



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



**2023**

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

***ROLUL TBS ÎN EVALUAREA RISCULUI DE***  
***FRACTURĂ ÎN OSTEOPOROZELE SECUNDARE***  
***ENDOCRINE***

***REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

**Conducător de doctorat:**  
**PROF. UNIV. DR. POIANĂ CĂTĂLINA**

**Student-doctorand:**  
**DRAGNE (CĂS. SOROHAN) MĂDĂLINA CRISTINA**

**2023**

## Cuprinsul tezei de doctorat

LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE.....	3
ABREVIERI ȘI SIMBOLURI.....	5
INTRODUCERE.....	11
I.PARTEA GENERALĂ .....	16
1.Osteoporoza.....	16
1.1.Definiție și Epidemiologie.....	16
1.2.Fiziopatologie.....	17
1.3.Diagnostic.....	22
1.3.1.Densitatea minerală osoasă .....	23
1.3.2.Fracture risk assessment tool (FRAX).....	25
1.3.3.Scorul osos trabecular (TBS).....	27
1.3.4.Markeri de remodelare osoasă.....	31
1.4.Fracturile de fragilitate.....	35
1.5.Tratament.....	38
1.5.1.Tratamentul hormonal de menopauză.....	39
1.5.2.Bifosfonații.....	40
1.5.3.Agenți anabolici.....	46
2. Boli endocrine asociate cu osteoporoză secundară.....	50
2.1. Acromegalia.....	52
2.2. Hipertiroidismul.....	58
2.3. Hiperparatiroidismul primar.....	63
2.4. Sindromul Cushing.....	70
2.5. Hipogonadismul.....	79

II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	88
3. Ipoteza de lucru și obiective generale.....	88
3.1. Ipoteza de lucru.....	88
3.2. Obiectivele generale.....	89
4. Metodologia generală a cercetării.....	90
4.1. Tipul studiului și populația studiată.....	90
4.2. Colectarea datelor și variabilele urmărite.....	90
4.3. Determinarea parametrilor imagistici și biologici.....	91
4.4 Analiza statistică.....	95
5. Rezultate.....	96
5.1 Analiza întregii cohorte de pacienți.....	96
5.2. Analiza lotului cu acromegalie.....	106
5.3. Analiza lotului cu sindrom Cushing.....	110
5.4. Analiza lotului cu hipogonadism.....	115
5.5. Analiza lotului cu hiperparatiroidism primar.....	119
5.6. Analiza lotului cu hipertiroidism.....	123
6. Concluzii și contribuții personale.....	130
6.1. Concluzii.....	130
6.2. Contribuții personale.....	133
Bibliografie.....	135

## LISTA LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

### Articole publicate în reviste de specialitate indexate ISI:

1. **Sorohan Mădălina Cristina**, Poiană Cătălina. Vertebral Fractures in Acromegaly: A Systematic Review. Journal of Clinical Medicine. 2022 Dec 25;12(1):164. doi: 10.3390/jcm12010164. PMID: 36614962; PMCID: PMC9821150. <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/1/164> Indexare: BibCnrs, CAPlus / SciFinder, CNKI, Digital Science, DOAJ, EBSCO, Elsevier Databases, Scopus, Embase, Gale, National Library of Medicine, PubMed, PMC, OpenAIRE, OSTI (U.S. Department of Energy), PATENTSCOPE, ProQuest, PSYINDEX, SafetyLit, Web of Science, SCIE, Current Contents - Clinical Medicine. Factor de impact la momentul publicării=4.9. Factor de impact actual=3.9.
2. **Sorohan Mădălina Cristina**, Dusceac Roxana, Sorohan Bogdan Marian, Caragheorgheopol Andra, Poiană Cătălina. Trabecular bone score and bone mineral density in acromegalic osteopathy assessment: a cross-sectional study. Archives of Osteoporosis. 2021 Sep 16;16(1):134. doi: 10.1007/s11657-021-00986-7. PMID:34529148. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11657-021-00986-7>. Indexare: AGRICOLA, Baidu, CLOCKSS, CNKI, CNPIEC, Dimensions, EBSCO Discovery Service, EMBASE, EMCare, Google Scholar, Japanese Science and Technology Agency (JST), Journal Citation Reports/Science Edition, Medline, Naver, OCLC WorldCat Discovery Service, Portico, ProQuest-ExLibris Primo, ProQuest-ExLibris Summon, Reaxys, SCImago, SCOPUS, Science Citation Index Expanded (SCIE), Semantic Scholar, TD Net Discovery Service, UGC-CARE List (India), Wanfang. Factor de impact la momentul publicării=2.9. Factor de impact actual=3.

