

OSTEOPOROZUN MÜALİCƏ VƏ PROFİLAKTİKASINDA YENİ YANAŞMALAR

A.F. Əmirova¹, K.M. Rüstəmov¹, A.İ. Məmmədrəhimova²

¹Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu,

²Respublika Perinatal Mərkəz, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: osteopeniya, osteoporoz, menopauza, müalicə, profilaktika

Osteoporoz xəstəliyi ictimai sağlamlığa təsirlərinə görə "XXI əsrin səssiz epidemiyası" adlandırılıb. Bu ağır, xroniki, progressivləşən və kliniki olaraq simptomuz olan xəstəlikdir və metabolik sümük xəstəlikləri arasında ən çox yayılmışıdır [1-3]. Osteoporoz sümük rezorbsiya və sümük istehsalı arasındakı balanssızlıq nəticəsində yaranır və əsasən postmenopozal qadınlar və yaşlı insanlara təsir göstərir. 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]. Sümük densitometriyası və ikili rentgen şüaları kimi müxtəlif üsullarla diaqnoz qoyulur. Bu patologiyanın müalicəsi müxtəlif aspektlərə diqqət yetirir. 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 müalicə və profilaktik tədbirlər, fiziki fəaliyyət, pəhriz və yüksək alkoqol istifadəsi və ya siqaret kimi zərərli vərdişlərin dayandırılması kimi həyat tərzində dəyişikliklərə əsaslanaraq həyata keçirilir [1,2].

Osteoporozun müasir tibbdə mövcud dərman müalicəsinin effektivliyi və yeni dərman inkişafına baxış istiqamətində tədqiqatlar aparılır.

Osteoporozun patogenezinin öyrənilməsində və onun müalicəsi üçün yeni dərman vasitələrinin yaradılmasında böyük irəliləyişlər əldə edilmişdir. Farmakoloji müalicənin əsas məqsədi sınıq riskini azaltmaq və osteoporozlu insanların həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırmaqdır [4]. Sübut edilmişdir ki, farmakoloji müalicəyə başlamazdan əvvəl insanın həm kalsium, həm də D vitamininin adekvat səviyyədə olması təmin edilməlidir, çünki bu iki elementin birləşməsi kalsiumun bağırsaqlarda sorulmasına və adekvat qan zərdabında saxlanması böyük sinerjiyə gətirmişdir. Sümüklərin düzgün minerallaşması üçün kalsium konsentrasiyaları önəmlidir [5]. Əksər hallarda pəhrizdə kalsium və D vitamini qəbulu qeyri-kafi olur; buna görə də tövsiyə olunan səviyyəyə çatmaq üçün həmişə əlavələr təyin edilir. Bəzi müəlliflər qəbizlik kimi mənfi təsirlərə görə bu əlavələrin istifadəsini dəstəkləməsələr də, buna görə də onların istifadəsi əsasən pəhriz vasitəsilə tövsiyə olunan səviyyəyə cavab verməyən postmenopozal qadınlarda tövsiyə olunur [6].

Osteoporozun müalicəsində istifadə edilən dərmanlar sümük üzərində yaratdığı təsirə görə bölünə bilər. Bir tərəfdən "sümük rezorbsiya inhibitorları" kimi təsnif edilən antirezorbsiya dərmanları, digər tərəfdən isə "sümük əmələ gəlməsinin sürətləndiriciləri" kimi təsnif edilən anabolik agentlər var [7]. Əsasən Qida və Dərman İdarəsi (FDA) [8] tərəfindən təsdiq edilmiş antirezorbsiya və anabolik dərmanlar Cədvəl 1-də göstərilmişdir.

Cədvəl 1.
Osteoporozun müalicəsində istifadə olunan dərmanlar

Dərman qrupu	Dərmanın adı	Təsviri	Göstəriş
Resorbsiya əleyhinə			
Selektiv estrogen-reseptor Modulatorları (SERM) Kalsitonin	Raloksifen Bazedoksifen	Onlar estrogen reseptorlarının agonistləri kimi fəaliyyət göstərirlər və bununla da sümük rezorbsiyasını azaldırlar. Onların əsas funksiyası ani immobilizasiya nəticəsində sümük kütləsinin itirilməsinin qarşısını almaqdır.	- Postmenopauzal osteoporoz (OP) - Yüksək sınıq riski olan postmenopauzal OP İmmobilizasiya
Bifosfonatlar (Bisphosphonates)	Alendronate Risedronate Ibandronate Zoledronic acid	Postmenopauzal osteoporozda ilk seçimdir. Sümüyə bağlanaraq və sümük rezorbsiyasının qarşısını alaraq hərəkət edirlər	- Postmenopozal OP - Yüksək sınıq riski olan postmenopozal OP - Sümük tutulması və şişin səbəb olduğu hiperkalsemiya ilə inkişaf etmiş neoplaziya
RANKL anticismlər (RANKL antibody)	Denosumab	İnsan IgG2 monoklonal antikoru, RANKL-ə yüksək spesifikliyə və yaxınlığa malikdir, onu bağlayır və inhibə edir	- Sümük toxumasına keçməklə inkişaf etmiş neoplaziya - rezeksiyası mümkün olmayan sümüyün nəhəng hüceyrəli şişlərinin müalicəsi və ya cərrahi rezeksiya ağır xəstəliyə səbəb olduqda
Anabolik maddələr			
Paratiroid hormon analoqu	Teriparatide Abaloparatide	Sümük rezorbsiyasında cüzi artımlarla sümük əmələ gəlməsini artırır, nəticədə xalis anabolik təsir göstərir	- Postmenopozal OP və yüksək sınıq riski olan kişilər - Qlükokortikoid müalicəsi ilə əlaqəli OP - yüksək sınıq riski olan qadınlarda və kişilərdə

Bu antirezorbsiya dərmanları osteoklastogenezi supressiya edir və nəticədə sümük dövrünün yatırılması ilə nəticələnir, bununla da minerallaşma artır. Anti-rezorbsiya dərmanlarının funksiyası sümük əmələ gəlməsini və sümük rezorbsiyasını tarazlaşdırmağa çalışaraq osteoklast funksiyasını ləngidərək sümük rezorbsiyasını azaltmaq və ya qarşısını alır. Osteoporozda istifadə edilən müalicələrin əksəriyyəti bu qrupa aiddir: bifosfonatlar, selektiv estrogen-reseptor modulyatorları (SERM), kalsitonin və denosumab [9]. Digər tərəfdən, anabolik maddələr sümük

dövrünü artırır, bu da əsasən sümük formalaşmasına təsir göstərir. Bununla belə, paratiroid hormon (PTH) analoqlarının uzun müddət istifadəsi onların stimullaşdırıcı təsirlərinə görə osteoskleroz və osteosarkoma riskini artırdığı və osteoporozun uzunmüddətli müalicəsi üçün istifadə edilmədiyi təklif edilmişdir [10]. Ən çox öyrənilən anti-rezorbsiya dərmanları arasında SERM-lər var ki, bunlara raloksifen və azedoksifen daxildir. Raloksifen klimakterik simptomları yüngülləşdirməyə, sümük itkisinin qarşısını almağa və sümük mineral sıxlığını artırmağa

qadirdir. Digər SERM-lər kimi, Raloksifen də hədəf toxumadan asılı olaraq estrogen reseptoruna (ER) agonist və ya antaqonist şəkildə bağlana bilər [11]. Bazedoksifen hüceyrə səviyyəsində həm ER α , həm də ER β ilə bağlanır və onun 17 β -estradiola bağlanması maneə törədir, sümükdə agonistik fəaliyyət göstərir [12].

Kalsitonin böyrəklərdə, hipotalamusda və osteoklastların membranlarında ifadə olunan kalsitonin reseptorlarına bağlanan tiroid hormonudur. Kalsitonin osteoklastları inhibə edərək və sümük rezorbsiya qabiliyyətini azaltmaqla işləyir. Bundan əlavə, mərkəzi sinir sistemindəki nosisepsiyanı tənzimləməklə, sınıqla əlaqəli ağrıları azalda bilər. Postmenopozal osteoporozlu qadınlarda onurğa sınıqlarının azalmasına müsbət təsir göstərir. Bununla belə, kalsitonin ilə müalicə illər ərzində azalmışdır, çünki hormon terapiyasının istifadəsi ürək-damar ağırlaşmaları və süd vəzi xərçəngi riskini artırır [13].

Osteoporoz üçün ən çox yayılmış birinci sıra müalicə bifosfonatlarıdır. Alendronat və ya alendron turşusu azot tərkibli bifosfonatdır, sümük səthlərinə bağlanır və osteoklastlar tərəfindən sümük rezorbsiyasını maneə törədir, ehtimal ki, mevalonat yolunu inhibə edir. Kortikosteroidin səbəb olduğu osteoporozlu qadınların və ya kişilərin müalicəsində və postmenopozal qadınlarda osteoporozun qarşısının alınmasında təsirli olduğu göstərilmişdir [14]. Risedronat, osteoklastların fəaliyyətinə müdaxilə edərək və onların məsələliliyinə təsir etmədən minerallaşmış sümük matrisinə yapışmasını maneə törətməklə sümük dövriyyəsi prosesini azaltmağa və sümük rezorbsiyasını azaltmağa qadir olan piridinil bifosfonatdır [15]. Digər azotlu bifosfonat, R2 yan zəncirindəki üçüncü dərəcəli azotlu qrup və R1 yan zəncirindəki hidroksil qrupu sayəsində ən yaxşı antirezorbsiya qabiliyyətlərindən birinə malik olan ibandronatdır. O, estrogen tükənməsi ilə əlaqəli sümük itkisini geri qaytarır və hidroksiapatitə güclü bağlanma yaxınlığına malikdir [16]. Digər tərəfdən, zoledronik turşu, güclü venadaxili amin bifosfonat, sümük mineral sıklığını yaxşılaşdırır, sınıq riskini və sümük dövrünü azaldır və sümük quruluşunu qoruyan antirezorbsiya agentidir. Minerallaşmış sümük üçün yüksək yaxınlığa malikdir və ilk növbədə artan sümük dövriyyəsi sahələrinə yönəldilir. Bundan əlavə, osteoklastların endositik fəaliyyətinə təsir göstərir və zülalların prenilləşməsinin qarşısını alan farnesil pirofosfat sintazını (FPPS) inhibə edərək sümük rezorbsiyasını maneə törədir [17].

