün ən mühüm risk faktorudur [16-21]. Bu dəyişdirilə bilən amillərə baxmaq vacibdir, çünki onlar düzəldilə və osteoporozun inkişaf riskini azalda bilər [22]. Bundan əlavə, genetik kimi dəyişdirilə bilməyən risk faktorları var, çünki sümük sıxlığı və kütləsinin [23] təyində mühüm genetik komponentlər var, məsələn, irq, çünki Qafqaz və Asiyalılar Qara və Polineziyalılardan daha çox risk altındadırlar; cinsiyyət, çünki qadınlarda riskin kişilərə nisbətən daha çox olduğu aşkar edilmişdir; və yaş, çünki hər onillik riski 1,4-1,8 dəfə artırır. Bu, sümük sıxlığının itirilməsinin başqa bir açıq səbəbidir, yalnız hormon səviyyələrinin azalması ilə deyil, həm də histoloji olaraq sümük divarının orta qalınlığında azalma olduğu üçün, lakin yaşlanma ilə birlikdə sümük rezorbsiyasının yüksək olaraq qalması ilə əlaqədardır [24-26].

Dünya əhalisinin qocalması nəticəsində gözlənilən ömür uzunluğunun artması ilə əlaqədar olaraq, osteoporoz hal-hazırda əsas qeyri-infeksiyon xəstəliklərdən birini təmsil edən yeni sağlamlıq probleminə çevrilir və insanların həyat keyfiyyətinə mənfi təsir göstərə bilər. Buna görə də, bu xəstəliyə səbəb olan amilləri bilmək və onun idarə edilməsi və müalicəsinə yanaşmalar yaratmaq vacibdir. Sümük toxuması bir çox fizioloji funksiyaları yerinə yetirən dinamik, minerallaşmış birləşdirici toxumadır. Sümük yüklənmə və hərəkət üçün mexaniki dəstək verir, daxili yumşaq orqanlara fiziki mühafizə təklif edir, kalsium və fosfat ionlarının qeyri-statik anbarını təşkil edir və sümük iliği və hematopoetik hüceyrələrin inkişafı üçün fizioloji məkan təmin edir [27-30].

Sümükdə iki ayrı fazadan ibarət iyerarxik quruluş mövcuddur: üzvi matriks və qeyri-üzvi matriks [31-32]. Üzvi matriks əsasən I tip kollagenə ibarətdir ki, onun lifləri üçlü sarmal çarpaz bağlarla bağlanır. Məhz bu quruluş sümüyə uzununa dartılma qüvvələrinə qarşı müqavimət və elastikliyi təmin edir. Digər tərəfdən, qeyri-üzvi matriks üzvi matriksin sərbəst boşluqlarında yerləşən hidrokapatit və kalsium fosfat kristalları ilə mineralaşır. Bu matriks mineralın miqdarından, kristalların düzülüşündən və yerləşmə dərəcəsiindən asılı olaraq sümüyün sərtliyindən və sıxıcı qüvvələrə qarşı müqavimətindən məsuldir. Sümüklərin yenidən qurulması bətdaxili dölün inkişafından başlayır və həyatımız boyu davam edir, müxtəlif əsas nöqtələrdə sümük toxumasını çıxararaq və əlavə edərək sümüklərin

formasını uyğunlaşdırır. Sümüklərin yenidən qurulması daimi fiziki yüklənmə nəticəsində zədələnmiş sümüklərin bərpası və müxtəlif mənşəli sınıqların qarşısının alınması üçün çox vacibdir. Bu proses iki əsas mərhələnin balansına əsaslanır: sümük əmələ gəlməsi və sümük rezorbsiya. Sümük birləşdirici toxumanın sağlamlığında unikaldir, çünki o, hüceyrə regenerasiyası və mineral matriks istehsalı vasitəsilə tam sağalmağa qadirdir [33-37].

Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, sümük toxuması daimi yenidən qurulma prosesindədir və bu, skeletin davamlı olaraq özünü yeniləməsinə imkan verir. Bu yenilənmə (remodeling) prosesi birbaşa mexaniki gərginliklə bağlıdır. Bu, həddindən artıq yorğunluq zədələnməsinin qarşısını ala bilər, sümük hüceyrələrinin canlılığını təmin edə bilər, mikroqırıqları düzəldə bilər və ya düzgün kalsium homeostazına imkan verə bilər. Sümük kütləsində və arxitekturalarda yük daşıma səbəbindən daimi dəyişikliklər osteoblast-osteosit rabitə sistemi ilə birlikdə osteoklastlar tərəfindən tənzimlənir [38]. Bu sümük hüceyrələri toxumanın əsas mexaniki sensor şəbəkəsini təşkil edir. Yenidənqurma prosesi zamanı sümük əmələ gəlməsinin mövcudluğunu müəyyən edə biləcəyimiz bir neçə marker var. Bu markerlərdən bəziləri osteoblastik fəaliyyətin və kollagenin sərbəst buraxılmasından sonra yaranan metabolizmin göstəriciləridir [39]. Qələvi fosfataza (ALP) osteoidlərin əmələ gəlməsində və minerallaşmasında mühüm rol oynayan osteoblastlar tərəfindən istehsal olunan hüceyrələrin plazma membranı ilə əlaqəli bir fermentdir. Onun olmaması qaraciyər xəstəliyinin inkişafına səbəb ola bilər. Osteopontin (OPN) sümük toxumasının strukturunda və mexanikasında əsas rolunu başqa bir qeyri-kollagen zülaldır. Kalsiuma yüksək yaxınlığa malik yüklənmiş və fosforlanmış zülal, sümük mineral biotənzimləməsində çoxlu funksional rollara aid edilmişdir. O, mineral-kollagen interfeysində bir əlaqə rolunu oynayır, sümük sərtliyini artırır. Digər faydalı marker osteokalsindir (OC). OC, sümük matriksində mövcud olan ən bol kollagen olmayan zülaldır. Osteoblastlar tərəfindən sintez edilən kiçik hidrokksiapatit bağlayıcı zülaldır. Sümük formalaşması zamanı əmələ gəlir və sümük rezorbsiyası zamanı sərbəst buraxıla bilər. Bu protein in vivo və ex vivo sürətlə parçalanır. I tip kollagen osteoblastlar tərəfindən sintez edilən zülaldır və eyni zamanda sümük əmələ gəlməsinin markeri kimi xidmət edir. İstifadədən imtina sümük sıxlığının və arxitekturasının pisləşməsinə səbəb ola bilər, lakin fiziki məşq bu problemlərin inkişafını ləngidə bilər.

Bu toxuma tipində olan hüceyrələr tərəfindən dəstəklənən mexaniki qüvvələr mürəkkəb və multifaktorial sistemlərdir [40-44].

Hüceyrələrin bu qüvvələrə reaksiyası hüceyrə-dənkənar mikromühiti nüvədəki genetik yüklə əlaqələndirən sitoskeletal zülallar və transmembranla əlaqəli inteqrinlər tərəfindən tənzimlənir. Sümük ilişi də dolaylı yolla sümüklərin yenidən qurulmasında iştirak edir. O, sümük ilişi sümük interfeysindən əldə edilən dinamik kəsmə qüvvələri ilə birlikdə bu yüklərə məruz qalan mezenximal kök hüceyrələr (MSC) istehsal edir. Məhz bu qüvvələr adipogenezi inhibə edərək sitoskeletdəki aktin strukturunu dinamik şəkildə aktivləşdirərək, osteogenezi və mezenximal kök hüceyrələrin osteoblast nəslinə hüceyrə differensiasiyasını təşviq edir [45].

İllər keçdikcə sümüklər daha kövrək olur və funksionallığını itirir. İmmobilizasiya, hormonal və ya qida çatışmazlığı və ya xroniki xəstəliklər kimi amillər osteopeniyaya səbəb olan sümüklərin yenidən qurulmasına metabolik mənfi təsir göstərə bilər. Buna görə də, sümük rezorbsiyası və sümük əmələ gəlməsi arasında tarazlığı qorumaq üçün hüceyrə və molekulyar proseslərin tənzimlənməsi əsasdır. Bu prosesdə balanssızlıq sümük sıxlığının və mineral homeostazın itirilməsinə gətirib çıxara bilər ki, bu da osteoporozla nəticələnir. Osteoklastlar, osteoblastlar və osteositlər sümüklərin yenidən qurulmasında birbaşa iştirak edən sümük hüceyrələridir və onların molekulyar mexanizmindəki uğursuzluq xəstəliyin mümkün tetikleyicisidir [46-49].

Bir neçə hormon, ilk növbədə estrogenlər, sümük ilişi və sümük hüceyrələri tərəfindən istehsal olunan sitokinləri və böyümə faktorlarını idarə edərək, sümüklərin yenidən qurulmasını tənzimləməkdən məsuldur. Bununla belə, sümüklərin yenidən qurulması digər sistem tənzimləyiciləri (paratiroid hormonu (PTH), vitamin D, kalsitonin və ya qlükokortikoidlər) və yerli tənzimləyicilər, məsələn, sitokinlər, böyümə faktorunu əsasən transformasiya edən böyümə faktorları beta (TGF- β), makrofaq koloniyalarını stimullaşdıran amil (M-CSF), nüvə faktoru- κ B liqandının (RANKL) reseptor aktivatorları və ya prostaqlandinlər [50-54].

Məlumdur ki, estrogenlərin itirilməsi qadınlarda və müəyyən dərəcədə kişilərdə sümük rezorbsiyasını artırır. Bu, yalnız yaşa bağlı osteoporozla əvəz olunur. Estrogenlərin istehsalının azalmasına səbəb olan kalsium və D vitamininin aşağı absorpsiyası və yaşlanma kimi müxtəlif amillər var. Qadınlarda osteoporozun əsas səbəbi cinsi hormonların azalması

səbəbindən menopauzadır. Estrogenlərin azalması osteoklastların uzun müddət saxlanılmasına səbəb olur. Osteoblastik hüceyrələr isə dağlaraq sümüyün homeostatik balansının pozulmasına gətirib çıxarır [55].

