

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ**



**TEZĂ DE DOCTORAT**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**STUDIUL OSTEOPOROZEI LA PACIENTUL VÂRSTNIC CU  
POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ**

**COORDONATOR ȘTIINȚIFIC:**

**Prof. Univ. Dr. Ruxandra Maria Ionescu**

**DOCTORAND**

**Cătălina Raluca Nuță**

**BUCUREȘTI**

**2021**

## **Cuprinsul rezumatului**

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| Stadiul actual al cunoașterii ..... | 2  |
| Material și metodă.....             | 4  |
| Rezultate și discuții .....         | 7  |
| Concluzii .....                     | 24 |
| Bibliografie selectivă .....        | 26 |

## **Stadiul actual al cunoașterii**

Reumatologia geriatrică sau geronto-reumatologia este un domeniu medical care studiază bolile reumatologice de tip degenerativ sau inflamator la populația vârstnică. Modificările apărute la nivel fiziologic și imunitar observate la populația geriatrică pot fi motivul pentru care frecvența crescută, modul diferit de prezentare și dificultatea managementului caracterizează bolile inflamatorii reumatologice la această categorie de vârstă. Evaluarea pacientului vârstnic cu boală reumatică inflamatoare este complexă datorită prezenței comorbidităților întâlnite la această populație adesea cu boli cognitive, a declinului funcțional, a prezenței polipragmaziei și a susținerilor sociale limitate.

Vârsta biologică reflectă gradul de funcționalitate fizică și mentală a persoanelor în vârstă în momentul când ne raportăm la vârsta cronologică, și aceasta poate diferi foarte mult în rândul populației vârstnice. Creșterea speranței de viață, uneori asociată cu limitarea posibilităților de acces la îngrijirile medicale curente, la investigațiile paraclinice noi și la terapiile inovatoare, poate fi privită ca o barieră semnificativă în calea unei abordări de succes pentru tratamentul osteoporozei la pacientul vârstnic cu poliartrită reumatoidă (PR).

Îmbătrânirea fără succes apare atunci când vârsta biologică o depășește pe cea cronologică, astfel încât această discrepanță duce la o subdiagnosticare și subtratament a celor două suferințe; în plus absența unor recomandări și ghiduri utilizând medicina bazată pe dovezi pentru tratamentul osteoporozei la pacienții vârstnici cu PR limitează accesibilitatea pacientului la tratamente moderne.

Alegerea unei teme din reumatologia geriatrică este deosebit de importantă atât pentru cercetare cât și pentru practica clinică și ea se bazează pe elemente multiple: - concentrare pe două entități, osteoporoză și PR, care apar frecvent la populația adultă, dar care se pot întâlni și la populația vârstnică, având caracteristici fenotipice diferite, dar abordări terapeutice similare, - expansiune actuală a populației vârstnice românești cu osteoporoză și PR, boli frecvent întâlnite la sexul femeiesc, datorită creșterii duratei de viață, - existența a multiple limite la populația vârstnică legate de accesibilitatea la investigații paraclinice, la monitorizări stricte și terapii noi precum și aderență scăzută la tratament pentru ambele suferințe cu implicare în scăderea calității vieții acestor pacienți.

Prezența la populația vârstnică a celor două suferințe concomitente, osteoporoză și PR, cu dezvoltarea de complicații și comorbidități, la care se adaugă polipragmazia și alterări ale metabolismului medicamentelor la această categorie de populație precum și dificultatea de urmare a terapiei pentru cele două entități secundare declinului cognitiv sunt alte elemente importante care justifică alegerea acestei teme din reumatologia geriatrică.

PR este o suferință caracteristică persoanelor adulte, dar și persoanele vârstnice de peste 65 de ani pot prezenta PR. Este de menționat faptul că la persoanele vârstnice de peste 65 de ani PR poate apărea fie ca formă de boală cu debut tardiv, fie ca formă de boală cu debut în viața adultă care evoluează la populația vârstnică beneficiind de noile progrese terapeutice utilizate în practica clinică.

### **Ipoteza de cercetare**

Scopul lucrării este de a evalua osteoporoza într-un grup de pacienți vârstnici cu diagnostic cert de PR în vederea identificării particularităților clinice și terapeutice ale acestui grup de pacienți.

Având în vedere că osteoporoza este etichetată ca o manifestare extra-articulară a PR, partea specială a lucrării se axează pe identificarea osteoporozei secundare din PR la pacienții vârstnici și compararea ei cu osteoporoza din boala artrozică. Identificarea osteoporozei în ambele loturi de pacienți, PR și boală artrozică, se bazează pe elemente de diagnostic a osteoporozei (DMO coloană lombară și DMO șold, scor T coloană lombară și scor T șold) și a riscului de fractură (algoritmul FRAX – adaptat pentru populația românească). În încercarea de a stabili o relație între osteoporoză și activitatea celor două entități, PR și boală artrozică, VSH-ul este elementul comun din sindromul inflamator nespecific pentru cele două suferințe.

Factorii de risc pentru osteoporoză, nemodificabili și modificabili, reprezintă o altă preocupare a tezei de doctorat; identificarea factorilor de risc specifici PR asociați cu factori de risc generali și diferențierea factorilor de risc din PR comparativ cu boala artrozică constituie a altă importantă sursă de cercetare.

Identificarea caracteristicilor PR (sindrom inflamator nespecific, autoimunitate reumatoidă, activitatea bolii și calitatea vieții) la pacientul vârstnic cu osteoporoză/osteopenie precum și abordarea terapeutică cu Disease-Modifying Antirheumatic Drugs(DMARDs) și corticoterapie reprezintă o altă preocupare a tezei de doctorat. Stabilirea unui moment optim de

intervenție terapeutică pentru osteoporoza din PR la pacienții vârstnici în asociere cu elemente clinico-paraclinice variate specifice PR este luată în considerare

Utilizarea unui chestinar cu 18 întrebări adresate pacientului cu PR și osteoporoză vizează multiple aspecte legate de boală, de tratament și aderență precum și percepția pacientului referitor la cele două entități, PR și osteoporoză, cu scopul de a identifica profilul pacientului român vârstnic cu cele două entități.

Analiza statistică a fost realizată prin folosirea programului SPSS versiunea 20.0 pentru Windows, iar toate testele au fost considerate semnificative dacă  $p < 0.05$ . Pentru corelații au fost utilizați coeficienții Spearman și Pearson; pentru a realiza diferențe între grupuri a fost utilizat testul t-student, iar evaluarea capacității de discriminare a indicilor compoziți s-a realizat prin folosirea curbei ROC.

## **Material și metode**

În vederea aprofundării interrelației osteoporoză/PR, teza de doctorat cuprinde 4 studii efectuate de doctorandă pe cazuistică reumatologică și geriatrică și care își propun obiective bine definite:

Studiul 1: Raportul obezitate-osteoporoză la pacienții cu poliartrită reumatoidă este un studiu efectuat pe cazuistică reumatologică de pacienți cu PR cu evaluarea prezenței obezității măsurate prin indicii de masă corporală (IMC) și relația cu osteoporoza la pacientul cu PR.

Studiul 2: Caracteristici și corelații clinice și paraclinice ale osteoporozei la pacientul vârstnic cu poliartrită reumatoidă comparativ cu pacientul cu boala artrozică este un studiu efectuat pe cazuistica reumatologică și geriatrică în vederea stabilirii de corelații dintre diversele variabile ale osteoporozei din PR față de osteoporoza din boala artrozică

Studiul 3: Impactul osteoporozei asupra calității vieții pacienților cu poliartrită reumatoidă este un studiu efectuat pe cazuistică reumatologică care își propune analiza calității vieții pacienților vârstnici cu PR și osteoporoză

Studiul 4: Aderența la tratamentul antiosteoporotic la pacienții cu poliartrită reumatoidă și osteoporoză este un studiu realizat printr-un chestionar anonim completat de

pacienți cu PR care cuprinde 18 întrebări în vederea stabilirii profilului clinic al pacientului român vârstnic cu PR și osteoporoză

Diagnosticul de PR a fost stabilit de către medicul reumatolog curant conform criteriilor European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR2010), iar diagnosticul de boală artrozică a fost stabilit de către medicul geriatru având în vedere criteriile American College of Rheumatology (ACR) pentru clasificarea și raportarea artrozei de genunchi, de șold și de coloană vertebrală.

Datele s-au colectat și analizat în mod anonim, cuprinzând următoarele variabile pentru întreg lotul: demografice (vârsta, sex, mediu de proveniență, fumat, indicele de masă corporală-IMC); manifestări extra-articulare PR (noduli reumatoizi, vasculită, etc.), date legate de PR (durata bolii; prezența sindromului inflamator nespecific - viteza de sedimentare a hemoglobinei - VSH, fibrinogen - FI, proteina C reactivă – PCR; autoimunitatea reumatoidă reprezentată de factorul reumatoid- FR, anti-citrullinated protein antibodies –anticorpi anti-CCP;Disease Activity Score- DAS28, Health Assessment Questionnaire-HAQ), variabile biologice pentru ambele loturi (hemoglobină-Hg, hematocrit-HCT, fosfatază alcalină-FA, hormonul de stimulare tiroidiană-TSH, calciu seric total-Ca); prezența comorbidităților pentru ambele loturi; tipul de boală artrozică (gonartroză, coxartroză, spondiloză, localizări multiple); evaluarea prezenței osteoporozei pe ambele loturi (diagnostic, scorul T coloană lombară și șold, densitatea minerală osoasă-DMO la nivelul coloanei lombare și șold, recomandarea de tratament antiosteoporotic, tipul medicamentului antiosteoporotic-bisfosfonați, denosumab, teriparatid, calcitonină, estrogeni, raloxifen, prezența suplimentului cu vitamina D și calciu, scorul FRAX); tipul de tratament pentru PR - conventional synthetic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs(csDMARDs, bDMARDs)istoric și actual (metrotexat-MTX, leflunomida-LFN, sulfazalazină-SSZ, plaquenil-PLQ,factorul de necroză tumorală-antiTNF), folosirea de GC (prezența, durata, doza).

