

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**

TEZĂ DE DOCTORAT

**PROFILAXIA INCAPACITĂȚII TEMPORARE DE
MUNCĂ ȘI A INVALIDITĂȚII PRECUM ȘI
RECUPERAREA CAPACITĂȚII DE ZBOR LA
PERSONALUL AERONAUTIC CU OSTEOPOROZĂ
- REZUMAT -**

Coordonator științific

Prof.dr. NICOLAE ȘIRJIȚĂ

Doctorand

Dr. MARIUS BOAR

BUCUREȘTI

2008

C U P R I N S

PARTEA GENERALĂ.....	3
Definiție, nosologie	3
Epidemiologie	3
Diagnostic clinic	3
Posibilități de investigație paraclinică.....	4
Tratamentul preventiv - profilactic	5
Tratamentul curativ - măsuri farmacologice	5
Recuperarea osteoporozei.....	5
<i>Metode fizicale</i>	5
<i>Obiectivele kinetoterapiei în osteoporoză</i>	5
PARTEA SPECIALĂ	7
Premisele lucrării	7
Ipoteza de lucru.....	7
Obiectivele cercetării.....	7
Material și metodă.....	7
Prezentarea loturilor de studiu	7
Metode de cercetare	8
<i>Elaborarea fișei de evidență și monitorizare</i>	8
Metode de investigare paraclinice și de laborator a celor 2 loturi	9
Metodologia de prelucrare și analiză statistică asistate de calculator	10
REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	10
Centralizarea, prelucrarea și interpretarea datelor privind influența factorilor de risc a celor 2 loturi	10
Centralizarea, prelucrarea și interpretarea datelor rezultate în urma analizelor specifice efectuate	15
Corelația dintre factorii de risc și rezultatele analizelor medicale	16
Concluzii.....	19
Bibliografie	26

PARTEA GENERALĂ

Definiție, nosologie

Sub numele de osteoporoză sunt reunite un ansamblu de afecțiuni care produc o reducere a masei osoase pe unitatea de volum [154]. Termenul este folosit pentru definirea oricărui grad de fragilitate scheletică ce ar putea crește riscul de fracturi. Diminuarea masei osoase este rezultatul unui dezechilibru între procesele care guvernează acumularea și conservarea masei scheletice și nu se însoțește de o scădere semnificativă a raportului dintre faza minerală și cea organică, nici de anomalii ale matricei osoase organice sau minerale. Pe plan histologic, osteoporoza se caracterizează prin diminuarea grosimii corticalei osoase și a numărului și mărimii trabeculelor osului spongios. Unele lamele trabeculare prezintă perforații anormale sau pot fi fracturate, iar conexiunile trabeculare sunt reduse. Totuși, bordurile osteoide par a avea grosime normală.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a recomandat, pentru a face definiția bolii mai utilă, ca osteoporoza să fie diagnosticată pe baza densității minerale osoase (DMO), exprimată în mod obișnuit ca scor T. Aceasta reprezintă densitatea osoasă a pacientului exprimată ca număr de deviații standard peste sau sub media valorii DMO pentru un adult tânăr normal. Astfel, osteoporoza este diagnosticată când densitatea minerală a osului este cu cel puțin 2,5 SD (deviație standard) sub media adultului tânăr.

Epidemiologie

Osteoporoza este o afecțiune a cărei frecvență și manifestare clinică prezintă o pantă ascendentă și devine zgomotoasă direct proporțional cu speranța de viață.

Istoria naturală a evoluției umane aduce în discuție factori favorabili instalării osteoporozei: factori esențiali și determinanți precum vârsta, rasa, minusul ponderal, momentul instalării menopauzei, istoria familială a bolii și factori adjuvanți ca deficitul alimentar de calciu și vitamina D, deficiența estrogenică indiferent de cauză, viața sedentară, fumatul, alcoolul, medicația osteodistructivă.

Semnificația clinică a osteoporozei constă în producerea fracturilor spontane sau după traumatisme minore. Datele epidemiologice reprezintă cel mai important punct de plecare în aprecierea impactului social și economic al osteoporozei:

- ✓ În 1990 s-au înregistrat 1.600.000 de fracturi de șold la persoane de peste 35 de ani, în întreaga lume;
- ✓ În Marea Britanie 40 de decese pe zi sunt consecința fracturilor de șold;
- ✓ Anual se înregistrează mai mult de 120.000 de fracturi de șold produse de osteoporoză în SUA, peste 40.000 în Marea Britanie și peste 30.000 în Franța;
- ✓ Se apreciază că o treime din femeile peste 65 de ani vor face fracturi vertebrale cu o incidență de 700.000 numai în SUA;
- ✓ Fracturile extremităților distale ale radiusului (fracturile Pouteau- Colles) sunt de asemenea frecvente la subiecții cu osteoporoză; anual se produc 250.000 de asemenea fracturi în SUA.

Diagnostic clinic

Osteoporoza se manifestă printr-o rarefiere a substanței osoase de care pacientul nu este inițial conștient. Această etapă fără expresie clinică constituie perioada asimptomatică a maladiei. Durata perioadei asimptomatice este variabilă în funcție de viteza catabolismului

osos, aceasta la rândul ei depinzând de mai mulți factori (forma de osteoporoză, gradul dezechilibrului metabolic generator, tip constituțional, dietă, activitate fizică etc.). Este demonstrat faptul că în cursul evoluției, osteoporoza prezintă etape cu turnover osos crescut care alternează cu etape cu turnover osos scăzut.

Nu se cunoaște precis modul în care se succed aceste perioade și ce determină alternarea lor. Un lucru cert este că populațiile celulare active (osteoblastele și osteoclastele) posedă un sistem informațional molecular prin secrețiile de factori activi (PGF₂, interleukina) ceea ce permite coordonarea „brațelor” balanței metabolice, astfel încât fenomenele se autolimitează când se ajunge la o nouă stare de echilibru metabolic. Aceasta explică de ce la unele persoane osteoporotice densitatea osoasă scăzută se menține constantă un timp iar la altele rata de scădere a densității variază în procente între 2-15% pe an.

După mai mulți ani de evoluție asimptomatică, pierderea de masă osoasă ajunge la o valoare suficient de scăzută pentru a crește riscul de fractură spontană după traumatisme minore.

Pacientul cu osteoporoză poate acuza dureri osoase în diferite segmente corporale și poate suferi fracturi cu mai multă ușurință și cu frecvență ridicată orice os în comparație cu indivizii fără pierdere de masă osoasă, cele mai frecvente tipuri de fracturi osteoporotice fiind cele ale radiusului distal, vertebrelor și colului femural.

Fractura radiusului distal apare după căderea sau sprijinirea pe mână întinsă. Deși produce o morbiditate mai mică decât fractura de col femural, consecințele fracturii Colles sunt adesea subestimate. Fractura este dureroasă, necesită una sau mai multe reduceri și 4-6 săptămâni de imobilizare. O mare parte dintre bolnavi nu-și recapătă funcționalitatea necesitând fizioterapie; reducerea mobilității și redoarea sunt frecvente și mulți pacienți rămân cu deformarea radiusului și cu o durere permanentă sau ritmată de starea vremii.

Fracturile vertebrale reprezintă o componentă majoră a sindromului osteoporotic, prezența lor fiind deseori inclusă în definiția osteoporozei. Multe studii terapeutice utilizează drept criterii de eficacitate rata fracturilor vertebrale.

Fracturile vertebrale pot fi clasificate în parțiale, centrale sau marginale („wedge”) și globale („crush”) care afectează în totalitate corpul vertebral. Fracturile marginale anterioare sunt mai frecvente decât cele posterioare. Fracturile vertebrale apar spontan sau ca rezultat al unor traumatisme minore, cum ar fi efortul de tuse sau ridicarea de greutate. La bărbați fracturile vertebrale presupun traumatisme mai importante decât la femei iar traumatismele minore au o importanță tot mai mare cu vârsta. Fracturile vertebrale au o predilecție pentru mijlocul coloanei dorsale (T7-T8) și regiunea lombară. Frecvența fracturilor multiple este de aproximativ jumătate din cea a fracturilor unice.