Osteoporozun müalicəsində istifadə edilən digər məşhur dərman RANKL-ni hədəf alan insan monoklonal antikorunu denosumabdır. RANKL osteoklastların əmələ gəlməsi, differensiasiyası və sağ qalması üçün vacib olan zülaldır və sümük rezorbsiyasının əsas vasitəçisidir. Denosumab, bifosfonat dərmanlarına nisbətən sümük sıklığını və gücünü yaxşılaşdırmaqda daha təsirli olur, lakin bifosfonat dərmanlarından fərqli olaraq, sümüyə daxil edilmir, buna görə də müalicə dayandırıldıqda onun təsiri dayanır [18].

PTH analoqları kimi anabolik agentlər də osteoporozun müalicəsində istifadə olunur, baxmayaraq ki, daha az dərəcədə və ümumiyyətlə antirezorbsiya müalicəsi effektiv olmadıqda. Hal-hazırda, osteoporozun müalicəsi üçün yalnız iki osteoanabolik dərman mövcuddur: Teriparatid və Abaloparatid. Teriparatid və ya insan PTH (1-34) hormonu, məməlilərdə kalsium əmələ gəlməsinin və sümük mübadiləsinin əsas tənzimləyicisi olan PTH (1-84) zəncirindən əldə edilən sümük əmələ gəlməsinin stimulatorudur. Teriparatidin ilkin ardıcılığı mineral homeostazın aktiv fazasına uyğun gələn tam uzunluqlu PTH-nin (1-84) 34 amin turşusu ilə eynidir. Teriparatid osteoblastogenezi təşviq edir və osteoblastik apoptozun qarşısını alır. Digər tərəfdən, Abaloparatid ilk 20 amin turşusunda olan PTH peptidinin analoqu ilə eyni olan PTH-nin 34 amin turşulu sintetik analoqudur. Abaloparatid sümük əmələ gəlməsini təşviq edir və Teriparatidə oxşar təsir göstərir. Bəzi tədqiqatlar göstərmişdir ki, Abaloparatid alendronat istifadəsi ilə müalicə olunan xəstələrlə müqayisədə osteoporozu olan postmenopozal qadınlarda vertebral sınıq riskini azaldır. Həm Abaloparatid, həm də Teriparatid müalicəsi insan osteoblast xəttində RANKL və M-CSF mRNA ifadəsində artım yarada bilər [19-21].

Bundan əlavə, osteoporozun müalicəsi üçün yeni hədəflər, məsələn, sümük rezorbsiyasının azalmasına səbəb olduğu sübut edilmiş katepsin K inhibitorları və ya LRP5 və ya SOST geninin məhsullarını qoruyan antisklerostin terapiyaları öyrənilir. LRP6 reseptorları osteoblastik aktivliyi inhibə edərək onun apoptozunu təşviq edirlər. Əlavə olaraq, LRP5/6coreseptorlarına bağlanaraq Wnt siqnal yolunu inhibə edərək sümük əmələ gəlməsini maneə törədən osteosit tərəfindən ifraz olunan zülal olan sklerostinə qarşı anticisimlər klinik inkişaf mərhələsindədir. Romosozumab həm antirezorbsiya, həm də osteoanabolik funksiyaları yerinə yetirə bilən yüksək sınıq riski olan postmenopozal qadınlarda osteoporozun

müalicəsi üçün FDA tərəfindən təsdiqlənmiş sklerostin inhibitorudur [22]. Bununla belə, bu yeni osteoporoz müalicələri hələ də öyrənilməkdədir və mövcud olanlar bütün xəstələrdə tam effektiv deyil və həmçinin onların uzunmüddətli istifadəsini məhdudlaşdıran ciddi yan təsirlər təqdim edir [23,24].

Buna görə də, mexanizmlərini sümük biologiyasına əsaslandıran, heç bir yan təsiri olmayan və sümük əmələ gəlməsini təşviq edən və bununla da sınıq riskini azaldan yeni müalicə üsullarının inkişafına artan ehtiyac var [25].

Osteoporozun müalicəsində bəzi boşluqlar.

Osteoporozun epidemioloji təsirinə baxmayaraq, sınıq riski yüksək olan xəstələrin hamısı effektiv şəkildə qiymətləndirilmir və osteoporozla qarşı olan dərmanlar ilə müalicə olunmur [26]. Bu, yüksək riskli şəxslərin əksəriyyətinin müəyyən edilməməsi, müvafiq müalicə almaması və ya hətta müalicə olunduqda belə, qəbul edilməməsi ilə bağlı ola bilər. Beləliklə, fərdlər, cəmiyyətlər və səhiyyə sistemləri üçün osteoporotik sınıq yükünün artmasına səbəb olan sümük kövrəkliyinin idarə edilməsində "müalicə boşluğu" adlanan bir boşluq mövcuddur [27].

Baxmayaraq ki, FRAX kimi bəzi klinik kalkulyatorlar skrining qərarları üçün bir neçə təlimatla tövsiyə edilsə də, sınıq riskinin hesablanması hələ də lazımcına qiymətləndirilmir [28]. Məsələn, FRAX və Garvan risk kalkulyatorları 10 illik təqib zamanı 50-64 yaşlı postmenopozal qadınlarda omba sınıqları, böyük osteoporotik sınıqlar və ya hər hansı klinik sınıq riskini müəyyən etmək qabiliyyətinin aşağı olduğunu nümayiş etdirmişdir [29].

Bir çox tədqiqat yüksək sınıq riski olan şəxslərin azlığının həqiqətən müalicə aldığı qeyd etdi. Bu baxımdan, Rodrigues et al. kövrəklik sınığı olan 65 yaşlı qadınların yalnız 7,1%-nin osteoporozdan müalicə olunduğunu, 13,9%-nin isə heç vaxt müalicə olunmadığını müəyyən etmişdir [30-33].

Dərman terapiyasına xüsusi ehtiyac, qırılma riskinin artması səbəbindən kövrəklik sınığı olan xəstələrdə yaranır. Bununla belə, sınıq diaqnozundan sonrakı il ərzində gələcək sınıq riskini azaltmaq üçün müalicəyə başlayan xəstələrin nisbətinin aşağı olduğu göstərilmişdir. IOF tərəfindən hazırlanmış bir araşdırmada, beş ən böyük Aİ ölkəsi (Fransa, Almaniya, İtaliya, İspaniya və Böyük Britaniya), eləcə də İsveç üçün müalicə boşluğunun qadınlar və kişilər üçün 73% və 63% olduğu təxmin edilir. Bundan başqa, Fransa, İsveç və İspaniyada sınığı olan xəstələrinin müvafiq olaraq 85%, 84% və 72% sınıqdan 1 il sonra heç bir müalicə görmür [34-37].

Müalicə boşluğu xüsusilə omba sınığı olan xəstələrdə qeyd olunur. Kim və həmkarları osteoporozun ikincil profilaktikası üçün osteoporoz dərmanlarının istifadəsini öyrəndilər. Omba sınığı olan cəmi 86,202 xəstənin yalnız 11-39%-i sınıqdan sonra 3 ay ərzində osteoporoz dərmanı ilə müalicə olunub. Üstəlik, osteoporoz müalicəsinə riayət də suboptimal idi [38,39].

Osteoporozlu xəstələrin müalicəsində çətinliklərdən biri klinik praktikada tez-tez onlara təyin olunan farmakoterapiyaya zəif riayət etmələridir. Bu patologiyası olan xəstələrdə farmakoterapiyaya aşağı riayət olunmasını əsaslandıran səbəblər arasında xəstəliyin saxlanma müalicəsinin asimptomatik olması xəstənin müalicədən heç bir açıq fayda görməməsi deməkdir. Bəzi hesabatlarda, telekarların istifadəsinin osteoporoz müalicəsinin və uyğunluğun monitorinqində faydalı köməkçi ola biləcəyini müəyyən olunub. Bununla belə, xəstələrin, ailələrin, həkimlərin və klinisistlərin iştirakı bu alətin müvəffəqiyyəti üçün çox vacibdir [40].

Osteoporoz xəstələri arasında farmakoterapiyaya az riayət olunmasını izah edən digər amillər bunlardır: dərmanın qiyməti, osteoporoz müalicəsinin uzunmüddətli effektivliyi ilə bağlı narahatlıqlar və nadir yan təsirlərdən qorxmaq. Bifosfonatlarla uzunmüddətli müalicə ümumiyyətlə xəstə üçün yaxşı tolere edilir və təhlükəsiz və effektiv hesab olunur. Bununla belə, xəstələrin bifosfonat müalicəsinin oral formalarını dayandırmağa qərar vermələrinin ən mühüm səbəbi mədə-bağırsaq traktının qıcıqlanmasıdır. Ən ağır hallarda, mədə-bağırsaq traktının yuxarı hissəsindəki reaksiyalara qida borusu eroziyası və ya xorası da daxil ola bilər. Bundan əlavə, bifosfonatlarla müalicənin nadir yan təsirlərin baş verməsi ilə əlaqəli olduğu göstərilmişdir, o cümlədən çənənin osteonekrozu (ONJ), atipik bud sümüyü sınıqları və ürək-damar zədələri [41-42].

Çənənin osteonekrozu (osteonecrosis of jaw – ONJ) antirezorbsiya agentlərinin və ya angiogenez inhibitorlarının ciddi, lakin nadir təsiridir. Bu patologiya vəziyyət radiasiya terapiyası və ya çənədə metastatik xəstəlik olmadan xəstələrin üz-çənə nahiyəsində sümüklərin progressiv desrtruksiyası ilə xarakterizə olunur. Uzun müddətli terapiya olan xəstələrdə bifosfonatla əlaqəli ONJ riski dörd illik terapiya ərzində 0,21% olduğu təxmin edilmişdir. Bu yaxınlarda bildirilmişdir ki, ONJ riski bifosfonatlar qəbul edənlərlə müqayisədə denosumab terapiyası alan xəstələrdə daha yüksəkdir. Bu araşdırmada, ən azı bir ikili enerjili rentgen absorptiometriya müayinəsindən keçmiş 9956 qeydiyyatdan keçmiş xəstə arasında 17

ONJ hadisəsi müəyyən edilmişdir. Bu 17 xəstədən 12-si ONJ diaqnozu zamanı denosumab qəbul edirdi və xəstələrin 5-i oral və ya venadaxili bifosfonat terapiyası ilə müalicə olunurdu. Maraqlıdır ki, ONJ ilə əlaqəli dərmanlarla müalicə zamanı və sonra ağız xəstəliklərinin skriningi və müalicəsi ilə diş müalicəsinin bu xəstəliyin baş verməsini əhəmiyyətli dərəcədə azalda biləcəyi vurğulanmışdır [43-45].