D vitamini və kalsium mübadiləsi kimi bu sistem tənzimləyicilərinin fəaliyyəti sümüklərin fiziki müqaviməti üçün vacibdir və ən görkəmli tənzimləyici hormonlardan biri olan PTH ilə sıx bağlıdır. Vitamin D səviyyələri paratiroid hormon (PTH) ilə tərs əlaqəlidir; mövcud D vitamini azalır, PTH artır. Bu mənfi kalsium balansına və nəticədə sümük toxumasının zəyifləməsinə səbəb olur [56].

Funksional PTH reseptorları yetişmə vəziyyətindən asılı olmayaraq osteoblastlarda olur. Davam edən hiperparatireoz kimi PTH tənzimlənməsində problemlər osteoblastlar tərəfindən sümük əmələ gəlməsi davam etsə də, sümük kütləsinin ciddi itkisi ilə nəticələnir. PTH-nin sümüklərin yenidən qurulmasında əsas rol oynadığı məlum olsa da, onun sümük əmələ gəlməsini necə təşviq edə biləcəyini müəyyən etmək mümkün deyil, çünki bunu izah edən tək bir mexanizm yoxdur, əksinə koordinasiya şəkildə hərəkət edən bir çox tamamlayıcı mexanizm var. PTH anabolik müalicələri, yeni sümük əmələ gəlməsini stimullaşdırır bilən ilk Qida və Dərman İdarəsi (FDA) tərəfindən təsdiqlənmiş osteoporoz dərmanları idi. Digər tərəfdən, osteoklastik sümük rezorbsiyasını və osteoblastik sümük əmələ gəlməsini idarə edən əsas siqnal yolları nüvə faktoru- κ B (RANK)/RANKL/osteoprotegerinin (OPG) reseptor aktivatorlarıdır [57-59].

Osteoporozun Diaqnozu və Sınıq Riskinin Qiymətləndirilməsi. Hal-hazırda osteoporozun diaqnozu əsasən sümük kütləsinin sümük densitometriyası (DEXA) ilə qiymətləndirilməsinə əsaslanır. Osteoporoz bir sümük densitometriya dəyərindən daha çox olsa da, bu qiymətləndirmə diaqnostik meyar kimi istifadə olunan və sınıq riski üçün proqnozlaşdırıcı dəyər hesab edilən sümük toxumasının kəmiyyətini müəyyən etməyə imkan verir ki, bu da onu sınıqların dərəcəsini təyin etmək üçün ən yaxşı üsul edir. Sümük itkisi və xəstəliyin təkamül nəzarəti üçün istinad nöqtəsi kimi [60].

ÜST-ün Ekspert Komitəsinin məlumatına görə, sümük mineral sıxlığı (bone mineral density - BMD) dəyərlərinin təsnifatı aşağıdakı kimidir: (i) normal: $BMD > -1 SD$ t-balı; (ii) osteopeniya: $BMD -1 SD$ və $-2,5 SD$ t-balı arasında; (iii) osteoporoz: $BMD < -2,5 SD$ t-balı; və (iv) təsdiq olunmuş osteoporoz: $BMD < -2.5 SD$ t-hesab + kövrəklik sınığı [2, 61]. Bu təsnifat üçün eyni cinsdən olan normal gənc əhalinin orta BMD-

dən yuxarı və ya aşağı olan standart kənarlaşmaların sayı olan T-xalı və ya t-qiyməti nəzərə alınmışdır. Bununla belə, premenopauzal qadınlar, 50 yaşdan kiçik kişilər və uşaqlar üçün Z-balı (eyni yaş və cinsdən olan normal subyektlərə münasibətdə) nəzərə alınacaq ki, "normal" -2.0 -a qədər hesab ediləcəkdir. Bu təsnifat bu günə qədər diaqnostik meyar kimi hamı tərəfindən qəbul edilmişdir. Onun həssaslığı və spesifikliyi 90%-ə yaxındır və osteoporoz kimi təsnif edilməyən xəstələrin aşkarlanmasını artırır bilər. Bununla belə, bu görüntüləmə testində məhdudiyətlər mövcuddur, xüsusən də osteomalasiya, osteoartröz və osteoartrit [62].

Avropada Beynəlxalq Osteoporoz Fondu (IOF) xəstəlik riski yüksək olan insanlarda diaqnostik sümük sıxlığı testlərinin (densitometriya) aparıldığı bir kampaniya həyata keçirmişdir [2]. İspaniyada keçirilən bu kampaniyanın nəticələri narahatedici idi: 50-70 yaş qrupunda olan 900 vətəndaşın densitometriya testindən keçməsi, təxminən 25%-i xəstəlikdən əziyyət çəkirdi və təxminən eyni faizdə osteopeniya, sümük degenerasiyası dərəcəsi var. Bu kampaniyada o da məlum oldu ki, densitometriyadan keçən vətəndaşların əksəriyyəti ilk dəfə bu müayinədən keçirdi [63].

