

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

Osteoporoza și diabetul zaharat

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat :

PROF. UNIV. DR. DUMITRACHE CONSTANTIN

Student-doctorand:

TRIFAN (Căs. DUMITRU) NICOLETA

2019

Motto

„Nu spune niciodată nu se poate, ci începe cu să vedem”

Nicolae Iorga

Doresc să mulțumesc tuturor celor care m-au îndrumat și sprijinit în vederea realizării acestei teze: dl prof. C. Dumitrache, dnei conf. A. Ghemigian, colectivului din Laboratorul de Cercetare Științifică și din Laboratorul de osteodensitometrie și radiologie, în special dl asistent M. Stoiceanu, tuturor colegilor și nu în ultimul rând familiei mele, pentru susținere și înțelegere.

CUPRINS

Introducere	3
I. Partea generală	5
Cap. 1 – Osteoporoza	5
Cap. 2 - Diabetul zaharat	7
Cap. 3. Afectarea osoasă în diabetul zaharat de tip 2	9
II. Contribuții personale	10
Cap. 4. Ipoteza de lucru și obiectivele studiului	10
Cap. 5. Metodologia generală a cercetării	11
5.1 Subiecți	11
5.2 Criterii de includere	11
5.3 Criterii de excludere	11
5.4 Metode	12
5.5 Analiza statistică	13
Cap. 6. Rezultate	13
6.1 Analiza datelor clinice și demografice	13
6.2 Studiul parametrilor metabolici	13
6.3 Studiul metabolismului mineral	13
6.4 Studiul hormonilor calciotropi	15
6.5 Markerii serici ai turnoverului osos	15
6.6 Studiul parametrilor osteoensitometrici	16
6.6.1 Caracteristicile DMO lombare	16
6.6.2 Scorul TBS	16
6.6.3 Caracteristicile DMO șold total, col femural	17
6.6.4 Caracteristicile DMO 1/3 distală radius	18
6.7 Prevalența fracturilor de fragilitate.....	19
6.8 Evaluarea riscului de fractură FRAX	19
6.8.1 Riscul de fractură de șold	19
6.8.2 Riscul de fractură osteoporotică majoră	20
6.8.3 Riscul fracturar FRAX ajustat pentru valoarea TBS	20
6.9 Analiza stadiului evolutiv al diabetului zaharat	20
Cap. 7. Discuții	21
Cap 8. Concluzii	25
Bibliografie	26
Lista lucrări științifice.....	29

INTRODUCERE

În ultimii ani atât osteoporoza, cât și diabetul zaharat tip 2 au devenit adevărate probleme de sănătate publică în întreaga lume. Aportul crescut de alimente bogate în carbohidrați și grăsimi, discordant cu consumul energetic a determinat creșterea semnificativă a cazurilor de sindrom metabolic și diabet zaharat. Diabetul zaharat este o afecțiune metabolică cronică, caracterizată prin rate crescute de morbiditate și mortalitate [1]. Durata bolii și controlul inadecvat reprezintă factori importanți ce contribuie la apariția complicațiilor specifice diabetului [1].

Deși osteoporoza nu este enumerată printre complicațiile diabetului zaharat, pacienții diabetici se numără printre cei cu risc crescut de afectare osoasă [2]. Osteoporoza se caracterizează prin reducerea masei osoase și deteriorarea microarhitecturii țesutului osos, motiv pentru care este însoțită de o creștere a fragilității osoase și, consecutiv, a riscului de fractură [5]. Complicația majoră a osteoporozei o reprezintă fractura de fragilitate, ce determină o rată crescută de morbiditate (durere, dizabilitate), de creștere a riscului pentru fracturi ulterioare, dar și un risc semnificativ de mortalitate, în special în cazul fracturilor de șold [6,7].

Relația diabet – osteoporoză este complexă și încă incomplet elucidată, în ciuda numeroaselor studii efectuate în ultimele decenii [8]. Influența diabetului asupra țesutului osos diferă, totuși între formele de diabet zaharat, tip 1 și tip 2.

Astfel, este bine cunoscut faptul că pacienții cu diabet zaharat tip 1 prezintă o densitate minerală osoasă scăzută comparativ cu subiecții non-diabetici, atât la nivel lombar, cât și la nivelul șoldului [2,8]. O meta-analiză recentă efectuată de Wang et al. ce a cuprins 25 de studii de cohortă a arătat prezența la pacienții cu diabet de tip 1 a unui risc relativ pentru fractura de șold de 3.43 (IC 95%:2.27 - 5.17) și acest risc a fost semnificativ mai mare comparativ cu pacienții cu diabet de tip 2 [9].

Mecanismul principal al afectării osoase la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 este explicat prin faptul că aceste deficite se instalează înainte de achiziția masei osoase de vârf [13].

Spre deosebire de diabetul de tip 1, pacienții cu diabet zaharat tip 2 prezintă o densitate minerală osoasă normală sau chiar crescută comparativ cu subiecții de aceeași vârstă, dar fără diabet [1]. Cu toate acestea, și acești pacienți asociază un risc crescut de fracturi de fragilitate, în special pentru fractura de șold [2].

Ținând cont de faptul că diabetul zaharat de tip 2 este cea mai frecventă formă de diabet, cu o prevalență în continuă creștere, precum și de faptul că terapia antidiabetică actuală creează premisele creșterii duratei de viață a acestor pacienți, boala osoasă diabetică va deveni la rândul ei o adevărată problemă atât la nivel individual, cât și pentru întreaga societate.

Consider de aceea, că tema aleasă este una de mare interes științific, iar concluziile acestei teze permit elucidarea anumitor aspecte ale afectării osoase la paciențele cu diabet zaharat tip 2.

Teza este alcătuită din:

- Partea generală, ce include 3 capitole în care sunt prezentate stadiul actual al cunoașterii și informații recente din literatura de specialitate privind tema aleasă.
- Partea specială, structurată în 5 capitole, cuprinzând obiectivele și metodologia cercetării, rezultatele obținute, discuțiile și concluziile studiului efectuat.

CAP. 1 OSTEOPOROZA

1.1 Definiție

Osteoporoza este o afecțiune scheletală sistemică, progresivă, caracterizată printr-o masă osoasă scăzută și deteriorare microarhitecturală a țesutului osos, asociată cu o creștere a fragilității osoase și a riscului de fractură [5-7].

1.2 Caracteristicile morfologice ale masei osoase

Din punct de vedere al structurii, se clasifică în os compact (80%) și os trabecular (20%) [16]. Distribuția tipului de țesut osos variază în funcție de situsul scheletal. La nivelul vertebrelor predomină osul trabecular, cu un raport os cortical/os trabecular de 25:75 [16]. Oasele lungi, se caracterizează în schimb printr-un strat gros de os compact, cu un strat relativ redus de os trabecular, cu un raport os cortical/os trabecular de 95:5 [15, 16]. În privința șoldului, raportul între cele două tipuri de os este de 50:50 [16].

Din punct de vedere microscopic, țesutul osos este alcătuit din matricea osoasă și elementele celulare. La rândul ei, matricea osoasă cuprinde componenta organică și minerală, compoziția acesteia prezintă variații în funcție de vârstă, sex, etnie, stare de sănătate și de localizare a osului [15].

Remodelarea osoasă este procesul fiziologic esențial în menținerea proprietăților mecanice și metabolice ale țesutului osos. Baza morfologică a acestui mecanism o reprezintă turnoverul osos ce include resorbția și formarea osoasă [19].

1.3 Epidemiologia osteoporozei

Prevalența osteoporozei înregistrată la nivel UE în anul 2010 a fost de 5,5% pentru întreaga populație. Dintre aceștia, aproximativ 200.000 de bărbați, respectiv 850.000 de femei au fost în România, cu o prevalență a osteoporozei de 4,8% pentru întreaga populație, respectiv 6,2 % pentru bărbați și 20,5 % pentru femei. Având în vedere tendințele demografice de îmbătrânire a populației și de creștere a speranței de viață în cadrul UE, se estimează că numărul pacienților cu osteoporoză, conform criteriului OMS de diagnostic, va fi de 33,9 milioane în 2025, însemnând o creștere de 23% față de anul 2010 [20].

1.4 Evaluare clinică a masei osoase

Evaluarea masei osoase se realizează prin determinarea cantitativă a DMO, măsură a cantității de masă osoasă raportată la unitatea de suprafață (de areal) și se exprimă în grame/cm². Tehnica de referință recomandată de OMS și IOF pentru evaluarea DMO este absorbtimetria duală cu raze X, prescurtat DXA [6,7].

1.5 Diagnosticul osteoporozei

Conform criteriului OMS, o persoană este diagnosticată cu osteoporoză în contextul în care prezintă o DMO cu 2,5 sau mai multe DS sub valoare medie de referință a adultului tânăr (scor T mai mic sau egal cu -2,5) [5,7] .

1.6 Importanța clinică a osteoporozei

Consecința clinică a osteoporozei este fractura de fragilitate [20]. La nivel mondial osteoporoza determină aproximativ 8,9 milioane de fracturi anual, fapt ce se traduce prin apariția unei noi fracturi la fiecare 3 secunde [22].

1.7 Metode de evaluare a riscului de fractură

A. Densitatea minerală osoasă

Abilitatea DMO de a prezice fractura este similară cu cea a hipertensiunii de a prezice accidentul vascular [20]. Astfel, pentru fiecare scădere a DMO cu o DS, riscul de fractură se dublează [7, 20]. Totuși, utilizarea doar a DMO este limitată. Astfel, se descriu numeroase fracturi de fragilitate care apar la femei ce nu se încadrează ca având osteoporoză pe baza definiției OMS (scor $T \leq -2,5$) [7, 20].