### Lucrări prezentate la manifestări științifice naționale și internaționale:

1. „Vertebral fractures in acromegaly” **Mădălina Cristina Sorohan**, Ionela Florina Baciuc , Simona Andreea Găloiu , Andra Caragheorgheopol, Carmen Nicoleta Iordăchescu, Cătălina Poiană. The 25<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology, 13-16 May 2023, Istanbul, Turkey.
2. “Bone mineral density, trabecular bone score and vertebral fractures in acromegalic patients”. **Mădălina Cristina Sorohan**, Ramona Dobre, Ionela Florina Baciuc,

- Simona Andreea Găloiu, Dan Alexandru Niculescu, Andra Caragheorgheopol, Iordăchescu Carmen Nicoleta, Cătălina Poiană. The 23<sup>rd</sup> European Congress of Endocrinology, 22-26 May 2022, Milano, Italia.
3. “*Differences in BMD, TBS and vertebral fractures between acromegalic and hypogonadal patients*”. **Mădălina Cristina Sorohan**, Ramona Dobre, Ionela Florina Baciu, Simona Andreea Găloiu, Dan Alexandru Niculescu, Andra Caragheorgheopol, Iordăchescu Carmen Nicoleta, Cătălina Poiană. The 22nd Edition of the WCO-IOF-ESCEO Virtual Congress, 24-26 March 2022.
  4. “*Evaluation of bone quality in acromegaly and thyrotoxicosis using trabecular bone score*”. **Mădălina Cristina Sorohan**, Bogdan Sorohan, Cătălina Poiana. The 21<sup>st</sup> European Congress of Endocrinology, 18-21 May 2019, Lyon, France.
  5. „Vertebral fractures in endocrine diseases” **Mădălina Cristina Sorohan**, Cristina Ana Maria Căpățână, Simona Andreea Găloiu, Iulia Florentina Burcea, Ramona Dobre, Gabriela Voicu, Cătălina Poiană. Al 31-lea Congres Național al Societății Române de Endocrinologie, 25-28 Iunie 2023, Oradea, România.
  6. “Acromegaly versus hypogonadism: bone evaluation and vertebral fractures”. **Mădălina Cristina Sorohan**, Ionela Florina Baciu, Simona Andreea Găloiu, Dan Alexandru Niculescu, Andra Caragheorgheopol, Carmen Nicoleta Iordăchescu, Cătălina Poiană. Forumul Tinerilor Endocrinologi, 8-10 Decembrie 2022, București.
  7. “Densitate minerală osoasă sau TBS în evaluarea osteopatiei acromegalice?”. **Mădălina Cristina Sorohan**, Bogdan Marian Sorohan, Andra Caragheorgheopol, Cătălina Poiană. 75 de ani de la Înființarea Institutului Național de Endocrinologie C.I. Parhon, 8 Noiembrie 2021, București.

# I. PARTEA GENERALĂ

## 1. Osteoporoza

Osteoporoza este o boală scheletală metabolică ce reprezintă o problemă de sănătate la nivel mondial. Este o patologie frecvent întâlnită în practica medicală, existând în jur de 22 milioane de persoane cu acest diagnostic la nivel european. Implicațiile clinice sunt reprezentate de apariția de fracturi de fragilitate, ceea ce crește atât morbiditatea cât și mortalitatea pacienților. Riscul de osteoporoză și de fracturi crește odată cu instalarea menopauzei și cu înaintarea în vârstă, acești doi factori ducând la apariția osteoporozei primare. Prevalența diagnosticului de osteoporoză este de 20% în cazul femeilor și de 6%-7% în cazul bărbaților cu vârste între 50-84 ani iar probabilitatea apariției unei fracturi osteoporotice majore (coloană vertebrală, șold, antebraț distal, humerus, pelvis) la această categorie de vârstă este de aproape 50% la femei și de 20% la bărbați [1,2]. Diagnosticul de osteoporoză se bazează pe prezența unui scor  $T \leq -2.5$  deviații standard (DS) la evaluarea prin osteodensitometrie duală cu raze X (DXA), prezența fracturilor de fragilitate osteoporotice majore chiar și în prezența unui scor T normal sau a unui risc crescut de fractură la evaluarea FRAX cu scor T între -1 și -2.5 DS.