Fractura de col femural este cea mai severă fractură osteoporotică. În mod caracteristic ea este consecința căderii din poziția ortostatică dar poate apărea și spontan. Fractura de șold este invalidantă, dureroasă, necesită spitalizare îndelungată și are un indice de mortalitate ridicat. Mai mult de 30% dintre pacienți rămân cu impotență funcțională permanentă, 12-20% dintre pacienți mor în primul an iar 50% dintre supraviețuitori vor necesita îngrijire permanentă specializată sau din partea familiei.

Posibilități de investigație paraclinică

Explorarea homeostaziei osoase recunoaște următoarele nivele:

- remodelarea osoasă, prin analiză histomorfometrică;
- markeri biochimici ai remodelării osoase;

- determinarea masei și densității osoase.

Tratamentul preventiv - profilactic

Scopul final al tratamentului este acela de a crește calitatea osului pentru a reduce incidența fracturilor osteoporotice, asigurând astfel confortul vieții la climacterium, o îmbătrânire reușită.

Pentru o scădere a consecințelor clinice ale osteoporozei și pentru o eficientizare a terapiei trebuie insistat pe prevenția bolii. *Tratamentul preventiv* trebuie să cuprindă:

- derularea unui proces de sexualizare în parametrii normali;
- menținerea stabilității masei osoase pe parcursul ontogenezei;
- combaterea factorilor ce induc osteoporoza și consecințele sale – creșterea incidenței fracturilor;
- evitarea și combaterea situațiilor favorizante pentru accidente fizice de orice natură.

Tratamentul curativ - măsuri farmacologice

Medicația folosită atât pentru prevenția cât și pentru tratamentul curativ al osteoporozei se clasifică în:

- inhibitori ai resorbției osoase: estrogeni, bifosfonați, modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici, calcitonina, analogi ai hormonului D (alfa calcidol, calcitriol);
- stimulatori ai formării osoase: androgeni, florură de sodiu, parathormonul, hormonul de creștere și factorii de creștere, analogi ai hormonului D (alfa calcidol, calcitriol)

Scopurile tratamentului:

- creșterea sau cel puțin stabilizarea masei osoase;
- prevenirea fracturilor;
- terapia complicațiilor fracturilor (durere, deformare);
- menținerea unei stări fizice optime.

Necesită terapie:

- persoanele cu scor T sub -2,5 DS;
- pacienții cu osteopenie care asociază fracturi de fragilitate;
- pacienții cu osteopenie și cumul de factori de risc;
- pacienții cu osteopenie de cauză glucocorticoidă și scor T sub -1,5 DS.

Recuperarea osteoporozei

Metode fizicale

Pe lângă tratamentul medicamentos, un rol important îl are și **tratamentul fizical – kinetic**. Acesta are ca obiective tratamentul rahialgiei cronice și ameliorarea funcțională, respectiv creșterea forței musculare.

Obiectivele kinetoterapiei în osteoporoză

Programul de kinetoterapie în osteoporoza are, la rândul său, următoarele obiective:

- ✓ **Corectarea posturii și aliniamentului segmentelor corpului;**

- ✓ **Creșterea de forță și rezistența musculară;**
- ✓ **Reeducarea echilibrului și coordonării;**
- ✓ **Antrenamentul la efort;**
- ✓ **Reeducarea respiratorie.**

PARTEA SPECIALĂ

Premisele lucrării

În ceea ce privește personalul aeronavigant există foarte puține date privind modificările turnoverului osos și creșterea riscului de fractură deși scăderea densității minerale osoase este unul din efectele nocive secundare zborului. Cele mai multe studii fac referire la astronauti care expuși condițiilor micro și agravitaționale dezvoltă osteoporoza rapidă și profundă.

Ipoteza de lucru

Ipoteza de lucru constă în depistarea la timp a osteoporozei [modificări ale DMO] la personalul aeronautic. Scopul, aplicabilitatea practică a acestui studiu constă în dezvoltarea unui program de măsuri eficiente pentru împiedicarea și /sau reducerea evoluției osteoporozei la personalul aeronavigant. Consecințele adoptării acestui program ar fi îmbunătățirea stării de sănătate a personalului aeronautic și reducerea incapacității temporare de muncă (îndeplinirea sarcinilor de zbor) și nu în ultimul rând, creșterea securității zborului și a capacității de îndeplinire a misiunilor combatante.

Obiectivele cercetării

⇒ studiul frecvenței osteoporozei și a modificărilor turnoverului osos la personalul aeronavigant;

⇒ evidențierea factorilor de risc ai osteoporozei la personalul aeronavigant;

⇒ stabilirea unei baterii minimale de investigație și diagnostic pentru depistarea precoce a tulburărilor osoase la personalul aeronavigant;

⇒ realizarea unei strategii de combatere a factorilor de risc;

⇒ alcătuirea unui program complex de exerciții fizice care să prevină modificările osoase.

Material și metodă

Prezentarea loturilor de studiu

Pentru realizarea obiectivelor am realizat un studiu ce a cuprins 158 de subiecți ce s-au adresat Institutului Național de Medicină Aeronautică și Spațială pentru efectuarea vizitei medicale periodice în perioada 01 iulie – 01 octombrie 2006.

Subiecții au fost împărțiți în două loturi: un lot de *personal navigant* ce a cuprins toate categoriile (piloți supersonic, piloți subsonic, piloți elicopter) și un *lot martor* alcătuit din personal nenavigant, dar care lucrează în domeniul aviației militare sau civile.

Subiecții și-au dat consimțământul:

- ✓ de a fi examinați clinic și paraclinic;
- ✓ de a răspunde la întrebările cuprinse în fișa de evidență și monitorizare;
- ✓ pentru măsurarea densității minerale osoase prin osteodensitometrie cu ultrasunete.

Datele luate în studiu au fost înregistrate în fișe, care au fost validate prin completarea lor de către toți cei 158 de subiecți.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- ⇒ personal navigant și nenavigant dar care lucrează în aviație;
- ⇒ dorința de a participa la studiu;
- ⇒ consimțământul informat al subiecților.

Criteriile de excludere din studiu au fost :

- ⇒ prezența unor afecțiuni cutanate la nivelul calcaneului;
- ⇒ existența unor afecțiuni de natură inflamatorie ce interesează tendonul achilian [tendinite, entezite] sau afecțiuni degenerative [pintenii calcaneali];
- ⇒ istoric sau prezența unor boli metabolice osoase, altele decât osteoporoza, cum ar fi:
 - boala Paget
 - osteomalacia
 - osteodistrofia renală
- ⇒ prezența de neoplasme care pot determina metastaze osoase;
- ⇒ insuficiență renală cronică;
- ⇒ boli hematologice, reumatologice, gastrointestinale sau hepatobiliare care determină pierdere osoasă, cum ar fi:
 - poliartrita reumatoidă
 - spondilita ankilopoetică
 - mielomul multiplu
 - sindromul de malabsorbție.

Metode de cercetare

Elaborarea fișei de evidență și monitorizare

Toți subiecții au fost evaluați cu ajutorul unei fișe de evidență și monitorizare special concepută, în care au fost cuprinși potențialii factori de risc, QUS și analize de laborator de rutină și specifice (Calciu ionic, total fosfatază alcalină, NTX urinar, osteocalcina și PTH).

Factorii de risc evaluați sunt:

- ⇒ vârsta
- ⇒ sexul
- ⇒ înălțimea
- ⇒ greutatea
- ⇒ grupa sanguină
- ⇒ categoria de personal (navigant/nenavigant)
- ⇒ vechimea în activitatea de zbor
- ⇒ total ore de zbor/ore de zbor în ultimul an
- ⇒ fumatul
- ⇒ consumul de alcool

- ⇒ dieta bogată în calciu
- ⇒ activitatea fizică redusă
- ⇒ prezența unor boli endocrine în antecedente
- ⇒ istoric de fracturi
- ⇒ prezența de dureri lombare
- ⇒ modificări patologice de curburi [scolioze]
- ⇒ antecedente heredocolaterale de osteoporoză
- ⇒ consum de medicamente ce pot determina scăderea densității minerale osoase
- ⇒ tipul de dietă (hiperproteică, hiperglucidică)
- ⇒ vârsta instalării menopauzei

După ce au răspuns la întrebări, tuturor pacienților li s-a măsurat înălțimea și greutatea și s-a verificat dacă există la examenul obiectiv modificări patologice de curbură ale coloanei vertebrale (scolioză, afoză, hiperlordoză). Toate aceste date au fost de asemenea trecute în fișa de evidență și monitorizare.