Au fost aplicate următoarele criterii de excludere din studiu: pacienții cu alte boli inflamatoare reumatice, pacienți cu vârsta sub 18 ani; absența diagnosticelor de suprapunere a altor boli autoimune;absența cauzelor secundare de osteoporoză (cancer, boală celiacă, boli hepatice și renale cronice, pancreatită cronică, boală Cushing, fibroză chistică, diabet zaharat, hemoglobinopatii, tratament cu heparină, hipogonadism, hipertiroidism, boală inflamatorie intestinală, imobilizare sau malabsorbție); lipsa datelor legate de evaluarea osteoporozei; iar la

pacienții cu boală artrozică : pacienți cu vârsta sub 18 ani, prezența tratamentului cu GC, lipsa datelor legate de evaluarea osteoporozei.

Chestionarul, realizat de doctorandă sub îndrumarea coordonatorului, a fost alcătuit din 18 întrebări/enunțuri clar exprimate, pentru a nu pune în dificultate pacientul indiferent de nivelul de pregătire educațională după cum urmează:

- Gen: F/B
- Vârsta implinită
- De cât timp sunteți diagnosticat/ă cu poliartrită reumatoidă?
- În ultimele 3 luni ați urmat tratament pentru poliartrita reumatoidă?
- Când trebuie administrat tratamentul pentru poliartrita reumatoidă?
- Cu ce alte boli vă cunoașteți ? (enumerare)
- Câte medicamente trebuie să luați zilnic?
- Vă descurcați să urmați tratamentul zilnic prescris de medicul dumneavoastră?
- Sunteți diagnosticat/ă cu osteoporoză?
- Medicul dumneavoastră v-a recomandat tratament pentru osteoporoză?
- Cum trebuie să luați tratamentul pentru osteoporoză?
- Urmăți tratament cu supliment de vitamina D și calciu?
- În ultimele 6 luni ați întrerupt tratamentul pentru osteoporoză?
- Care tratament credeți că este mai important de urmat?
- Considerați că aveți prea multe medicamente de luat?
- La ultima vizită la medicul reumatolog ați înțeles tratamentul prescris?
- Considerați că medicul dumneavoastră v-a acordat atenție în timpul consultației?

Testarea normalității distribuției datelor s-a realizat prin statistici descriptive prin calcularea mediei, deviației standard, valoarea minimă și valoarea maximă, frecvențe și procente, dar și reprezentări grafice. Analiza statistică a fost efectuată folosind programul SPSS versiunea 20.0 pentru Windows și am folosit Testul Chi pătrat, Fisher, testul Student, Coeficientul de corelație r Pearson. Pentru diferențele între grupuri a fost utilizat Independent Samples Testiar, pentru corelații au folosiți coeficientii Pearson, cu ajutorul testului ANOVA au fost comparate subgrupurile din studiu pentru analiza regresiei multiple, iar evaluarea capacității de discriminare a indicilor compoziți s-a realizat prin curbele ROC. Toate testele statistice efectuate au avut o valoare P standard setată la 0,05.

## Rezultate și discuții

Primul studiu a inclus un eșantionul a inclus 149 de pacienți cu diagnosticul de PR, 40(26,8%) dintre aceștia aveau osteoporoză diagnosticată conform definiției anterioare. Analiza caracteristicilor generale ale lotului total de pacienți cu PR (n=149) arată următoarele: durata medie a bolii de 7 ani, 107 (71,8%) pacienți cu FR pozitiv, 101 (67,8%) pacienți cu anticorpi anti-CCP pozitivi, 11 (23,3%) pacienți cu PCR pozitivă. Referitor la activitatea bolii și calitatea vieții pacienților studiul a arătat că valoarea medie a DAS 28 a fost de  $4,1 \pm 1,2$  (boală cu activitate moderată), iar valoarea medie a calității vieții evaluată prin HAQ a fost de  $1,4 \pm 0,7$  (calitatea vieții moderat afectată). Cu privire la factorii de risc ai ateromatozei este de menționat că 79 (53,1%) pacienți erau diagnosticați cu HTA, 8 (5,4%) pacienți aveau și DZ tip 2, 62 (41,6%) pacienți prezentau dislipidemie; 19 (12,8%) pacienți prezentau ateromatoză carotidiană

Din întreg eșantionul de 149 pacienți doar 40 de pacienți aveau diagnostic de osteoporoză, dar la 83(55,7%) pacienți li s-au recomandat suplimente de calciu și vitamina D. Dintre cei 40 de pacienți cu diagnosticul de osteoporoză, doar 33 de pacienți (82,5% din subgrupa de osteoporoză) au primit tratament farmacologic activ: 26 de pacienți (78,8% dintre pacienții tratați) pe bifosfonați, 4 pacienți (12,1%) pe denosumab, 2 pacienți (6,1 %) pe ranelat de stronțiu și 1 pacient (3,0%) pe teriparatid.

Din sublotul de 109 pacienți cu PR fără osteoporoză, 28 (25,7%) pacienți prezentau și obezitate, iar din sublotul de 40 pacienți cu PR și osteoporoză 3 (7,5%) pacienți prezentau și obezitate, diferențele fiind semnificativ statistice ( $p < 0,001$ ); alte variabile nominale (fumatul, inflamație, autoimunitate reumatoidă, etc.) nu au prezentat diferențe semnificativ statistice. Rezultă din aceste date, așa cum era de așteptat, că obezitatea a fost mai prevalentă la pacienții cu PR fără osteoporoză, față de pacienții cu PR și osteoporoză, aceasta susținând ideea că pacienții cu PR și osteoporoză au o greutate corporală mai mică față de pacienții cu PR fără osteoporoză.

Din lotul total de 149 pacienți cu PR cu și fără osteoporoză, 109 (73,15%) pacienți aveau PR fără osteoporoză, iar 40 (26,85%) pacienți aveau PR și osteoporoză.

Comparativ cu pacienții cu PR fără osteoporoză (pacienți cu osteopenie sau cu densitate mineral osoasă-DMO normal), pacienții cu PR și osteoporoză erau semnificativ mai în vârstă, cu IMC mai scăzut și cu o durată a bolii mai lungă. Astfel, pacienții cu PR și osteoporoză în comparație cu pacienții cu PR fără osteoporoză aveau vârsta medie de 71 ani vs. 56 ani ( $p <$



0,001), durata bolii 17 ani vs. 11 ani ( $p=0,035$ ) și IMC 23,8 vs. 29,6 ( $p=0,041$ ); în rest, alte variabile precum sindromul inflamator nespecific (VSH, PCR), autoimunitatea reumatoidă (FR, anticorpi anti-CCP), activitatea bolii (DAS 28) și calitatea vieții (HAQ) nu au prezentat diferențe semnificativ statistice (tabel III.5.3.2).

Din subplotul de 109 pacienți cu PR fără osteoporoză, 28 (25,7%) pacienți prezentau și obezitate, iar din subplotul de 40 pacienți cu PR și osteoporoză 3 (7,5%) pacienți prezentau și obezitate, diferențele fiind semnificativ statistice ( $p<0,001$ ); alte variabile nominale (fumatul, inflamație, autoimunitate reumatoidă, etc.) nu au prezentat diferențe semnificativ statistice. Rezultă din aceste date, așa cum era de așteptat, că obezitatea a fost mai prevalentă la pacienții cu PR fără osteoporoză, față de pacienții cu PR și osteoporoză, aceasta susținând ideea că pacienții cu PR și osteoporoză au o greutate corporală mai mică față de pacienții cu PR fără osteoporoză.

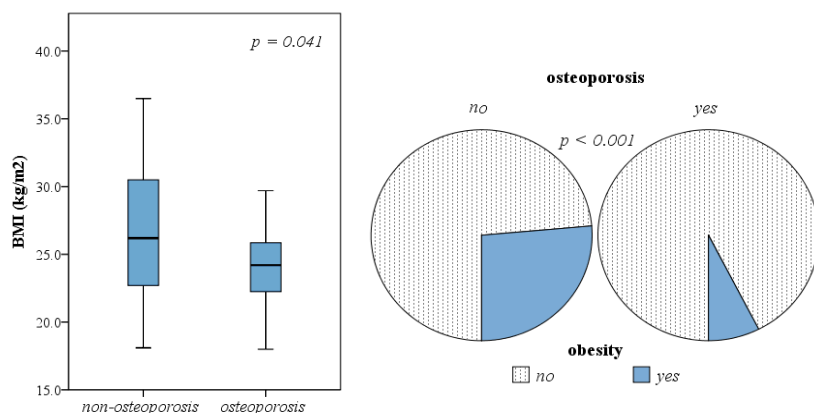
Diferențele variabilelor continue între pacienții PR cu și fără osteoporoză ( $n = 149$ )

|                           | <i>Osteoporoză</i>  |                    | <i>p</i> |
|---------------------------|---------------------|--------------------|----------|
|                           | <i>nu (n = 109)</i> | <i>da (n = 40)</i> |          |
| vârstă (ani)              | 56.0 (7.0)          | 71.0 (11.0)        | 0.001    |
| IMC ( $\text{kg/m}^2$ )   | 29.6 (6.1)          | 23.8 (4.9)         | 0.041    |
| durata PR (years)         | 11.0 (17.0)         | 17.0 (7.5)         | 0.035    |
| VSH (mm/h)                | 34.0 (39.0)         | 42.0 (42.0)        | 0.852    |
| PCR (mg/L)                | 4.7 (6.4)           | 6.1 (19.2)         | 0.636    |
| FR (U/mL)                 | 129.6 (397.3)       | 56.8 (87.5)        | 0.647    |
| anticorpi anti-CCP (U/mL) | 104.1 (141.5)       | 69.2 (93.6)        | 0.566    |
| hemoglobină (g/dL)        | 14.2 (1.0)          | 12.7 (2.1)         | 0.111    |
| hematocrit (%)            | 42.8 (3.7)          | 39.5 (4.2)         | 0.163    |
| HAQ                       | 1.5 (1.4)           | 1.0 (0.8)          | 0.533    |
| DAS28                     | 4.1 (2.1)           | 3.9 (1.7)          | 0.687    |
| $\text{Ca}^{2+}$ (mg/dL)  | 9.4 (0.9)           | 9.1 (0.7)          | 0.846    |