Klinik praktikada osteoporozun müalicəsini izləmək üçün istifadə edilən bir sıra diaqnostik testlər də mövcuddur [64-65], o cümlədən osteoporozun diaqnozu üçün ən çox tövsiyə olunan üsul olan ikili rentgen absorpsiyometriya, sınıq riskini proqnozlaşdırır bilər, müalicənin təsirinə nəzarət üçün effektivdir [65]. İkili rentgen absorpsiyometriyası, kalsiumun tərkibini qiymətləndirməyə imkan verən, xəstənin bədənində iki enerji zirvəsi olan rentgen fotonlarının şüasının ötürülməsini ölçməklə ox sümük mineral sıxlığının (onurğa və bud) kəmiyyətinin müəyyən edilməsinə əsaslanır [66]. Postmenopozal qadınlarda aparılan bir araşdırma, BMD və sınıq riskinin əlaqəli olduğunu göstərdi, beləliklə osteoporozu -2.5 t-hesab dəyəri kimi təyin etdi [67].

Digər tərəfdən, ümumi qan və sidik testləri ümumi sağlamlıq vəziyyəti və ikincili osteoporozu səbəb olan elementlərin mövcudluğu haqqında məlumat verir [76]. Bu markerlər metabolik sümük xəstəliklərini müəyyən etmək üçün həqiqətən faydalı alətlərdir, çünki onlar bizə sümük sıxlığının ölçülməsi və ya sümük histomorfometriyası ilə birbaşa əldə olunan məlumatları verir [68]. Markerlərə gəldikdə, başqa bir çox istifadə edilən test sümük matriksinin formalaşması və ya deqradasiyası proseslərində amin və karboksi-terminal uclarının peptidlərini

ölçməyə qadir olan sümük dövriyyəsi markerləridir (BMT). Bunlar arasında osteoblastik aktivliyi ölçən formalaşma markerləri, yəni ALP və OC kimi sümük əmələ gətirmə fəaliyyəti var. ALP müxtəlif toxumalar (qaraciyər, sümük, plasenta) tərəfindən ifraz olunur və onun ən çox yayılmış izoformları qaraciyər və sümükdən (90%) olur [69].

Sümük izoformu cinslər arasında dəyişmir və sirkadiyalı ritmdən təsirlənmir ki, bu da onu sadə marker edir, baxmayaraq ki, o, metabolik sümük pozulmalarında aşağı həssaslığa və spesifikliyə malikdir. Sümük dövriyyəsinin artması vəziyyətlərində OC-nin yarı ömrü azalır və sidiklə xaric edilir [70-71]. Digər tərəfdən, osteoklastların fəaliyyətini ölçən ən çox istifadə edilən rezorbsiya markerləri bunlardır: (i) kovalent bağlar vasitəsilə sümük matriksindəki kollagen molekullarını birləşdirən, beləliklə də fibrillər əmələ gətirən piridinolinlər (Pir) və deoksipiridinolin (Dpir) [72]; və (ii) ICTP (I tip kollagenin C-terminal telopeptidi), β -CTX (β -CrossLaps) və NTX (I tip kollagenin N-terminal telopeptidi) sümük rezorbsiya prosesi zamanı ayrılan peptidlərdir. β -CTX və NTX osteoporozun diaqnozu üçün klinik praktikada ən faydalı rezorbsiya markerləri hesab edilir [73].

Bundan əlavə, səs sürətinin ölçülməsinə əsaslanan ultrasəs və periferik skelet sümüklərində ultrasəs zəifləməsi kimi digər üsullar da var. Bununla belə, bu testlə əldə edilən parametrlərin xəstəliyin monitorinqi üçün klinik cəhətdən faydalı olduğu nümayiş etdirilməmişdir; başqa bir qiymətləndirmə texnikası trabekulyar və kortikal sümüklərdə BMD həcmnin ölçülməsinə əsaslanan kəmiyyət kompüter tomoqrafiyasıdır; lakin bu, tövsiyə edilməyən bir vasitədir, çünki onun iqtisadi dəyəri çox yüksəkdir və xəstəni DEXA-dan daha çox ionlaşdırıcı şüalanmaya məruz qoyur [74].

Nəhayət, sümük toxumasının biopsiyası vasitəsilə osteoporoz diaqnozu qoyula bilər. Bu, toxuma nümunəsinin çıxarıldığı çox invaziv bir texnikadır və yalnız şişlərin sübutu aşkar edildikdə həyata keçirilir [75].

Kövrəklik sınıqları osteoporozun ən çox görülən nəticəsidir və xüsusilə fəqərələrdə, onurğa sütunu, bud və qolda yayğındır. Bu sınıqlar yaşla eksponent olaraq artır və yaşlı populyasiyalarda xəstələnmə və ölümün əsas səbəbidir. Üstəlik, bud və qolun proksimal ucları, radiusun distal ucu və onurğa sümüyü digər hissələri ilə müqayisədə osteoporoz sınıqlarına ən həssasdır. Eyni şəkildə, omba sınığı yüksək xəstələnmə və ölümlə ən çox əlaqəli olan ağır fəsad hesab olunur [76].