Metode de investigare paraclinice și de laborator a celor 2 loturi

Ultrasonografia osoasă

Ultrasonografia cantitativă a fost folosită pentru măsurarea densității minerale osoase. Metoda folosește ultrasunetele măsurând viteze de transmitere, respectiv atenuarea semnalului ultrasonor în timpul trecerii lui prin os (SOS și BUA). SOS este proporțională cu rădăcina pătrată a produsului dintre elasticitatea osului și densitatea osoasă iar BUA oferă informații despre densitatea osoasă plus structura microarhitectonică a osului. Pe lângă BUA și SOS se pot determina și alți trei parametri: indicele de rigiditate (Stiffnes index) și scorul T și Z.

Măsurarea densității minerale osoase s-a făcut în cadrul INMAS prin ultrasonografie și s-a efectuat cu un aparat de tip LUNAR ACHILLES.

Osteocalcina, cea mai importantă proteină necolagenă a matricei osoase, sintetizată de osteoblastele mature, odontoblaste și condrocite, este un marker osos specific bun ce poate fi folosit pentru a aprecia turnoverul osos. Conține 49 de aminoacizi și are o greutate moleculară de 5800 de daltoni. Mai este denumită și GLA – proteina osoasă fiind caracterizată de prezența a 3 resturi de acid gamma-carboxi-glutamic (GLA).

Laboratorul INMAS a determinat osteocalcina prin metoda ELISA bazată pe o reacție imunoenzimatică. Valorile normale se situează între 5-25 ng/ml.

Ntx urinar

N-telopeptida tip I (NTX) este un marker al resorbției osoase. Molecula de NTX este generată de osteoclaste și subsecvențial excretată în urină. Niveluri crescute indică o resorbție osoasă crescută. Laboratorul INMAS realizează determinarea cantitativă a NTX prin metoda electrochemiluminiscenței amplificate și raportată la creatinina urinară cu ajutorul analizorului automat VITROS ECI immunodiagnostic System.

Electrochemiluminiscența amplificată are la bază măsurarea semnalului luminos produs în urma oxidării de către peroxidază a derivatului de luminol și amplificat de acetanilida substituită prezentă ca agent de electron de transfer. Cantitatea de conjugat-peroxidază este proporțională cu nivelul sau cu concentrația de analit prezent în probă. Rezultatul se dă în nmol BCE/mmol creatinină urinară (BCE = echivalența de collagen osos). Interval de referință:

- ↗ 28-52 ani: 21-83 nmol BCE/mmol creatinină urinară
- ↘ 25-49 ani: 17-94 nmol BCE/mmol creatinină urinară
- ↘ 49-85 ani: 26-124 nmol BCE/mmol creatinină urinară.

Parathormonul crește calcemia prin resorbție osoasă, conservă calciul urinar și activează vitamina D pentru a crește absorbția intestinală a calciului. În replică, calcemia scade secreția de PTH.

Măsurarea PTH este, pe de altă parte, cea mai specifică metodă de a diferenția hiperparatiroidismul primar de cel secundar (hipercalcemie prin tirotoxicoză, malignitate, sarcoidoză).

Laboratorul INMAS a determinat PTH-ul prin metoda ELISA bazată pe o reacție imunoenzimatică. Valorile normale: 8,3-68 pg/ml.

Metodologia de prelucrare și analiză statistică asistate de calculator

Informațiile cuprinse în chestionare au fost prelucrate electronic utilizând o bază de date ACCESS, structurată în două părți: una pentru personal navigant iar cealaltă pentru personalul nenavigant. Pentru fiecare din aceste categorii de personal s-au creat câte trei tabele care cuprind datele de identificare, factorii de risc și rezultatele analizelor.

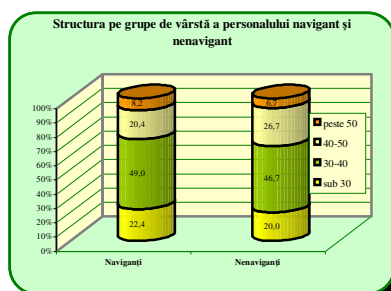
Prelucrarea selectivă a datelor s-a bazat pe metoda cercetării selective și metoda analizei seriilor de distribuție. În final s-au utilizat teste adecvate de verificare a semnificației rezultatelor.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Centralizarea, prelucrarea și interpretarea datelor privind influența factorilor de risc a celor 2 loturi

Analiza comparativă a factorului de risc „vârstă”

Utilizând gruparea personalului navigant și nenavigant în funcție de vârstă se obțin următoarele distribuții de frecvențe, pe baza cărora am calculat mărimile relative de structură.



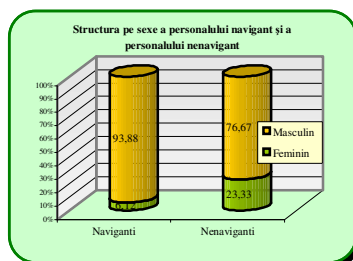
Pentru a compara distribuțiile obținute pentru cele două eșantioane în funcție de caracteristica vârstă, se aplică testul Kolmogorov – Smirnov.

Formularea ipotezei nule: Între cele două eșantioane nu există diferențe semnificative din punct de vedere al caracteristicii vârstă.

Analiza comparativă a factorului de risc „sex”

Următoarea variabilă după care am urmărit caracterizarea eşantioanelor este caracteristica alternativă „sex”.

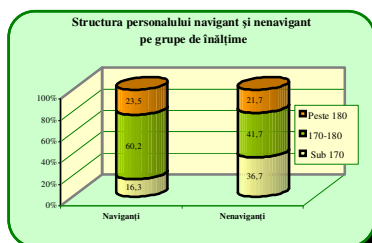
Prin compararea celor două structuri, se poate observa o diferență de aproximativ 17 puncte procentuale.



Cele două eşantioane diferă semnificativ din punct de vedere al caracteristicii sex.

Analiza comparativă a factorului de risc „înălțime”

Următorul factor de risc studiat și analizat este înălțimea personalului.

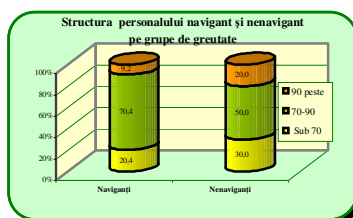


Pentru a stabili dacă distribuțiile corespunzătoare celor două eşantioane, după caracteristica înălțime sunt asemănătoare sau semnificativ diferite, se aplică testul Kolmogorov-Smirnov.

Formularea ipotezei nule: Între cele două eşantioane nu există diferențe semnificative din punct de vedere al caracteristicii înălțime.

Analiza comparativă a factorului de risc „greutate”

Următorul factor de risc analizat este greutatea personalului.

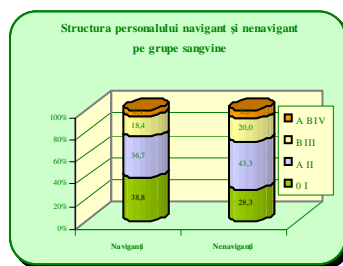


Pentru a compara distribuțiile corespunzătoare celor două eşantioane în funcție de caracteristica greutate, se aplică testul Kolmogorov –Smirnov.

Formularea ipotezei nule: Între cele două eşantioane nu există diferențe semnificative din punct de vedere al caracteristicii greutate.