Bud sümüyünün atipik sınıqları bud sümüyü diafizi boyunca qeyri-adi sınıqlardır və kiçik travma ilə baş verən subtroxanterik bölgədə yerləşir. On il ərzində bifosfonatlardan istifadə edən təxminən 200.000 qadında atipik bud sümüyünün sınığı riskinin qiymətləndirilməsi məqsədi daşıyan bir araşdırmada, atipik bud sümüyünün sınığı riski bifosfonatın uzun müddət istifadəsi ilə artdı və bifosfonatın dayandırılmasından sonra sürətlə azaldı [46]. Dərman qəbulu fasiləsi atipik bud sümüyünün sınığı riskini azaltsa da, dərmanın dayandırılmasının digər osteoporotik sınıqlara təsiri də nəzərə alınmalıdır. Eyni tədqiqat həmçinin aşkar etdi ki, 3 illik bifosfonat müalicəsindən sonra ağ dərili qadınlarda 149 omba sınığının qarşısı alınıb və 2 nəfərdə bifosfonatla əlaqəli atipik sınıqlar baş verib. Asiyalı qadınlarda 3 il sonra balans 8 halda bifosfonatla əlaqəli atipik qırıqlarla müqayisədə 91 nəfərdə omba qırıqlarının qarşısı alındı. 10 il ərzində bifosfonatlar müalicəsi osteoporoz və omba sınıqları riskini azaltmış və ağ dərili qadınlar arasında atipik sınıqların riskini üstələmiş (Asiya qadınları arasında daha az) [47].

Bundan əlavə, Romosozumabın istifadəsi ilə mənfi təsirlər müşahidə edilmişdir. Bu anti-sklerotinin anticisimləri ilə müalicə ürək-damar zədələnməsini və buna görə də ürək işemik və ya serebrovaskulyar hadisələr kimi ürək-damar ağırlaşmalarının riskini artırma bilər [48].

Xülasə, xüsusi dərman müalicəsinin risk-fayda nisbətini qiymətləndirmək üçün xəstələrin əvvəlki pozulmalarının diqqətlə qiymətləndirilməsi və düzgün vaxtın, yaşın və müşayiət olunan xəstəliklərin nəzərə alınması lazımdır. Buna baxmayaraq, ən pis ssenariyə tez-tez alternativ müalicə variantı mövcuddur. Bundan əlavə, müalicə boşluğunun azaldılması üçün yüksək sınıq riski olan xəstələri daha yaxşı müəyyən etmək üçün Sınıq Əlaqə Xidmətlərinin (FLS) beynəlxalq inkişafının həyata keçirilməsi təklif olunur. Bundan əlavə, FLS müalicəyə uyğunluğu yaxşılaşdırmaq imkanı verir, nəticədə qırılma riski azalır [49,50].

Hüceyrə terapiyası. Osteoporoz, adipogen differensiasiyanın lehinə osteogen differensiasiyanın

inhibə edildiyi, hüceyrə differensiasiyasında dəyişiklik ilə xarakterizə olunan bir xəstəlikdir. Yaşlanma osteoporoz ehtimalını artırır, çünki yaşlı xəstələr özünü yeniləyən və immunomodulyator imkanları olan daha az kök hüceyrə istehsal edir. Osteoporozun müalicəsi üçün klinik müalicələr bu günə qədər tam təsirli olmasa da, sümüklərin yenidən qurulmasına və sümük itkisinin qarşısının alınmasına yönəlmişdir [51,52].

Hüceyrə müalicəsi son illərdə osteoporoz da daxil olmaqla müəyyən xroniki xəstəliklərin müalicəsi üçün böyük maraq görür. Bu tip terapiya hüceyrələrin zədələnmiş toxumaları bərpa etmək qabiliyyətinə diqqət yetirir. Bir neçə preklinik tədqiqatlar müxtəlif mənşəli kök hüceyrələrin istifadəsinə yönəlmişdir [53,54].

Sümük iliyindən və ya yağ toxumasından olan mesenximal kök hüceyrələri (MSC-lər) bu tip müalicə üçün optimal hesab edilən hüceyrələrdir, çünki onlar immun və immunomodulyator hüceyrələrdir və onların istifadəsi FDA tərəfindən təsdiqlənir. Bununla belə, embrion kök hüceyrələr və ya induksiya edilmiş pluripotent kök hüceyrələr etik və təhlükəsizlik baxımından kənarlaşdırılır [55].

Nəticələr göstərdi ki, yaxşı proliferasiya və differensiasiya qabiliyyətinə malik çoxlu sayda progenitor kök hüceyrələrdən istifadə etməklə, osteoporozun müalicəsində sümük rezorbsiyasına nəzarət etmək, sınıq zədələnməsini azaltmaq və toxuma mineral sıxlığını yaxşılaşdırmaq mümkündür [56].

Transplantasiyadan sonra MSC-lər iki mümkün təsir mexanizmi vasitəsilə sümük əmələ gəlməsinə kömək edə bilər. Bir tərəfdən, MSC-lər zədələnmiş sahəni hədəf alır və osteogen hüceyrələrə differensiallaşır, digər tərəfdən, MSC-lər damar endotelinin böyümə faktoru (VEGF), transformasiya edən böyümə faktoru beta (TGF-β), hepatosit kimi xarakterik böyümə faktorlarını ifraz edir. böyümə faktoru (HGF) və ya insulinə bənzər böyümə faktoru-1 (IGF-1), sümüklərin yenidən qurulması proseslərini təşviq edərək və sümük itkisinin qarşısını alır [57].

Onilliklər əvvəl, ağır osteogenezin müalicəsi üçün sümük iliyi MSCs (BM-MSCs) istifadə edərək, klinik tədqiqatlar artıq uşaqlarda aparılmışdır.

Hüceyrə çatdırılması üçün MSC sistemli (venadaxili və ya intraarterial inyeksiya) və ya yerli (zədələnmiş toxumaya intrakoronar və ya birbaşa inyeksiya) tətbiq oluna bilər. Hüceyrə miqyası proseduru hələ tam başa düşülməyib, ona görə də hansı tətbiq rejiminin ən faydalı olduğunu müəyyən etmək çətindir. Bunu müəyyən etmək üçün yeridilmiş

hüceyrələri və onların zədələnmiş toxumaya yapışma qabiliyyətini izləmək maraqlı olardı [58,59].

Lu və digərləri tərəfindən aparılan son araşdırmada, MSC-lərdən olan hüceyrədənkənar vezikulların (extracellular vesicles EVs) progenitor hüceyrələriniki kimi osteoporozun müalicəsi üçün terapevtik potensiala malik olduğu müşahidə edilmişdir. Bu ideyanı inkişaf etdirmək üçün onlar xəstəlik modellərini, potensial terapevtik hədəfləri və fəaliyyətin molekulyar mexanizmlərini öyrənməyə diqqət yetirdilər. Osteoporozda EV-lərin istifadəsi hələ öyrənilməmişdir, lakin xərçəng, böyrək və ürək-damar xəstəliklərinin müalicəsində və yaraların sağalmasında öyrənilir. Bundan əlavə, bu növ müalicənin böyük üstünlüyü ondan ibarətdir ki, o, tamamilə hüceyrəsizdir, xəstədə hər hansı bir immunitet reaksiyası ehtimalını aradan qaldırır. Bu, onun klinikada tətbiqini asanlaşdırır [60].

Osteoblast diferensiasiyasını tənzimləmək üçün iki çox vacib transkripsiya faktoru, Runx2 və osterix nəzərə alınmalıdır. Bu transkripsiya faktorlarının aktivləşdirilməsi və ya inhibisiyonu MSC-lərdə osteogenik diferensiasiyaya nəzarət edir. Bundan əlavə, miRNA tənzimləyiciləri də vacibdir, çünki onlar adipositlərin əmələ gəlməsini təşviq edərək sümük hüceyrələrinin formalaşmasına supressiv təsir göstərirlər. Fiziki və kimyəvi amillər də sümüklərin düzgün şəkildə yenidən qurulmasına və formalaşmasına təsir göstərir və müalicəyə gəldikdə kömək edə bilər [61].

Buna baxmayaraq, bu tip terapiyanın uyğunlaşdırılmasına davam etmək lazımdır, çünki MSC-lər implantasiya edildikdən sonra hüceyrə miqrasiyasına nəzarət etmək problemi var. Hüceyrələrin özləri müalicə olunacaq sümük səthlərini tanıyır, bu da hüceyrənin başqa, qeyri-osteogen tipə diferensiasiyasına səbəb ola bilər və bu növ grefti uzun müddət saxlamaq mümkün deyil [62].

Hal-hazırda, osteoporozun müalicəsi üçün infuziya hüceyrə terapiyasının təsirini öyrənən bir neçə klinik sınaq var. ClinicalTrials.gov saytında bu sahədə ən son klinik nailiyyətlər üçün axtarışa verilə bilər.

Osteoporozun müalicəsi üçün hidrogellər.

Travma sonrası sümük toxumasının bərpası prosesində, otoloji/allogenik transplantasiya indiyə qədər mütəxəssislərin izlədiyi əsas yol olub, lakin bu, donor məhdudiyyətinin əsas problemini təqdim edir. Müxtəlif biomaterialların yeni tətbiqləri sümük regenerasiyasında real alternativ kimi təqdim olunur. Hidrojel vəziyyətində biomaterialların istifadəsi onların hidrofilik xüsusiyyətləri, yaxşı biouyğunluğu, məsaməli quruluşu və tənzimlənən bioloji parçalanma mexaniki xüsusiyyətləri ilə seçilir.

Bu xüsusiyyətlər sümük regenerasiyasına müsbət təsir edən MSC-lərin hüceyrə miqrasiyasına, yayılmasına və differensiasiyasına birbaşa təsir göstərir [63]. Hidrogellər toxuma mühəndisliyində yeni yaranan və perspektivli vasitə kimi istifadə edilmişdir. Onlar biologiya və mühəndisliyi birləşdirərək, toxuma funksiyasını yaxşılaşdırıb bərpa etməklə bərpəedici cərrahiyyədə istifadə olunan ənənəvi materialları əvəz edir [64].