Datorită faptului că folosirea DXA și a FRAX au limitări în variate patologii, diabetul zaharat tip 2 fiind cel mai bun exemplu în acest sens, s-a încercat descoperirea unei metode alternative de evaluare a afectării osoase în aceste afecțiuni. O astfel de metodă a fost propusă a fi scorul osos trabecular (TBS), care este o tehnică de determinare a alterării calității osoase prin evaluarea indirectă a microarhitecturii osoase la nivelul osului trabecular. Acesta implică utilizarea unui soft ce evaluează variațiile de gri la nivelul vertebrelor lombare pe imaginea de DXA, fiind ușor reproductibilă, cost-eficientă și care nu implică iradiere adițională a pacientului. În prezent acesta a fost reglementat ca și evaluare complementară, scorul obținut putând fi introdus în formula de calcul a FRAX, dar nu poate fi folosit de sine stătător în scop diagnostic. De asemenea, valorile de referință nu sunt încă standardizate, fiind folosite cele propuse de producător: normale la o valoare  $>1.350$ , de os parțial degradat la valori între 1.200-1.350 iar valorile  $\leq 1.200$  reprezentând os degradat.

## 2. Boli endocrine asociate cu osteoporoză secundară

În jur de 40% dintre pacienții cu osteoporoză asociază și cauze secundare. Astfel, 30%-50% din femeile și 50%-80% dintre bărbații cu osteoporoză asociază și cauze secundare pentru apariția acestei boli, ceea ce face necesar screeningul pentru cauze secundare în această patologie. Cauzele secundare de osteoporoză și de fragilitate osoasă sunt numeroase, incluzând boli endocrine, reumatologice, hematologice, malignități, diabet zaharat, medicamente sau carențe alimentare[3]. Cauzele endocrine de osteoporoză reprezintă un grup heterogen de patologii caracterizate de fragilitate osoasă, în prezența sau absența diagnosticului osteodensitometric de osteoporoză. Acestea sunt reprezentate de acromegalie, sindrom Cushing, hipogonadism, hiperparatiroidism primar și hipertiroidism. Excesul sau deficitul hormonal caracteristic fiecăreia dintre aceste patologii produc modificări specifice la nivelul metabolismului osos și se asociază cu un risc crescut de fracturi vertebrale și/sau non-vertebrale. În literatura de specialitate, prevalența fracturilor vertebrale (VFs) decelate radiologic în aceste patologii variază de la 10% până la 80%, cele mai mari cifre fiind găsite la pacienții cu sindrom Cushing și la cei cu acromegalie[4][5]. În același timp, fracturile non-vertebrale par a avea o prevalență mai crescută la pacienții cu hipogonadism, hiperparatiroidism primar și hipertiroidism.

În prezent nu există recomandări specifice pentru diagnosticul sau tratamentul osteopatiei din patologii endocrine, existând doar recomandare de screening a afectării osoase la acești pacienți. Cu toate acestea, nu toți întrunesc criteriile osteodensitometrice sau FRAX de osteoporoză, în ciuda faptului că au o fragilitate osoasă crescută și o predispoziție de a dezvolta fracturi de fragilitate. Acest fapt este datorat modificărilor particulare date de acțiunea hormonală, în special la pacienții cu acromegalie, care arareori prezintă diagnostic osteodensitometric de osteoporoză, având cel mai frecvent densitate minerală osoasă (BMD) similară cu a populației generale[6]. În cazul pacienților cu sindrom Cushing, deși aceștia prezintă BMD scăzut, au frecvent fracturi vertebrale în asociere cu BMD normal. În ceea ce privește pacienții cu hipertiroidism sau cei cu hipogonadism, sunt puține studiile ce au analizat prezența fracturilor vertebrale morfometrice, în ciuda faptului că sunt boli frecvente și sunt recunoscute ca fiind cauze de osteoporoză.