*Notă:* datele care nu sunt distribuite în mod normal sunt raportate ca mediană (interval intercuartil); valorile  $p$  reprezintă nivelul de semnificație al testelor Mann Whitney; a se vedea secțiunea Metode a definițiilor specifice articolelor raportate; abrevieri: Anti-CCP – anti-citrullinated protein antibodies; IMC - indicele masei corporale; PCR - proteină C-reactivă; DAS – disease activity score; VSH - viteza de sedimentare a hematiilor; HAQ – health assessment questionnaire; PR - poliartrita reumatoidă; RF - factor reumatoid;  $\text{Ca}^{2+}$  - calciu total seric.

În mod similar, comparativ cu pacienții cu PR fără osteoporoză, pacienții cu PR și osteoporoză au aparținut mai frecvent mediului rural și au prezentat o prevalență mai mare a fumatului, a inflamației sistemice, a prezenței anticorpilor anti-CCP pozitivi, a tratamentului cu GC și ateromatozei carotidiene, dar o prevalență mai mică a obezității

În comparație cu pacienții cu PR care prezentau valori normale ale reactanților de fază acută, pacienții cu inflamație aveau o valoare a DMO de la nivelul coloanei lombare semnificativ mai mică (0,730g/cm<sup>2</sup> față de 0,830g/cm<sup>2</sup>; p=0,046). DMO de la nivelul coloanei lombare a prezentat o corelație semnificativă și pozitivă cu IMC (r=0,294, p=0,045) și cu valoarea FR (r=0,311, p=0,033); aceste corelații au rămas semnificative statistic și după matching pentru vârstă, sex și durata bolii.



Comparația pacienților cu poliartrită reumatoidă cu și fără osteoporoză : diferența mediană a indicelui de masa corporală (panoul stâng: 23.8 kg/m<sup>2</sup> comparativ cu 29.6 kg/m<sup>2</sup>; p = 0.041, testul Mann Whitney) și diferența de prevalență a obezității (panoul drept : 7.5% față de 25.7%; p = 0.001, testul  $\chi^2$  ; raportul de prevalență = 3.43).

În ultimul deceniu au fost ridicate semne de îndoială cu privire la efectul protector pe care obezitatea îl are asupra osteoporozei. Luăm ca exemplu, complet opus celor discutate până acum, doua articole ale ultimului deceniu unde Greco E.A. și colaboratorii au raportat pe eșantionul lor de 398 subiecți că obezitatea a fost asociată pozitiv cu osteoporoza, în timp ce Neglia și colaboratorii au raportat un odds ratio ajustat cu 1,46 pentru osteoporoză la subiecții lor obezi. Cercetări genetice recente din anul 2018 ale Corea-Rodriguez M. și colaboratorii precum și ale lui Hu Y și colaboratorii au dus la identificarea de gene și de polimorfisme genetice care se asociază atât cu osteoporoza cât și cu obezitatea.

Prin urmare, putem aprecia că relația dintre aceste două afecțiuni ar avea două moduri de acțiune și astfel se poate ridica ipoteza că nu toată grăsimea care se asociază cu obezitatea este

protectoare împotriva osteoporozei. Există raportări care demonstrează că obezitatea de tip abdominal este invers corelată cu DMO și acest fapt crește riscul apariției fracturilor de fragilitate.

Obezitatea abdominală este legată nu numai de osteoporoză, ci mai ales în mod negativ de evoluția bolilor cardiovasculare, fapt observat și la nivelul eșantionului nostru prin prevalența mare a ateromatzei carotideidiene în rândul pacienților cu osteoporoză și care poate reprezenta elementul confuz al corelației noastre observate anterior între densitatea minerală osoasă și riscul cardiovascular.

Al doilea studiu a însumează un total 193 de pacienți cu o vârstă medie de 69.95 ani unde cel mai tânăr pacient a avut 40 de ani, iar cel mai vârstnic avea 84 de ani cu o mediană de vârstă a grupului de 71 de ani

|                         | N   | Minimum | Maximum | Mean     | Deviație standard |
|-------------------------|-----|---------|---------|----------|-------------------|
| Vârstă                  | 193 | 40      | 84      | 69,95    | 7,647             |
| Menopauză               | 185 | 30      | 58      | 46,50    | 4,138             |
| Înălțime                | 193 | 140     | 181     | 159,28   | 7,785             |
| Greutate                | 193 | 42      | 106     | 70,54    | 13,393            |
| IMC                     | 193 | 2,60    | 42,50   | 27,8465  | 5,41930           |
| VSH                     | 193 | 2       | 123     | 31,52    | 25,331            |
| Fosatză alcalină        | 193 | 38,0    | 179,0   | 78,145   | 26,1919           |
| Hemoglobina             | 193 | 7,3     | 15,6    | 12,519   | 1,3513            |
| HCT                     | 193 | 13,600  | 46,100  | 37,67285 | 4,277791          |
| Scor T șold             | 193 | -4,2    | 2,8     | -1,523   | 1,0253            |
| DMO șold                | 193 | 0,000   | 1,439   | ,82245   | ,151548           |
| Scor T colonă lombară   | 193 | -4,7    | 3,7     | -1,893   | 1,2491            |
| DMO coloană lombară     | 193 | ,524    | 1,020   | 1,047    | 0,9469            |
| FRAX Major osteoporotic | 193 | 2,3     | 29,0    | 8,787    | 4,5677            |
| FRAX Hip                | 193 | ,3      | 19,0    | 3,714    | 3,1649            |

#### Caracteristici epidemiologice, clinice și paraclinice lot total (n=193)

În ceea ce privește datele antropometrice, înălțimea medie a întregului lot de studiu este de 159cm (cea mai mică valoare fiind de 140cm, iar cea mai mare de 18cm, mediana=15cm, deviație standard=7,78), greutatea medie a subiecților studiați a fost de 70,53kg (cea mai mică valoare fiind de 42kg, iar cea mai mare de 106kg, mediana=70kg deviație standard =13,39), iar indicele de masă corporală (IMC) mediu în lotul total este de 27.96 kg/m<sup>2</sup> (cea mai mică valoare

fiind de 16,42 kg/m<sup>2</sup>, iar cea mai mare de 42,5 kg/m<sup>2</sup> mediana=28 kg/m<sup>2</sup>, deviație standard=5,1), iar IMC comparativ între lotul studiu cu PR și cel control artroză este 25,65 kg/m<sup>2</sup> față de 29,88 kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ).

În cadrul studiului au fost determinate și elemente de evaluare a osteoporozei (scor T și DMO la nivelul coloanei lombare și șoldului stâng, FRAX) la nivelul întregului lot astfel:

- Media valorii DMO la nivelul coloanei lombare este de 0,850g/cm<sup>2</sup>, cu o deviație standard de 0,14 și o mediană la 0,840g/cm<sup>2</sup>; Media valorii DMO la nivelul șoldului este de 0,820g/cm<sup>2</sup>, cu o deviație standard de 0,15 și o mediană la 0,810g/cm<sup>2</sup>;

- Media valorii scorului T la nivelul șoldului este de -1,52DS, cu o deviație standard de 1,02 și o mediană la -1,6DS; Media valorii scorului T la nivelul coloanei lombare este de -1,82DS, cu o deviație standard de 1,24 și o mediană la -2DS;

- Valoarea medie a FRAX- Fracturi Osteoporotice Majore este de 8,78 cu o deviație standard de 4,56 și o mediană de 7,4; Valoarea medie a scorului FRAX fractură șold este de 3,72 cu o deviație standard de 3,16 și o mediană de 2,7.

După descrierea cracteristicilor demografice ale întregului lot de 193 pacienți, studiul s-a preocupat de analiza comparativă între lotul de pacienți cu PR (n=93) considerați ca lot de studiu și lotul de pacienți cu boala artrozică (n=100) considerați ca lot control luând în calcul elemente comune.

Referitor la vârsta pacienților, este de subliniat faptul că vârsta pacienților din lotul de studiu cu PR este mai scăzută față de cea a pacienților din lotul control cu artroză, existând o diferență puternic semnificativă statistic între vârsta pacienților cu PR și vârsta pacienților din lotul control (72,1 vs 67,64) ( $p < 0,0001$ ) (95%CI of difference 2,3712 to 6,5385). Un alt fapt care trebuie menționat este structura loturilor în funcție de sex: astfel, lotul cu PR a fost format din 88 femei și 5 bărbați, iar lotul control a fost format din 100 de femei.