Analiza comparativă a factorului de risc „grupă sanguină”

Prelucrarea datelor corespunzătoare celor două eşantioane în funcție de grupa sanguină

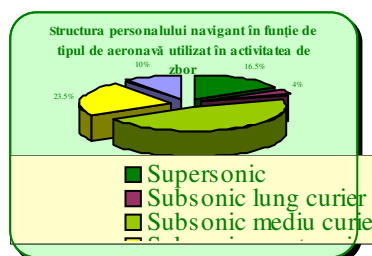


Pentru compararea distribuției celor două eșantioane, se aplică testul Kolmogorov – Smirnov.

Formularea ipotezei nule: Între cele două eșantioane nu există diferențe semnificative din punct de vedere al grupei sanguine.

Analiza factorului de risc „tip de aeronavă utilizat în activitatea de zbor”

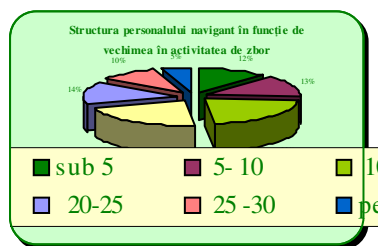
Următoarea întrebare din chestionar se referă la încadrarea în categoria de personal, navigant sau nenavigant. Această întrebare a fost gândită pentru ca, în strânsă legătură cu rezultatele bateriei de teste să-mi ofere posibilitatea demonstrării ipotezei că scăderea densității minerale osoase respectiv, modificarea turnover-ului osos, este mai accentuată la personalul navigant decât la personalul nenavigant. Personalul navigant a completat și date referitoare la tipul de aeronavă pe care își desfășoară activitatea, iar concepția referitoare la această ipoteză se va vedea după analiza datelor de investigație.



45,9% (aproximativ jumătate) din personalul navigant își desfășoară activitatea pe aparate subsonic mediu curier; 23,5% zboară cu aparate subsonic scurt curier, în timp ce doar 4.1% pilotează aparate subsonic lung curier. În total, pe cele trei tipuri de aparate subsonice execută activități de zbor 73,5% din personalul navigant. Pe aparate de tip supersonic își desfășoară activitatea 16,5% din personalul navigant, iar pe elicoptere 10,2% dintre aceștia.

Analiza factorului de risc „vechime în activitatea de zbor”

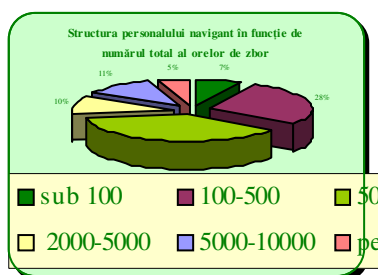
În continuare am prelucrat datele referitoare la vechimea în activitatea de zbor a personalului navigant.



Amplitudinea variației pentru caracteristica „vechime în activitatea de zbor” este de 32 ani (vechimea minimă fiind de 2 ani, iar cea maximă de 34 ani). Abaterea medie pătratică înregistrată pentru caracteristica studiată este $\pm 8,139$ ani, iar coeficientul de variație de 50,13% indică faptul că, din acest punct de vedere, seria de date nu este omogenă.

Analiza factorului de risc „număr total de ore de zbor”

Unul dintre principalii factori de risc stabiliți în ipoteza de lucru, pentru personalul navigant, este numărul total de ore zbor.

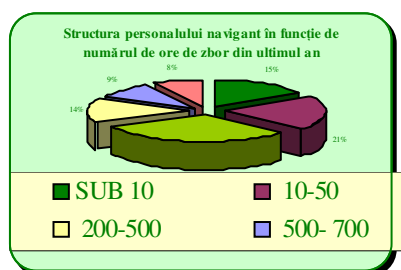


Având în vedere faptul că valorile înregistrate prezintă o amplitudine foarte mare a variației, se poate afirma că distribuția nu se caracterizează prin omogenitate.

Analiza factorului de risc „număr de ore de zbor în ultimul an”

Numărul de ore de zbor din ultimul an este un indicator în urma prelucrării căruia se va putea stabili nivelul mediu al orelor de zbor efectuate pe tipuri de aeronavă.

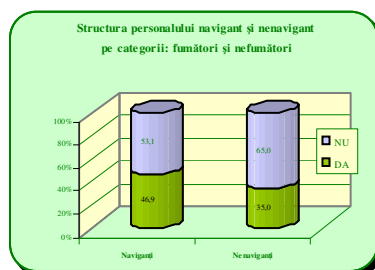
Repartițiile personalului navigant în funcție de numărul total de ore de zbor și numărul de ore de zbor din ultimul an, sunt asemănătoare, ceea ce se constată atât din analiza mărimilor relative de structură (tabelul 10.16. și tabelul 10.18.), cât și din analiza graficelor corespunzătoare, (figura 10.10 și figura 10.12). Principala concluzie ce derivă din această observație este că activitatea din ultimul an nu a înregistrat o intensitate deosebită, respectiv o suprasolicitare a personalului aeronavigant studiat, în măsură să influențeze rezultatele studiului.



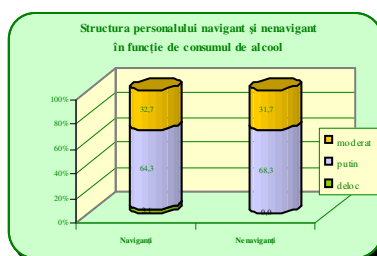
Analiza comparativă a factorului de risc „consum de tutun”

Din totalul personalului navigant 46,9% sunt fumători, în timp ce ponderea consumatorilor de tutun din rândul personalului nenavigant este doar 35%.

Formularea ipotezei nule: Între cele două eșantioane nu există diferențe semnificative din punct de vedere al proporției consumatorilor de tutun.



Analiza comparativă a factorului de risc „consum de alcool”

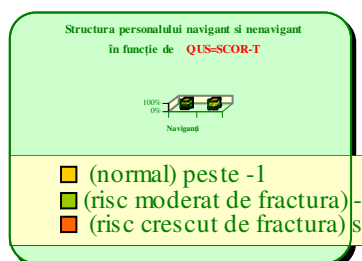


Pentru compararea celor două eșantioane din punct de vedere al consumului de alcool se aplică testul de comparare a două proporții. Între cele două eșantioane nu există diferențe semnificative din punct de vedere al consumului de alcool.

Centralizarea, prelucrarea și interpretarea datelor rezultate în urma analizelor specifice efectuate

Ultrasonografia osoasă

SCOR-ul T a fost determinat prin ultrasonografie cantitativă. În urma prelucrării datelor a rezultat următoarea distribuție și structura corespunzătoare.



Se observă că ponderea personalului navigant care prezintă un risc moderat de fractură este cu aproximativ opt puncte procentuale mai mare decât ponderea personalului nenavigant care prezintă acest risc. Niveluri normale ale SCOR-ului T caracterizează 59 de persoane (60,2%) din eșantionul de naviganți și 47 de persoane (78,3%) din eșantionul de nenaviganți. Se remarcă diferența de 18 puncte procentuale, în favoarea personalului nenavigant, în ceea ce privește ponderea persoanelor la care SCOR –ul T este normal.

Între cele două eșantioane există diferențe semnificative din punct de vedere al proporției persoanelor care prezintă risc crescut de fractură. Personalul navigant este expus într-o mai mare măsură riscului crescut de fractură decât personalul nenavigant.

Calciul ionic și calciul total

La ambele categorii de personal s-au înregistrat nivele normale, atât pentru calciul ionic, cât și pentru calciul total.

Fosfataza alcalină

Fosfataza alcalină se înscrie în limite normale pentru personalul navigant; doar două persoane din rândul personalului nenavigant au înregistrat la acest tip de analiză rezultate sub valorile normale.

NTX urinar

Pentru NTX urinar, s-au înregistrat două cazuri peste limita normală și cinci cazuri sub limita normală la personalul navigant. În cazul personalului nenavigant nu există nici un caz în care NTX urinar să se situeze peste limitele normale; sub limite normale s-au înregistrat doar trei cazuri. Nu sunt diferențe semnificative.