B. Factorii clinici de risc

Factorii clinici au rol în evaluarea riscului de fractură prin efect independent de DMO. Aceștia sunt vârsta, sexul, IMC scăzut, istoric personal de fractură de fragilitate, istoric parental de fractură de șold, fumatul activ, consumul de alcool, glucocorticoizii, artrita reumatoidă, respectiv cauze secundare de osteoporoză [7, 21].

C. Markerii biologici ai turnoverului osos

După menopauză, markerii osoși cresc și pot aduce un plus de informație cu privire la stabilirea riscului de fractură [6]. O metaanaliză recentă a arătat o asociere modestă, dar semnificativă între markerii osoși, și anume: propeptidul N terminal al procologenului de tip 1 (P1NP), respectiv telopeptidul C terminal sau beta-crosslaps (β -CTX) și riscul de fracturi viitoare [21].

D. FRAX (Fracture Risk Assessment Tool)

În 2008 a apărut FRAX (www.shef.ac.uk/FRAX), un algoritm ce permite calcularea probabilității de fractură la 10 ani pentru fractura osteoporotică majoră (fracturi vertebrale

clinice, antebraț, șold, humerus) și a probabilității la 10 ani pentru fractura de șold pe baza factorilor clinici de risc și a DMO de la nivelul colului femural [6].

E. Scorul de os trabecular (TBS)

Reprezintă o metodă nouă de evaluare a matricei osoase în practica clinică. Se bazează pe imaginile achiziționate la analiza osteodensitometrică a densității minerale osoase a coloanei lombare [23]. Este o măsură indirectă a microarhitecturii osoase. Aduce informații tridimensionale ce țin de numărul trabeculelor, spațiile și densitatea legăturilor intertrabeculare pornind de la imaginea bidimensională a coloanei lombare achiziționată prin DXA [23].

1.8 Managementul osteoporozei

Include o serie de *măsuri generale* de evitare sau de modificare a factorilor de risc pentru fractură cum sunt: renunțarea la fumat; reducerea aportului de alcool; scăderea riscului de cădere; evitarea sau limitarea medicației sedative sau a preparatelor ce accelerează pierderea de masă osoasă [6,7,20].

Tratamentul farmacologic include o serie de preparate cu efect de reducere a riscului de fractură la femeile în postmenopauză cu osteoporoză în special în combinație cu suplimente de calciu și vitamina D [6,7,20].

CAP. 2 DIABETUL ZAHARAT

2.1 Clasificare și definiție:

Conform ghidurilor, diabetul zaharat se clasifică în 4 categorii: diabet zaharat tip1 și tip2, diabetul gestațional și forme specifice de diabet zaharat [24].

Diabetul zaharat de tip 2 cunoscut anterior ca și „diabet zaharat noninsulino-necesar” sau „diabet cu debut la vârsta adultă” reprezintă 90 – 95% dintre toate formele de diabet zaharat [24]. Se definește ca afecțiune metabolică cronică, caracterizată prin prezența hiperglicemiei, urmare a alterării secreției de insulină și a rezistenței țesuturilor țintă la acțiunea insulinei.

2.2 Epidemiologia diabetului zaharat de tip 2

Este considerată o adevărată problemă de sănătate publică având în vedere creșterea prevalenței globale a diabetului zaharat în ultimii ani, de la 4.7% în 1980 la 8.5% în 2014

conform OMS [25]. Iar problema continuă, având în vedere că se estimează că 642 milioane de persoane vor avea diabet zaharat până în 2040, față de 415 milioane de persoane cu diabet în 2015 [26].

2.3 Etiopatogenia diabetului zaharat de tip 2

Apariția diabetului zaharat de tip 2 implică succesiunea a trei etape: *susceptibilitatea* personală de a dezvolta diabet zaharat de tip 2; etapa de *adaptare* a celulelor beta-pancreatice în contextul insulino-rezistenței prin creșterea secreției de insulină; *insuficiența celulelor beta-pancreatice* cu pierderea treptată a capacității de menținere a hipersecreției de insulină și cu deteriorarea funcției beta-celulare [27]. Există și alte mecanisme ce acționează sinergic, cu efect final de disfuncție beta-pancreatică. Astfel, celulele beta-pancreatice devin ținta efectului glucolipotoxic, dar și a citokinelor proinflamatorii sistemice sau derivate local, prin recrutarea de celule imune la nivel insular [27].

2.4 Diagnosticul diabetului zaharat de tip 2

Diagnosticul diabetului zaharat se poate realiza utilizând oricare dintre cele 5 criterii conform ghidului de diagnostic [24]. Frecvent diabetul zaharat de tip 2 evoluează mulți ani nediagnosticat prin evoluția lentă și asimptomatică a hiperglicemiei [24].

2.5 Complicațiile diabetului zaharat tip 2

Spectrul complicațiilor diabetului zaharat cuprinde atât afecțiuni acute cu risc major pentru pacient, cum este hipoglicemia acută sau coma hiperosmolară, cât și complicații cronice, insidioase, debilitante, cu afectare de sisteme multiple, ce reduc speranța de viață cu cel puțin 5 – 10 ani [28]. Complicațiile cronice asociate diabetului zaharat tip 2 se împart în afecțiuni microvasculare, macrovasculare și alte complicații asociate diabetului zaharat (Tabel nr. 2.2).

Tabel nr. 2.2 Complicații cronice asociate diabetului zaharat tip 2

Complicații microvasculare	Complicații macrovasculare	Alte complicații cronice
1. Retinopatia diabetică	1. Boala coronariană	1. Sindromul piciorului diabetic
2. Nefropatia diabetică	2. Boala vasculară periferică	2. Boala periodontală
3. Neuropatia diabetică	3. Boala cerebrovasculară	3. Risc crescut de infecții

Dezvoltarea complicațiilor specifice diabetului zaharat este un proces treptat, cronic [28]. Durata hiperglicemiei este considerat a fi un predictor puternic pentru apariția

complicațiilor specifice diabetului zaharat, prin afectarea homeostaziei celulare și a hemodinamicii membranare, generând disfuncționalitate endotelială [28].

2.6 Managementul diabetului zaharat tip 2

Potrivit ghidurilor, scopul intervenției terapeutice la pacienții cu diabet zaharat este de a prevenii sau a întârzia apariția complicațiilor și astfel, de a menține calitatea vieții acestora. Planul terapeutic include: optimizarea stilului de viață, terapia farmacologică hipoglicemiantă și terapia farmacologică a complicațiilor.

CAP. 3 AFECTAREA OSOASĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT DE TIP 2

Deși osteoporoza nu este enumerată printre complicațiile diabetului zaharat de tip 2, pacienții diabetici se numără printre cei cu risc crescut de fractură de fragilitate.

3.1 Riscul de fractură la pacienții cu diabet tip 2

Studiile efectuate în ultimii ani au indicat prezența unui risc mai mare pentru fracturi de fragilitate la pacienții cu diabet zaharat tip 2, interesând cu predilecție șoldul (de 1.4 până la 1.7 ori), glezna, piciorul și brațul [11, 13]. De asemenea, prezența diabetului reprezintă un factor predictiv pentru creșterea riscului de mortalitate după fractură. [13].

3.2 Densitatea minerală osoasă la pacienții cu diabet tip 2

Studiile ar indica prezența unei densități minerale osoase cu 5 până la 10% mai mare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 comparativ cu populația non-diabetică de aceeași vârstă [13].

3.3 Calitatea osului la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

Calitatea osului include o serie de factori ce țin de structură, geometrie și compoziție a țesutului osos cu rol important în menținerea flexibilității și a rezistenței la fractură [3, 17].

3.3.1 Microarhitectura osoasă la pacienții cu diabet zaharat tip 2

Afectarea geometriei precum și defectele microarhitecturii osoase duc la o creștere a fragilității osoase independent de densitate minerală osoasă [1]. Evaluarea indirectă a microarhitecturii trabeculare se poate realiza prin determinarea TBS, investigație recent apărută în practica clinică [18].

3.3.2 Turnoverul osos la pacienții cu diabet tip 2

Resorbția osoasă implică prezența unui echilibru între resorbția osoasă, sub acțiunea osteoclastelor și formarea osoasă indusă de osteoblaste. Apariția unui dezechilibru între aceste două procese duce la deteriorarea calității osului prin afectarea înlocuirii osului vechi, a legăturilor non-enzimatice a colagenului cu produși avansați de glicare sau a microfracturilor [4].

3.3.3 Caracteristicile matricei osoase la pacienții cu diabet zaharat tip 2

La nivel ultrastructural, capacitatea fibrelor de colagen de întindere și alunecare conferă elasticitatea țesutului osos, fapt ce asigură rezistență la generarea și creșterea fisurilor [30]. Studiile indică faptul că diabetul zaharat de tip 2 ar reduce semnificativ elasticitatea și rezistența osoasă prin afectarea proprietăților materiale ale matricei osoase, alături de modificări ale geometriei și a microarhitecturii trabeculare [31].

3.4 Mecanisme implicate în afectarea osoasă indusă de diabetul zaharat tip 2

Afectarea osoasă în diabetul zaharat este multifactorială. Sunt implicați și conlucrează o serie de factori cu efect final de alterare osoasă prin interesarea componentei celulare, dar și a matricei osoase [13].