Buna görə də, ÜST Ekspert Komitəsinə əsasən densitometriya ilə əldə edilən osteoporoz dərəcəsi nəzərə alınmaqla həyata keçirilən sınıq riskini qiymətləndirmək vacibdir: (i) normal dəyər: sınıq riski normaldır; (ii) osteopeniya dəyəri: sınıq riski normal riskdən ikiqatdır; (iii) osteoporoz dəyəri: sınıq riski normal riskdən dörd dəfə çoxdur; (iv) müəyyən edilmiş osteoporoz dəyəri: hər bir azaldılmış standart sapma üçün sınıq riski 1,5-2 ilə vurulur; və (v) ağır osteoporoz dəyəri: risk müəyyən edilmiş osteoporoz riskinə bənzəyir [77].

Beləliklə, Osteoporoz ağır, xroniki, mütərəqqi və klinik olaraq səssiz bir xəstəlikdir və sümük rezorbsiya və sümük istehsalı arasındakı balanssızlıq nəticəsində yaranır. Osteoporoz əvvəlcədən müəyyən edilmiş klinik nümunələrə əməl etmir, əksinə, ağrı, deformasiya və ya boy itkisi də daxil olmaqla, gedişi zamanı xüsusi əlamətlər və simptomlarla özünü göstərir. Kövrəklik sınıqları osteoporozun ən çox görülən nəticəsidir və xüsusilə fəqərələrdə, omba və qolda yayğındır. Sümük densitometriyası və ikili rentgen şüaları kimi müxtəlif üsullarla diaqnozda irəliləyişlərə baxmayaraq, daha çox araşdırmaya ehtiyac var. Hazırda FDA tərəfindən təsdiqlənmiş osteoporoz müalicələri əsasən sümük rezorbsiyasını azaltmaq üçün nəzərdə tutulmuş dərmanların istifadəsindən ibarətdir. Osteoporozun markerlərinin, hüceyrə hadisələrinin və genetik hədəflərinin daha yaxşı başa düşülməsi yeni dərman agentlərinin inkişafına kömək etdi.

SUMMARY

New approaches in the diagnosis of osteoporosis

A.F. Amirova¹, A.I. Mammadrahimova²

¹Scientific-Research Institute of
Obstetrics and Gynecology

²Republican Perinatal Center
Baku, Azerbaijan

Key words: osteoporosis, osteopenia,
diagnosis, densitometry, dual X-ray
absorptiometry, menopause

Osteoporosis is a severe, chronic, progressive and clinically silent disease caused by an imbalance between bone resorption and bone production. Osteoporosis does not follow predefined clinical patterns, but instead presents with specific signs and symptoms during its course, including pain, deformity, or loss of height. Fragility fractures are the most common consequence of osteoporosis and are particularly common in the vertebrae, hip, and arm. Despite advances in diagnosis with various methods such as bone densitometry and dual X-rays, more research is needed.

РЕЗЮМЕ

Новые подходы в диагностике остеопороза

А.Ф. Амирова¹, А.И. Маммадрахимова²

¹Научно-исследовательский Институт
Акушерства и Гинекологии

²Республиканский Перинатальный Центр
Баку, Азербайджан

Ключевые слова: остеопороз, остеопения,
диагностика, денситометрия, двойная
рентгеновская абсорбциометрия, менопауза

Остеопороз — тяжелое, хроническое, прогрессирующее и клинически бессимптомное заболевание, вызванное дисбалансом между резорбцией костной ткани и ее продуцированием. Остеопороз не следует заранее определенным клиническим закономерностям, а вместо этого проявляется специфическими признаками и симптомами во время своего течения, включая боль, деформацию или потерю роста. Ломкие переломы являются наиболее частым последствием остеопороза и особенно часто встречаются в позвонках, бедре и руке. Несмотря на достижения в диагностике с использованием различных методов, таких как костная денситометрия и двойная рентгенография, необходимы дополнительные исследования для своевременной диагностики остеопороза с целью проведения лечения и предотвращения осложнений.

ƏDƏBIYYAT

1. Agustín Aibar-Almazán, Ana Voltés-Martínez, Yolanda Castellote-Caballero et al. Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug; 23(16): 9465. Published online 2022 Aug 21. doi: 10.3390/ijms23169465. PMID: 36012730
2. Genant H.K., Cooper C., Poor G., Reid I., Ehrlich G., Kanis J., Nordin B.E., Barrett-Connor E., Black D., Bonjour J.P., et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 1999;10:259–264. doi: 10.1007/s001980050224. [PubMed]
2. Letarouilly J.G., Broux O., Clabaut A. New insights into the epigenetics of osteoporosis. *Genomics.* 2019;111:793–798.
3. Peris P., Martínez-Ferrer A., Monegal A., Martínez de Osaba M.J., Alvarez L., Ros I., Muxí A., Reyes R., Guañabens N. Aetiology and clinical characteristics of male osteoporosis. Have they changed in the last few years? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008;26:582–588. [PubMed] [Google Scholar]
4. Sözen T., Özişik L., Başaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur. J. Rheumatol.* 2017;4:46–56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048.