. Rezultatele din literatură ale prevalenței fracturilor vertebrale în acromegalie variază de la 6%[7] la 87%[8]. În ceea ce privește osteopatia din sindromul Cushing, datele din

literatura de specialitate privind prevalența fracturilor vertebrale vizează în special pacienții cu sindrom Cushing exogen și mai puțin pe cel endogen[9]. Câteva studii pe pacienți cu sindrom Cushing endogen au raportat prevalențe de până la 75.3% a fracturilor vertebrale detectate radiologic[10]. În cazul hipogonadismului, în ciuda faptului că este una dintre cele mai cunoscute cauze de osteoporoză, informațiile privind prevalența fracturilor vertebrale sunt foarte limitate, majoritatea raportelor incluzând doar fracturile clinic manifeste, o valoare medie a acestei prevalențe fiind de 15%[11]. Rezultatele privind fracturile vertebrale în hiperparatiroidismul primar sunt foarte variate, de la o prevalență de 1.7%[12] până la 47%[13]. În hipertiroidism, prevalența fracturilor vertebrale decelate radiologic este în jur de 30%[14,15].



## **II. CONTRIBUȚII PERSONALE**

### **3. Ipoteza de lucru și obiective generale**

Lucrarea doctorală s-a axat pe evaluarea pacienților cu cauze secundare endocrine de fragilitate osoasă: acromegalie, sindrom Cushing, hipogonadism, hiperparatiroidism primar și hipertiroidism. Obiectivele lucrării au fost evaluarea acestor categorii de pacienți din punct de vedere al afectării osoase cu ajutorul markerilor de turnover osos, DXA, TBS și al prezenței fracturilor vertebrale și determinarea factorilor de risc pentru fracturile vertebrale prevalente. De asemenea, a fost vizată evaluarea rolului TBS în evaluarea pacienților cu boli endocrine și valoarea predictivă pentru fracturile vertebrale.

### **4. Metodologia generală a cercetării**

#### **4.1. Tipul studiului și populația studiată**

Am realizat un studiu prospectiv, observațional, în care au fost incluși 418 pacienți cu vârsta de  $\geq 18$  ani, evaluați în secția de Endocrinologie I (Patologie Hipofizară și Neuroendocrină) a Institutului de Endocrinologie “Constantin Ion Parhon” evaluați în perioada 1 noiembrie 2018 – 30 aprilie 2022, având unul dintre următoarele diagnostice: acromegalie, sindrom Cushing, hipogonadism, hiperparatiroidism primar sau hipertiroidism. Dintre aceștia, un număr de 209 (50%) au fost urmăriți la o perioadă mediană de 16 luni. Criteriile de excludere au fost prezența altor cauze de osteoporoză (boli reumatologice a.i. poliartrita reumatoidă, boli ale țesutului conjunctiv, malabsorbție cronică, transplant de organ, antecedente de rahitism sau osteomalacie, alte disfuncții cronice de organ, medicamente legate de osteoporoză), și, în cazul pacientelor cu hipogonadism, instalarea fiziologică a menopauzei. S-a păstrat confidențialitatea datelor pacienților înrolați, aceștia semnând consimțământul informat al pacientului prin care își exprimau acordul pentru participare, după expunerea detaliilor privitoare la obiectivele acestuia și metodologia de desfășurare. S-a obținut acordul comisiei locale de etică pentru desfășurarea studiului, în data de 14.02.2019.

#### **4.2. Colectarea datelor și variabilele urmărite**

Datele pacienților au fost obținute prin interviu, din foaia de observație sau din sistemul informatic al institutului. Informațiile privind evaluarea DXA și TBS a pacienților au fost

obținute din baza de date a aparatului de DXA (General Electric Prodigy Lunar, Bedford, UK). Acestea au fost introduse într-o bază de date Excel în vederea prelucrării statistice.

Parametri urmăriți au fost antropometrici, detalii despre cauza, durata, statusul bolii, calciu seric total, fosfor, (25-OH)VitD, PTH, marker de turnover osos (fosfatază alcalină, osteocalcină, P1NP, beta-crosslaps seric), hormoni specifici fiecărei patologii endocrine, DXA coloană lombară, șold  $\pm$  radius 33%, TBS și radiografii coloană dorso-lombară profil.