CAP. 4 IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Proiectului nostru își propune să evalueze caracteristicile și diferențele privind afectarea osoasă la un grup de femei în postmenopauză cu și fără diabet zaharat de tip 2.

1. Obiective primare:

- Identificarea statusul scheletal și riscul de fractură de fragilitate la pacientele confirmate cu diabet zaharat tip 2;
- Identificarea prevalenței osteoporozei și a prezenței fracturilor de fragilitate în rândul pacientelor cu diabet zaharat tip 2;
- Evaluarea printr-un studiu comparativ, controlat, diferențele între diferiți parametrii clinici, biochimici, hormonal și ai turn-overului osos, la pacientele diabetice versus non-diabetice
- Estimarea prevalenței deficitului de vitamină D la pacientele cu diabet tip 2

- Corelarea riscului fractural la pacientele diabetice versus nondiabetice prin aplicarea unor metode standard de calculare a riscului precum DXA, dar și prin metode noi precum FRAX sau TBS
- Sintetizarea tuturor informațiilor cu stabilirea unei indicații de includere a diabetului zaharat tip 2 ca factor de risc în calculul riscului de fractură (FRAX)

2. Obiective secundare:

- Stabilirea corelației dintre controlul metabolic și parametrii cu specificitate pentru osteoporoză

CAP. 5 METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

5.1 Subiecții

Am efectuat un studiu prospectiv, controlat, observațional, non-intervențional, cu un element de analiza de tip cross-sectional (transversal).

Studiul a fost unicentric, desfășurându-se pe perioada ian 2016- dec 2018 în Institutul Național de Endocrinologie C.I.Parhon, București, România, centru universitar terțiar de endocrinologie. Au fost incluse un număr de 202 de femei în postmenopauză împărțite în lotul A ce a cuprins un număr de 88 de paciente cu diabet zaharat tip 2, respectiv lotul B cu un număr de 114 femei fără diabet. Toate pacientele au semnat consimțământul informat privind participarea la studiu.

5.2 Criteriile de includere

Criteriile de includere în studiu au fost:

- femei în postmenopauză cu și fără diabet zaharat tip 2
- vârsta cuprinsă între 40 – 80 ani

5.3 Criteriile de excludere

Criteriile de excludere au fost:

- vârsta sub 40 ani și peste 90 ani
- absența consimțământului scris informat sau retragerea acestuia de către pacient oricând pe perioada studiului
- diabet zaharat tip 1 sau secundar
- femei cu tratament estro-progestativ de tip substituție hormonală de menopauză, tratament curent sau anterior cu: tiazolidindione, bifosfonați, denosumab, teriparatid, raloxifen, ranelat de stronțium

- Afecțiuni cronice de tipul: Boli renale de tip insuficiență renală cronică, Boli hepatice de tip ciroză, Hiperparatiroidism primar, sindrom Cushing de orice tip (exogen, endogen de cauza hipofizară, adrenală sau paraneoplazic), acromegalie, cancere active, boli cu interesare osoasă precum mielom multiplu, sarcomul, boala Paget.

5.4 Materiale

Pacientele incluse în studiu au fost evaluate prin anamneză, examen clinic, investigații paraclinice și imagistice: radiografia coloanei vertebrale toraco-lombară profil, DXA central utilizând osteodensitometrul GE Lunar Prodigy Pro, cu determinarea TBS plecând de la imaginea radiologică 2D de achiziție DXA la nivel lombar, utilizând software-ul TBS iNsight versiunea 2.2.0.0.

Determinările biochimice s-au efectuat utilizând spectrofotometrie de absorbție și au inclus dozarea nivelului seric al glicemiei, calciului total, calciul ionic, proteine totale, fosfor, magneziu seric, fosfataza alcalină, alanin-aminotransferaza, aspartat aminotransferaza (AST), colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride și a creatininei serice, cu estimarea ratei de filtrare glomerulară (eRFG) pe baza ecuației CDK-EPI creatinină (2009) (www.kidney.org/gfr_calculator). Determinarea nivelului seric al hemoglobinei glicate (HbA1c), s-a realizat prin metoda imunoturbidimetrică (Cobas C 501, Roche Hitachi Corporation Japan).

Determinările hormonale au inclus dozarea nivelului seric de (PTH), 25 hidroxi vitamina D (25(OH)D), markerii osoși serici: β -CrossLaps, osteocalcina și propeptidul N-terminal al procologenului de tip 1 (P1NP) și insulina serică folosind metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminescență (ECLIA) (Cobas e 601 C, Roche Hitachi Corporation Japan).

Am calculat riscul absolut de fractură de fragilitate pentru 10 ani cu și fără DMO col femural pentru fracturile osteoporotice majore și cea de șold, folosind algoritmul FRAX pentru populația din România (www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=41) și a riscului absolut de fractură de fragilitate osteoporotică majoră și cea de șold folosind algoritmul FRAX ajustat pentru valoarea TBS (www.sheffield.ac.uk/TBS/CalculationTool.aspx).

5.5 Analiza statistică

Baza de date cuprinzând variabilele studiate a fost realizată în Excel. Analiza statistică s-a făcut cu ajutorul programului R version 3.5.3 (2019-03-11) -- copyright R Core Team (2019). S-a considerat semnificație statistică la o valoare $p < 0.05$.

CAP. 6 REZULTATE

6.1 Analiza datelor clinice și demografice în cele două loturi

Din punct de vedere al mediului de proveniență a predominat mediul urban pentru ambele loturi: 82.95% în lotul A cu diabet zaharat tip 2 (DZ2), respectiv 77.19% pentru lotul B, fără DZ2. În privința vârstei, pacientele DZ2 au prezentat o vârstă medie mai mare comparativ cu lotul B de 64.27 ± 7.84 vs. 60.47 ± 8.70 ani ($p < 0.05$).

Vârsta medie de debut al menopauzei a fost mai mare pentru femeile cu DZ2 comparativ cu lotul control: 48.52 ± 4.7 ani vs. 47.59 ± 4.5 ani ($p = 0.154$); cu o durată medie de evoluție în menopauză semnificativ mai mare pentru lotul A vs. lotul B de paciente (15.75 ± 8 ani vs. 12.87 ± 9.25 , $p = 0.02$).

6.2 Studiul privind parametrii metabolici în cele două loturi

Cu excepția elementelor caracteristice metabolismului glicemic, pacientele cu DZ2 au prezentat valori medii mai mici ale colesterolului total, HDL-colesterolului, LDL-colesterolului, respectiv a eRFG și valori mai mari ale nivelului seric de trigliceride și acidul uric comparativ cu lotul control (Tabel nr. 6.1)

6.3 Studiul metabolismul mineral

În ceea ce privește metabolismul fosfo-calcic, s-au înregistrat valori medii mai mari a calciului seric total (9.58 ± 0.42 mg/dL vs. 9.49 ± 0.46 mg/dL, $p = 0.18$), a calciului seric ionic (4.13 ± 0.22 mg/dL vs. 4.10 ± 0.19 mg/dL, $p = 0.33$) și a fosforului seric (3.60 ± 0.51 mg/dL vs. 3.53 ± 0.51 mg/dL, $p = 0.32$) în lotul pacientelor DZ2 comparativ cu lotul control, dar fără semnificație statistică (Figura nr. 6.1).

Tabel nr. 6.1 Parametrii metabolici în cele doua loturi studiate

Variabila	Lot A – Cu DZ2 (Medie $\pm$ D.S) N = 88	Lot B – Fără DZ2 (Medie $\pm$ D.S) N = 114	Valoare P
Hb1Ac	6.84 $\pm$ 1.27 %	5.51 $\pm$ 0.30 %	p<0.01
Insulina	15.07 $\pm$ 8.89 μ U/mL	9.35 $\pm$ 4.94 μ U/mL	p<0.01
HOMA-IR	4.60 $\pm$ 2.75	1.85 $\pm$ 0.87	p<0.01
Glicemie	140.60 $\pm$ 51.72 mg/dL	92.92 $\pm$ 9.58 mg/dL	p<0.01
Colesterol Total	196.09 $\pm$ 49.89 mg/dL	210.21 $\pm$ 43.52 mg/dL	p=0.033
LDL Colesterol	116.60 $\pm$ 47.05 mg/dL	130.69 $\pm$ 41.99 mg/dL	p=0.026
HDL Colesterol	51.64 $\pm$ 14.46 mg/dL	58.35 $\pm$ 15.26 mg/dL	p=0.01
TGL	144.09 $\pm$ 67.74 mg/dL	110.87 $\pm$ 45.24 mg/dL	p<0.01
Acid Uric	5.15 $\pm$ 1.46 mg/dL	4.87 $\pm$ 1.29 mg/dL	P=0.150
Creatinina	0.75 $\pm$ 0.20 mg/dL	0.72 $\pm$ 0.13 mg/dL	p=0.199
RFG estimată	83.89 $\pm$ 18.54 mL/min	88.78 $\pm$ 14.17 mL/min	p=0.034
Fosfataza alcalină	72.85 $\pm$ 21.25 U/L	74.58 $\pm$ 19.34 U/L	p=0.546

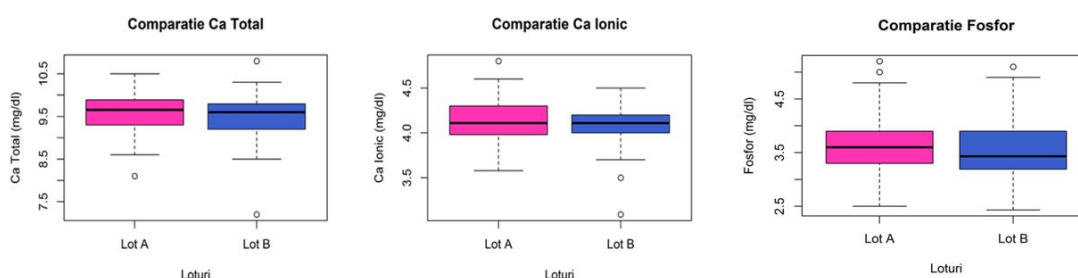


Fig nr. 6.1 Analiza comparativă a nivelului de calciu și fosfor seric în loturile studiate

Un alt electrolit important cu rol în menținerea homeostaziei fosfo-calcice este magneziul (Mg). În studiul nostru s-a înregistrat o valoare semnificativ mai mică a nivelului seric de magneziu la pacientele diabetice comparativ cu lotul control: 1.83 $\pm$ 0.19 mg/dL vs. 2.01 $\pm$ 0.15 mg/dL, < 0.0001 (Fig. nr. 6.2).