Osteoporozun müalicəsi üçün toxuma mühəndisliyində mövcud problemlərdən biri onların hədəflənməsini yaxşılaşdırma bilən terapevtik maddələrin nəzarətli şəkildə buraxılması üçün sistemin işlənilməsi hazırlanmasıdır. İnyeksiya edilə bilən hidrogellər uyğunlaşma qabiliyyəti sayəsində toxuma mühəndisliyində müxtəlif tətbiqlər üçün çox yönlü bir seçim kimi təqdim olunur. Buna baxmayaraq, onların klinik tətbiqi hələ də azdır və polimer biomaterialların istifadəsi, mexaniki xassələri və ya bioloji parçalanma qabiliyyəti ilə bağlı aspektləri təkmilləşdirmək üçün daha çox tədqiqat tələb olunur. Zheng və başqaları osteoporozun müalicəsi üçün hidrogellərə əsaslanan müxtəlif strategiyaları təhlil edərək, birləşmiş təbii və sintetik kompozitlərə əsaslanan biomaterialların istifadəsinin ən yaxşı terapevtik strategiya olduğu qənaətinə gəldi. Bu hidrogellər aşağı sitotoksikliyə və yaxşı biouyğunluğa və bioloji parçalanmağa malikdir, bu da fiziki-kimyəvi çarpaz əlaqə prosesi ilə birlikdə konstruktun mexaniki xassələrini yaxşılaşdırır. Bu, hidrogelin deqradasiya sürətinə nəzarət etməyə imkan verir, dərmanların idarə olunan buraxılması üçün əla vasitə yaradır [65-66].

Rekombinant insan BMP-2, bir neçə il əvvələ qədər uzun sümüklərdə sınıqların müalicəsi üçün FDA və Avropa Dərman Agentliyi (EMA) tərəfindən təsdiqlənmiş yeganə osteoinduktiv böyümə faktoru idi. Bununla belə, BMP-lərin birbaşa istifadəsinin mənfi təsirlərə səbəb olduğu bildirilmişdir, buna görə də dərman daşıyıcılarının istifadəsi tətbiq olunan dozaları azaltmaq və onların iqtisadi effektivliyini artırmaq üçün bir seçim kimi təklif olunur [67].

Echave et al. osteoporotik qüsurlu modelində sümük regenerasiyasını təşviq etmək üçün BMP-2 kimi böyümə faktorlarının tələb olunan dozalarının çatdırılmasını yavaşlatan jelatin və kalsium sulfat-hidroksiapatit biokeramikasına əsaslanan osteoinduktiv hidrogel hazırladı. Nəticədə hidrogellər biouyğun idi və artan məsamə ölçüsünə malik idi, bu da mexaniki sıxılma xüsusiyyətlərinə üstünlük verdi. Bu tədqiqatda hidrogellərin insan sümük iliyindən əldə edilən MSC-lərin yapışmasını və yayılmasını təşviq

etdiyi və həmçinin hüceyrələrin osteogenik differensiasiyasını təşviq etdiyi nümayiş etdirildi [68].

García-García və başqaları osteoporozda sümük regenerasiyası üçün β -estradiol və BMP-2-nin davamlı çatdırılması üçün hidrojel vəziyyətində (HY) və digəri bərk vəziyyətdə bir süngər (SS) şəklində PLGA-Alginat əsaslanan iki fərqli skafold hazırladı. Bu halda, hər iki sistem çevik idi, sümükdə qüsurun formasına yaxşı uyğunlaşdı və β -estradiol və BMP-2-nin eyni idarə olunan sərbəst buraxılma sürətinə sahib idi. Onların sınaqlarına görə, hər iki strategiya sümük bərpasını təşviq etdi, lakin SS vəziyyətində sümük bərpası HY ilə müqayisədə 30% daha yüksək idi. Bu, HY ilə müqayisədə SS-nin daha qısa deqradasiya müddəti sayəsində mümkün olmuşdur. Bu tədqiqat regenerativ müalicələri optimallaşdırmaq üçün hidrogellərin fiziki xassələrinin dəyişdirilməsinin vacibliyini əks etdirir. Eyni qrup tərəfindən edilən digər oxşar tədqiqatda 17β -estradiol, sümük morfogenetik protein-2 (BMP-2) və böyümə faktorları (PRGF) ilə zəngin olan plazma mikrosferlərinin kapsullaşdırılması üçün istiliyədavamlı inyeksiya edilə bilən hidrogel istifadə edilmişdir. Burada yüklənmiş hidrogel siçovullarda kritik kalvarial sümük qüsurlarını bərpa etmək üçün yerli olaraq tətbiq edilmişdir. PRGF sümük bərpasını artırmadı, BMP-2 əlavə edilməsi isə 17β -estradiola reaksiyanı artırdı. Bununla belə, osteoporoz qruplarında yeni əmələ gələn sümüyün mineralaşması qeyri-osteoporoz qruplarına nisbətən nəzərəcarpacaq dərəcədə aşağı olmuşdur [69,70].

Hiperkalsemiya kimi əsasən osteoporozun səbəb olduğu xəstəliklərin müalicəsində hidrogellərin istifadəsi kalsium əmələ gəlməsinin tənzimlənməsi üçün üstünlük təşkil edə bilər. Li və başqaları anti-osteoporotik molekulların uzunmüddətli nəzarət altında buraxılmasına imkan verən dərman alendronat (ALN) ilə yüklənmiş inyeksiya edilə bilən tetra-PEG əsaslı hidrogel hazırladı. Bu hidrogellər implantasiya yerində minimal invaziv şəkildə sümük regenerasiyasını effektiv şəkildə təşviq edirdi [71].

Salmon kalsitonini (sCT) hal-hazırda klinik regenerativ tibbdə osteoporoz və hiperkalsemiya kimi xəstəliklərin müalicəsini yaxşılaşdırmaq üçün kalsium mübadiləsini tənzimləmək üçün istifadə edilən məhsuldur. Serumdakı sCT in vivo sürətlə təmizləndiyi üçün Yu et al. sCT-nin oksidləşmiş kalsium alginat (sCT-OCA) və hidroksipropil xitin (HPCH) ilə konjuqasiyasına əsaslanan hidrogel dizayn etmişdir. Bu gellər 28 günə qədər stabil idi və tək sCT ilə müqayisədə preosteoblastik hüceyrələrdə istifadə edildikdə daha yüksək biouyğunluq göstərdi. sCT-

OCA-da ALP kimi bəzi osteogenik markerlərin aktivliyi 63%-ə qədər, kalsiumun çökməsi isə 42% artaraq osteogen hüceyrələrin diferensiasiyasını gücləndirir [72].

Osteoporozda həddindən artıq oksidləşdirici stress osteoblast və osteosit apoptozuna səbəb olur ki, bu da zədələnmiş sahələr ətrafında anormal sümük əmələ gəlməsinə səbəb olur. Melatonin hüceyrə diferensiasiyası və sümüklərin yenidən qurulması qabiliyyətini və həddindən artıq oksidləşdirici stressin qarşısını almaqda faydalı olduğunu nümayiş etdirən bir hormondur. Xiao və digərləri tərəfindən aparılan bir araşdırmada, nəzarətli və məqsədyönlü buraxılış üçün melatoninlə zənginləşdirilmiş metakrilat jelatinə (GelMA) əsaslanan sarğı funksiyası olan bir hidrogel hazırlanmışdır. MC3T3-E1 hüceyrələri ilə aparılan sınaqda, idarə olunan dozalarda melatoninin hidrogen peroksidin səbəb olduğu oksidləşdirici stressin yaratdığı apoptozu azaltdığı və hüceyrələrin osteogen potensialını bərpa etdiyi göstərildi. Bundan əlavə, bu yapışdırıcı ilə müalicə olunan ovarektomiya edilmiş siçovullarda implantın ətrafındakı sümük kütləsini artırdı [73].

Nəhayət, ədəbiyyatda hidrogelləri digər fiziki strategiya növləri ilə birləşdirən tədqiqatlar tapa bilərik. Chen və başqaları osteoporozun müalicəsində istifadə edilən teriparatid (T-Gel) preparatı ilə yüklənmiş hidrogelin tətbiqi ilə birlikdə ekstrakorporeal şok dalğalarının (ESW) tətbiqinin osteoporozdan qaynaqlanan MSC-lərin aktivliyinə, onların regenerativ qabiliyyəti və hüceyrə differensiasiyasına təsirini öyrənmişdir. Onların nəticələri göstərdi ki, ESW və T-Gel birləşməsi MSC-lərin canlılığını, yayılmasını, miqrasiyasını və osteogenik differensiasiyasını əhəmiyyətli dərəcədə artırır, beləliklə, osteoporotik qüsurlarda mikromühitin osteogenik fəaliyyətini yaxşılaşdırır [74].

Həyat tərzi və Osteoporoz. Qidalanma vərdişləri.

Kalsium və D vitamini əvvəllər osteoporozun qarşısının alınmasında ən vacib qida maddələri hesab olunurdu. Lakin, BMD və beləliklə, sümük sağlamlığını şərtləndirə bilən digər amillər var. Qida maddələri osteoporozla birbaşa və ya dolayı təsir göstərə bilər; birbaşa təsir sümük quruluşunun özünün bir hissəsi kimi başa düşülür, dolayı təsir isə kalsiumun sorulması və istifadəsi prosesi ilə əlaqədardır [75].

Şübhəsiz ki, qidalanma və osteoporoz haqqında danışarkən, kalsiumdan söz edilməlidir, çünki o, sümüklərin əsas tərkib hissələrindən biridir və sümük sərtiliyində mühüm rol oynayır. Bu qida OPN və

OC konsentrasiyasını artırmaqla, yeni sümük formalaşmasına təşviq etməklə və ALP kimi estrogenik markerlərin sayını artırmaqla osteogenezdə mühüm rol oynayır. Bununla belə, ümumi əhalidə kalsium qəbulu müxtəlif təşkilatlar tərəfindən tövsiyə ediləndən (<700 mq/gün) aşağı qalır, əsasən kalsiumla zəngin qidaların məhdud tədarüku. Uzun müddət kalsium çatışmazlığı aşağı BMD-yə səbəb olur; beləliklə, kalsium əlavəsinin istifadəsi müxtəlif populyasiyalarda və yaş qruplarında əlverişli təsirlərlə çox populyarlaşdı. Buna baxmayaraq, hazırda kalsium əlavələrinin istifadəsi ilə bağlı mübahisələr yaranmışdır, çünki onlar ürək-damar xəstəlikləri və D vitamini ilə qəbul edilmədikdə, miyokard infarktı riski ilə əlaqələndirilir. Vurğulamaq vacibdir ki, kalsium qəbulu pəhriz mənbələrindən alındıqda bu risklər görünmür və bu, ən yaxşı seçimdir [76].