Este cunoscut atât din literatura medicală cât și din practica clinică că pacienții cu PR prezintă un index de masă corporală (IMC) mai scăzut față de populația generală. Există și în studiul de față o diferență puternic semnificativă statistic între IMC-ul pacienților cu PR și IMC-ul pacienților cu artroză (25,65 vs 29,88) ( $p < 0,0001$ ) (95% CI of difference 2,8070 to 5,6492). Deși era de așteptat că pacientele din lotul de studiu PR (n=88) să prezinte menopauză instalată mai devreme față de pacientele din lotul control artroză, în studiul efectuat vârsta menopauzei a

fost de 45,1 ani lotul de studiu PR vs 46,3 în lotul control artroză, această diferență nefiind semnificativ statistică ( $p=0.26$ ) (95% CI of difference -0,8838 to 3,2311)

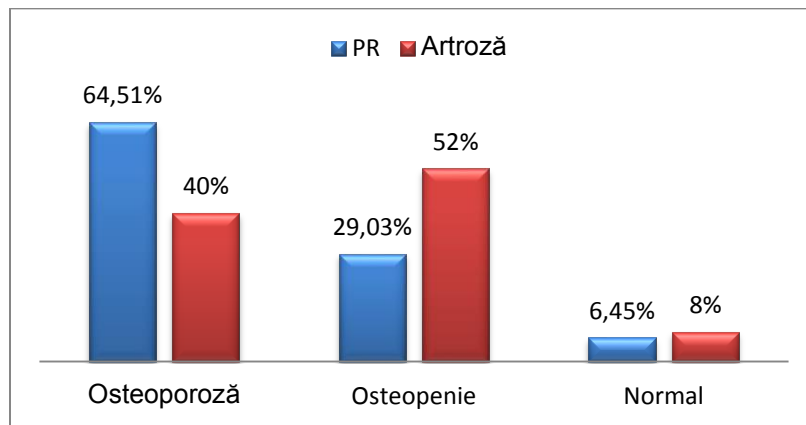
În ceea ce privește prezența sindromul inflamator nespecific am putut compara VSH pentru ambele loturi ca valoare comună; astfel, există o diferență puternic semnificativ statistică între VSH-ul pacienților din lotul de studiu PR și pacienții din lotul control artroză (44,64 vs.19,48 ) ( $p<0,0001$ ) (95% CI of difference -31,2567 to -18,7081) (figura II.6.3.18). De menționat că acele elemente ale sindromului inflamator nespecific precum proteina C reactiva și fibrinogenul nu s-au putut compara între cele 2 loturi deoarece nu a fost posibilă evaluarea lor la lotul control artroză, acestea fiind evaluate în totalitate (proteina C reactiva , fibrinogen) exclusiv pentru lotul cu PR..

A fost realizată și analiza comparativă între elemente de evaluare a osteoporozei ( scor T și DMO la nivelul coloanei lombare și soldului stâng, FRAX) și nivelul seric al calciului:

- există o diferență între DMO-ul coloanei lombare la pacienții din lotul de studiu PR față de pacienții din lotul de control artroză (0,879 vs 0,838)  $p = 0,045$  (95% CI of difference 0,0829 to 0,0097), pacienții din lotul de studiu PR având un DMO la nivelul coloanei lombare mai mare față de pacienții din lotul control artroză;
- există o diferență semnificativ statistică între DMO-ul șoldului stâng din lotul de studiu PR față de pacienții din lotul control artroză (0,76 vs 0,87)  $p < 0,0001$  (95% CI of difference 0,07852 to 0,1580);
- există o diferență semnificativ statistică între scorul T pentru șold din lotul de studiu PR față de pacienții din lotul control artroză (-1,98 vs -1,09)  $p < 0,0001$  (95% CI of difference 0,6324 to 1,1578);
- există o diferență semnificativ statistică între scorul T de la nivelul coloanei lombare pentru pacienții din lotul de studiu PR față de pacienții din lotul control artroză (-1,94 vs -1,84)  $p < 0,0001$  (95% CI of difference -0,2586 to 0,4526);
- există o diferență semnificativ statistică între nivelul calciului seric la pacienții din lotul de studiu PR care prezintă valori mai mici față de pacienții din lotul control artroză (9,17 vs 9,31)  $p=0.040$  (95% CI of difference -0,0065 to 0,2785);
- există o diferență semnificativ statistică a FRAX –facturi osteoprotice majore în lotul de studiu PR față de pacienții din lotul control artroză (10,75 vs 6,95)  $p < 0,0001$  (95% CI of difference -4,9867 to -2,6214);

- există o diferență semnificativ statistică a FRAX HIP la pacienții din lotul de studiu PR față de pacienții din lotul control artroză (4,83 vs 2,67)  $p < 0,0001$  (95% CI of difference -3,0116 to -1,3174).

În cazul ambelor loturi diagnosticul de osteoporoză a fost oferit în urma analizei valorilor scorului T și a DMO obținute prin DXA: astfel, conform valorilor scorului T și a DMO în lotul de studiu PR 60 pacienți (64,51%) au fost diagnosticați cu osteoporoză, iar în lotul control artroză 40 pacienți (40%) au fost diagnosticați cu osteoporoză.



Distribuția osteoporozei între cele două loturi.

După stabilirea diagnosticului de osteoporoză, din lotul de studiu PR 54 de pacienți dintre cei 60 pacienți cu osteoporoză urmau tratament antiosteoporotic reprezentând 58,1%, iar din lotul control artroză 34 de pacienți dintre cei 40 reprezentând 34,3% aveau tratament antiosteoporotic. În ceea ce privește tipul tratamentului, pacienții din lotul de studiu PR erau pe tratament cu Acid Ibandronic 37%, Acid Alendronic 31,5%, Acid Rizendronic 20,4%, Denosumab 7,4% și Teriparatida 3,7%, spre deosebire de pacienții din lotul control artroză care erau pe tratament cu Acid Ibandronic 67,6%, Acid Alendronic 17,6%, Denosumab 14,7%; de menționat că nici un pacient din lotul de control nu era pe tratament cu Acid Rizendronic sau Teriparatida. De asemenea pacienții urmau și tratament cu suplimente de calciu și vitamina D (vitamina D în proporție aproape egale între cele două loturi 82,8% în lotul de studiu PR și 83,8% în lotul control artroză; suplimentarea cu calciu a fost mai mică în lotul de studiu PR (26,9%) și mai mare în cazul lotului control artroză (63,3%)).

Lotul de studiu PR (n=93) a fost analizat din mai multe puncte de vedere, ținând seama de caracteristicile clinice ale bolii și tratamentului. Astfel, analizând din punct de vedere al vechimii bolii lotul de studiu PR este de menționat faptul că 25 (16,9% ) pacienți au mai puțin

de 5 ani de evoluție a bolii, 36 (38,7%) pacienți au între 5 și 10 ani de evoluție a bolii, iar 32 (34,4%) pacienți aveau peste 10 ani. Așa cum se vede din analiza efectuată, marea majoritate a pacienților, 68 (73,1%) pacienți, prezentau o vechime a bolii de peste 5 ani și numai o mică proporție de pacienți, 25 (16,9%) pacienți, prezentau o formă precoce de boală cu vechime mai mică de 5 ani.

Analizând corelația între activitatea bolii (DAS8-PCR) și autoimunitatea reumatoidă (anticorpii anti-CCP și FR) am găsit că există o corelație direct proporțională între DAS28-PCR și anticorpii anti-CCP  $r=0.28$ , puternic semnificativă statistic  $p=0.0078$  (95% Confidence interval for  $r$  0,07498 to 0,4529 ); între DAS28-PCR și FR există o tendință de corelație direct proporțională  $r=0.19$ , dar nu este semnificativ statistică (95% Confidence interval for  $r$  -0,01245 to 0,3806 )  $p=0.06$ .

Analizând posibile corelații între activitatea bolii (DAS28-PCR) și sindromul inflamator nespecific (VSH, FI, PCR) am găsit corelații direct proporționale și puternic semnificativ statistice între: activitatea bolii (DAS28-PCR) și PCR,  $r=0.36$ , puternic semnificativ statistică (95% confidence interval for  $r$  0,1727 to 0,5382),  $p=0.0003$  și activitatea bolii (DAS28-PCR) și FI,  $r=0.51$ , puternic semnificativ statistică ( 95% confidence interval for  $r$  0,3428 to 0,6472)  $p<0.0001$ . Este de menționat faptul că între activitatea bolii (DAS28-PCR) și VSH nu am găsit corelație semnificativă statistic ( $r= 0,5485$ , 95% confidence interval for  $r$  -0.1517 to 0.2568,  $p=0.6035$ ), aceasta arătând că VSH-ul nu are o semnificație de încredere în evaluarea bolii prin DAS28.