Osteocalcina

Osteocalcina înregistrează valori normale pentru 85,7% din personalul navigant și 86,7% din personalul nenavigant. Șase persoane (6,1%) din rândul personalului navigant, respectiv opt persoane (13,3%) din rândul personalului nenavigant au niveluri ale osteocalcinei sub limita normală. Opt persoane din rândul personalului navigant au niveluri ale osteocalcinei peste limita normală. Nu sunt diferențe semnificative între cele două loturi.

Parathormonul

Parathormonul se situează în limite normale la 83,7% din personalul navigant și la 73,3 % din personalul nenavigant. Valori peste limitele normale s-au înregistrat la 16,3% din personalul navigant și la 26,7% din personalul nenavigant. Nu sunt diferențe semnificative între cele două loturi.

Corelația dintre factorii de risc și rezultatele analizelor medicale

Studiul a arătat că între factorii de risc studiați (exceptând consumul de alcool și consumul de carne] și nivelul SCOR-T care indică risc crescut, respectiv risc moderat de fractură, există o legătură directă confirmată prin valori pozitive ale coeficienților de asociere. Aceste valori sunt relativ apropiate atât pentru personalul navigant cât și pentru personalul nenavigant, ceea ce confirmă influența nediferențiată a factorilor pe cele două categorii de personal. Valorile negative ale coeficienților de asociere indică o legătură de asociere inversă între consumul de alcool și nivelul SCOR –T. Rezultatele obținute sunt în concordanță cu dovezi recente privind efectul favorabil al unui consum modest de alcool asupra masei osoase. În studiul nostru, dieta hiperproteică nu s-a corelat statistic cu SCOR –T, fapt explicabil și prin caracterul subiectiv și deci, mai greu de cuantificat, al răspunsurilor la această întrebare. Deoarece personalul navigant prezintă un risc crescut și moderat de fractură mai mare decât personalul nenavigant, iar singurii factori care acționează în plus în cazul acestei categorii de personal sunt numărul total al orelor de zbor, respectiv numărul orelor de zbor din ultimul an, am stabilit intensitatea legăturii de asociere dintre aceștia și SCOR-T.

Distribuția personalului navigant cu risc crescut și moderat de fractură se corelează cu datele privind numărul mediu de ore de zbor din ultimul an, pe tip de aparat de zbor. Pornind de la această constatare am demonstrat existența unei legături între media orelor de zbor din ultimul an și SCOR-T mediu al persoanelor care prezintă risc crescut, respectiv moderat de fractură. Pentru aceasta am aplicat o metodă neparametrică de determinare a existenței și intensității legăturii dintre două variabile, bazată pe calculul coeficientului de corelație a rangurilor propus de Spearman.

Nr crt.	Tip aparat zbor	Media orelor de zbor în total activitate (ore/pilot)	Media anuală a orelor de zbor (ore/pilot-an)	Media orelor de zbor în ultimul an (ore/pilot) (x_i)	SCOR-T mediu al persoanelor cu risc crescut și risc moderat de fractură (y_i)	r_y	r_x	$d^2 = r_y - r_x$
1	Supersonic	1250	82	125	-2,4	3	3	0
2	Subsonic lung curier	965	54	44	-2,3	1	2	1
3	Subsonic mediu curier	4005	243	331	-2,5	5	5	0
4	Subsonic scurt curier	1370	94	176	-2,425	4	4	0
5	Elicopter	1083	53	109	-2,2	2	1	1
Total		2514	155	230	-			2

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum d_i^2}{n^3 - n} = 1 - \frac{6 \cdot 2}{125 - 5} = 0,900$$

Valoarea 0,900 a coeficientului de corelație a rangurilor Spearman indică o legătură directă și de intensitate ridicată între cele două variabile. Prin urmare, numărul orelor de zbor pe tip de aparat utilizat în activitate influențează într-un mod semnificativ nivelul, respectiv variația SCOR –T. Astfel, ordinea rangurilor acordate variabilei rezultative, SCOR–T mediu, indică cel mai mare risc de fractură pentru piloții care își desfășoară activitatea pe aparate de tip subsonic mediu curier (331 ore / pilot] și scurt curier (176 ore / pilot), urmați de piloții pe aparate de tip supersonic (125 ore / pilot), subsonic lung curier (44 ore / pilot] și piloții de pe elicopter (109 ore / pilot).

Analiza distribuției personalului navigant care prezintă risc crescut de fractură

Știind că aparatele de zbor solicită personalul navigant prin caracteristicile tehnice și prin sarcinile specifice am demonstrat existența unei legături între tipul de aparat de zbor și SCOR-T mediu al persoanelor care prezintă risc crescut de fractură. Pentru aceasta am aplicat metoda neparametrică de determinare a existenței și intensității legăturii dintre două variabile, bazată pe calculul coeficientului de corelație a rangurilor propus de Spearman.

Am considerat tipul de aparat de zbor ca variabilă factorială (x_i) și nivelul mediu al SCOR–T ca variabilă rezultativă (y_i). Prin acordarea de ranguri variabilei factoriale ordonată în funcție de gradul de solicitare a personalului navigant și apoi nivelurilor corespunzătoare ale variabilei rezultative am determinat diferențele dintre ranguri pe baza cărora se calculează coeficientul Spearman.

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum d_i^2}{n^3 - n} = 1 - \frac{6 \cdot 0}{125 - 5} = 1$$

Valoarea 1 a coeficientului de corelație a rangurilor Spearman indică o legătură directă și de intensitate ridicată între cele două variabile. Prin urmare, tipul de aparat utilizat în activitate influențează într-un mod semnificativ nivelul, respectiv variația SCOR–T. Astfel, ordinea rangurilor acordate variabilei rezultative, SCOR–T mediu, indică cel mai mare risc de fractură pentru personalul navigant care își desfășoară activitatea pe aparate de tip supersonic, și subsonic mediu curier, urmat de personalul navigant care își desfășoară activitatea pe aparate de tip subsonic scurt curier și elicopter.

Factorii de risc și osteocalcina

Am analizat, în continuare influența numărului de ore de zbor și a vechimii în activitate asupra osteocalcinei.

Vechime în ani	OSTEOCALCINA		Total
	(sub limita normală) sub 4.9	(peste limita normală) peste 25.1	
Sub valoarea medie	3	3	6
Peste valoarea medie	4	4	8
Total	6	8	14

$$Q = \frac{3 \cdot 4 - 4 \cdot 3}{3 \cdot 4 + 4 \cdot 3} = 0$$

După cum se observă, legătura de asociere dintre numărul de ore de zbor și nivelurile osteocalcinei este semnificativă, dovedită printr-un coeficient de asociere de 0,714, în timp ce, între vechimea în activitate și nivelurile osteocalcinei nu există o corelație, coeficientul de asociere fiind zero.

Factorii de risc și NTX urinar

Ore zbor \	NTX		Total
	limite normale	sub și peste limite normale	
Sub valoarea modală	51	2	53
Peste valoarea modală	40	5	45
Total	91	7	98

$$Q = \frac{51 \cdot 5 - 40 \cdot 2}{51 \cdot 5 + 40 \cdot 2} = 0,522$$

Nivelul obținut pentru coeficientul de asociere indică existența unei **legături directe** între **numărul de ore de zbor** și **NTX urinar**

În continuare am determinat corelația dintre vechimea în activitatea de zbor și rezultatele sub și peste nivelul normal al NTX.

Vechimea (ani) \	NTX urinar		Total
	sub limite normale	peste limite normale	
Sub valoarea medie	1	1	2
Peste valoarea medie	4	1	5
Total	5	2	7

$$Q = \frac{1 \cdot 1 - 4 \cdot 1}{1 \cdot 1 + 4 \cdot 1} = -0.6$$

Coeficientul de asociere obținut indică o legătură inversă între vechimea în activitatea de zbor și variația NTX urinar.

Concluzii

Acest studiu a fost inițiat ținând cont de faptul că, până în prezent pe plan mondial există foarte puține date privind modificările masei osoase la personalul aeronavigant. Cele mai multe studii s-au făcut la cosmonauți, unde scăderea forței gravitaționale și reducerea drastică a sarcinii mecanice au ca rezultat un dezechilibru sever între formarea și resorbția osoasă, cu apariția rapidă a osteoporozei. Studii clinice efectuate pe acest tip de personal aeronavigant au arătat că reducerea masei osoase depășește 1% pe lună pentru oasele ce susțin greutatea corporală, aceasta constituind una din barierele majore în exploatarea spațiului pe termen lung. Riscul de fractură la 1G crește în mod exponențial cu scăderea densității minerale osoase.