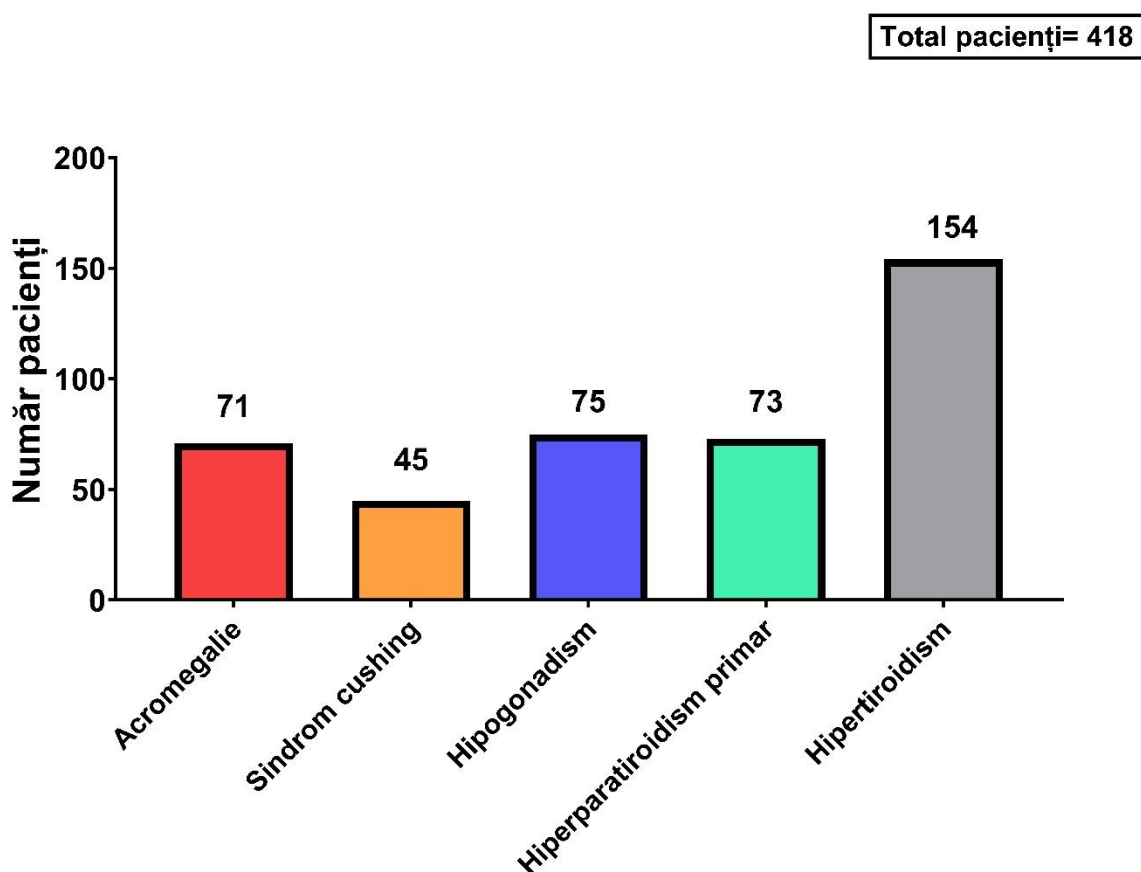
Analiza statistică a variabilelor a fost efectuată cu ajutorul programului IBM SPSS Statistics Data Editor version 20 (IBM Corporation, Chicago, IL, USA). A fost realizată analiză descriptivă, comparativă, regresie logistică Cox univariată și multivariată și curbe ROC.

## 5. Rezultate

### 5.1 Analiza întregii cohorte de pacienți

Cohorta de pacienți a cuprins 418 subiecți, dintre care 71 (17%) pacienți cu acromegalie, 45 (10.8%) cu sindrom Cushing, 75 (17.9%) cu hipogonadism, 73 (17.5%) cu hiperparatiroidism primar și 154 (36.8%) cu hipertiroidism. Fracturile vertebrale au avut o prevalență de 15.55% iar cele non-vertebrale de 3.3%. Au fost caracterizați de scor DXA de osteopenie, cea mai mică densitate osoasă fiind la nivelul coloanei lombare și de os parțial degradat conform valorii medii a TBS de  $1.263 \pm 0.136$ .

Figura 5.1. Reprezentarea grafică a distribuției patologiilor endocrine în cohortă.