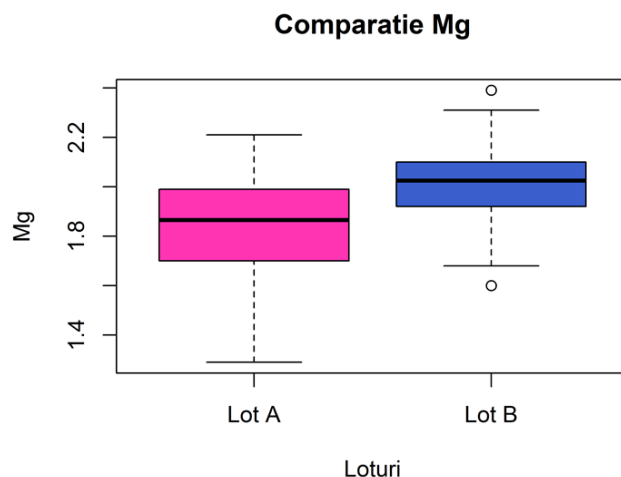


Fig. nr. 6.2 Analiza comparativă a nivelului Mg seric în loturile studiate

6.4 Studiul hormonilor calciotropi

Rezultatele studiului nostru indică prezența unor nivele semnificativ mai mici ale 25OHD (19.16 ± 7.68 ng/mL vs. 21.57 ± 9.77 ng/mL, $p=0.05$), precum și ale nivelului seric de PTH (44.64 ± 16.19 pg/mL vs. 50.01 ± 16.03 pg/mL, $p=0.02$) la pacientele diabetice comparativ cu cele non-diabetice (Fig nr. 6.3, 6.4)

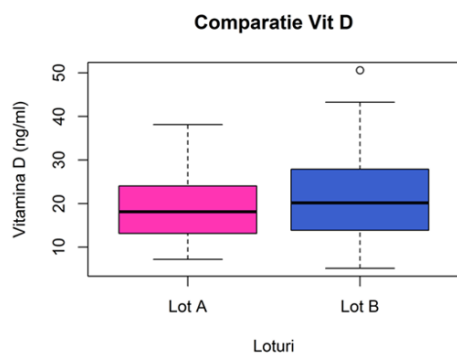


Fig. nr. 6.3 Analiza comparativă a nivelului 25OHD în loturile studiate

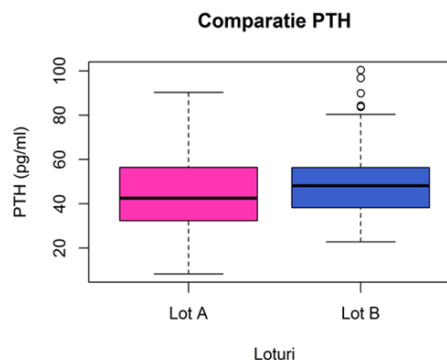


Fig. nr. 6.4 Analiza comparativă a nivelului PTH-ului seric în loturile studiate

6.5 Studiul privind markerii serici ai turnover-ului osos

Evaluarea metabolismului osos a indicat prezența unor valori medii semnificativ mai mici în lotul pacientelor diabetice versus control pentru cei trei markeri osoși analizați: P1NP, osteocalcina și β -CrossLaps (β -CTX). Nivelul seric al P1NP a fost de 43.06 ± 14.54 vs. 55.24 ± 24.56 ng/mL, al osteocalcinei de 18.03 ± 6.97 vs. 24.07 ± 8.15 ng/mL, respectiv a β -CTX de 0.36 ± 0.16 vs. 0.45 ± 0.19 ng/mL, $p < 0.0001$ (Figurile nr. 6.5, 6.6, 6.7).

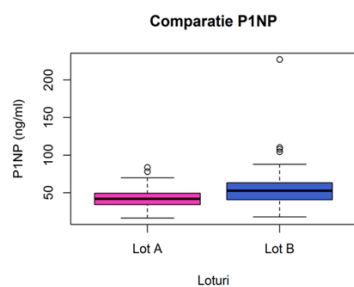


Fig. nr. 6.5 Analiza comparativă a P1NP serie

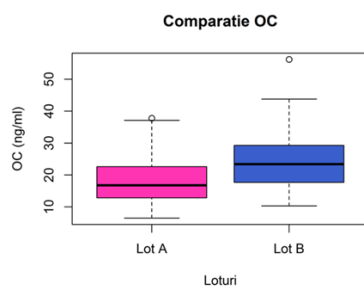


Fig. nr. 6.6 Analiza comparativă a OC serie

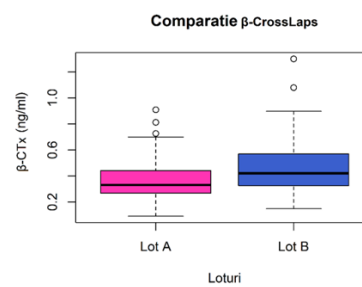


Fig. nr. 6.7 Analiza comparativă a β -CTx serie

6.6 Studiul parametrilor osteodensitometrici în loturile studiate

6.6.1 Caracteristicile DMO lombare în loturile studiate

Evaluarea osteodensitometrică a DMO la nivelul coloanei lombare a indicat prezența unei valori medii mai mari a masei osoase la nivel L1 – L4 în lotul DZ2 comparativ cu lotul control: 1.051 ± 0.23 vs. 1.001 ± 0.17 g/cm² ($p=0.09$) (Fig. nr. 6.8).

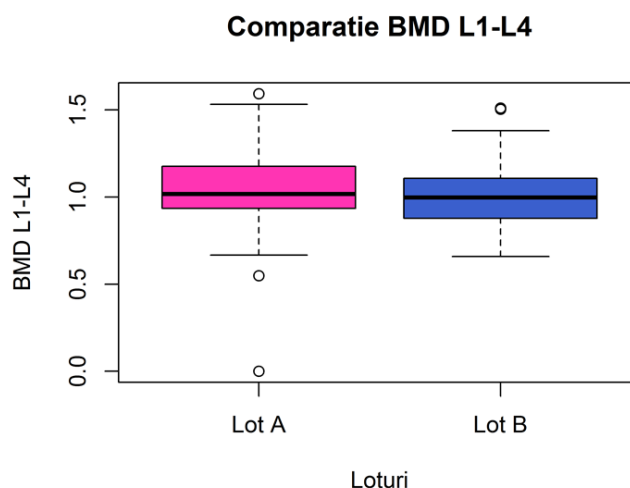


Fig. 6.8 Analiza comparativă a DMO lombare în cele două loturi studiate

6.6.2 Scorul TBS

În urma analizei scorului TBS am constatat prezența unei valori medii semnificativ mai mici a TBS la pacientele diabetice comparativ cu cele non-diabetice: 1.247 ± 0.12 vs. 1.289 ± 0.13 ; $p=0.02$ (Fig nr. 6.9). De asemenea, o treime dintre pacientele diabetice (26 de femei) au prezentat un scor TBS ≤ 1.200 , dintre care 12 paciente (13.79%) au o microarhitectură trabeculară sever degradată (TBS ≤ 1.100). În rândul pacientelor non-

diabetice 26 de femei (23.63%) au înregistrat un scor TBS ≤ 1.200 , dintre care doar 8 paciente (7.27%) au o microarhitectură sever degradată.

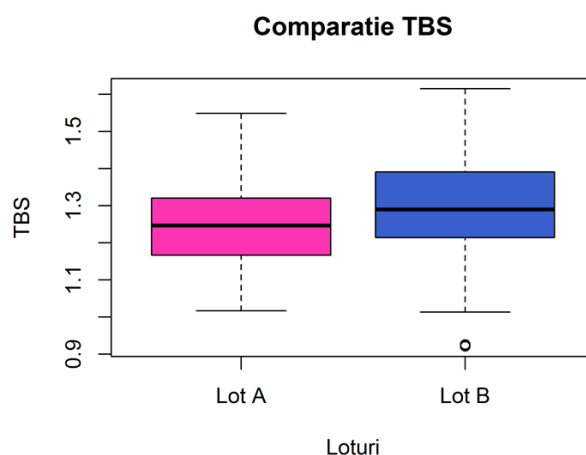


Fig. nr. 6.9 Analiza comparativă a scorului TBS în cele două loturi studiate

6.6.3 Caracteristicile DMO șold total, respectiv a colului femural în loturile studiate

În ceea ce privește DMO șold total, rezultatele studiului nostru au indicat prezența unei valori medii semnificativ mai mare a masei osoase la nivelul șoldului total în lotul pacienților diabetice comparativ cu lotul control: 0.980 ± 0.16 vs. 0.911 ± 0.16 g/cm², $p < 0.01$ (Fig. nr. 6.10). De asemenea, masa osoasă înregistrată la nivelul colului femural a mai mare în lotul pacienților diabetice (0.882 ± 0.13 vs. 0.854 ± 0.13 g/cm²), dar fără semnificație statistică ($p > 0.05$) (Fig nr. 6.11).