Vitamin D bağırsaqlarda kalsiumun sorulması və tənzimlənməsi üçün vacib olan steroid prohormondur [77]. Bədəndə vitamin D səviyyələri əsasən günəş işığına məruz qaldıqdan sonra dərialtı istehsalından (80-90%) və daha az dərəcədə D vitamini ilə zəngin qidaların məhdud tədarüku səbəbindən pəhrizdən (10-20%) asılıdır. Bu vitamin, sümük böyüməsini və osteoblastlar və osteoklastların yenidən qurulmasını təşviq edən, osteoporoz riskini azaldan adekvat qan kalsium səviyyələrini təşviq edir. Bununla belə, bəzi müəlliflər bildirirlər ki, vitamin D əlavəsinin təkbəşinə sınıq riski və ya BMD üzərində heç bir təsiri yoxdur və bu nəticələri ümumi əhəlinin aşağı kalsium qəbulu ilə əlaqələndirirlər. Bunun əksinə olaraq, Weaver et al. meta-analiz ilə öz sistemativ icmalında belə nəticəyə gəlirlər ki, bəzi vitamin D və kalsium əlavəsi osteoporozu olan və olmayan xəstələrdə sınıq riskini əhəmiyyətli dərəcədə azaldır [78].

Protein qəbulu sümük sağlamlığı üçün vacib qidalanma faktorudur, çünki o, sümük matriksinin qurulması üçün lazım olan amin turşularını təmin edir və IGF-I-dən sümük əmələ gəlməsini stimullaşdırır. Cadogan və başqaları südüün yüksək daxilə qəbulunun (zülalla zəngin qida) sümüyün mineral sıxlığını (bone mineral density BMD) və ümumi sümük minerallarının alınmasını yaxşılaşdırdığını göstərən bir tədqiqat aparıblar. Bununla belə, zülal qəbulunun sümük sağlamlığına təsirinin sübutu hələ də zəifdir [79-81], buna görə də əlavə tədqiqatlara ehtiyac var.

Soya izoflavonları, əsasən Fabaceae ailəsinin paxlalı bitkilərində olan ən estrogenik birləşmələr hesab olunur. Bu bioaktiv birləşmələr son illərdə dərinədən öyrənilmişdir; onların qanda şəkər səviyyəsinə, döş xərçəngi riskinə, osteoporozla və digər amillərə

müsbət təsir göstərdiyi aşkar edilmişdir. Osteoporozun profilaktik təsirlərinə gəldikdə, bunlar hormonal dəyişikliklər səbəbindən patologiyaya inkişaf etdirən postmenopauzal qadınlarda daha yaxşıdır, çünki onlar kollagen C-telopeptid kimi osteoklastik amilləri azaldır və sümük qələvi fosfatları kimi osteoblastik amilləri artırır. Parathormonların osteoblastlarına katabolik təsiri seçici şəkildə antaqonizasiya edir [82].

Nəzəri olaraq, fol turşusu və vitamin B-12 homosistein metabolizmasına təsir göstərdiyinə görə sınıq riskinə mühüm təsir göstərə bilər. Fol turşusu və vitamin B-12 istehlakının qanda homosisteinin miqdarını dördə bir və ya üçdə bir azaltması gözlənilir ki, bu da onun hüceyrədənkənar matriksdə deqradativ təsirinə ləngidər və BMD-ni azaldar. Bununla belə, nəticələr fol turşusu və B-12-nin xroniki qəbulunun sınıq riskinə heç bir təsir göstərmədiyini göstərdi [83].

Nəhayət, kalori qəbulu da nəzərə alınmalı bir cəhətdir. Osteoporozlu insanlarda məhdudlaşdırıcı pəhrizlər tamamilə əks göstərişdir, çünki bu patoloji üçün risk faktorlarından biri ariqlıqdır (<21 kq/m² və ya <127 funt). Digər əlaqəli aspekt, Bazal Metabolik Sürət (BMS) kimi müəyyən edilmiş neytral temperaturda istirahətdə xərclənən kalorilərin sayıdır [84]. Sümükdə mineral sıxlığı (BMR), edilən ürək-damar məşqlərinin miqdarı ilə artır və yaşla azalır. Hsu və başqaları, öz araşdırmalarında, 1182.7 Kcal-dan yuxarı bir BMR-nin postmenopozal qadınlarda daha yaxşı BMD ilə əlaqəli olduğunu və bu da osteoporoz riskinin daha aşağı olduğunu təsbit etdi [85].

Fiziki məşqlər.

Aydın ki, fiziki hərəkətsizlik sümükdə mineral sıxlığın (BMD) azalmasına gətirib çıxarır, fiziki məşqlər isə onu artırır. BMD sümük formalaşması və rezorbsiya arasında dinamik tarazlıqdan asılıdır, mexaniki yüklər osteoblastik differensiasiya və mineralaşma üçün əsas stimuldur, adekvat sümük kütləsi və sıxlığını təşviq edir. Bundan əlavə, fiziki məşqlər sümük metabolizmində iştirak edən estrogen, PTH və qlükokortikoid səviyyələrini tənzimləyərək mühüm hormonal təsir göstərir. Daimi fiziki məşq təcrübəsi sümük qoruyucuları olan estrogenlərin yayılmasına kömək edir, çünki onlar osteoklastik sitokinlərin istehsalını ləngidir, osteoblastların yayılmasına kömək edir və osteosit apoptozunu azaldır [86].

Osteoporozla əlaqəli fiziki fəaliyyətin başqa bir təsiri BMR ilə bağlıdır; ürək-damar və müqavimət məşqlərinin BMS səviyyələrini artırdığı göstərilmişdir. Bir neçə müəllif antropometrik ölçülər kimi müxtəlif üsullarla BMD-ni qiymətləndirməyə çalışmışdır. Bununla belə, bel omba indeksi kimi ölçülər

BMD-nin etibarlı qiymətləndirilməsinə nail olmaq üçün kifayət deyil, BMR isə osteoporozun mühüm proqnozlaşdırıcısı kimi yerləşdirilə bilər, çünki onun BMD ilə birbaşa əlaqəsi var – BMS nə qədər yüksək olsa, sümük sağlamlığı bir o qədər yaxşı olar [85].

Adi fiziki məşqlər bədən quruluşunun ən vacib komponenti olan BMD ilə sıx əlaqəli olan bədən çəkisinə və bütün bədəndə BMD-yə təsirinə görə yağsız kütləyə əhəmiyyətli təsir göstərir, yağ kütləsi isə yalnız bud sümüyü boynun BMD təsir edir [87].

Amerika İdman Tibb Kolleci osteoporozun qarşısının alınması və ya müalicəsi üçün tövsiyə edir ki, ÜST tərəfindən müəyyən edilmiş minimum fiziki fəaliyyət əlavə olaraq, sümük itkisi yüngül olduqda və ya qarşısı alınmalı olduqda ağırlıq daşıyan məşq edilməlidir; lakin, BMD pozulduqda, sümüklərə əlavə stress sınıq riskinin artmasına səbəb ola bilər. Bu patoloji üçün ideal məşq resepti ilə bağlı hələ də aydın konsensus yoxdur; lakin Howe et al., sistemik bir nəzərdən keçirərək, 43 RCT-ni təhlil etdi və tapdı ki, bud sümüyü boynunda BMD-ni yaxşılaşdırmaq üçün ən yaxşı məşqlər ağırlıq daşımayan yüksək güclü məşqlərdir, onurğa üçün isə məşqlərin birləşmələri daha yaxşıdır. Digər tərəfdən, Kemmler et al., bir meta-analiz ilə sistemik bir araşdırma nəticəsində, qocalıqda sınıq riskinə məşqin müsbət təsirləri aşkar edilsə də, onların zəif olduğu qənaətinə gəldi. Bu, əsasən müxtəlif effektlər yarada bilən məşqlərin geniş çeşidi ilə bağlıdır [88,89].

Osteoporozlu xəstələrdə ən çox istifadə edilən təlim üsullarından bəziləri müqavimət məşqləri, su idmanı və propriozeptiv məşqdır. Bir tərəfdən, müqavimət məşqi, əzələ yığılması nəticəsində yaranan tendon gərginliyinin artması sümükün osteogen reaksiyasını stimullaşdıraraq, BMD artırdığı miotendinoz qovşaqlardan sümüyə təsir göstərir. Digər tərəfdən, su məşqləri, sümüklərə aşağı və ya hətta sıfır təsir göstərdiyinə görə BMD-ni artırmaq üçün ən yaxşı seçim olmasa da, əzələ gərginliyinin yaranmasına imkan verir, eyni zamanda yaşlı böyüklər üçün hər hansı bir düşmə riskini minimuma endirir. Əvvəllər su məşqlərinin BMD-ni azaltdığına inanılırdı; lakin Su, Chen və Xie kimi tədqiqatlar bunun əksini göstərir. Bu cür məşqlər BMD artırmaq üçün ən yaxşısı olmasa da, buna müsbət təsir göstərir. Nəhayət, propriozeptiv məşqlər də osteoporozu olan əhaliyə müraciət etmək üçün əsas strategiyalardan biridir. Məşqdən öz bədənlərinin boşluqda yerləşməsinin qavranılmasının yaxşılaşdırılması, funksional imkanları və dinamik tarazlığı yaxşılaşdırmaqla yanaşı, yıxılma riskini azaldır və hərəkətliliyi artırır ki, bu da

xəstələrin həyat keyfiyyətinin yaxşılaşması ilə nəticələnir [90,91].

Alkoqol qəbulu və siqaret.

Alkoqol istifadəsi dozadan asılı olaraq heterojen təsir göstərir. Alkoqol yüngül və ya orta dozada qəbul edildikdə, BMD üçün qoruyucu amil kimi fəaliyyət göstərir, lakin yüksək olduqda isə sınıq üçün risk faktoru kimi qiymətləndirilir [92]. Müxtəlif tədqiqatlar az miqdarda spirt istehlakının müsbət təsirini göstərmişdir. Berg və başqaları müəyyən etdi ki, bir şəxs gündə 0,5 ilə 1,0 porsiya arasında içki qəbul etdikdə, omba sınığı riski daha az olur [93]. Digər tərəfdən, həyat tərzində dəyişmələri menopauzaya yaxın qadınlarda orta dərəcədə spirt istehlakının qoruyucu təsiri ilə əlaqəli görünür. Alkoqolun sümük sağlamlığına qoruyucu təsiri onun PTH və ya kalsitoninin iştirakı olmadan sümük rezorbsiyasına kəskin supressiv təsiri ilə izah edilə bilər, etanol qəbulu ilə əlaqəli CTX-nin aşağı səviyyədə olması, eyni zamanda yüksək spirt istehlakı bağırısaqda onun sorulmasını azaltmaqla, D vitamini istehsalını azaldaraq və düşmə riskini artıraraq kalsium balansına müdaxilə edir [94].