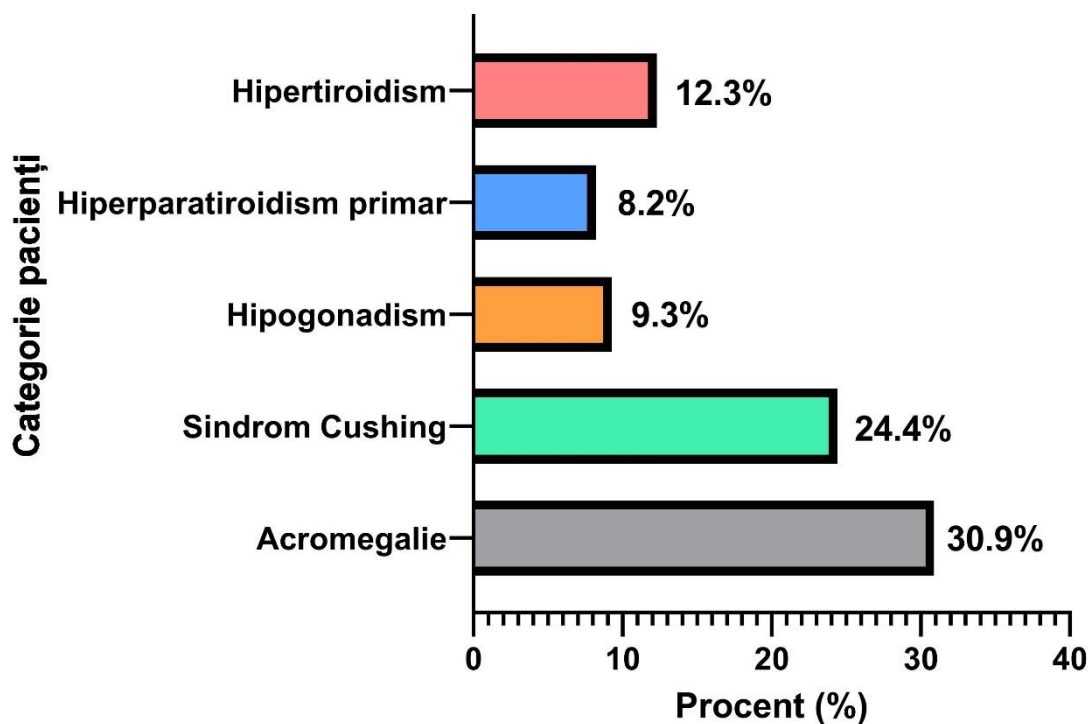
Tabel V.1. Caracteristicile generale ale întregului lot de pacienți

Variabile	Toți subiecții (N=418)
Vârstă (medie, ani)	$57.1 \pm 12$
Gen (%)	

Feminin	344 (82.3%)
Masculin	74 (17.7%)
Fumat (%)	167 (40%)
<i>Patologie endocrină (%)</i>	
Acromegalie	71 (17%)
Sindrom Cushing	45 (10.8%)
Hipogonadism	75 (17.9%)
Hiperparatiroidism primar	73 (17.5%)
Hipertiroidism	154 (36.8%)
IMC (medie, kg/m <sup>2</sup> )	27.82±6.5
Follow-up (medie, luni)	16.85±5.49
VFs (%)	65 (15.6%)
Non-VFs (%)	14 (3.3%)
Tratament antiresorbtiv (%)	83 (19.9%)
DZ tip 2/secundar (%)	146 (34.9%)
Diagnostic osteoporoză (%)	116 (27.8%)
<b>Analize de laborator</b>	
Calciu seric total (medie, mg/dL)	9.81±0.92
Fosfor (medie, mg/dL)	3.44±0.64
(25-OH)D3 (medie, ng/mL)	24.4±10.15
Parathormon (mediană, pg/mL)	47.4 (37.48-76.3)
<b>Markeri de turnover osos</b>	
Fosfatază alcalină (medie, U/L)	75 (60-95)
Osteocalcină (mediană, ng/mL)	23.46 (15.92-37.83)
β-crosslaps seric (mediană, ng/mL)	0.5 (0.311-0.8)
P1NP (mediană, ng/mL)	61.45 (35.36-99.95)
<b>DXA</b>	
<b>Coloană lombară</b>	
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	1.029±0.184
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	+0.013 (-0.021-0.053)
Scor T (mediană, DS)	-1.5 (-2.5- -0.5)
Scor Z (mediană, DS)	-0.9 (-1.6-0.1)
<b>Col femural</b>	
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.893±0.149
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	-0.001 (-0.026-0.022)
Scor T (mediană, DS)	-1.2 (-1.9- -0.4)