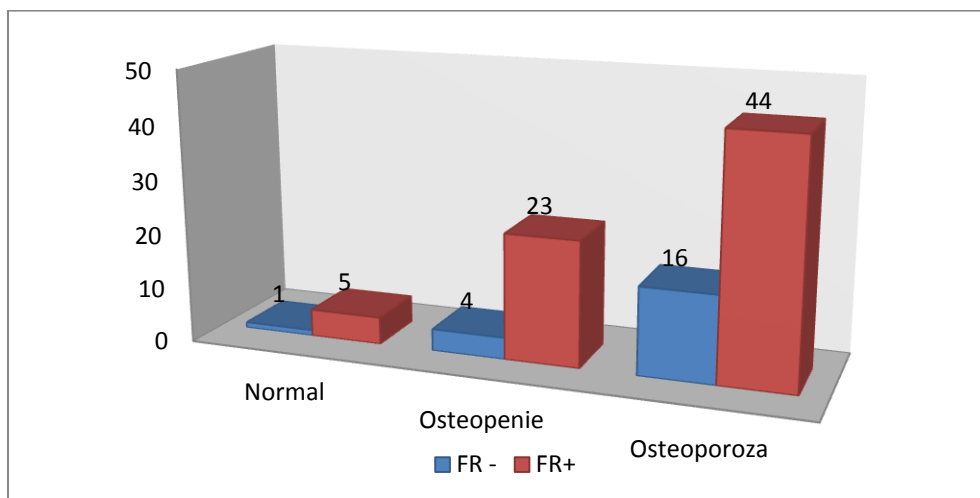
Analizând posibile corelații între activitatea bolii (DAS28-PCR) și unele investigații biologice (FA, Hg, Hct) am găsit:

- o corelație direct proporțională între DAS28-PCR și fosfataza alcalină (FA)  $r=0.24$ , puternic semnificativ statistică (95% confidence interval for  $r$  0,0381 to 0,4230)  $p=0.02$

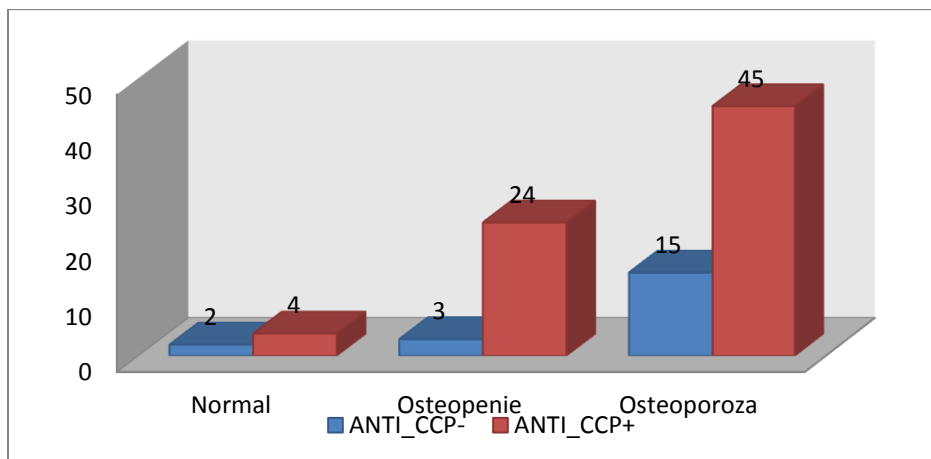
- o corelație invers proporțională între DAS28-PCR și hemoglobină (Hg)  $r= -0.25$ , puternic semnificativ statistică (95% confidence interval for  $r$  0,4347 to -0,05247)  $p=0.01$ .

- o corelație invers proporțională între DAS28-PCR și hematocrit (Hct)  $r= -0.21$ , puternic semnificativ statistică (95% confidence interval for  $r$  -0,4010 to -0,01161)  $p=0.03$ , aceasta semnificând cu cât activitatea bolii este mai mare cu atât afectarea hematologică de tip anemie este mai mare

În funcție de autoimunitatea reumatoidă (anticorpii anti-CCP și FR) lotul de studiu PR a fost împărțit în subloturi de boală seropozitivă sau boală seronegativă, căutând în fiecare dintre subloturile respective prezența osteopeniei/osteoporozei.



Prezența osteopeniei/osteoporozei în funcție de FR (n=93)



Prezența osteopeniei/osteoporozei în funcție de anticorpii anti-CCP (n=93)

În lotul de studiu PR s-a remarcat diferența între nivelurile serice ale FR în funcție de prezența osteopeniei/osteoporozei; astfel, din lotul total de 93 pacienți, 27 de pacienți cu osteopenie aveau o valoare medie a FR de 102,81 (95% confidence interval for mean 67,88 to 137,74), 60 de pacienți cu osteoporoza aveau o valoare medie a FR de 110,30 (95% confidence interval for mean 42,98 to 177,62), însă această diferență nu este semnificativ statistică ( $p=0,8262$ ) (95% CI of difference -75,133 to 60,148). De asemenea, se remarcă o diferență între nivelurile serice ale anticorpilor anti-CCP în funcție de prezența osteopeniei/osteoporozei; astfel, din lotul total de 93 pacienți, 27 pacienți cu osteopenie aveau o valoare medie a anticorpilor anti-



CCP de 26,80 (95% confidence interval for mean 96,05 to 194,10), 60 de pacienți cu osteoporoză aveau o valoare medie a anticorpilor anti-CCP de 137,24 (95% confidence interval for mean 80,38 to 357,56), însă această diferență, deși are tendință de semnificație statistică mai bună decât pentru FR, nu este semnificativ statistică ( $p=0,1393$ ) (95% CI of difference -208,87 to 29,74)

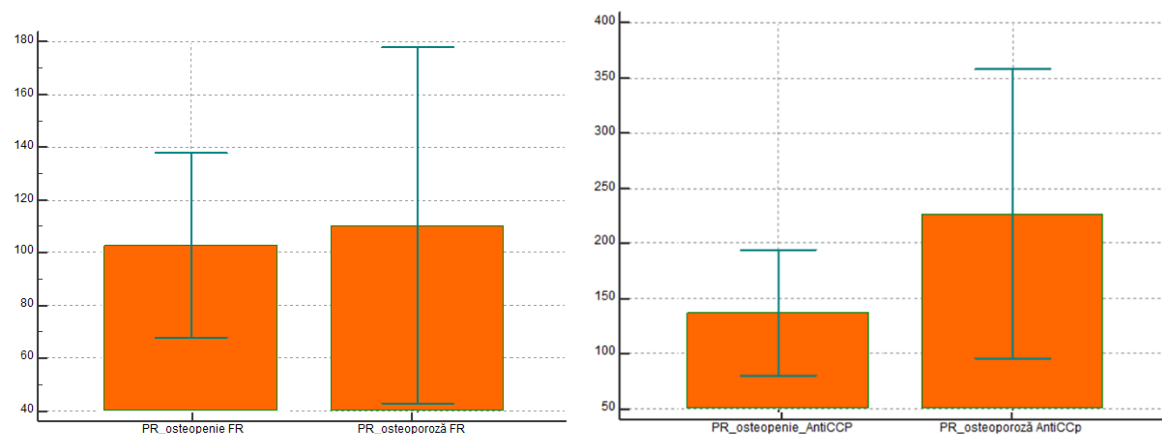


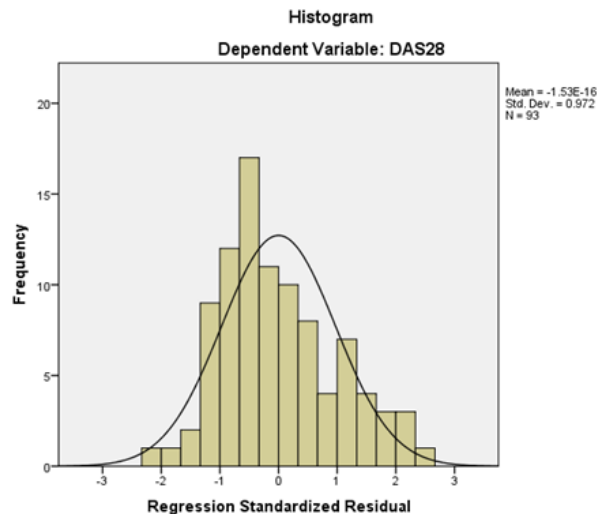
Figura II.6.3.39: Nivelul seric al FR și al anticorpilor anti-CCP în funcție de prezența osteopenie/osteoporoză (n=93)

Este de menționat faptul că pacienții cu osteoporoză și PR aveau o vârstă medie ușor mai mică (69,05 ani) față de pacienții cu osteopenie și PR care aveau o vârstă medie ușor mai mare (70,55 ani), aceasta susținând ideea PR ca factor de risc independent pentru apariția osteoporozei. pacienți cu osteopenie aveau o valoare medie a DAS28-PCR de 1,70 (95% confidence interval for mean 1,41 to 1,98), existând o diferență semnificativ statistică  $p < 0,0001$  (95% confidence interval for difference 1,96 to 2,79) între aceste rezultate (figura II.6.3.42).

În vederea stabilirii predictibilității unor elemente variabile asupra medicamentelor utilizate în tratamentul actual remisiv al PR, am folosit regresia multiplă și testul ANOVA și am analizat ca variabile independente medicamentele utilizate în tratamentul actual remisiv al PR (MTX, Arava, SSZ, PLQ și Alte medicamente) și ca variabilă dependentă pe rând sindromul inflamator nespecific (VSH, FI, PCR), autoimunitatea reumatoidă (FR, anticorpii anti-CCP), activitatea bolii (DAS28-PCR) și calitatea vieții (HAQ) și au fost obținute următoarele rezultate semnificative:

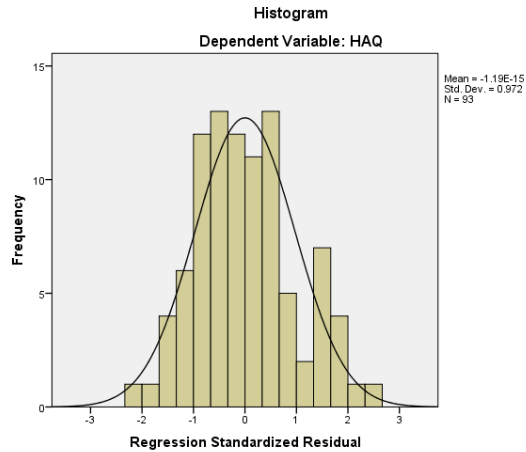
-valoarea DAS28-PCR sunt influențate de tratamentele remisie (Coefficient of determination  $R^2 = 0,161$ ,  $R^2$ -adjusted = 1,16872) astfel încât, în cazul MTX am

regăsit o asociere semnificativ statistică ( $p=0,005$ ), în cazul Arava am găsit o tendință de asociere semnificativ statistică ( $p=0,013$ ), însă nu și în cazul SSZ ( $p=0,236$ ), PLQ ( $p=0,373$ ) și Alte medicamente ( $p=0,690$ ). Analiza coeficientului B, care indică schimbarea estimată de răspuns, arată că MTX, Arava și într-o proporție mai mică PLQ influențează DAS28-PCR, în schimb ce SSZ și Alte medicamente nu influențează DAS28-PCR.