Digər tərəfdən, 1980-ci illərdə siqaret çəkmə osteoporoz üçün risk faktoru kimi müəyyən edilmişdir, bu günə qədər, əsasən bu vərdişin asılılıq xüsusiyyəti səbəbiylə geniş yayılmış və artan olaraq qalır. Müxtəlif müəlliflər siqaret çəkmə və sümük sağlamlığı arasında mənfi və müstəqil əlaqə olduğunu sübut etdilər. Yetkinlərdə siqaretin sümük kütləsinin itirilməsi və sınıq riskinin artmasına səbəb olduğu göstərilmişdir ki, bu da siqaretdə təxminən 150 toksinin istehlakı nəticəsində yaranan sərbəst radikallarla izah edilə bilər ki, bu da toksikozun artmasına səbəb olur. Əvvəl qeyd edildiyi kimi, sümüklərin yenidən qurulması prosesi üçün böyük əhəmiyyət kəsb edən hormonlar olan estrogenləri məhv edən fermentlərin artması. Bu, həmçinin qadın siqaret çəkənlərdə menopauzanın erkən başlamasını və nəticədə bu vəziyyətin sümük sağlamlığına təsirini izah edir. Bununla belə, siqaretdə olan toksinlərdən hansının sümük sağlamlığının dəyişməsi ilə əlaqəli olduğu aydın deyil [95-98].

Xroniki siqaret çəkmə osteoklastogenezin inhibitoru kimi işləyən OPG-nin istehsalını maneə törədir, bu da osteoklastların sayının artmasına səbəb olur və beləliklə, sümük rezorbsiya proseslərinə üstünlük verir. Tang və Lappin öz məqalələrində bu fenomeni tədqiq edərək, siqaret çəkən pasientlərin daha aşağı səviyyədə OPG olduğunu, osteoklastik olgunlaşma və aktivliyin stimulyatoru kimi işləyən RANKL (nüvə faktoru $\kappa\beta$ liqandının reseptor aktivatoru)

olduğunu aşkar etdilər. Və siqaret çəkməyənlərlə müqaisədə daha yüksəkdir. Siqaret həmçinin iltihabi prosesləri induksiya edir və oksidləşdirici stressi artırır, sümük metabolizmasında mühüm biokimyəvi marker rolunu oynayan kollagen metabolizminə zərər verir, həmçinin sümük angiogenezi bloklayan kalsitoninə qarşı müqaviməti artıraraq sümük hüceyrələrində toksiklik yaradır, sümüyə oksigen və qida axınına dəyişdirəcək yeni qan damarlarının yaranmasının qarşısını alır. Sübutlarda təsvir edilən siqaret və bədən çəkisi arasındakı tərs əlaqəyə əlavə olaraq, siqaret istehlakının nikotinin iştaha inhibitor təsiri səbəbindən aşağı çəki ilə əlaqəli olduğu göstərilmişdir [98,99].

Bundan əlavə, siqaret çəkmə ilə yıxılma riskinin birbaşa artdığı müşahidə edilmişdir. Ampelas öz sistemik araşdırmasında belə nəticəyə gəlir ki, siqaret çəkən şəxsin cinsindən asılı olmayaraq BMD-yə mənfi təsir göstərdiyinə görə, osteoporoz və omba sınığı riski artır. Nəhayət, göstərilmişdir ki, siqareti tərgitmək BMD-də artım yaradır ki, bu da sınıq riskini azaldır; lakin bu təsirlər yalnız 10 illik istifadədən sonra nəzərə çarpır [100].

Beləliklə, osteoporozun müalicəsi üçün katepsin K inhibitorları və ya anti-sklerostin terapiyaları kimi yeni hədəflər öyrənilir; lakin, hələ də uzunmüddətli istifadəni məhdudlaşdıran əhəmiyyətli mənfi təsirlər təqdim etdikləri üçün ideal osteoporoz müalicəsi hələ hazırlanmamışdır. Bu problemlərin öhdəsindən gəlmək üçün regenerativ tibb indi intensiv kəşfiyyat

sahəsidir. Yeni terapevtik strategiyalar arasında MSC-lərin immun imtiyazlı potensialına və sümük bərpasında roluna görə perspektivli bir vasitə olacağı gözlənilir. Transplantasiyadan sonra, MSC-lər iki mümkün təsir mexanizmi vasitəsilə sümük əmələ gəlməsinə kömək edə bilər: toxumalara paylamaq və osteogen hüceyrələrə diferensasiya etmək qabiliyyəti ilə və ya sümüklərin yenidən qurulması proseslərini təşviq edən və itkisinin qarşısını alan xarakterik böyümə faktorlarını ifraz etməklə. Üstəlik, əsas müalicə kimi MSC istifadə edən klinik sınaqlar davam edir. Bu tədqiqatların gələcək qiymətləndirilməsi bizə köçürülmüş hüceyrələrin təhlükəsizliyi, dozumluluğu və effektivliyi haqqında məlumat verəcək və onların osteoporozda terapevtik mexanizmini qurmaq üçün qapı açacaqdır. Eyni zamanda, gələcək klinik praktikada yeni terapevtik yanaşmaları təmsil edə biləcək kök hüceyrələrin fəaliyyətini yaxşılaşdırmaq üçün gen modifikasiyası, EV-lərin istifadəsi və hüceyrələrin və hidrogellərin birləşməsi kimi digər üsullar öyrənilir. Bundan əlavə, osteoporozun sonrakı sınıqlarının qarşısının alınması və həyat tərz faktorları ilə əlaqəli osteoporozun tənzimlənməsi üçün qeyri-farmakoloji üsullar mövcuddur. Kritik həyat tərz faktorlarına adekvat kalsium və D vitamini qəbulunu saxlamaq, müntəzəm olaraq ağırlıq gətirən fiziki fəaliyyətlə məşğul olmaq və həddindən artıq spirt qəbulundan və siqaretdən çəkinmək kimi qidalanma vərdişləri daxildir.

SUMMARY

New approaches in the treatment and prophylaxis of osteoporosis

A.F. Amirova¹, K.M. Rustamova¹,
A.I. Mammadrakhimova²

¹Scientific-Research Institute of
Obstetrics and Gynecology

²Republican Perinatal Center, Baku, Azerbaijan

Key words: osteoporosis, treatment, regenerative medicine, cell therapies, prophylaxis, lifestyle habits

Osteoporosis has been defined as the silent disease of the 21st century, becoming a public health risk due to its severity, chronicity and progression

РЕЗЮМЕ

Новые подходы в лечении и профилактике остеопороза

А.Ф. Амирова¹, К.М. Рустамова¹,
А.И. Маммадрахимова²

¹Научно-исследовательский Институт
Акушерства и Гинекологии

²Республиканский Перинатальный Центр
Баку, Азербайджан

Ключевые слова: остеопороз, лечение, регенеративная медицина, клеточная терапия, профилактика, образ жизни

Остеопороз был определен как тихое заболевание 21-го века, которое становится риском для общественного здравоохранения из-за его тяжести,

and affecting mainly postmenopausal women and older adults. Osteoporosis is characterized by an imbalance between bone resorption and bone production. It is diagnosed through different methods such as bone densitometry and dual X-rays. The treatment of this pathology focuses on different aspects. On the one hand, pharmacological treatments are characterized by the use of anti-resorptive drugs, as well as emerging regenerative medicine treatments such as cell therapies and the use of bioactive hydrogels. On the other hand, non-pharmacological treatments are associated with lifestyle habits that should be incorporated, such as physical activity, diet and the cessation of harmful habits such as a high consumption of alcohol or smoking. This review seeks to provide an overview of the theoretical basis in relation to bone biology, the existing methods for diagnosis and the treatments of osteoporosis, including the development of new strategies.

хронического характера и прогрессирования и поражает в основном женщин в постменопаузе и пожилых людей. Остеопороз характеризуется дисбалансом между резорбцией костной ткани и ее производством. Его диагностируют с помощью различных методов, таких как костная денситометрия и двойная рентгенография. Лечение данной патологии фокусируется на разных аспектах. С одной стороны, фармакологические методы лечения характеризуются использованием антирезорбтивных препаратов, а также новыми методами регенеративной медицины, такими как клеточная терапия и использование биоактивных гидрогелей. С другой стороны, нефармакологические методы лечения связаны с привычками образа жизни, которые следует учитывать, такими как физическая активность, диета и отказ от вредных привычек, таких как чрезмерное употребление алкоголя или курение. Целью этого обзора является предоставление обзора существующих методов лечения и профилактики остеопороза, включая разработку новых стратегий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agustín Aibar-Almazán, Ana Voltres-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]
3. Letarouilly J.G., Broux O., Clabaut A. New insights into the epigenetics of osteoporosis. *Genomics.* 2019;111:793–798.
4. 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]
5. 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.
6. 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.
7. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S., Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2014;25:2359–2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.
8. Weaver C.M., Alexander D.D., Boushey C.J., Dawson-Hughes B., Lappe J.M., LeBoff M.S., Liu S., Looker A.C., Wallace T.C., Wang D.D. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: An updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos. Int.* 2016;27:367–376. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5.
9. Bauer D.C. Calcium supplements and fracture prevention. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:387–388. doi: 10.1056/NEJMc1210380.