Scor Z (mediană, DS)	-0.3 (-0.8-0.4)
<b>Șold total</b>	
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.941±0.163
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	+0.005 (-0.019-0.023)
Scor T (mediană, DS)	-0.8 (-1.6-0.1)
Scor Z (mediană, DS)	-0.1 (-0.8-0.7)
<b>TBS</b>	1.263±0.136
Evoluție TBS	-0.004 (-0.06-0.05)

Figura 5.2. Prevalența fracturilor vertebrale în funcție de patologia endocrină



Pentru a determina factorii care se asociază cu fracturile vertebrale prevalente, s-a efectuat analiza comparativă a lotului în funcție de prezența sau absența fracturilor vertebrale decelate radiografic. Astfel, s-a observat că pacienții cu VFs au avut o vârstă semnificativ mai înaintată față de cei fără VFs ( $62.57 \pm 9.05$  ani vs.  $56.09 \pm 12.21$  ani,  $p < 0.001$ ), au avut semnificativ mai frecvent diagnostic de acromegalie (33.84% vs. 13.88%,  $p < 0.001$ ), diagnosticul de sindrom Cushing (16.92% vs. 9.63%,  $p = 0.081$ ) și cel de hiperparatiroidism primar (9.23% vs. 18.98%,  $p = 0.057$ ) fiind la limita semnificației statistice. De asemenea,

subiecții cu VFs au avut mai frecvent și fracturi non-vertebrale (7.69% vs. 2.55%,  $p=0.034$ ) precum și diagnostic osteodensitometric de osteoporoză (47.69% vs. 24.07%,  $p<0.001$ ) și tratament cu agenți antiresorbtivi (43.07% vs. 15.86%,  $p<0.001$ ). Lotul cu fracturi vertebrale a fost caracterizat de valori semnificativ mai scăzute ale markerilor de remodelare osoasă (osteocalcină,  $\beta$ -crosslaps seric și P1NP). În ceea ce privește valorile BMD, aceasta a fost semnificativ mai scăzută la pacienții fracturați față de cei fără VFs la nivelul tuturor segmentelor scheletale analizate (coloana lombară:  $0.959\pm 0.199$  g/cm<sup>2</sup> vs.  $1.04\pm 1.178$  g/cm<sup>2</sup>,  $p=0.001$ ; col femural:  $0.820\pm 0.163$  g/cm<sup>2</sup> vs.  $0.907\pm 0.143$  g/cm<sup>2</sup>,  $p<0.001$ ; șold total:  $0.850\pm 0.174$  g/cm<sup>2</sup> vs.  $0.958\pm 0.155$  g/cm<sup>2</sup>,  $p<0.001$ ), precum și valori semnificativ mai scăzute ale TBS ( $1.206\pm 0.13$  vs.  $1.274\pm 0.134$ ,  $p<0.001$ ).

Tabel V.2. Caracteristicile lotului în funcție de prezența fracturilor vertebrale

<i>Variabile</i>	<i>Cu VFs (N=71)</i>	<i>Fără VFs (N=347)</i>	<i>p</i>
Vârstă (medie, ani)	62.57±9.05	56.09±12.21	<b>&lt;0.001</b>
<i>Gen (%)</i>			0.594
Feminin	55 (84.61%)	289 (81.86%)	
Masculin	10 (15.38%)	64 (18.13%)	
IMC (medie, kg/m <sup>2</sup> )	27.47±5.55	27.88±6.67	0.632
Fumat (%)	24 (36.92%)	143 (40.5%)	0.587
DZ tip 2/secundar (%)	21 (32.3)	125 (35.41%)	0.630
<b>Patologia endocrină (%)</b>			
Acromegalie	22 (33.84%)	49 (13.88%)	<b>&lt;0.001</b>
Sindrom Cushing	11 (16.92%)	34 (9.63%)	0.081
Hipogonadism	7 (6.15%)	68 (19.26%)	0.101
Hiperparatiroidism primar	6 (9.23%)	67 (18.98%)	0.057
Hipertiroidism	19 (29.23%)	135 (38.24%)	0.166
Non-VFs (%)	5 (7.69%)	9 (2.55%)	<b>0.034</b>
Diagnostic osteoporoză (%)	31 (47.69%)	85 (24.07%)	<b>&lt;0.001</b>
Tratament antiresorbtiv (%)	28 (43.07%)	56 (15.86%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Analize de laborator</b>			
Calciu seric total (medie, mg/dL)	9.62±1.17	9.84±0.87	0.085
Fosfor (medie, mg/dL)	3.45±0.59	3.44±0.66	0.932
(25-OH)D3 (medie, ng/mL)	24.23±8.78	24.43±10.38	0.897
PTH (mediană, pg/mL)	47.65 (37.47-62.29)	47.4 (37.48-77.74)	0.579
<b>Markeri de remodelare osoasă</b>			
ALP (mediană, U/L)	71 (57-97)	76 (60.25-95)	0.413