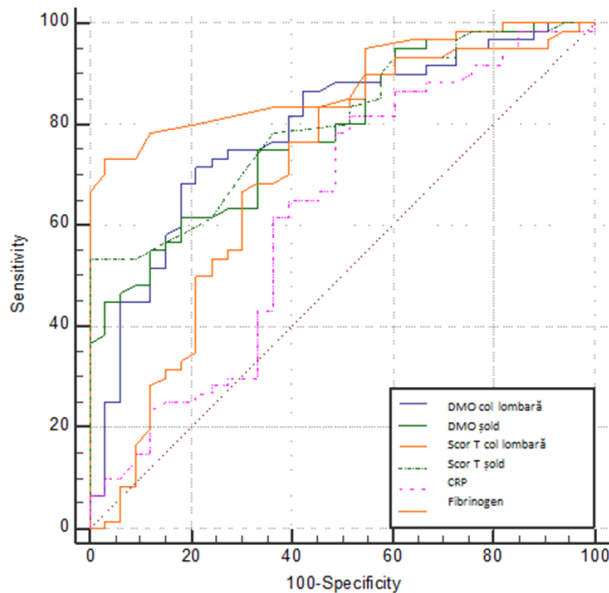
#### Regresie multiplă pentru DAS28-PCR vs tratament remisiv actua

-valoarea HAQ pare să fie influențată de tratamentele remisie, însă în procent mult mai mic față de DAS28-PCR (Coefficient of determination  $R^2 = 0,107$ ,  $R^2$ -adjusted = 0,5999), astfel în cât în cazul ARAVA regăsim o tendință de asociere semnificativ statistică ( $p=0,019$ ), urmat de MTX ( $p=0,085$ ) și Alte medicamente ( $p=0,580$ ), dar nu și în cazul SSZ ( $p=0,568$ ) și PLQ ( $p=0,220$ ). La analizarea coeficientului B, care arată schimbarea estimată de răspuns, putem afirma că MTX, Arava și PLQ au o tendință de a influența HAQ, în schimb ce SSZ și alte medicamente nu influențează



### Regresie multiplă HAQ vs tratament remisiv actual

În încercarea de a identifica o valoare prag optimă prin intermediul capacității de discriminare a curbei ROC (AUC=0,9 modelul este excelent, AUC între 0,8 - 0,9 modelul este foarte bun, AUC între 0,7-0,8 modelul este bun, AUC între 0,6-0,7 modelul este corect/fair, AUC <0,6 modelul se respinge), alegând ca prim parametru prezența osteoporozei și analizând pe rând autoimunitatea reumatoidă (FR și anticorpi anti-CCP), activitatea bolii (DAS28-PCR), calitatea vieții (HAQ), sindromul inflamator nespecific (VSH, PCR, FI), evaluarea DXA (DMO coloană lombară și șold, scor T coloană lombară și șold), a algoritmului FRAX (major osteoporotic și hip), investigații biologice (Hg, HCT, Ca, FA, TSH).



### Compararea curbelor ROC între ele

Comparând curbele ROC între ele, putem concluziona că pacientul cu PR care are osteoporoză pare să aibă scorul T la nivelul coloanei lombare  $\leq -2.2$ , scorul T la nivelul șold  $\leq -2.4$ , valoarea DMO la coloană lombară  $\leq 0.871$ , valoarea DMO la șold  $\leq 0,756$ , valoarea fibrinogenului  $\leq 416$  și valoarea PCR  $\leq 21.6$ , astfel încât, dacă se identifică un pacient cu PR cu valorile de mai sus (cut- point), deși conform scorului T nu are osteoporoză, dar are sindrom inflamator (PCR, FB) poate induce practicianului idee de osteoporoză și tratament antiosteoporotic.

În al treilea studiu din cei 93 de pacienți cu PR analizați anterior am exclus subiecții care aveau valori normale ale scorului T la nivelul coloanei lombare și șoldului prin evaluarea DXA, astfel încât studiul s-a realizat pe un lot total de 85 de pacienți. Pacienții rămași în studiu au fost împărțiți în două grupe în funcție prezența sau absența osteoporozei astfel: grupul A de pacienți cu PR care nu suferă de osteoporoză (n=33 pacienți dintre care 31 de femei și 2 bărbați) și grupul B de pacienți cu PR și osteoporoză (n=52 pacienți dintre care 48 femei și 4 bărbați) cu o vârstă medie de 67,7885 ani cu un interval de încredere (confidence interval - CI) 65,7885 ani până la 69,5018 ani și cu o deviație standard (standard deviation - SD) de 9,01 ani.

Au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește valoarea VSH și FI, în favoarea pacienților cu PR și osteoporoză. Grupul B de pacienți cu PR și osteoporoză apar să aibă niveluri mai ridicate de PCR comparativ cu grupul A de pacienți cu PR fără osteoporoză, dar diferența nu este semnificativă statistic.

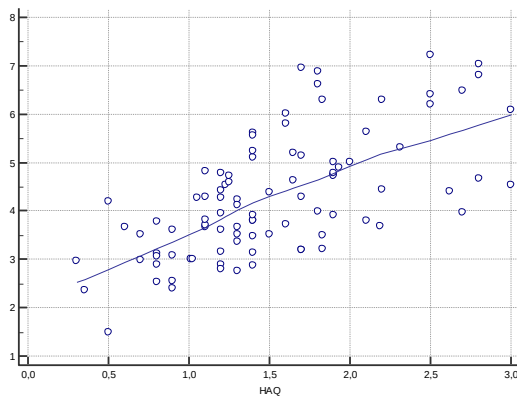
| Date paraclinice | Media grupului A | Media grupului B | 95% CI group A       | 95% CI group B       | Standard error of difference | p value |
|------------------|------------------|------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|---------|
| VSH              | 39,3000          | 54,6562          | 32,5851 to 46,0149   | 42,6274 to 66,6851   | 6,2925                       | 0,01    |
| PCR              | 26,2002          | 36,4794          | 9,6071 to 42,7932    | 22,1270 to 50,8318   | 12,4802                      | 0,41    |
| FI               | 361,2472         | 432,7313         | 335,1223 to 387,3722 | 380,4707 to 484,9918 | 25,8466                      | 0.0069  |

#### Analiza comparativă a datelor sindromului inflamator nespecific

Cu excepția datelor algoritmului FRAX (probalitatea la 10 ani de fractură osteoporotică majoră, probalitatea la 10 ani de fractură de șold) care a arătat valori mai scăzute în grupul B (PR și osteoporoză) față de grupul A (PR fără osteoporoză) dar fără semnificație statistică, toate elementele de cuantificare ale osteoporozei (scorul T șold, scorul T coloană lombară, DMO șold, DMO coloană lombară) au prezentat diferențe semnificative statistic ale valorilor medii la pacienții din grupul B (PR și osteoporoză) față de pacienții din grupul A (PR fără osteoporoză)

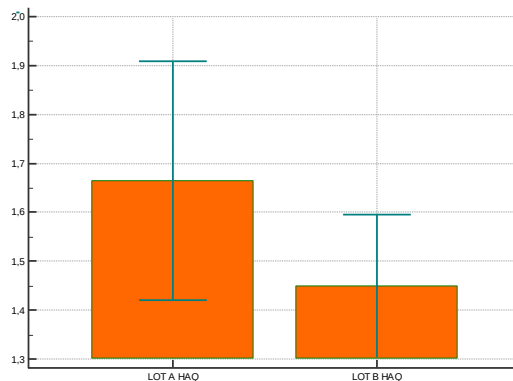
În analiza corelației dintre activitatea bolii obiectivată de DAS28 (media grupului = 4,29  $\pm$  1,24) și calitatea vieții cuantificată de HAQ (media grupului = 1,52  $\pm$  0,61) pentru întregul

grup de 85 de pacienți, am obținut o relație directă proporțională și extrem de semnificativă statistic  $r = 0,64$ ,  $p < 0,0001$ .



Corelația între DAS28 și HAQ pe lotul total de pacienți (n=85)

Pentru a analiza dacă coexistența osteoporozei prezintă un impact asupra calității vieții, am efectuat o analiză t pentru variabilele independente pentru cele două grupuri (graficul II.7.3.2).