10. Reginster J.Y., Neuprez A., Dardenne N., Beaudart C., Emonts P., Bruyere O. Efficacy and safety of currently marketed anti-osteoporosis medications. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;28:809–834. doi: 10.1016/j.beem.2014.09.003.
11. Tu K.N., Lie J.D., Wan C.K.V., Cameron M., Austel A.G., Nguyen J.K., Van K., Hyun D. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P T Peer-Rev. J. Formul. Manag.* 2018;43:92–104.
12. Ashrafi M., Ghalichi F., Mirzakouchaki B., Doblare M. On the effect of antiresorptive drugs on the bone remodeling of the mandible after dental implantation: A mathematical model. *Sci. Rep.* 2021;11:2792. doi: 10.1038/s41598-021-82502-y.
13. Yavropoulou M.P., Makras P., Anastasilakis A.D. Bazedoxifene for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019;20:1201–1210. doi: 10.1080/14656566.2019.1615882.
14. Xie J., Guo J., Kanwal Z., Wu M., Lv X., Ibrahim N.A., Li P., Buabeid M.A., Arafa E.-S.A., Sun Q. Calcitonin and Bone Physiology: In Vitro, In Vivo, and Clinical Investigations. *Int. J. Endocrinol.* 2020;2020:3236828. doi: 10.1155/2020/3236828.
15. Dhillon S. Zoledronic Acid (Reclast®, Aclasta®): A Review in Osteoporosis. *Drugs.* 2016;76:1683–1697. doi: 10.1007/s40265-016-0662-4.
16. Deeks E.D. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs Aging.* 2018;35:163–173. doi: 10.1007/s40266-018-0525-7.
17. Stroup J., Kane M.P., Abu-Baker A.M. Teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2008;65:532–539. doi: 10.2146/ajhp070171.
18. Leder B.Z., Mitlak B., Hu M.-y., Hattersley G., Bockman R.S. Effect of Abaloparatide vs Alendronate on Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;105:938–943. doi: 10.1210/clinem/dgz162.
19. Rachner T.D., Hofbauer L.C., Göbel A., Tsourdi E. Novel therapies in osteoporosis: PTH-related peptide analogs and inhibitors of sclerostin. *J. Mol. Endocrinol.* 2019;62:R145–R154. doi: 10.1530/JME-18-0173.
20. Makras P., Delaroudis S., Anastasilakis A.D. Novel therapies for osteoporosis. *Metabolism.* 2015;64:1199–1214. doi: 10.1016/j.metabol.2015.07.011.
21. Singh S., Dutta S., Khasbage S., Kumar T., Sachin J., Sharma J., Varthya S.B. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2022;33:1–12. doi: 10.1007/s00198-021-06095-y.
22. Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis treatment: Recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:898–907. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30188-2.
23. Tarantino U., Cariati I., Greggi C., Iundusi R., Gasbarra E., Iolascon G., Kurth A., Akesson K.E., Bouxsein M., Tranquilli Leali P., et al. Gaps and alternative surgical and non-surgical approaches in the bone fragility management: An updated review. *Osteoporos. Int.* 2022 doi: 10.1007/s00198-022-06482-z.
24. Ayub N., Faraj M., Ghatan S., Reijers J.A.A., Napoli N., Oei L. The Treatment Gap in Osteoporosis. *J. Clin. Med.* 2021;10:3002. doi: 10.3390/jcm10133002.
25. Crandall C.J., Larson J., LaCroix A., Cauley J.A., LeBoff M.S., Li W., LeBlanc E.S., Edwards B.J., Manson J.E., Ensrud K. Predicting Fracture Risk in Younger Postmenopausal Women: Comparison of the Garvan and FRAX Risk Calculators in the Women’s Health Initiative Study. *J. Gen. Intern. Med.* 2019;34:235–242. doi: 10.1007/s11606-018-4696-z.
26. Díez-Pérez A., Hooven F.H., Adachi J.D., Adami S., Anderson F.A., Boonen S., Chapurlat R., Compston J.E., Cooper C., Delmas P., et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) *Bone.* 2011;49:493–498. doi: 10.1016/j.bone.2011.05.007.
27. Rodrigues A.M., Eusébio M., Santos M.J., Gouveia N., Tavares V., Coelho P.S., Mendes J.M., Branco J.C., Canhão H. The burden and undertreatment of fragility fractures among senior women. *Arch. Osteoporos.* 2018;13:22. doi: 10.1007/s11657-018-0430-z.
28. Curtis E.M., Dennison E.M., Cooper C., Harvey N.C. Osteoporosis in 2022: Care gaps to screening and personalised medicine. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2022;34:695–714. doi: 10.1016/j.berh.2022.101754.

29. Borgström F., Karlsson L., Ortsäter G., Norton N., Halbout P., Cooper C., Lorentzon M., McCloskey E.V., Harvey N.C., Javaid M.K., et al. Fragility fractures in Europe: Burden, management and opportunities. *Arch. Osteoporos.* 2020;15:59. doi: 10.1007/s11657-020-0706-y.
30. Kim S.C., Kim M.S., Sanfélix-Gimeno G., Song H.J., Liu J., Hurtado I., Peiró S., Lee J., Choi N.K., Park B.J., et al. Use of osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture: A cross-national study. *Am. J. Med.* 2015;128:519–526.e511. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.014.
31. Gani L.U., Tan F., Thomas Fj K. Telecarers improve osteoporosis treatment and compliance rates in secondary osteoporosis prevention for elderly hip fracture patients. *Singap. Med. J.* 2022 doi: 10.11622/smedj.2022068.
32. Abrahamsen B. Adverse Effects of Bisphosphonates. *Calcif. Tissue Int.* 2010;86:421–435. doi: 10.1007/s00223-010-9364-1.
33. Lo J.C., O’Ryan F.S., Gordon N.P., Yang J., Hui R.L., Martin D., Hutchinson M., Lathon P.V., Sanchez G., Silver P., et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010;68:243–253. doi: 10.1016/j.joms.2009.03.050.
34. Everts-Graber J., Lehmann D., Burkard J.P., Schaller B., Gahl B., Häuselmann H., Studer U., Ziswiler H.R., Reichenbach S., Lehmann T. Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients with Osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2022;37:340–348. doi: 10.1002/jbmr.4472.
35. Bramati A., Girelli S., Farina G., Dazzani M.C., Torri V., Moretti A., Piva S., Dimaiuta M., La Verde N. Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases. *J. Bone Miner. Metab.* 2015;33:119–124. doi: 10.1007/s00774-014-0566-x.
36. Black D.M., Geiger E.J., Eastell R., Vittinghoff E., Li B.H., Ryan D.S., Dell R.M., Adams A.L. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:743–753. doi: 10.1056/NEJMoa1916525.
37. Asadiipooya K., Weinstock A. Cardiovascular Outcomes of Romosozumab and Protective Role of Alendronate. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019;39:1343-1350. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312371.
38. Wu C.-H., Tu S.-T., Chang Y.-F., Chan D.-C., Chien J.-T., Lin C.-H., Singh S., Dasari M., Chen J.-F., Tsai K.-S. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. *Bone.* 2018;111:92–100. doi: 10.1016/j.bone.2018.03.018.
39. Majumdar S.R., Lier D.A., McAlister F.A., Johnson J.A., Rowe B.H., Beaupre L.A. Cost-Effectiveness of Osteoporosis Interventions to Improve Quality of Care After Upper Extremity Fracture: Results From a Randomized Trial (C-STOP Trial) *J. Bone Miner. Res.* 2019;34:1220–1228. doi: 10.1002/jbmr.3699.
40. Jiang Y., Zhang P., Zhang X., Lv L., Zhou Y. Advances in mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of osteoporosis. *Cell Prolif.* 2021;54:e12956. doi: 10.1111/cpr.12956.
41. Zhou S., Greenberger J.S., Epperly M.W., Goff J.P., Adler C., Leboff M.S., Glowacki J. Age-related intrinsic changes in human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells and their differentiation to osteoblasts. *Aging Cell.* 2008;7:335–343. doi: 10.1111/j.1474-9726.2008.00377.x.
42. Macías I., Alcorta-Sevillano N., Rodríguez C.I., Infante A. Osteoporosis and the Potential of Cell-Based Therapeutic Strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1653. doi: 10.3390/ijms21051653
43. Aghebati-Maleki L., Dolati S., Zandi R., Fotouhi A., Ahmadi M., Aghebati A., Nouri M., Kazem Shakouri S., Yousefi M. Prospect of mesenchymal stem cells in therapy of osteoporosis: A review. *J. Cell. Physiol.* 2019;234:8570–8578. doi: 10.1002/jcp.27833.
44. Arjmand B., Sarvari M., Alavi-Moghadam S., Payab M., Goodarzi P., Gilany K., Mehrdad N., Larijani B. Prospect of Stem Cell Therapy and Regenerative Medicine in Osteoporosis. *Front. Endocrinol.* 2020;11:430. doi: 10.3389/fendo.2020.00430.
45. Su P., Tian Y., Yang C., Ma X., Wang X., Pei J., Qian A. Mesenchymal Stem Cell Migration during Bone Formation and Bone Diseases Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:2343. doi: 10.3390/ijms19082343.

46. Lu C.H., Chen Y.A., Ke C.C., Liu R.S. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicle: A Promising Alternative Therapy for Osteoporosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:12750. doi: 10.3390/ijms222312750.
47. Hu L., Yin C., Zhao F., Ali A., Ma J., Qian A. Mesenchymal Stem Cells: Cell Fate Decision to Osteoblast or Adipocyte and Application in Osteoporosis Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:360. doi: 10.3390/ijms19020360.
48. Wu Y., Zhang X., Zhao Q., Tan B., Chen X., Liao J. Role of Hydrogels in Bone Tissue Engineering: How Properties Shape Regeneration. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2020;16:1667–1686. doi: 10.1166/jbn.2020.2997.
49. Vashist A., Ahmad S. Hydrogels in tissue engineering: Scope and applications. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2015;16:606–620. doi: 10.2174/138920101607150427111651.
50. Mandal A., Clegg J.R., Anselmo A.C., Mitragotri S. Hydrogels in the clinic. *Bioeng. Transl. Med.* 2020;5:e10158. doi: 10.1002/btm2.10158.
51. Zheng Z., Yu C., Wei H. Injectable Hydrogels as Three-Dimensional Network Reservoirs for Osteoporosis Treatment. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2021;27:430–454. doi: 10.1089/ten.teb.2020.0168.
52. James A.W., LaChaud G., Shen J., Asatrian G., Nguyen V., Zhang X., Ting K., Soo C. A Review of the Clinical Side Effects of Bone Morphogenetic Protein-2. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2016;22:284–297. doi: 10.1089/ten.teb.2015.0357.
53. Echave M.C., Erezuma I., Golafshan N., Castilho M., Kadumudi F.B., Pimenta-Lopes C., Ventura F., Pujol A., Jimenez J.J., Camara J.A., et al. Bioinspired gelatin/bioceramic composites loaded with bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) promote osteoporotic bone repair. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2021;134:112539. doi: 10.1016/j.msec.2021.112539.
54. García-García P., Reyes R., Pérez-Herrero E., Arnau M.R., Évora C., Delgado A. Alginate-hydrogel versus alginate-solid system. Efficacy in bone regeneration in osteoporosis. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2020;115:111009. doi: 10.1016/j.msec.2020.111009.
55. Segredo-Morales E., García-García P., Reyes R., Pérez-Herrero E., Delgado A., Évora C. Bone regeneration in osteoporosis by delivery BMP-2 and PRGF from tetronic-alginate composite thermogel. *Int. J. Pharm.* 2018;543:160–168. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.03.034.
56. Yu P., Liu Y., Xie J., Li J. Spatiotemporally controlled calcitonin delivery: Long-term and targeted therapy of skeletal diseases. *J. Control. Release.* 2021;338:486–504. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.08.056.
57. Li D., Zhou J., Zhang M., Ma Y., Yang Y., Han X., Wang X. Long-term delivery of alendronate through an injectable tetra-PEG hydrogel to promote osteoporosis therapy. *Biomater. Sci.* 2020;8:3138–3146. doi: 10.1039/D0BM00376J.
58. Yu P., Liu Y., Jin R., Zhang P., Ding C., Jiang X., Xing J., Bi B., Xie J., Li J. Thermosensitive Polysaccharide Hydrogel as a Versatile Platform for Prolonged Salmon Calcitonin Release and Calcium Regulation. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2020;6:4077–4086. doi: 10.1021/acsbiomaterials.0c00591.
59. Domazetovic V., Marcucci G., Iantomasi T., Brandi M.L., Vincenzini M.T. Oxidative stress in bone remodeling: Role of antioxidants. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2017;14:209–216. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.209.
60. Liu J., Huang F., He H.W. Melatonin effects on hard tissues: Bone and tooth. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14:10063–10074. doi: 10.3390/ijms140510063.
61. Xiao L., Lin J., Chen R., Huang Y., Liu Y., Bai J., Ge G., Shi X., Chen Y., Shi J., et al. Sustained Release of Melatonin from GelMA Liposomes Reduced Osteoblast Apoptosis and Improved Implant Osseointegration in Osteoporosis. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2020;2020:6797154. doi: 10.1155/2020/6797154.
62. Kaur R., Ajitha M. Transdermal delivery of fluvastatin loaded nanoemulsion gel: Preparation, characterization and in vivo anti-osteoporosis activity. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2019;136:104956. doi: 10.1016/j.ejps.2019.104956.
63. Nafee N., Zewail M., Boraie N. Alendronate-loaded, biodegradable smart hydrogel: A promising injectable depot formulation for osteoporosis. *J. Drug Target.* 2018;26:563–575. doi: 10.1080/1061186X.2017.1390670.