5. González Jiménez E., Álvarez Ferre J., Pozo Cano M.D., Navarro Jiménez M.C., Aguilar Cordero M.J., Tristán Fernández J.M. Osteoporosis involutiva tipo I en la mujer posmenopáusica: Diagnóstico y manejo clínico. *REEMO*. 2009;18:77–84. doi: 10.1016/S1132-8460(09)73462-2.
6. Khosla S., Lufkin E.G., Hodgson S.F., Fitzpatrick L.A., Melton L.J., 3rd Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone*. 1994;15:551–555. doi: 10.1016/8756-3282(94)90280-1
7. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785–795. doi: 10.1001/jama.285.6.785.
8. Hartman C., Hochberg Z., Shamir R. Osteoporosis in pediatrics. *Isr. Med. Assoc. J. IMAJ*. 2003;5:509–515.
9. Holroyd C., Dennison E., Cooper C. 197—Epidemiology and classification of osteoporosis. In: Hochberg M.C., Silman A.J., Smolen J.S., Weinblatt M.E., Weisman M.H., editors. *Rheumatology*. 6th ed. Mosby; Philadelphia, PA, USA: 2015. pp. 1633–1640.
10. Compston J.E., McClung M.R., Leslie W.D. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393:364–376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3
11. Ji M.X., Yu Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Chronic Dis. Transl. Med.* 2015;1:9–13. doi: 10.1016/j.cdtm.2015.02.006.
12. Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J., McCloskey E.V., Jönsson B., Kanis J.A. Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) *Arch. Osteoporos.* 2013;8:136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
13. Angum F., Khan T., Kaler J., Siddiqui L., Hussain A. The Prevalence of Autoimmune Disorders in Women: A Narrative Review. *Cureus*. 2020;12:e8094. doi: 10.7759/cureus.8094.
14. Vondracek S.F., Linnebur S.A. Diagnosis and management of osteoporosis in the older senior. *Clin. Interv. Aging*. 2009;4:121–136. doi: 10.2147/CIA.S4965.
15. Alexandru D., So W. Evaluation and management of vertebral compression fractures. *Perm. J.* 2012;16:46–51. doi: 10.7812/TPP/12-037.
16. Sirufo M.M., De Pietro F., Bassino E.M., Ginaldi L., De Martinis M. Osteoporosis in Skin Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:4749. doi: 10.3390/ijms21134749.
17. Kado D.M., Huang M.H., Karlamangla A.S., Cawthon P., Katzman W., Hillier T.A., Ensrud K., Cummings S.R. Factors associated with kyphosis progression in older women: 15 years' experience in the study of osteoporotic fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2013;28:179–187. doi: 10.1002/jbmr.1728.
18. Kamimura M., Nakamura Y., Sugino N., Uchiyama S., Komatsu M., Ikegami S., Kato H., Taguchi A. Associations of self-reported height loss and kyphosis with vertebral fractures in Japanese women 60 years and older: A cross-sectional survey. *Sci. Rep.* 2016;6:29199. doi: 10.1038/srep29199.
19. Muñoz-Garach A., García-Fontana B., Muñoz-Torres M. Nutrients and Dietary Patterns Related to Osteoporosis. *Nutrients*. 2020;12:1986. doi: 10.3390/nu12071986
20. Hong A.R., Kim S.W. Effects of Resistance Exercise on Bone Health. *Endocrinol. Metab.* 2018;33:435–444. doi: 10.3803/EnM.2018.33.4.435.
21. Abrahamsen B., Brask-Lindemann D., Rubin K.H., Schwarz P. A review of lifestyle, smoking and other modifiable risk factors for osteoporotic fractures. *BoneKey Rep.* 2014;3:574. doi: 10.1038/bonekey.2014.69.
22. Parker S.E., Troisi R., Wise L.A., Palmer J.R., Titus-Ernstoff L., Strohsnitter W.C., Hatch E.E. Menarche, menopause, years of menstruation, and the incidence of osteoporosis: The influence of prenatal exposure to diethylstilbestrol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99:594–601. doi: 10.1210/jc.2013-2954.
23. Shuster L.T., Rhodes D.J., Gostout B.S., Grossardt B.R., Rocca W.A. Premature menopause or early menopause: Long-term health consequences. *Maturitas*. 2010;65:161–166. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.08.003.
24. Goshtasebi A., Berger C., Barr S.I., Kovacs C.S., Towheed T., Davison K.S., Prior J.C. Adult Premenopausal Bone Health Related to Reproductive Characteristics—Population-Based Data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018;15:1023. doi: 10.3390/ijerph15051023.