Am încercat în studiul de față **să realizez obiectivele propuse inițial, evaluând frecvența osteoporozei, modificările turnoverului osos și evidențierea factorilor de risc.**

Pe un lot format din 158 de subiecți (98 naviganți și 60 nenaviganți) au fost evaluați principalii factori de risc pentru osteoporoză. Studiul a dovedit că factorii de risc pentru osteoporoză se aplică și personalului aeronavigant (exceptând consumul de alcool și carne,

lucru explicabil prin caracterul subiectiv și mai greu de cuantificat în special în ceea ce privește consumul de alcool). Studiul a demonstrat că pentru personalul aeronavigant **numărul total de ore de zbor și tipul aeronavei sunt factori de risc specifici. Personalul aeronavigant este mai expus la scăderea densității minerale osoase decât personalul nenavigant.** Aceasta rezultă din ponderea de 39,8% a modificărilor ce țin de scăderea densității minerale osoase la personalul aeronavigant față de 21,7% la cealaltă categorie. Între numărul total de ore de zbor și nivelul scorului-T (ca indicator al scăderii densității minerale osoase) este o legătură directă intensă (nivelul indicatorului de corelație $Q=0,851$) putându-se afirma că **numărul total al orelor de zbor afectează densitatea minerală osoasă și predispune la osteoporoză.** Între vechimea în activitatea de zbor și nivelul scorului-T există o legătură directă de intensitate redusă (nivelul indicatorului de corelație $Q=0,338$). Se poate afirma că vechimea în activitatea de zbor nu afectează într-o măsură semnificativă densitatea minerală osoasă. În ceea ce privește tipul de personal aeronavigant, studiul a demonstrat că cei mai expuși sunt piloții pe supersonic (18,75%), subsonic mediu curier (17,7%), subsonic scurt curier (13,4%) și piloții de elicoptere (10%).

Evaluarea unor markeri osoși (osteocalcina și NTX urinar) a arătat faptul că turnoverul osos este mai crescut la personalul navigant în comparație cu cel nenavigant. Valori crescute ale osteocalcinei s-au înregistrat la 8,2% din totalul piloților în timp ce la nenaviganți nu s-au înregistrat valori crescute. În ceea ce privește NTX-ul urinar s-au înregistrat valori crescute cu 2% la personalul aeronavigant și valori normale la nenaviganți.

Deși procente sunt modeste, aceasta sugerează totuși un turnover osos crescut, ceea ce ar putea predispune la osteoporoză un număr mai mare de subiecți naviganți comparativ cu nenaviganții.

Foarte interesante sunt însă corelațiile dintre vechimea în activitatea de zbor, numărul total al orelor de zbor și modificările celor doi markeri osoși. Astfel, studiul a arătat că în contextul în care între vârstă (caracteristică factorială) și vechimea în activitatea de zbor (caracteristică rezultativă) există o corelație liniară directă de 0,9314, se poate afirma că **vechimea în activitatea de zbor cât și vârsta nu afectează în mod semnificativ nivelul markerilor osoși.** În schimb, între numărul total de ore de zbor și nivelul osteocalcinei există o legătură directă intensă (indicator de corelație $Q=0,714$); se poate afirma că **numărul de ore de zbor afectează nivelul osteocalcinei, marker important al turnoverului osos.** Între numărul total al orelor de zbor și **nivelul NTX-ului urinar (alt marker important al turnoverului osos) există o legătură directă moderată (indicator de corelație $Q=0,522$).**

Aceasta sugerează că **numărul de ore de zbor afectează atât densitatea minerală osoasă cât și turnoverul osos la personalul aeronavigant.**

Un alt obiectiv al studiului a fost de a stabili o baterie minimală de investigații și diagnostic pentru depistarea precoce a tulburărilor osoase la personalul aeronavigant.

Așa cum am subliniat, măsurătorile DXA (absorbțimetrie cu raze X) sunt esențiale pentru diagnosticul osteoporozei și pentru inițierea unui tratament profilactic care să prevină degradarea ulterioară a osului și apariția fracturilor. Screeningul de masă realizat cu această măsurătoare este practic imposibil de realizat în momentul de față din cauza costurilor mult prea mari.

Osteodensitometria cu ultrasunete (QUS), chiar dacă este mai puțin precisă este un instrument util pentru screeningul de masă al personalului aeronavigant. Studiul a demonstrat că între vechimea în activitatea de zbor și scorul-T măsurat prin osteodensitometrie cu ultrasunete există o legătură directă de intensitate redusă (coeficient

de asociere =0,338). În schimb, există o legătură directă mai intensă între scorul-T (măsurat prin QUS) și numărul de ore de zbor (Q=0,851).

De asemenea, dintre cei doi markeri osoși analizați, s-a demonstrat că **osteocalcina se orelează foarte bine cu numărul de ore de zbor (Q=0,714). Se poate afirma, așadar, că osteodensitometria cu ultrasunete și nivelul osteocalcinei ar putea fi cei mai fideli indicatori pentru depistarea precoce a tulburărilor osoase la personalul aeronavigant.**

Propuneri de valorificare a unor strategii de combatere a factorilor de risc

Concordant cu datele existente în literatura de specialitate legate de factorii de risc ai osteoporozei, am demonstrat că ei se suprapun în mare măsură la personalul navigant și nenavigant. Am demonstrat de asemenea că numărul de ore de zbor și, într-o măsură mai mică tipul de aeronavă, sunt factori de risc suplimentar pentru personalul aeronavigant.

Pentru realizarea unei strategii eficiente de combatere a factorilor de risc trebuie plecat de la premisa că nu toți factorii de risc pot fi influențați. Antecedentele familiale de osteoporoză (fracturi de șold, de pumn, de coloană vertebrală), rasa albă sau asiatică, utilizarea îndelungată a unor medicamente cum ar fi corticoizii, sunt **factori nemodificabili.** **De asemenea, tipul de aeronavă și orele de zbor se constituie în factori de risc demonstrați ce nu pot fi, evident, influențați.** În schimb, **tagagismul, regimul alimentar sărac în calciu și vitamina D, consumul excesiv de cafea, alcool, cola, regim hiperproteic, lipsa exercitiului fizic sunt factori de risc ce pot fi influențați.** Este necesară **introducerea unui stil de viață cu înlăturarea factorilor ce influențează în sens negativ densitatea minerală osoasă,** un rol deosebit revenind medicului de medicină aeronautică dar și factorului de decizie din domeniu. De asemenea se impune **o nutriție echilibrată cu evitarea regimurilor bogate în glucide și proteine în exces, dar bogate în vitamine și calciu și obligativitatea respectării programului de exerciții fizice.**

Ultimul obiectiv al studiului a fost de a realiza **un program complex de exerciții fizice care să prevină modificările osoase la personalul aeronavigant.**

Adevărata provocare este stabilirea unui program de exerciții fizice care să prevină osteoporoza la personalul aeronavigant. Pe baza cunoștințelor actuale, următorul program de exerciții fizice ar putea fi folosit la personalul aeronavigant cu modificări ale turnoverului osos pentru prevenirea osteoporozei:

1. Încălzire: 5 minute

- mers de voie – o tură de sală;
- mers alert pe vârfuri, pe călcâie cu mâinile la ceafă, cu ridicarea genunchilor la piept, cu fandări înainte și lateral – 2 ture de sală.