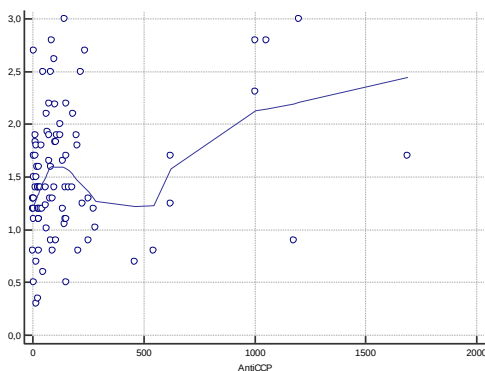


Analiza comparativă a HAQ în grupele A și B

Cu toate că se poate remarca că pacienții din grupul B (PR și osteoporoză) prezintă o calitate a vieții mai scăzută față de pacienții din grupul A (PR fără osteoporoză) ( $1,44 \pm 0,56$  vs.  $1,66 \pm 0,68$ ), diferența nu este semnificativă statistic ( $p = 0,109$ ).

Singura relație liniară care merită subliniată este cea între HAQ și anticorpi anti-CCP. Între acești doi parametri există o corelație direct proporțională, semnificativă statistic, descrisă de o valoare a coeficientului de corelație  $r = 0,24$ ,  $p = 0,01$ . Calitatea vieții obiectivată de HAQ nu se corelează cu FR ( $r = 0,1$ ;  $p = 0,33$ ) sau cu scorul T pentru șold ( $r = 0,07$ ;  $p = 0,46$ ) și cu

scorul T pentru coloana vertebrală lombară ( $r = 0,08$ ;  $p = 0,41$ ) (graficul II.7.3.3, tabelul II.7.3.5, graficul II.7.3.4 și tabelul II.7.3.6).



Corelație între HAQ și anticorpi anti-CCP pe lotul total de pacienți ( $n=85$ )

În ultimul studiu cei 93 de pacienți cu au completat în mod anonim un chestionar cu 18 întrebări realizat de doctorandă sub îndrumarea coordonatorului, unde cele 18 întrebări/enunțuri au fost clar exprimate, pentru a nu pune în dificultate pacientul indiferent de nivelul de pregătire educațională.

Datele oferite de pacienți la majoritatea întrebărilor corespund cu datele obținute de doctorandă din anamneză și analiza foilor de observație.

Folosind corelația Pearson și Independent Samples Test am luat în analiză următoarele 2 întrebări: *De cât timp sunteți diagnosticat/ă cu poliartrită reumatoidă?* și *Câte medicamente trebuie să luați zilnic?* considerând întrebarea *Sunteți diagnosticat/ă cu osteoporoză?* ca întrebare principală față de care ne raportăm în comparație.

| Sunteți diagnosticat/ă cu osteoporoză?                        |    | N  | Mean  | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|---------------------------------------------------------------|----|----|-------|----------------|-----------------|
| De cât timp sunteți diagnosticat/ă cu poliartrita reumatoidă? | Nu | 33 | 7,64  | 6,309          | 1,098           |
|                                                               | Da | 60 | 10,82 | 8,315          | 1,073           |
| Câte medicamente trebuie să luați zilnic?                     | Nu | 33 | 9,73  | 3,947          | ,687            |
|                                                               | Da | 60 | 9,48  | 2,807          | ,362            |

Compararea a două întrebări (*De cât timp sunteți diagnosticat/ă cu poliartrită reumatoidă?*, *Câte medicamente trebuie să luați zilnic?*) cu întrebarea principală (*Sunteți diagnosticat/ă cu osteoporoză?*)

Astfel remarcăm faptul că:

- din lotul de studiu PR (n=93) 60 de pacienți care aveau PR+osteoporoză aveau durată medie a bolii 10,82 ani, iar cei 33 pacienți numai cu PR fără osteoporoză aveau durată medie a bolii de 7,64 ani. Astfel, din această analiza se poate concluziona că cu cât boala de bază, PR, este mai veche cu atât probabilitatea de a dezvolta osteoporoză este mai mare.

- din lotul de studiu PR (n=93) 60 de pacienți care aveau PR+osteoporoză au luat în medie 9,48 medicamente pe zi, iar cei 33 pacienți numai cu PR fără osteoporoză au luat în medie 9,73 medicamente pe zi. Astfel, din această analiză se poate concluziona că pacienții cu PR + osteoporoză din proprie inițiativă renunță la medicamente, probabil la medicamentele antiosteoporotice, aceasta având impact major asupra aderenței.

În vederea identificării unor corelații semnificativ statistice, am comparat întrebarea principală *Sunteți diagnosticat/ă cu osteoporoză?* cu întrebarea *De cât timp sunteți diagnosticat/ă cu poliartrită reumatoidă?* și am găsit o corelație semnificativă statistică unde  $p=0,042$  (95% CI of difference -6,235 to -0,125); în schimb, când am comparat întrebarea principală *Sunteți diagnosticat/ă cu osteoporoză?* cu întrebarea *Câte medicamente trebuie să luați zilnic?* nu am găsit o corelație semnificativă statistică unde  $p=0,755$  (95% CI of difference -1,316 to 1,804). Aceste date confirmă faptul, pe baza unor corelații semnificativ statistice, că osteoporoza este o comorbiditate mai frecvent întâlnită pe măsură ce durata PR este mai mare, în schimb deși numărul de medicamente administrate zilnic al pacienților cu PR + osteoporoză este mai mic față de numărul de medicamente administrate zilnic al pacienților cu PR, datorita probabil renunțării la medicamente antiosteoporotice, aceste date nu prezintă corelație semnificativ statistică.

Pornind tot de la întrebarea principală "Sunteți diagnosticat/ă cu osteoporoză?" am ales pentru analiză întrebarea *Care tratament credeți că este mai important de urmat, PR/osteoporoza ?*. Astfel, dintre cei 60 (64,5%) pacienți care au recunoscut că sunt diagnosticați cu PR+osteoporoză, am remarcat că 28 (46,7%) pacienți au considerat important de urmat tratamentul pentru PR, 25 (41,7%) pacienți au considerat important de urmat ambele tratamente, 4 (6,7%) pacienți au fost indiferenți și numai 3 (5%) pacienți au considerat important de urmat tratamentul pentru osteoporoză. Rezultă din aceste date că marea majoritate a pacienților dau o importanță mai mare tratamentului pentru PR și că numai o mica proporție a pacienților dau o importanță mai mare tratamentului pentru osteoporoză. În plus, dintre cei 33 (35,5%) pacienți

care nu erau diagnosticați cu osteoporoză, 30 (90,9%) pacienți au considerat important de urmat tratamentul pentru PR și 3 (9,1%) pacienți au fost indiferenți

|                                                        |              | Sunteți diagnosticat/ă cu osteoporoză? |            |       |            |
|--------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------|------------|-------|------------|
|                                                        |              | Nu                                     |            | Da    |            |
|                                                        |              | Count                                  | Column N % | Count | Column N % |
| Care tratament credeți ca este mai important de urmat? | tratament PR | 30                                     | 90,9%      | 28    | 46,7%      |
|                                                        | trat osteo   | 0                                      | 0,0%       | 3     | 5,0%       |
|                                                        | ambele       | 0                                      | 0,0%       | 25    | 41,7%      |
|                                                        | indiferent   | 3                                      | 9,1%       | 4     | 6,7%       |

Compararea unei întrebări (*Care tratament credeți că este mai important de urmat, PR/osteoporoza ?*) cu întrebarea principală (*Sunteți diagnosticat/ă cu osteoporoză?*)

Pornind tot de la întrebarea principală *Sunteți diagnosticat/ă cu osteoporoză?* am ales pentru analiză întrebarea *În ultimele 3 luni ați urmat tratament pentru poliartrita reumatoidă?*. Astfel, dintre cei 60 (64,5%) pacienți care au recunoscut ca sunt diagnosticați cu PR+osteoporoză, 41 (68,3%) pacienți au urmat în ultimele 3 luni tratamentul pentru PR și numai 19 (31,7%) pacienți nu au urmat în ultimele 3 luni tratamentul pentru PR, aceasta susținând ideea că pacienții acordă o importanță mai mare tratamentului pentru PR față de tratamentul pentru osteoporoză. În plus, dintre cei 33 (35,5%) pacienți care nu erau diagnosticați cu osteoporoză, 22 (66,7%) pacienți au urmat în ultimele 3 luni tratamentul cu PR și 11 (33,3%) pacienți nu au urmat în ultimele 3 luni tratamentul cu PR.

|                                                                       |    | Sunteți diagnosticat/ă cu osteoporoză? |            |       |            |
|-----------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------|------------|-------|------------|
|                                                                       |    | Nu                                     |            | Da    |            |
|                                                                       |    | Count                                  | Column N % | Count | Column N % |
| În ultimele 3 luni ați urmat tratament pentru poliartrita reumatoidă? | Nu | 11                                     | 33,3%      | 19    | 31,7%      |
|                                                                       | Da | 22                                     | 66,7%      | 41    | 68,3%      |

Compararea unei întrebări (*În ultimele 3 luni ați urmat tratament pentru poliartrita reumatoidă?*) cu întrebarea principală (*Sunteți diagnosticat/ă cu osteoporoză?*)



## Concluzii

1. Teza de doctorat *Studiul osteoporozei la pacientul vârstnic cu poliartrită reumatoidă* a avut ca obiectiv principal analiza osteoporozei la pacientul vârstnic cu o boală inflamatoare reumatică, poliartrită reumatoidă, comparativ cu cel cu o suferință degenerativă, artroza.

2. Evaluarea osteoporozei la pacienții cu PR (lotul de studiu PR) s-a efectuat comparativ cu pacienții cu artroză (lotul de control artroză) pe un lot total de 193 pacienți.

3. Elementele de evaluare ale osteoporozei și riscul de fractură au fost reprezentate de: DMO coloană lombară, DMO șold, scor T coloană lombară, scor T șold, algoritmul FRAX (*major osteoporic și hip*) și valoarea serică a calciului.