25. Shufelt C.L., Torbati T., Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin. Reprod. Med.* 2017;35:256–262. doi: 10.1055/s-0037-1603581.
26. Wilkins C.H. Osteoporosis screening and risk management. *Clin. Interv. Aging.* 2007;2:389–394.
27. Quevedo L.I., Martínez B.M., Castillo N.M., Rivera F.N. [Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of hip fracture in Chilean elderly women] *Rev. Med. Chile.* 2008;136:475–481.
28. Zengin A., Prentice A., Ward K.A. Ethnic differences in bone health. *Front. Endocrinol.* 2015;6:24. doi: 10.3389/fendo.2015.00024.
29. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2019;30:3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
30. Boehme A.K., Esenwa C., Elkind M.S. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ. Res.* 2017;120:472–495. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
31. Buck D.W., 2nd, Dumanian G.A. Bone biology and physiology: Part I. The fundamentals. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012;129:1314–1320. doi: 10.1097/PRS.0b013e31824eca94.
32. Salhotra A., Shah H.N., Levi B., Longaker M.T. Mechanisms of bone development and repair. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020;21:696–711. doi: 10.1038/s41580-020-00279-w.
33. The biology of normal bone remodelling. *Eur. J. Cancer Care.* 2017;26:e12740. doi: 10.1111/ecc.12740.
34. Datta H.K., Ng W.F., Walker J.A., Tuck S.P., Varanasi S.S. The cell biology of bone metabolism. *J. Clin. Pathol.* 2008;61:577–587. doi: 10.1136/jcp.2007.048868.
35. Dempster D.W. Bone microarchitecture and strength. *Osteoporos. Int.* 2003;14 ((Suppl. 5)):S54–S56. doi: 10.1007/s00198-003-1474-4.
36. Grabowski P. Physiology of bone. *Endocr. Dev.* 2009;16:32–48. doi: 10.1159/000223687.
37. García-Aznar J.M., Nasello G., Hervas-Raluy S., Pérez M., Gómez-Benito M.J. Multiscale modeling of bone tissue mechanobiology. *Bone.* 2021;151:116032.
38. Teti A. Bone development: Overview of bone cells and signaling. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2011;9:264–273. doi: 10.1007/s11914-011-0078-8.
39. Zhao Y., Li Z., Jiang Y., Liu H., Feng Y., Wang Z., Liu H., Wang J., Yang B., Lin Q. Bioinspired mineral hydrogels as nanocomposite scaffolds for the promotion of osteogenic marker expression and the induction of bone regeneration in osteoporosis. *Acta Biomater.* 2020;113:614–626. doi: 10.1016/j.actbio.2020.06.024.
40. Depalle B., McGilvery C.M., Nobakhti S., Aldegaither N., Shefelbine S.J., Porter A.E. Osteopontin regulates type I collagen fibril formation in bone tissue. *Acta Biomater.* 2021;120:194–202. doi: 10.1016/j.actbio.2020.04.040
41. Varela A., Jolette J. Bone Toolbox: Biomarkers, Imaging Tools, Biomechanics, and Histomorphometry. *Toxicol. Pathol.* 2018;46:511–529. doi: 10.1177/0192623318779565.
42. Pagnotti G.M., Styner M., Uzer G., Patel V.S., Wright L.E., Ness K.K., Guise T.A., Rubin J., Rubin C.T. Combating osteoporosis and obesity with exercise: Leveraging cell mechanosensitivity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15:339–355. doi: 10.1038/s41574-019-0170-1.
43. Boskey A.L., Coleman R. Aging and bone. *J. Dent. Res.* 2010;89:1333–1348. doi: 10.1177/0022034510377791.
44. Ruggiu A., Cancedda R. Bone mechanobiology, gravity and tissue engineering: Effects and insights. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2015;9:1339–1351. doi: 10.1002/term.1942.
45. Kenkre J.S., Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann. Clin. Biochem.* 2018;55:308–327. doi: 10.1177/0004563218759371.
46. Noh J.Y., Yang Y., Jung H. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutics for Osteoporosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:7623. doi: 10.3390/ijms21207623.
47. Kim J.M., Lin C., Stavre Z., Greenblatt M.B., Shim J.H. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells.* 2020;9:2073. doi: 10.3390/cells9092073.
48. Almeida M., Laurent M.R., Dubois V., Claessens F., O'Brien C.A., Bouillon R., Vanderschueren D., Manolagas S.C. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2017;97:135–187. doi: 10.1152/physrev.00033.2015.