2. Exerciții în ortostatism: 20 de minute

- exerciții de respirație;
- ridicări vârf – lăsări pe călcâi, cu șoldurile și genunchii extinși – „beel-drops”, de 50 de ori;
- mers pe vârfuri cu mâinile deasupra capului;
- mers pe călcâie;
- genuflexiuni de 15 ori;
- exerciții cu bastonul pentru tonifierea musculaturii spatelui și corectarea poziției vicioase a umerilor;

- mers alert cu bastonul la spate – 2 ture de sală;
- exerciții pe loc:
 - ridicări – flexie;
 - în spate – extensie;
 - abducție – adducție;
 - ridicare baston + fandare;
 - ridicare baston + genunchi la piept,
 - ridicare baston – la spate într-o parte cu ridicarea membrului inferior pe partea cealaltă.
- exerciții la spalier:
 - subiect în ortostatism cu fața la spalier, la distanță de o lungime de membru superior: apucă bara la nivelul umerilor, flectează treptat genunchii realizând autoflexia;
 - cu fața la spalier, subiectul prinde alternativ cu mâinile barele de deasupra umerilor până la înălțimea pe care și-o permite, realizând extensia coloanei;
 - cu spatele lipit de spalier se glisează trunchiul până ce genunchii ajung în flexie de 90°, cu revenire de 10-15 ori.
- exerciții cu gantere de 1 kg:
 - brațul cu ganteră din abducție orizontală se duce în adducție orizontală;
 - subiectul se sprijină cu trunchiul sau cu o mână pe o masă sau pe spalier, cealaltă mână cu gantera atârână perpendicular pe podea, făcând un unghi de 90° cu trunchiul; din această poziție brațul cu gantera execută mișcări de flexie + extensie + abducție + adducție;
 - cu fața la spalier ridicăm mâinile cu gantere pe treptele spalierului realizând extensia coloanei.

3. Exerciții pe saltea: 15 minute

- la orizontală:
 - poziție DV – din sprijin pe mâini, ridicări de trunchi de 15-20 de ori;
 - poziție DV – cu mâinile pe bazin, extensii de coloană de 12-20 de ori;
 - poziție DV – cu mâinile pe ceafă, extensii de coloană de 15-20 de ori;
 - poziție DV – „coșulețul” (facultativ, datorită dificultății) – lordozare puternică a coloanei cu extensie de brațe și membre inferioare, se execută în cazul ștergerii curburii lombare a coloanei;
 - poziție DD – se aduc genunchii la piept alternativ – tonifiere musculară abdominală, repetare de 15-20 de ori;

- poziție DD – se aduc genunchii la piept în același timp, repetare de 15-20 de ori;
 - poziție DD – cu genunchii flectați se ridică bazinul;
 - poziție DD – flexia trunchiului pe membrele inferioare cu membrele inferioare flectate și mâinile pe coapse se încearcă ridicarea trunchiului la 45°, repetare de 15-20 de ori;
 - poziție DD – se execută bicicleta cu un membru inferior apoi pe celălalt de 25-30 de ori;
 - poziție DL – ridicarea membrului inferior homolateral cu genunchiul flectat.
 - patrupedie:
 - ridicarea simultană a unui membru superior și a membrului inferior opus cu extensia puternică a spatelui apoi inversare;
 - ridicarea unui genunchi spre abdomen, în timp ce coloana se cifozază puternic, apoi respectivul membru inferior se extinde lordozând concomitent coloana;
 - coborârea bazinului pe călcâie (delordozare), cu revenire, repetare de 15-20 de ori.
 - exerciții cu gantere:
 - poziție DD – brațele în abducție+flexie+rotație externă cu gantere;
 - poziție DD – membru superior în abducție orizontală+ganteră, execută adducție orizontală.
 - exerciții la scaunul de cvadriceps de 150 de ori pe un membru inferior.
4. Antrenament la efort: 5 minute la bicicleta ergonomică sau covor rulant reglat la un efort submaximal care utilizează doar 70-80% din VO₂ maxim.
5. Relaxare: la orizontală pe saltea, mâinile sub cap și picioarele sprijinite de ultima treaptă a spalierului; muzică clasică cu efect liniștitor – 5 minute.

Programul respectă principiul progresivității cu elemente simple și creșterea treptată a complexității.

Parametrii programului kinetic [266,317]

- ✓ Frecvența optimă: de trei ori pe săptămână;
- ✓ Durata: între 30 și 60 de minute (cu caracter progresiv);
- ✓ Durata programului variază de la subiect la subiect, dar cu atestare periodică;
- ✓ Intensitatea: se încearcă setarea la 70-85% VO₂ maxim.

În legătură cu obiectivele generale (primare) urmărite, am încercat să realizez un studiu cât mai corect, utilizând metode de evaluare cât mai specifice pentru ca rezultatele obținute să poată fi relevante în concordanță cu exigențele medicinei bazate pe dovezi.

Este primul studiu de acest fel care demonstrează susceptibilitatea crescută a personalului aeronavigant la osteoporoză. Aplicabilitatea practică constă în dezvoltarea unui program de măsuri eficiente pentru împiedicarea și/sau reducerea osteoporozei la personalul aeronavigant. Consecințele adaptării acestui program ar fi îmbunătățirea stării

de sănătate a personalului aeronautic, creșterea securității zborului și a capacității de îndeplinire a misiunilor de zbor.

BIBLIOGRAFIE LA AUTOR

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Adachi J, Crans GG, Lu Y, et al. Raloxifene decreases the risk of new moderate or severe vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism* 2001;44(9)Suppl:S255-259;
2. Aubin J.E. – Bone stem cells, *J Cell Biochem Suppl* 1998; 30: 73-82;
3. Baner D.C., Gluer C.C., Cauley J.A., Vogt T.M., Ensrud K.E., Genant H.K. – Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of osteoporotic fractures research group, *Archie Intern Med* 1997, 157: 629-634;
4. Barrett-Connor E, Wehren L, Furman WD et al – The effects of smoking recency, duration and dose on bone mineral density: the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) *J Bone Miner Res* 2000, 15: 412-416;
5. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41;
6. Boivin G., Meunier P.J. – Changes in bone remodeling rate influence the degree of mineralization of bone which is a determinant of bone strength: Therapeutic implication. *Adv Exp Med Biol*, 496: 123-127;
7. Bone H.G., Greenspan S.L., McKeener C. – Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density, Alendronate/Estrogen study _Group, *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 16: 1981-2002;
8. Brown J.P. Delmas P.D., Malaval L., Edouard C., Chapny M.C., Miner P.J. – Serum bone Gla-protein: A specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis, *Lancet*, 1984, 1: 1091-1093;
9. Canalis E – Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis, *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 61:3441-3447;
10. Chavassieux PM, Ariot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. - Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997;100:1475-80;
11. Chesnut III C.H., Silverman S., Andriano K. – A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF study group, *Am J Med* 2000, 109: 267-276;
12. Christgau S., Rosenquist C., Alexanderson P., Bjornason N.H., Ravn P., Fledelius C., Herling C., Qvist P., Christiansen C. – Clinical evaluation of the serum cross-laps one step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products of type I collagen C-telopeptides, *Clin Chem* 1998, 44: 2290-2300;

13. Cooper C. et al - Osteoporosis 1992, Int.2, 285-289;
14. Cooper C., Cawley M.I.D., Bhalla A. – Child hood growth, physical activity and peak bone mass in women, J.Bone Miner Res, 1995,10: 940-947;
15. Cross N.A., Hillman L.S., Allen S.H. – Changes in bone mineral density and markers of bone remodelling during lactation in women consuming high amounts of calcium, J Bone Miner Res 1995; 10: 1312-1320;
16. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. J Am Med Assoc 1998;280:2077-82;
17. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE – Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older, N Engl J Med 1997, 337:670-676;
18. Deftos L.J., Hill C.S., Burton D.W. – Two sites assay of osteocalcin demonstrate immuno-chemical heterogeneity of the intact molecule, Clin. Chem., 1992; 38:2318-2321;
19. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P., Seibel M.J., Stepan J. – The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of scientific Advisor of the International Osteoporosis Foundation, Osteoporos Int 2000, 11: 2-17;
20. Dumitrache C., Grigorie D., Poiană C. – Osteoporoza – aspecte metabolice și endocrine, Ed. Medicală Amaltea, 1995, 9-25;
21. Dumitrache C., Grigorie D., Sucaliuc A., Păun D. – Osteoporoza – Scurt îndreptar diagnostic și terapeutic, Societatea Română de Osteoporoză, 2004;
22. Eastell R., Adachi J., Harper K. – Effects of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis: 4 years results from the MORE trial, J Bone Miner Res 2000: 36-50;
23. Elders PJM, Netelenbos JC, Lips P – Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 284 women between 46 and 55 years of age, J Clin Endocrinol Metab, 1991, 73: 533-540;
24. Ettinger B, Black D.M., Palermo L. – Kipphosis in older women and it's relation to back pain, disability and osteopenia-the study of osteoporosis fractures, Osteoporos Int 1994, 4: 55-60;
25. Fukagawa M., Kazema J., Kurokawa K. – Renal osteodystrophy and secondary hyperthyroidism, Nephrol Dial Transp 2002; 17: 2-5;
26. Garnero P., Dargent-Molina P., Hans D., Schott A.M., Breart G., Meunier P.J., Delmas P.D. – Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The 1998 EPIDOS prospective study, Osteoporosis Int 8: 563-569;
27. Garnero P., Fledelins C., Gineyts E., Serre C.M., Vignot E., Delmas P.D. – Decreased beta-isomerization of the C-terminal telopeptide of type I collagen in Paget's disease of bone, J Bone Miner Res, 1997, 12: 1407-1415;