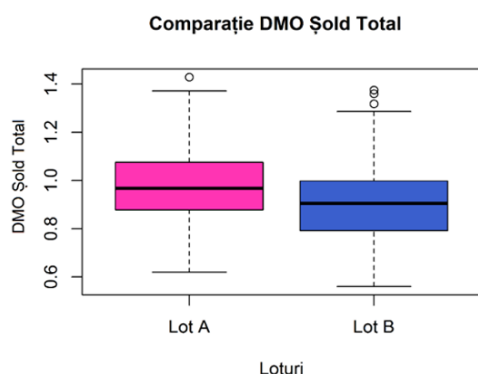


Fig. nr. 6.10 Analiza comparativă a BMD șold total în cele două loturi

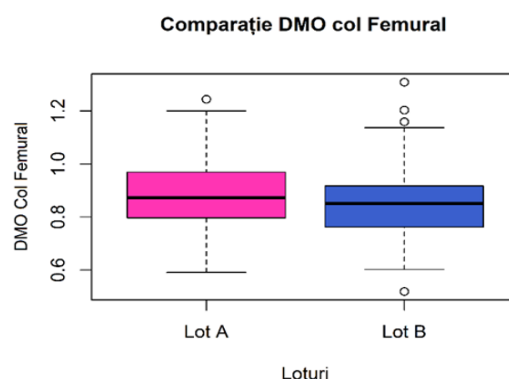


Fig. nr. 6.11 Analiza comparativă a BMD col femural în cele două loturi

6.6.4 Caracteristicile DMO 1/3 distale de radius în loturile studiate

În ceea ce privește evaluarea 1/3 distale radius membrul non-dominant, analiza a stabilit prezența unei valori medii mai mici, ne semnificative a masei osoase la acest nivel în lotul pacienților diabetice comparativ cu lotul control: $0.600 \pm 0.11 \text{ g/cm}^2$ vs. $0.623 \pm 0.10 \text{ g/cm}^2$, $p=0.3405$ (Fig. nr. 6.12).

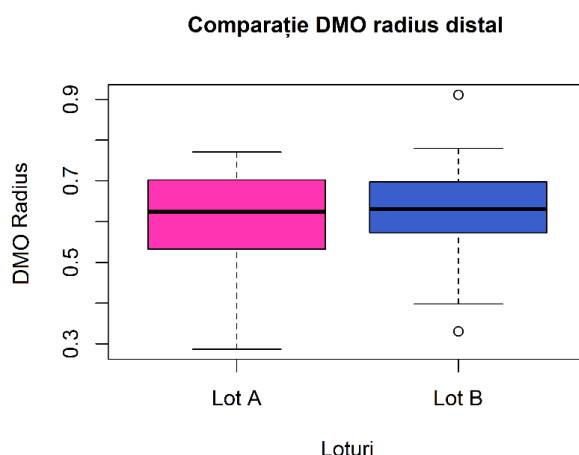


Fig. nr. 6.12 Evaluarea comparativă a DMO radius distal în loturile studiate

La finalul studiului privind diferențele de DMO între cele două loturi studiate, am analizat influența IMC-ului asupra masei osoase prin aplicarea unei regresii liniare multivariată de ajustare a DMO pentru valoarea IMC (Tabel nr. 6.2).

Tabel nr. 6.2 Analiza de regresie liniară multivariată de ajustare a DMO lombare, șold total, col femural, 1/3 radius pentru valoarea IMC

IMC variabila de control	DMO L1-L4	DMO Șold total	DMO Col femural	DMO 1/3 radius
Valoare p	0.86	0.22	0.89	0.07

Nu se mai înregistrează diferențe în ceea ce privește DMO la nivel lombar, șold total, col femural, în schimb paciențele diabetice prezintă o masă osoasă mai mică la nivelul antebrățului comparativ cu lotul control, cu semnificație borderline ($p=0.07$).

6.7 Studiul privind prevalența fracturilor de fragilitate

În lotul A au fost 21 paciente (23.86 %) cu fractură de fragilitate, în timp ce în lotul B s-au înregistrat 26 de cazuri, reprezentând 22.80% din lotul control, diferența înregistrată fiind însă fără semnificație statistică ($p=0.860$).

Tasările vertebrale au reprezentat cea mai frecventă fractură de fragilitate atât în lotul A, cât și în lotul B (Figura nr. 6.13).



Fig. nr. 6.13 Tasări vertebrale etaj mijlociu coloană toracală

6.8 Evaluarea riscului de fractură FRAX în loturile studiate

6.8.1 Riscul de fractură de șold

Riscul de fractură de șold a fost mai mare în lotul A comparativ cu lotul B, acesta devenind mai mic prin utilizarea DMO col femural în algoritmul de calcul FRAX la pacientele diabetice comparativ cu non-diabetice. Pentru ambele categorii diferența înregistrată a fost nesemnificativă ($p>0.05$) (Tabel nr. 6.3).

Tabel nr. 6.3 Riscul de fractură de șold pe baza algoritmului FRAX

Risc Fx. Șold	Lot A Mediana (IQR)	Lot B Mediana (IQR)	Valoare p
FRAX-IMC	0.85 (1.40)	0.70 (1.50)	0.4853
FRAX-DMO	0.70 (1.00)	0.70 (1.30)	0.5161

6.8.2 Riscul de fractură osteoporotică majoră

Similar riscului de fractură de șold, și riscul de fractură osteoporotică majoră a fost mai mare pe baza algoritmului FRAX-IMC în lotul pacienților diabetice, devenind mai mic la această categorie de pacienți prin utilizarea DMO col femural comparativ cu lotul control. Pentru ambele categorii diferența înregistrată a fost nesemnificativă ($p > 0.05$) (Tabel nr. 6.4).

Tabel nr. 6.4 Riscul de Fx. osteoporotică majoră pe baza algoritmului FRAX în cele 2 loturi

Risc Fx. Majoră	Lot A Mediana (IQR)	Lot B Mediana (IQR)	Valoare p
FRAX-IMC	4.00 (2.70)	3.85 (3.80)	0.4098
FRAX-DMO	4.00 (2.80)	4.15 (3.10)	0.7661

6.8.3 Riscul fracturii al pacienților incluse în studiu folosind algoritmul FRAX ajustat pentru valoarea TBS

Analiza riscului absolut de fractură osteoporotică majoră și de șold pe baza algoritmului FRAX ajustat pentru valoarea TBS a indicat prezența unor valori mai mari în lotul pacienților diabetice comparativ cu lotul control, dar fără semnificație statistică ($p > 0.05$) (Tabel nr. 6.5).

Tabel nr. 6.5 Riscul fracturii bazat pe algoritmul FRAX ajustat cu valoarea TBS

FRAX-TBS	Lot A Mediana (IQR)	Lot B Mediana (IQR)	Valoare p
Fx. șold	0.80 (1.15)	0.70 (1.70)	0.6866
Fx. majoră	4.75 (3.35)	4.60 (4.10)	0.3172

6.9 Analiza stadiului evolutiv al diabetului zaharat

Cele 88 de pacienți incluse în lotul A au fost diagnosticate cu DZ2 anterior internării în clinica noastră. Durata medie de evoluție a bolii a fost de 6.59 ± 6.66 ani.

Din punct de vedere al prezenței complicațiilor cronice specifice DZ2, polineuropatia senzitivo-motorie distală a reprezentat cea mai frecventă afectare microvasculară (33 pacienți – 46.47%). În privința afectării macrovasculare, boala coronariană a reprezentat cea

mai frecventă complicație, fiind întâlnită la 22 dintre paciente, 10 dintre acestea având asociate și alte complicații specifice.