64. Chen Q., Xia C., Shi B., Chen C., Yang C., Mao G., Shi F. Extracorporeal Shock Wave Combined with Teriparatide-Loaded Hydrogel Injection Promotes Segmental Bone Defects Healing in Osteoporosis. *Tissue Eng. Regen. Med.* 2021;18:1021–1033. doi: 10.1007/s13770-021-00381-w.
65. Tucker K.L. Osteoporosis prevention and nutrition. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2009;7:111. doi: 10.1007/s11914-009-0020-5.
66. Ortega R., Jiménez Ortega A.I., Martínez García R.M., Cuadrado Soto E., Aparicio A., López-Sobaler A.M. [Nutrition in the prevention and control of osteoporosis] *Nutr. Hosp.* 2021;37:63–66. doi: 10.20960/nh.03360.
67. Modi P.K., Prabhu A., Bhandary Y.P., Shenoy P.S., Hegde A., Es S.P., Johnson R.P., Das S.P., Vazirally S., Rekha P.D. Effect of calcium glucoheptonate on proliferation and osteogenesis of osteoblast-like cells in vitro. *PLoS ONE.* 2019;14:e0222240. doi: 10.1371/journal.pone.0222240.
68. Li K., Wang X.F., Li D.Y., Chen Y.C., Zhao L.J., Liu X.G., Guo Y.F., Shen J., Lin X., Deng J., et al. The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: A review of calcium intake on human health. *Clin. Interv. Aging.* 2018;13:2443–2452. doi: 10.2147/CIA.S157523.
69. Straub D.A. Calcium supplementation in clinical practice: A review of forms, doses, and indications. *Nutr. Clin. Pract.* 2007;22:286–296. doi: 10.1177/0115426507022003286.
70. Hill Gallant K.M., Weaver C.M., Towler D.A., Thuppal S.V., Bailey R.L. Nutrition in Cardioskeletal Health. *Adv. Nutr.* 2016;7:544–555. doi: 10.3945/an.115.011189.
71. Weaver C.M. Calcium supplementation: Is protecting against osteoporosis counter to protecting against cardiovascular disease? *Curr. Osteoporos. Rep.* 2014;12:211–218. doi: 10.1007/s11914-014-0208-1.
72. Bolland M.J., Avenell A., Baron J.A., Grey A., MacLennan G.S., Gamble G.D., Reid I.R. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: Meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3691. doi: 10.1136/bmj.c3691.
73. Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D., O'Connell D.L. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005;20:CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.
74. Abrahamsen B., Masud T., Avenell A., Anderson F., Meyer H.E., Cooper C., Smith H., LaCroix A.Z., Togerson D., Johansen A., et al. Patient level pooled analysis of 68,500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ.* 2010;340:b5463. doi: 10.1136/bmj.b5463. Correction in *BMJ* 2011, 343, d5245.
75. Reid I.R., Bolland M.J., Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014;383:146–155. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61647-5.
76. Tang B.M., Eslick G.D., Nowson C., Smith C., Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: A meta-analysis. *Lancet.* 2007;370:657–666. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61342-7.
77. Mitchell P.J., Cooper C., Dawson-Hughes B., Gordon C.M., Rizzoli R. Life-course approach to nutrition. *Osteoporos. Int.* 2015;26:2723–2742. doi: 10.1007/s00198-015-3288-6.
78. Fuglsang-Nielsen R., Rakvaag E., Vestergaard P., Hermansen K., Gregersen S., Starup-Linde J. The Effects of 12-Weeks Whey Protein Supplements on Markers of Bone Turnover in Adults With Abdominal Obesity—A Post Hoc Analysis. *Front. Endocrinol.* 2022;13:832897. doi: 10.3389/fendo.2022.832897.
79. Darling A.L., Millward D.J., Torgerson D.J., Hewitt C.E., Lanham-New S.A. Dietary protein and bone health: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;90:1674–1692. doi: 10.3945/ajcn.2009.27799.
80. Cui Z., Feng H., He B., He J., Tian Y. Relationship Between Serum Amino Acid Levels and Bone Mineral Density: A Mendelian Randomization Study. *Front. Endocrinol.* 2021;12:763538. doi: 10.3389/fendo.2021.763538.
81. Lu M.P., Wang R., Song X., Chibbar R., Wang X., Wu L., Meng Q.H. Dietary soy isoflavones increase insulin secretion and prevent the development of diabetic cataracts in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutr. Res.* 2008;28:464–471. doi: 10.1016/j.nutres.2008.03.009.
82. Wu A.H., Lee E., Vigen C. Soy Isoflavones and Breast Cancer. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2013;33:102–106. doi: 10.14694/EdBook_AM.2013.33.102.
83. Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules.* 2019;24:1076. doi: 10.3390/molecules24061076.

84. Onoe Y., Miyaura C., Ohta H., Nozawa S., Suda T. Expression of estrogen receptor beta in rat bone. *Endocrinology*. 1997;138:4509–4512. doi: 10.1210/endo.138.10.5575.
85. Collaboration H.L.T. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1998;316:894–898. doi: 10.1136/bmj.316.7135.894.
86. De Martinis M., Ginaldi L., Allegra A., Sirufo M.M., Pioggia G., Tonacci A., Gangemi S. The Osteoporosis/Microbiota Linkage: The Role of miRNA. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:8887. doi: 10.3390/ijms21238887.
87. Oliai Araghi S., Kiefte-de Jong J.C., van Dijk S.C., Swart K.M.A., Ploegmakers K.J., Zillikens M.C., van Schoor N.M., de Groot L.C.P.G.M., Lips P., Stricker B.H., et al. Long-term effects of folic acid and vitamin-B12 supplementation on fracture risk and cardiovascular disease: Extended follow-up of the B-PROOF trial. *Clin. Nutr.* 2021;40:1199–1206. doi: 10.1016/j.clnu.2020.07.033.
88. Hsu W.H., Hsu W.B., Fan C.H., Hsu R.W. Predicting osteoporosis with body compositions in postmenopausal women: A non-invasive method. *J. Orthop. Surg. Res.* 2021;16:215. doi: 10.1186/s13018-021-02351-3.
89. DeSimone G.T. SHAREABLE RESOURCE: Osteoporosis and Exercise. *ACSM's Health Fit. J.* 2019;23:4–5. doi: 10.1249/FIT.0000000000000524.
90. Howe T.E., Shea B., Dawson L.J., Downie F., Murray A., Ross C., Harbour R.T., Caldwell L.M., Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;6:CD000333. doi: 10.1002/14651858.CD000333.pub2.
91. Moreira L.D., Oliveira M.L., Lirani-Galvão A.P., Marin-Mio R.V., Santos R.N., Lazaretti-Castro M. Physical exercise and osteoporosis: Effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2014;58:514–522. doi: 10.1590/0004-2730000003374.
92. C.H., Robling A.G. Mechanisms by which exercise improves bone strength. *J. Bone Miner. Metab.* 2005;23:16–22. doi: 10.1007/BF03026318.
93. Bates A., Hanson N., Paulo M.N. *Exercícios Aquáticos Terapêuticos*. Manole; Sao Paulo, Brazil: 1998. Exercícios aquáticos terapêuticos.320p
94. Su Y., Chen Z., Xie W. Swimming as Treatment for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *BioMed Res. Int.* 2020;2020:6210201. doi: 10.1155/2020/6210201.
95. Berg K.M., Kunins H.V., Jackson J.L., Nahvi S., Chaudhry A., Harris K.A., Jr., Malik R., Arnsten J.H. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am. J. Med.* 2008;121:406–418. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.12.012.
96. Stanghelle B., Bentzen H., Giangregorio L., Pripp A.H., Skelton D.A., Bergland A. Effects of a resistance and balance exercise programme on physical fitness, health-related quality of life and fear of falling in older women with osteoporosis and vertebral fracture: A randomized controlled trial. *Osteoporos. Int.* 2020;31:1069–1078. doi: 10.1007/s00198-019-05256-4.
97. Weng W., Li H., Zhu S. An Overlooked Bone Metabolic Disorder: Cigarette Smoking-Induced Osteoporosis. *Genes*. 2022;13:806. doi: 10.3390/genes13050806.
98. Tansavatdi K., McClain B., Herrington D.M. The effects of smoking on estradiol metabolism. *Minerva Ginecol.* 2004;56:105–114.
99. Tarantino U., Cariati I., Greggi C., Gasbarra E., Belluati A., Ciolli L., Maccauro G., Momoli A., Ripanti S., Falez F., et al. Skeletal System Biology and Smoke Damage: From Basic Science to Medical Clinic. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:6629. doi: 10.3390/ijms22126629.
100. Behfarnia P., Saied-Moallemi Z., Javanmard S.H., Naseri R. Serum, saliva, and GCF concentration of RANKL and osteoprotegerin in smokers versus nonsmokers with chronic periodontitis. *Adv. Biomed. Res.* 2016;5:80. doi: 10.4103/2277-9175.180992.
101. Ampelas D.G. Current and former smokers and hip fractures. *J. Frailty Sarcopenia Falls.* 2018;3:148–154. doi: 10.22540/JFSF-03-148.