28. Garnero P., Shih W.J., Gineyts E., Karpf D.B., Delmas P.D. – Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment, *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79: 1693-1700;
29. Gramp S., Genant H.K., Mathur A. – Comparison of non-invasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination and diagnostic classification, *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 697-791;
30. Greenspan S.L., Rosen H.N., Parker R.A., Ferguson L., Maitland-Ramsey L., Karpf D.B. - Early changes in biochemical markers of bone turnover predicts the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 1998, 13: 1431-1438;
31. Gutteridge D, Stewart G, Prince R – A randomized trial of sodium fluoride (60 mg) with or without estrogen in postmenopausal osteoporotic vertebral fractures: increased vertebral fractures and peripheral bone loss with sodium fluoride; concurrent estrogen prevents peripheral loss, but not vertebral fractures, *Osteoporos Int* 2002, 13: 158-170;
32. Hans D., Dargent P., Schott A.M. – Ultrasound parameters are better predictors of trochanteric than cervical hip fracture: the EPIDOS prospective study, In: *Osteoporosis* ed Papapoulos SE. Amsterdam: Elsevier Science BV, 1996, 161-166;
33. Hanson D.A., Weiss M.A., Bollen A.M., Maslan S.L., Singer F.R., Eyre D.R. – A specific immunoassay for monitoring human bone resorption; quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine, *J Bone Miner Res*, 1992, 7: 1251-1258;
34. Hodsman A.B. – A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women in osteoporosis *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 620-628;
35. Imamura K., Ashida H., Ishikawa T. et al: Human major psoas muscle and sacrospinalis muscle in relation to age: a study by computed thermography, *J Geriatr*, 1983; 38: 678-681;
36. Jarvis A. - *The Practitioner*, 1988, 232: 276-280;
37. Johnston C.C., Bjarnason N.H., Cohen F. – Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover and serum lipid levels in early postmenopausal women. Three year data from 2 double-blind, randomized placebo-controlled trials, *Arch Intern Med* 2000, 160: 3444-3450;
38. Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ et al – Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen, *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:2266-2274;
39. Lacey D.L., Timms E., Tan et al – Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation, *Cell* 1998; 165-176;
40. Leidig-Bruckner G., Minnie H.W., Schlaich C. – Clinical grading of spinal osteoporosis; quality of life components and spinal deformity in women

- with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis, *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 663-675;
41. Looker A.C., Baner D.C., Chesnut C.M. III, Gundberg C.M., Hochberg M.C., Klee G, Kleevekoper M., Watts N.B., Bell N.H. – Clinical use of biochemical markers of bone remodeling; Current status and future directions, *Osteoporosis Int* 2000, 11: 467-480;
 42. Macintyre I. - Calcitonin: Physiology, biosynthesis, secretion, metabolism and mode action, in *Endocrinology*, 3rd ed, Philadelphia, Saunders 1995, 967-975;
 43. Macovei I., Șuțeanu Șt., Rădulescu N., Ionescu V., Diaconescu S. – Rezultate comparative privind densitatea minerală osoasă rezultată prin DEXA și ultrasonografia calcaneană, *Rev. De Reumat.*, 1998, 2: 83-90;
 44. Macovei I., Șuțeanu Șt., Rădulescu N., Ionescu V., Dumitrescu S. – Rezultate comparative privind densitatea minerală osoasă rezultate prin DEXA și ultrasonografia calcaneană, *Revista de Reumatologie*, vol.6, 1998, 2: 83-91;
 45. Macri M., Răduică C., - *Curs de Medicină Aerospațială*, vol.I, Ed. Militară, 2003, pg. 114-118;
 46. Martin J.L. – 1985, *Med et Hyg.*43: 3320-3323;
 47. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CCJ, Burr DB. - Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000;15:613-20;
 48. Melton LJ, 1985 – Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives, *J Bone Miner Metab* 2000, 15:2309-2314;
 49. Miller P.D., Bonnick S.L. – Clinical application of bone densitometry, in Farns MJ, Editors. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, Philadelphia, Lippincot Williams&Wilkins, 1999: 152-159;
 50. Moise A, Șuteanu Ș. – Date actuale privind osteoporoza. Probleme de diagnostic și tratament în Șuteanu S. (edit) : *Actualități în Medicina Internă*, Ed. Medicală, București, 1991: 332-357;
 51. Mologhianu Gilda – Studiu metodologic privind recuperarea bolnavilor cu osteoporoză vertebrală, Teză de doctorat, București, 2006; 71-80;
 52. National Osteoporosis Foundation. - Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int* 1998;8(Suppl 4):SI-S88;
 53. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN – Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men, *Am J Epidemiol* 1996, 144:255-263;
 54. Nica Adriana – *Recuperare Medicală*, Editura Universitară Carol Davila 2003; 256-282;
 55. Number 2, May 2003;
 56. Oldridge N.B. – Outcome assessment in cardiac rehabilitation. Health related quality of life and economic evaluation *J. Cardiopulm Rehabilitation* 1997; 17: 179-194;

- 57.Parfitt A.M., Mathe WS C.H.E., Villanueva A.R. et al – Relationship between surface, volume and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis, J Clin Invest, 1983; 72: 1396-1409;
- 58.pathogenesis of osteoporosis;
- 59.Păun Radu (subredacția) – Tratat de Medicină Internă, Ed. Medicală, 1999, pg. 1291-1337;
- 60.Prestwood K, Gunness M, Muchmore D, et al. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. The. J Clin Endocrinology & Metabolism 2000;85(6):2197-2202.
- 61.Recker RR, Weinstein RS, Chesnut CH, et al. - Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. Osteoporos Int 2004;j5:231-7;
- 62.Reed M.J., Sage E.H. – SPARC and the extracellular matrix: implications for cancer and wound repair, Curr Top Microbiol Immunol 1996; 213: 81-94;
- 63.Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC – Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis; Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study, J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90: 2816-2822;
- 64.Riggs B.L. – 1991, in: Prevention and Treatment of Osteoporosis, Riggs B.L. (ed); Hogrefe&Huber;
- 65.Rosen C.J., Chesnut C.H., Mallinak N.J.S. – The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation, J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82: 1904-1910;
- 66.Rosen C.J., Chesnut C.H., Mallinak N.J.S. – The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation, J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82: 1904-1910;
- 67.Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. J Bone Miner Res 2002;17:1-10.
- 68.Seyedin S.M., Kung V.T., Daniloff Y.N., Hesley R.P., Gomez B., Nielsen L.A., Rosen H.N., Zuk R.F. – Immunoassay for urinary pyridoline: the new marker of bone resorption, J Bone Miner Res, 1993, 8: 635-642;
69. Simmons A., Simpson D.E., O'Doherty M.J. – The effects of standardization and reference values on patient classification for spine and femur dual energy x-ray absorptiometry, Osteoporosis International 2000, 66: 317-319;