În privința terapiei hipoglicemizante utilizată, mai mult de jumătate dintre paciente (56.81%) erau pe monoterapie, 19 (21.59 %) pe dublă terapie și 4% necesitau triplă terapie (Fig. nr. 6.14). Cel mai utilizat preparat a fost biguanida, urmată de derivat sulfonilureic, insulinoterapie, inhibitor de DPP4, inhibitor de α -glucozidază, glinidă, respectiv agonist de receptor GLP-1

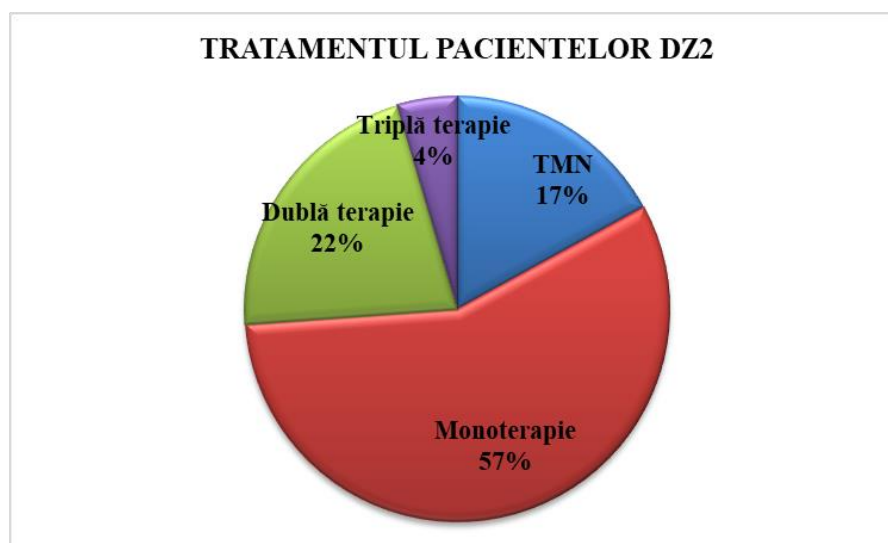


Fig nr. 6. 14 Terapia utilizată pentru controlul bolii pacientelor cu DZ2

La finalul analizei noastre am investigat posibile corelații între stadiul evolutiv al DZ2, exprimat prin valoarea Hb1Ac și diverși parametrii care caracterizează metabolismul osos, masa osoasă, respectiv riscul fracturării, calculând indicii de corelație r Pearson. De menționat, analiza a fost efectuată doar pentru lotul pacientelor cu DZ2. Au fost relevate 3 corelații slabe, negative, semnificative statistic ($p < 0.05$) între valoarea HbA1c și valoarea β -CTx ($r=-0.21$), risc absolut fractură de șold ($r=-0.23$), respectiv fractură osteoporotică majoră ($r=-0.21$) calculat pe baza algoritmului FRAX-BMI.

CAP. 7 DISCUȚII

Identificarea unui risc crescut de fractură de fragilitate la pacienții cu DZ2 a stat la baza declanșării pe plan internațional a investigațiilor privind afectarea osoasă la acest grup de pacienți [32]. Prin cercetarea noastră ne-am propus, la rândul nostru, să evaluăm

particularitățile legate de prezența osteoporozei, respectiv a alterării masei osoase la femeile diabetice în postmenopauză comparativ cu pacientele non-diabetice.

Pe baza criteriului OMS de diagnostic al osteoporozei, am identificat în studiul nostru un număr de 17 paciente DZ2 (19.31%) cu osteoporoză comparativ cu 29 de paciente non-diabetice (25.43%), în contextul în care media de vârstă, respectiv de ani în postmenopauză au fost semnificativ mai mari pentru lotul DZ2. De asemenea, analiza privind diferențele de DMO între pacientele DZ2 comparativ cu lotul control a indicat prezența unei mase osoase semnificativ mai mari la nivelul șoldului ($p=0.003$), la nivel lombar ($p=0.09$), respectiv col femural ($p>0.05$). Există unele discrepanțe în literatură, totuși majoritatea studiilor de specialitate indică prezența unei DMO mai mare sau normale în rândul pacienților cu DZ2 comparativ cu populația non-diabetică [2,32]. Prin efectul de încărcare, obezitatea stimulează masa osoasă, dar nu și la nivelul regiunilor fără încărcare, cum este antebrățul [32]. Acest lucru este sugerat și de datele noastre care au arătat prezența unei mase osoase mai mici, deși nesemnificative, în regiunea antebrățului distal la pacientele DZ2 (0.600 ± 0.11 g/cm²) comparativ cu lotul control (0.623 ± 0.10 g/cm², $p=0.34$). Iar la analiza de regresie multivariată, diferența de masă osoasă la nivelul antebrățului între cele două loturi capătă semnificație borderline, după ajustarea pentru IMC ($p=0.07$).

Deși prezența osteoporozei conform criteriului scor $T \leq -2.5$ a fost de 19.31% în lotul pacientelor diabetice, 21 (23.86%) dintre acestea prezentau fracturi de fragilitate. Dintre pacientele non-diabetice, 26 (22.80%) au înregistrat fracturi. Însă diferența între cele două grupuri a fost nesemnificativă ($p=0.86$). Totuși, am constatat o tendință în rândul pacientelor diabetice către asocierea de fracturi. Astfel, 11 femei din cele 21 cu diabet (52.38%) prezentau fie fracturi vertebrale multiple, fie tasări vertebrale asociate cu fracturi de fragilitate ale membrelor, non-șold. În grupul pacientelor non-diabetice, această tendință s-a remarcat doar la 9 din cele 26 de femei (34.61%). Astfel, prezența unei DMO mai mari în contextul excesului ponderal, considerat în trecut ca fiind cu efect protector, pare să nu asigure osului diabetic o rezistență suficientă antifraktură.

Rezistența osului la fractură este determinată în parte de masa osoasă, dar și de factori de țin de calitatea osoasă: microarhitectura și geometria osoasă, matricea osoasă, turnoverul osos, mineralizarea osoasă [29]. În studiul nostru am putut evalua indirect microarhitectura osoasă trabeculară utilizând scorul TBS, instrument de evaluare recent introdus în practica clinică. Rezultatele obținute au arătat o valoare semnificativ mai mică a TBS în lotul DZ2 comparativ cu lotul control (1.247 ± 0.12 vs. 1.289 ± 0.13 , $p=0.02$), în concordanță cu literatura de specialitate.

Cercetarea noastră privind particularitățile markeriilor osoși în rândul pacienților incluse în studiu a indicat nivele semnificativ mai mici ($p < 0.01$) atât a markerilor serici de formare osoasă (P1NP, OC), cât și a β -CTx, marker de formare osoasă la pacienții DZ2 comparativ cu lotul control (Fig nr. 6.5, 6.6, 6.7). Această situație determină alterarea proprietăților materiale ale osului, prin favorizarea acumulării AGEs la nivelul fibrelor de colagen, dar și a microfisurilor cu generarea unui risc crescut pentru fractură [85,109]. Este de remarcat chiar, prezența în studiul nostru a unui nivel scăzut al OC, în ciuda prezenței unei eRFG semnificativ mai mici în lotul pacienților DZ2 comparativ cu femeile non-diabetice. Această constatare ne orientează către o disfuncție a osteoblastului. Literatura de specialitate confirmă acest lucru, iar ca mecanism principal implicat în alterarea procesului de formare osoasă la pacienții DZ2 este hiperglicemia cronică [14].

Pe de altă parte, masa osoasă, considerată în trecut un țesut cu rol în locomoție, protecție a organelor vitale și în homeostazia minerală [16], este actual văzută ca un important organ cu funcții metabolice și hormonale [19]. Astfel, în cadrul procesului de remodelare osoasă țesutul osos este un consumator de energie, de aici și dependența acestuia de metabolismul energetic. Însă, studiile de dată recentă indică implicarea masei osoase în reglarea funcției celulelor β -pancreatice și adipocitare, acțiune exercitată prin intermediul osteocalcinei [19].

În privința nivelului scăzut al β -CTx, mecanismul s-ar explica în parte prin interconectarea existentă între cele două etape (de formare și de resorbție) în cadrul procesului de remodelare osoasă [33]. Pe de altă parte, hiperglicemia, dar și obezitatea asociată DZ2, generează un proces inflamator cronic ce favorizează generarea de citokine și mediatori cu efecte de recrutare și diferențiere a pre-osteoclastelor, și astfel de stimulare a resorbției osoase [13].

Procesul de mineralizare a osteoidului este coordonat tot de către osteoblast prin asigurarea și reglarea fluxului de ioni de Ca^{+} , respectiv de fosfor la nivelul matricei extracelulare [16]. În studiul nostru, evaluarea metabolismului mineral a indicat prezența unor valori mai crescute a nivelelor serice de calciu total, ionic și a fosforului seric, dar fără a se constata semnificații statistice ($p > 0.05$) între lotul pacienților DZ2 comparativ cu lotul control. În schimb, am decelat prezența unei valori semnificativ scăzute ($p < 0.001$) a nivelului seric de Mg la pacienții diabetici vs. control. Datele de specialitate confirmă prezența hipomagneziemiei în rândul pacienților DZ2 [34]. Cauzele acestei tulburări ar fi multiple și incomplet elucidate. De asemenea, această tulburare electrolitică nu este așa de lipsită de riscuri, hipomagneziemia ar reprezenta o cauză a accelerării declinului funcției

renale și ar favoriza o agravare a bolii și a prognosticului [34]. În plus, hipomagneziemia ar fi responsabilă de generarea unui hipoparatiroidism funcțional la pacienții DZ2 [8, 13].