4. Elementele de evaluare ale PR au fost reprezentate de: evaluare clinică, evaluarea paraclinică (sindrom inflamator nespecific, autoimunitate reumatoidă), activitatea bolii (DAS28-PCR) și calitatea vieții (HAQ).

5. Prevalența osteoporozei a fost mai mare în lotul de studiu PR (64,51%) în comparație cu lotul control artroză (40%), fiind cunoscut că osteoporoza este etichetată actualmente ca o manifestare extra-articulară a PR.

6. Valoarea mai mare a DMO coloana lombară în lotul control artroză față de lotul de studiu PR poate fi explicată prin faptul că majoritatea pacienților au fost diagnosticiți cu osteoporoză pe baza DMO și scor T la nivelul șoldului, iar prezența probabilă a osteocondensărilor la acest nivel a contribuit la supraestimarea datelor.

7. Prevalența tratamentului antiosteoporotic a fost mai mare în lotul de studiu PR (58,1%) comparativ cu lotul control artroză (34,3%), existând în ambele loturi pacienți diagnosticați cu osteoporoză fără tratament antiosteoporotic, acesta explicând aderența scăzută a pacienților din ambele loturi la tratamentul antiosteoporotic.

8. În lotul de studiu PR marea majoritate a pacienților erau în tratament cu bisfosfonați (88,9%) în timp ce o mică proporție a pacienților erau în tratament cu Denosumab (7,4%) și Teriparatidă (3,7%) asemănător cu lotul control artroză în care marea majoritate a pacienților erau în tratament cu bisfosfonați (85,2%) și numai o mică proporție a pacienților erau în tratament cu Denosumab (14,7%), nici un pacient din acest lot urmând tratament cu Teriparatidă.

9. Identificarea de elemente predictoare ale tratamentului remisiv actual (valoarea DAS28 prezintă predictibilitate în proporție de 11%, iar HAQ prezintă predictibilitate în proporție de 6%).

10. Datele oferite de curba ROC sunt considerate rezultate importante ale studiului nostru mai ales pentru practica clinică; astfel, dacă conform ghidurilor internaționale și naționale, diagnosticul de osteoporoză se stabilește atunci când valorile scorului  $T \leq -2,5$  DS, în cazul pacientului cu PR valori ale scorului T la nivelul coloanei lombare  $\leq -2,2$ DS și ale scorului T la nivelul șold  $\leq -2,4$ DS, valoarea DMO la coloana lombară  $\leq 0,871$ g/cm<sup>2</sup> și valoarea DMO la șold  $\leq 0,756$ g/cm<sup>2</sup>, valoarea fibrinogenului  $\leq 416$  mg/dl și valoarea PCR  $\leq 21.6$  mg/L trebuie luate în considerație la pacientul cu PR în vederea inițierii cât mai precoce a terapiei antiosteoporotice.

11. Există o aderență scăzută a pacienților la tratamentul antiosteoporotic, 17,8% dintre pacienți întrerupând tratamentul antiosteoporotic după 6 luni, aceasta asociindu-se cu absența efectelor favorabile ale medicației.

12. Există o aderență scăzută a pacienților la tratamentul pentru PR, 32% dintre pacienți întrerupând tratamentul reumatic după 3 luni aceasta asociindu-se cu reactivarea bolii și necesitatea schimbării rapide a schemei terapeutice

13. Mai multe explicații oferite de pacienți cum ar fi acordarea unei importanțe mai mari a tratamentului pentru poliartrita reumatoidă comparativ cu artroza, existența de comorbidități care necesită tratamente multiple și administrare de multiple tablete/zi ( $>10$ ) explică aderența scăzută a pacienților la terapia antiosteoporotică.

14. Pacienții cu PR și osteoporoză tind să aibă o calitate a vieții evaluată prin HAQ mai scăzută în comparație cu pacienții cu PR fără osteoporoză, ea fiind determinată de activitatea bolii evaluată prin DAS28-PCR și mai puțin de autoimunitatea reumatoidă (FR, anticorpi anti-CCP).

## Bibliografie selectivă

1. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. Vol. 11, Arthritis Research and Therapy. 2009.
2. Hoy DG, Smith E, Cross M, Sanchez-Riera L, Blyth FM, Buchbinder R, et al. Reflecting on the global burden of musculoskeletal conditions: Lessons learnt from the global burden of disease 2010 study and the next steps forward. Vol. 74, Annals of the Rheumatic Diseases. BMJ Publishing Group; 2015. p. 4–7.
3. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1576–82.
4. Veale DJ, Orr C, Fearon U. Cellular and molecular perspectives in rheumatoid arthritis. Vol. 39, Seminars in Immunopathology. Springer Verlag; 2017. p. 343–54.
5. Greco EA, Fornari R, Rossi F, Santiemma V, Prossomariti G, Annoscia C, et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *Int J Clin Pract.* 2010 May;64(6):817–20.
6. Neglia C, Argentiero A, Chitano G, Agnello N, Ciccarese R, Vigilanza A, et al. Diabetes and obesity as independent risk factors for osteoporosis: Updated results from the ROIS/EMEROS registry in a population of five thousand post-menopausal women living in a region characterized by heavy environmental pressure. *Int J Environ Res Public Health.* 2016 Nov 1;13(11):1067.
7. Correa-Rodríguez M, Schmidt-RioValle J, Rueda-Medina B. SOX6 rs7117858 polymorphism is associated with osteoporosis and obesity-related phenotypes. *Eur J Clin Invest.* 2018 Oct 1;48(10).
8. Hu Y, Tan LJ, Chen XD, Liu Z, Min SS, Zeng Q, et al. Identification of novel potentially pleiotropic variants associated with osteoporosis and obesity using the cFDR method. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):125–38.
9. Greco EA. Negative association between trunk fat, insulin resistance and skeleton in obese women. *World J Diabetes.* 2013;4(2):31.
10. Sogaard AJ, Holvik K, Omsland TK, Tell GS, Dahl C, Schei B, et al. Abdominal obesity increases the risk of hip fracture. A population-based study of 43 000 women and men aged 60-79 years followed for 8 years. Cohort of Norway. *J Intern Med.* 2015 Mar

1;277(3):306–17.

11. Yang S, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen T V. Association between abdominal obesity and fracture risk: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2478–83.
12. Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, Skopouli FN. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2004 Apr;19(4):546–51.
13. Zha L, He L, Liang Y, Qin H, Yu B, Chang L, et al. TNF- $\alpha$  contributes to postmenopausal osteoporosis by synergistically promoting RANKL-induced osteoclast formation. *Biomed Pharmacother.* 2018 Jun 1;102:369–74.
14. Lee CMY, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. Vol. 61, *Journal of Clinical Epidemiology.* *J Clin Epidemiol*; 2008. p. 646–53.
15. Giles JT. Extra-articular Manifestations and Comorbidity in Rheumatoid Arthritis: Potential Impact of Pre-Rheumatoid Arthritis Prevention. *Clin Ther.* 2019 Jul 1;41(7):1246–55.
16. Tong J jing, Xu S qian, Zong H xiang, Pan M juan, Teng Y zhu, Xu J hua. Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2020 Feb 1;39(2):357–64.
17. Yan X, Xu Z, Li S, Yan L, Lyu G, Wang Z. Establishment and verification of an osteoporosis risk model in patients with rheumatoid arthritis: a valuable new model. *Arch Osteoporos.* 2021 Dec 1;16(1).
18. Ahmad HA, Alemao E, Guo Z, Iannaccone CK, Frits ML, Weinblatt M, et al. Association of Low Bone Mineral Density with Anti-Citrullinated Protein Antibody Positivity and Disease Activity in Established Rheumatoid Arthritis: Findings from a US Observational Cohort. *Adv Ther.* 2018 Feb 1;35(2):232–42.
19. Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey A-B, Avouac J, Marotte H, Mueller RB. How to Get the Most from Methotrexate (MTX) Treatment for Your Rheumatoid Arthritis Patient?—MTX in the Treat-to-Target Strategy. *J Clin Med.* 2019 Apr 15;8(4):515.
20. Dalal DS, Duran J, Brar T, Alqadi R, Halladay C, Lakhani A, et al. Efficacy and safety of biological agents in the older rheumatoid arthritis patients compared to Young: A

- systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2019 Apr 1;48(5):799–807.
21. Wang Y, Zhao R, Gu Z, Dong C, Guo G, Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Vol. 31, Osteoporosis International. Springer; 2020. p. 1401–9.

#### Lucrari stiintifice

- 2020 Catalina Raluca Nuta, Madalina Pusa Duna, Denisa Predeteanu, Ruxandra Ionescu - "Impact of osteoporosis on the quality of life in patients with rheumatoid arthritis"- Revista Romana de Reumatologie - Romanian Journal of Rheumatology, Vol. XXIX, No.2, 2020; pp. 84-91 ISSN 1843-0791 | e-ISSN 2069-6086 ISSN-L 1843-0791 DOI: 10.37897/RJR.2020.2.7
- 2018 Catalina Raluca Nuta, Claudiu C. Popescu, Denisa Predeteanu, Ruxandra Ionescu - "Osteoporosis is associated with a lower prevalence of body mass index-defined obesity in rheumatoid arthritis" - Revista Romana de Reumatologie - Romanian Journal of Rheumatology, Vol. XXVII, No.3, 2018; pp. 114-121 ISSN 1843-0791 | e-ISSN 2069-6086 ISSN-L 1843-0791 DOI: 10.37897/RJR.2018.3.3