49. Gao Y., Patil S., Jia J. The Development of Molecular Biology of Osteoporosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:8182. doi: 10.3390/ijms22158182.
50. Wu D., Cline-Smith A., Shashkova E., Perla A., Katyal A., Aurora R. T-Cell Mediated Inflammation in Postmenopausal Osteoporosis. *Front. Immunol.* 2021;12:687551. doi: 10.3389/fimmu.2021.687551.
51. Passeri G., Vescovini R., Sansoni P., Galli C., Franceschi C., Passeri M. Calcium metabolism and vitamin D in the extreme longevity. *Exp. Gerontol.* 2008;43:79–87. doi: 10.1016/j.exger.2007.06.013.
52. Wein M.N., Kronenberg H.M. Regulation of Bone Remodeling by Parathyroid Hormone. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018;8:a031237. doi: 10.1101/cshperspect.a031237.
53. Dang M., Koh A.J., Jin X., McCauley L.K., Ma P.X. Local pulsatile PTH delivery regenerates bone defects via enhanced bone remodeling in a cell-free scaffold. *Biomaterials.* 2017;114:1–9.
54. Maeda K., Kobayashi Y., Koide M., Uehara S., Okamoto M., Ishihara A., Kayama T., Saito M., Marumo K. The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:5525.
55. Majidinia M., Sadeghpour A., Yousefi B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration. *J. Cell. Physiol.* 2018;233:2937–2948. doi: 10.1002/jcp.26042.
56. Blake G.M., Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad. Med. J.* 2007;83:509–517. doi: 10.1136/pgmj.2007.057505.
57. Heilmeyer U., Youm J., Torabi S., Link T.M. Osteoporosis Imaging in the Geriatric Patient. *Curr. Radiol. Rep.* 2016;4:18. doi: 10.1007/s40134-016-0144-1.
58. Keen M.U., Reddivari A.K.R. *StatPearls*. StatPearls Publishing LLC; Treasure Island, FL, USA: 2022. Osteoporosis in Females.
59. Ho-Pham L.T., Nguyen U.D., Pham H.N., Nguyen N.D., Nguyen T.V. Reference ranges for bone mineral density and prevalence of osteoporosis in Vietnamese men and women. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2011;12:182. doi: 10.1186/1471-2474-12-182.
60. Karunanithi R., Ganesan S., Panicker T.M., Korath M.P., Jagadeesan K. Assessment of bone mineral density by DXA and the trabecular microarchitecture of the calcaneum by texture analysis in pre- and postmenopausal women in the evaluation of osteoporosis. *J. Med. Phys.* 2007;32:161–168. doi: 10.4103/0971-6203.37481.
61. Bates D.W., Black D.M., Cummings S.R. Clinical use of bone densitometry: Clinical applications. *JAMA.* 2002;288:1898–1900. doi: 10.1001/jama.288.15.1898.
62. Medical Advisory Secretariat. Utilization of DXA Bone Mineral Densitometry in Ontario: An Evidence-Based Analysis. Medical Advisory Secretariat; Toronto, ON, Canada: 2006. pp. 1–180. (Ontario Health Technology Assessment Series 6).
63. Bruyère O., Reginster J.Y. Monitoring of osteoporosis therapy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;28:835–841. doi: 10.1016/j.beem.2014.07.001.
64. Sheu A., Diamond T. Bone mineral density: Testing for osteoporosis. *Aust. Prescr.* 2016;39:35–39. doi: 10.18773/austprescr.2016.020.
65. Pisani P., Renna M.D., Conversano F., Casciaro E., Muratore M., Quarta E., Paola M.D., Casciaro S. Screening and early diagnosis of osteoporosis through X-ray and ultrasound based techniques. *World J. Radiol.* 2013;5:398–410. doi: 10.4329/wjr.v5.i11.398.
66. Gourlay M.L., Overman R.A., Fine J.P., Crandall C.J., Robbins J., Schousboe J.T., Ensrud K.E., LeBlanc E.S., Gass M.L., Johnson K.C., et al. Time to Clinically Relevant Fracture Risk Scores in Postmenopausal Women. *Am. J. Med.* 2017;130:862.e15–862.e23.
67. Greenblatt M.B., Tsai J.N., Wein M.N. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin. Chem.* 2017;63:464–474. doi: 10.1373/clinchem.2016.259085.
68. Wheeler G., Elshahaly M., Tuck S.P., Datta H.K., van Laar J.M. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J. Transl. Med.* 2013;11:201. doi: 10.1186/1479-5876-11-201.
69. Lowe D., Sanvictores T., John S. *StatPearls*. StatPearls Publishing LLC; Treasure Island, FL, USA: 2022. Alkaline Phosphatase.
70. Seibel M.J. Biochemical markers of bone turnover: Part I: Biochemistry and variability. *Clin. Biochem. Rev.* 2005;26:97–122.

71. Carvalho M.S., Cabral J.M.S., da Silva C.L., Vashishth D. Bone Matrix Non-Collagenous Proteins in Tissue Engineering: Creating New Bone by Mimicking the Extracellular Matrix. *Polymers*. 2021;13:1095. doi: 10.3390/polym13071095.
72. Adams J.E. Quantitative computed tomography. *Eur. J. Radiol.* 2009;71:415-424. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.04.074.
73. Filippiadis D.K., Charalampopoulos G., Mazioti A., Keramida K., Kelekis A. Bone and Soft-Tissue Biopsies: What You Need to Know. *Semin. Interv. Radiol.* 2018;35:215–220. doi: 10.1055/s-0038-1669467.
74. Lee Y.K., Koo K.H. Osteoporotic hip fracture in the elderly patients: Physicians' views. *J. Korean Med. Sci.* 2013;28:976–977. doi: 10.3346/jkms.2013.28.7.976.
75. Nuti R., Brandi M.L., Checchia G., Di Munno O., Dominguez L., Falaschi P., Fiore C.E., Iolascon G., Maggi S., Michieli R., et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern. Emerg. Med.* 2019;14:85–102. doi: 10.1007/s11739-018-1874-2.
76. Osterhoff G., Morgan E.F., Shefelbine S.J., Karim L., McNamara L.M., Augat P. Bone mechanical properties and changes with osteoporosis. *Injury*. 2016;47((Suppl. 2)):S11–S20. doi: 10.1016/S0020-1383(16)47003-8.
77. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359:1929–1936. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08761-5.