Evaluarea hormonilor calciotropi efectuată în studiul nostru a indicat prezența unor nivele semnificativ mai mici ale PTH (44.64 ± 16.19 pg/mL vs. 50.01 ± 16.03 pg/mL, $p=0.02$), cât și a nivelului 25OHD (19.16 ± 7.68 ng/mL vs. 21.57 ± 9.77 ng/mL), acesta din urmă cu semnificație borderline ($p=0.05$). Potrivit studiilor, prezența unor nivele scăzute ale PTH seric ar putea fi un alt mecanism implicat în generarea turnoverului osos scăzut la pacienții diabetici [13]. În privința 25OHD, literatura de specialitate indică prezența unor nivele scăzute ale vitaminei D în rândul femeilor în postmenopauză [35]. Și mai mult de atât, în studiul nostru prevalența deficitului de vitamină D a fost mai crescută în lotul DZ2 comparativ cu lotul control. Acest diagnostic a fost stabilit prin prezența unui nivel seric al 25OHD < 20 ng/mL, în timp ce o valoare a 25OHD < 10 ng/mL a identificat deficitul sever de vitamină D [36]. Astfel, în lotul DZ2, 49 dintre paciente, reprezentând 55.68% au fost identificate ca având deficit de vitamină D, dintre care 11 paciente (12.5 %) asociau un deficit sever. În lotul control, 54 dintre paciente, reprezentând 47.36% au prezentat o valoare serică a 25OHD < 20 ng/mL, dintre care doar 8 (7.01%) au fost identificate cu un deficit sever de vitamină D. Diferența dintre cele două loturi se explică prin prezența de mecanisme suplimentare prezente la pacienții cu diabet tip 2 care favorizează prezența deficitului de vitamină D printre care asocierea bolii cu excesul ponderal, prezența insulinorezistenței, pierderea renală a proteinelor de transport a vitaminei D [12]. Pe lângă rolul major al vitaminei D în menținerea homeostaziei fosfo-calcice și a masei osoase, studiile recente au stabilit implicarea acestui hormon în sinteza și secreția de insulină, atât prin mecanisme directe (prezența receptorilor de vitamina D la nivelul celulelor β -pancreatice), cât și indirecte, prin intermediul calciului sau prin efecte imunomodulatorii [12].

În ultimii ani, tot mai multe studii indică implicarea deficitului de vitamină D în patogeneza insulino-rezistenței și a tulburărilor de metabolism: sindrom metabolic, diabet zaharat de tip 2 [12]. În această privință, studiul efectuat în cercetarea noastră nu a indicat prezența unei corelații între stadiul evolutiv al diabetului zaharat, exprimat prin nivelul HbA1c și nivelul 25OHD. Explicația rezidă din prezența unor serii de limitări ale studiului nostru. Astfel, este de remarcat faptul că pacientele diabetice incluse nu s-au încadrat în categoria dezechilibrului metabolic, cu o valoare medie a HbA1c de $6.84 \pm 1.27\%$. De asemenea, durata medie de evoluție a diabetului a fost doar de 6.59 ± 6.66 ani. Aceste limitări ar putea explica totodată și lipsa corelațiilor stadiului evolutiv cu alte elemente specifice afectării osoase: markeri de formare osoasă (P1NP, OC), DMO, TBS, fracturi de fragilitate,

respectiv riscul de fractură pe 10 ani evaluat prin algoritmul FRAX. O altă limitare o reprezintă lipsa datelor complete cu privire la nivelul insulinei serice și astfel, a informațiilor cu privire la gradul insulino-rezistenței exprimată prin HOMA-IR. Cum am precizat și în partea generală a acestei cercetări, apariția și evoluția complicațiilor specifice diabetului zaharat de tip 2 sunt direct proporționale cu durata și gradul dezechilibrului metabolic.

CAP. 8 CONCLUZII

1. Pacientele cu diabet zaharat de tip 2 prezintă o DMO crescută în regiunile expuse efectului de încărcare generat de excesul ponderal: șold, coloană vertebrală.
2. La nivelul antebrațului, situs neexpus efectului de încărcare, alcătuit majoritar din os cortical, pacientele diabetice au valori mai mici ale DMO, similar altor forme de osteoporoză secundară, cum este situația hiperparatiroidismului primar.
3. Utilizarea doar a criteriilor standard de diagnostic – DXA subestimează afectarea osoasă în rândul pacienților diabetice.
4. Diabetul zaharat de tip 2 influențează cu predilecție calitatea osului, evidențiată clinic prin prezența unui scor TBS semnificativ mai mic și prin prezența unui turnover redus la această categorie de pacienți.
5. Stadiul evolutiv al diabetului zaharat tip 2 exprimat prin valoarea HbA1c se corelează negativ, semnificativ statistic cu valoarea β -CTX, marker seric al resorbției osoase.
6. Nivelul HbA1c se corelează negativ, semnificativ statistic cu riscul absolut de fractură de șold, respectiv fractură osteoporotică majoră calculat pe baza algoritmului FRAX-IMC.
7. Din punct de vedere electrolitic, hipomagneziemia serică reprezintă o posibilă cauză de reducere a remodelării osoase prin generarea unui hipoparatiroidism funcțional.
8. Pacientele diabetice asociază o prevalență crescută a deficitului de vitamină D.
9. Prin efectele sale clasice, dar și non-clasice, vitamina D reprezintă o punte de legătură între cele două axe: țesut osos – metabolism glicemic.

Există o legătură bidirecțională între țesutul osos și metabolismul energetic, afectată de apariția afecțiunilor cronice precum: obezitatea, sindromul metabolic, diabetul zaharat tip 2, osteoporoza. Este necesară continuarea cercetării acestei relații, în vederea descoperirii unor noi punți de intersecție între cele două sisteme, precum și a unor posibile terapii care să vizeze atât diabetul zaharat tip 2 cât și osteoporoza.

Contribuția personală

Boala osoasă diabetică este caracterizată prin interesarea cu precădere a elementelor ce țin de calitatea masei osoase: microarhitectura osoasă, respectiv turnoverul osos, elemente care nu sunt identificate prin evaluarea DMO la examenul DXA. Elementul de noutate o reprezintă utilizarea scorului TBS în evaluarea calitativă a microstructurii trabeculare. De asemenea, rezultatele studiului constituie un argument pentru includerea diabetului zaharat tip 2 între criteriile de calcul al scorului FRAX.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Dede A.D., Tournis S., Dontas I., Trovas G. Type 2 diabetes mellitus and fracture risk. *Metabolism*. 2014; 63(12):1480-1490.
2. Carnevale V., Romagnoli E., D'Erasmus E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(3): 196-204.
3. Rubin M.R. Skeletal fragility in diabetes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2017;1402:18–30.
4. Kanazawa I., Sugimoto T. Diabetes Mellitus-induced Bone Fragility. *Intern Med*. 2018; 57 (19):2773–2785.
5. Kanis J.A., Melton L.J. 3rd, Christiansen C., Johnston C.C., Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*.1994;9:1137–1141
6. Kanis J. A., McCloskey E.V., Johansson H., et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24:23.
7. Compston J., Cooper A., Cooper C., et al. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):43.
8. Räkel A., Sheehy O., Rahme E., LeLorier J. Osteoporosis among patients with type 1 and 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2008; 34(3): 193-205.
9. Wang H., Ba Y., Xing Q., et al. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9:e024067.
10. de Paula F.J., Horowitz M.C., Rosen C.J. Novel insights into the relationship between diabetes and osteoporosis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(8):622-30.
11. Rubin M.R., Patsch J.M. Assessment of bone turnover and bone quality in type 2 diabetic bone disease: current concepts and future directions. *Bone Res*. 2016;4:16001.
12. Compston J. Type 2 diabetes mellitus and bone. *J Intern Med*. 2018;283(2):140-153.

13. Napoli N., Chandran M., Pierroz D. D., Abrahamsen B., Schwartz A.V., Ferrari S.L.,
On behalf of the IOF Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms of diabetes
mellitus-induced bone fragility. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(4):208-219.
14. Ghodsi M., Larijani B., Keshtkar A.A., Nasli-Esfahani E., Alatab S., Mohajeri-Tehrani
M.R. Mechanisms involved in altered bone metabolism in diabetes: a narrative review.
J Diabetes Metab Disord. 2016;15:52.
15. Walsh J.S. Normal bone physiology, remodelling and its hormonal regulation. *Surgery
- Oxford International Edition*. 2018; 36(1):1-6.
16. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;
3(Suppl 3): S131–S139.
17. **Dumitru N.**, Cocolos A., Caragheorgheopol A., Dumitrache C., Bratu O.G, Neagu
T.P, Diaconu C.C, Ghemigian A. Collagen – the ultrastructural element of the bone
matrix. *Rev.Chim*. 2018; 69(7):1706-1709.
18. **Dumitru N.**, Carsote M., Cocolos A., Petrova E., Olaru M., Caragheorgheopol A.,
Dumitrache C., Ghemigian A. Metabolic and bone profile in postmenopausal women
with and without type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Rom J Intern Med*.
2019;57(1):61-67.
19. **Dumitru N.**, Carsote M., Cocolos A., Petrova E., Olaru M., Dumitrache C.,
Ghemigian A. The Link Between Bone Osteocalcin and Energy Metabolism in a Group
of Postmenopausal Women. *Curr Health Sci J*. 2019; 45 (1):47:51.
20. Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., et al. Osteoporosis in the European Union:
medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in
collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European
Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;
8(1-2):136.
21. Kanis J., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. Scientific Advisory Board of the
European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the
Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International
Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management
of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019; 30 (1): 3–44.
22. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability
associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* (2006) 17:1726.

23. Harvey N.C., Glüer C.C, Binkley N., et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. 2015;78: 216–224.
24. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl. 1):S13–S28.
25. World Health Organization . Global Report on Diabetes. Geneva , Switzerland: World Health Organization; 2016.
26. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussele, Belgium: International Diabetes Federation 2015.
27. Alejandro E.U, Gregg B., Blandino-Rosano M., et al. Natural history of β -cell adaptation and failure in type 2 diabetes. *Mol Aspects Med*. 2014; 42: 19-41.
28. Nickerson H.D., Dutta S. Diabetic complications: current challenges and oportunities. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012; 5(4): 375-379.
29. Yamamoto M. Insights into bone fragility in diabetes: the crucial role of bone quality on skeletal strength [Review]. *Endocrine Journal*. 2015;62(4): 299-308.
30. Starup-Linde J., Vestergaard P. Management of endocrine disease: Diabetes and osteoporosis: cause for concern? *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):R93-R99.
31. Acevedo C., SylviaM., Schaible E., Graham J.L, et al. Contributions of Material Properties and Structure to Increased Bone Fragility for a Given Bone Mass in the UCD-T2DM Rat Model of Type 2 Diabetes. *J.Bone Miner Res*. 2018; 33:1066-1075.
32. Ferrari S.L., Abrahamsen B., Napoli N., Akesson K., et al. Bone and Diabetes Working Group of IOF. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int*. 2018;29(12):2585-2596.
33. Farr J.N., Khosla S. Determinants of bone strength and quality in diabetes mellitus in humans. *Bone*. 2016;82:28–34.
34. Kurstjens S., de Baaij J.H., Bouras H., Bindels R.J., Tack C.J., Hoenderop J.G. Determinants of hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(1):11-19.
35. Ghemigian A, Radu O, Valea A, **Dumitru N**, Buruiana A, Carsote M. Hypovitaminosis D and Menopause: still an issue in 2016? *Romanian Medical Journal*. 2016; LXIII(3):209-210.
36. **Dumitru N.**, Buruiană A., Petrova E., Olaru M., Ghemigian Adina. Vitamina D și implicațiile materno-fetale. *Romanian Journal of Medical Practice*. 2016;11 (2): p151-154.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

A. Cărți și capitole din cărți:

Cap. „Glucose metabolism indices and Trabecular Bone Score in type 2 diabetes mellitus women” **Nicoleta Dumitru**, Mara Carsote, Andra Cocolos, Adina Ghemigian in 4th International Conference on Interdisciplinary Management of Diabetes Mellitus and its Complication, INTERDIAB Conference Proceedings Volume, Editura Niculescu, Bucuresti, March 2018, ISSN 2393-3488.

B. Articole/studii in extenso publicate in reviste cotate ISI, indexate PubMed sau alte BDI, CNCSIS:

- Articole/studii in extenso publicate in reviste de specialitate cotate ISI:

1. **Dumitru N.** Cocolos A., Caragheorgheopol A., Dumitrache C., Bratu O.G., Neagu T.P., Diaconu C.C., Ghemigian A. Collagen – The ultrastructural element of the bone matrix. Rev. Chim (Bucharest), 2018;69(7):1706-1709, ISSN: 2537-5733, ISSN-L 1582-9049, ISI, IF: 1.412, <http://www.revistadechimie.ro>

2. **Dumitru N.**, Carsote M., Cocolos A., Petrova E., Olaru M., Caragheorgheopol A., Dumitrache C., Ghemigian A. Metabolic and bone profile in postmenopausal women with and without type 2 diabetes: a cross-sectional study. Romanian Journal of Internal Medicine. 2019;57(1):61-67. Online ISSN: 2501-062X, SJR (SCImago Journal Rank): 0.25 (2018); <https://content.sciendo.com/view/journals/rjim/57/1/rjim.57.issue-1.xml>;

- Articole/studii in extenso publicate in reviste de specialitate indexate PubMed sau in alte BDI (B+):

1. **Dumitru N.**, Carsote M., Cocolos A., Petrova E., Olaru M., Dumitrache C., Ghemigian A. The link between bone osteocalcin and energy metabolism in a group of postmenopausal women. Current Health Sciences Journal. 2019, 45(1): pag 47-52. ISSN 2067-0656, indexata BDI, <http://www.chsjournal.org>;

4. **Nicoleta Dumitru**, Andra Buruiana, Eugenia Petrova, Maria Olaru, Adina Ghemigian. Vitamina D și implicațiile materno-fetale. Revista Practica Medicala. 2016; vol 11, nr 2(45): pag151-154. Editura Medicala Amaltea, ISSN: 1842-8258, eISSN: 2069-6108, CNCSIS B+, indexata BDI: EBSCO, Scirius, getCITED, WAME, <http://practica-medicala.medica.ro/>, www.samf.ro

5. Ancuta-Augustina Gheorghisan Galateanu, Adina Ghemigian, Mara Carsote, **Nicoleta Dumitru**, Simona Albu, Ana Valea. Cascade fractures despite improvement of DXA results

and trabecular bone score assessment. Archives of the Balkan Medical Union. 2016; vol 51, no 2: pag 290-295. ISSN 0041-6940. Celsius Publishing House, www.balkanmedicalunion.com index in EMBASE/Excerpta Medica, Chemical Abstracts, SCOPUS, CNCSIS B+(2011);

6. Ghemigian A, Radu O, Valea A, **Dumitru N**, Buruiana A, Carsote M. Hypovitaminosis D and Menopause: still an issue in 2016? Romanian Medical Journal. 2016; LXIII(3): 209-210. Editura Medicala Amaltea, ISSN: 1220-5478, eISSN: 2069-606X, CNCSIS B+, indexata BDI: EBSCO, Scirus, getCITED, WAME, <http://RMJ.com.ro>;

C. Lucrări publicate în rezumat în reviste și volumele unor manifestări științifice naționale și internaționale indexate ISI:

1. **Nicoleta Dumitru**, Mara Carsote, Andra Buruiana, Eugenia Petrova, Constantin Dumitrache, Adina Ghemigian. Metabolic parameters and bone densitometry in adult patients with and without type 2 diabetes”; WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases 23-26 March, 2017, Florence Italy P. 1051, Abstract in Osteoporosis International with other metabolic bone disease (ISI Index), volume 28, Supplement 1, March 2017; 28 (suppl 1): 1-64, ISSN: 0937-941X (print)1433-2965 (Online), journal homepage: <http://www.wco-iof-esceo.org/sites/wco18/pdf/WCO17-AbstractBook.pdf>

2. Adina Ghemigian, **Nicoleta Dumitru**, Mara Carsote, Andra Buruiana, Eugeniya Nedeltcheva Petrova, Maria Olaru, Alina Dumitru, Corin Badiu. Body mass index and bone mineral density on type 2 diabetic postmenopausal women. (Abstract #1159). 2017 AACE Annual Scientific & Clinical Congress Abstracts, Austin, Texas, 3-7 May 2017, Austin; Abstract in Endocrine Practice – Clinical and Investigative Endocrinology and Diabetes. April 2017; 23(S3):322 (Official Journal of The American Association of Clinical Endocrinologists and The American College of Endocrinology – WWW.AACE.com, ISI index, <http://am.aace.com/files/Late-Breaking.pdf>

3. Buruiana A, Carsote M, Mazilu A, **Dumitru N**, Chirita C, Petrova EN, Navalici A, Valea A, Ghemigian A, Paun D. Teriparatide use for osteoporosis: a national protocol based study (real life Romanian medical experience)”. 25th Congress of the Romanian Society of Endocrinology, www.endo2017.medical-congresses.ro, 21-24 June 2017, PO.4. Cluj-Napoca, Romania, abstract in Acta Endocrinologica (ISI index), June 2017;XIII(S1):90-91.

4. Adina Ghemigian, Mara Carsote, Andra Caragheorghopol, Andra Cocolos, **Nicoleta Dumitru**. Glycemic and bone profile in postmenopausal women with and without prevalent frailty fractures. Endocrine Practice Volume 24, Issue 4, Supplement 1,

<http://journals.aace.com/doi/10.4158/1530-891X-24.s1.1>, 2018 AACE Annual Scientific & Clinical Congress, 16-20 May 2018, Boston.

5. **Nicoleta Dumitru**, Mara Carsote, Andra Cocolos, Eugenia Petrova, Suzana Vladioiu, Constantin Dumitrache, Adina Ghemigian. Methods Of Fracture Risk Assessment In Postmenopause Women With Type 2 Diabetes Mellitus. ID 75. Acta Endocrinologica, Vol XIV Supplement 1, June 2018, 26th Congress of the Romanian Society of Endocrinology, Sibiu, Romania, 27-30 June 2018. abstract in Acta Endocrinologica (ISI index), June 2018; XIV(S1):83-84.

6. "Serum Osteocalcin And Metabolic Parameters Correlation In Postmenopausal Women With And Without Type 2 Diabetes" Adina Ghemigian, Andra Buruiana, Mara Carsote, Andra Caragheorgheopol, Constantin Dumitrache, Nicoleta Dumitru. Endocrine Practice. 2019; Volume 24, Issue 4, Supplement 1, <http://journals.aace.com/doi/10.4158/1530-891X-24.s1.1> AACE Annual Scientific & Clinical Congress, 24-28 April 2019, Los Angeles.

D. Lucrări publicate în rezumat în reviste și volumele unor manifestări științifice naționale recunoscute de CNCSIS (categoria B+/B) sau cu ISBN/ISSN:

1. **N. Dumitru**, M Carsote, A. Buruiana, A. Caragheorgheopol, A. Ghemigian. Blunted bone turnover markers in antiosteoporotics drugs free menopausal women with type 2 diabetes mellitus. ID 250; Congresul Universitatii de Medicina si Farmacie Carol Davila – Bucuresti, Perspective interdisciplinare, www.congresumf.ro; abstract in Maedica: a Journal of Clinical Medicine. (Suppl 2017): TBA, Index CNCSIS B+, PubMed; ISSN 2501-6903| ISSN-L 2501-6903, www.maedica.org;