OC (mediană, ng/mL)	16.45 (12.87-31.21)	25.09 (17.85-38.41)	<b>0.003</b>
β-CTX (mediană, ng/mL)	0.376 (0.199-0.541)	0.53 (0.316-0.841)	<b>&lt;0.001</b>
P1NP (mediană, ng/mL)	41.6 (22.31-77.17)	62.79 (39.17-122.15)	<b>0.006</b>
<b>DXA</b>			
<b>Coloană lombară</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.959±0.199	1.04±1.178	<b>0.001</b>
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	+0.021 (-0.005-0.058)	+0.01 (-0.02-0.05)	0.222
Scor T (mediană, DS)	-2.0 (-3.3- -0.6)	-1.3 (-2.1- -0.3)	<b>0.001</b>
Scor Z (mediană, DS)	-0.9 (-1.6-0)	-0.7 (-1.5-0.2)	0.599
<b>Col femural</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.820±0.163	0.907±0.143	<b>&lt;0.001</b>
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	-0.001 (-0.02-0.02)	-0.001 (-0.02-0.02)	0.980
Scor T (mediană, DS)	-1.6 (-2.4- -1.0)	-1.0 (-1.7- -0.3)	<b>&lt;0.001</b>
Scor Z (mediană, DS)	-0.5 (-1.0-0)	-0.1 (-0.8-0.4)	<b>0.013</b>
<b>Șold total</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.850±0.174	0.958±0.155	<b>&lt;0.001</b>
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	+0.01 (-0.006-0.02)	+0.005 (-0.02-0.02)	0.295
Scor T (mediană, DS)	-1.2 (-2.1- -0.5)	-0.5 (-1.3-0.3)	<b>&lt;0.001</b>
Scor Z (mediană, DS)	-0.5 (-1.0-0.4)	0 (-0.7-0.8)	<b>0.007</b>
<b>TBS (medie)</b>			
TBS (medie)	1.206±0.13	1.274±0.134	<b>&lt;0.001</b>
Evoluție TBS (mediană)	-0.006 (-0.07-0.04)	-0.002 (-0.06-0.05)	0.423

Variabilele semnificative statistic la analiza comparativă a lotului în funcție de prezența fracturilor vertebrale au fost introduse în model de regresie binară Cox: vârsta, diagnosticul de acromegalie, de sindrom Cushing, de hiperparatiroidism primar, diagnosticul de osteoporoză, fracturile non-vertebrale, osteocalcina, β-CTX, P1NP, BMD coloană lombară, col femural, șold și TBS. Rezultatele sunt reprezentate ca și OR cu interval de confidență și semnificația statistică. Toate variabilele și-au păstrat semnificația statistică în asocierea cu fracturile vertebrale, diagnosticul de hiperparatiroidism primar și cel de sindrom Cushing rămânând la limita semnificației statistice. Ulterior, aceste variabile au fost introduse simultan într-un model de regresie multivariată pentru a determina factorii de risc independenți pentru fracturile vertebrale. În urma acestei analize, au rămas semnificative diagnosticul de acromegalie, cel de sindrom Cushing și BMD la nivelul șoldului. Astfel, diagnosticul de acromegalie crește riscul de fracturi vertebrale de 13.51 ori (OR=13.51 95%CI: 4.07-44.79, p<0.001), diagnosticul de sindrom Cushing crescând riscul de fracturi

vertebrale de 9.63 ori (OR=9.63, 95%CI: 2.34-39.63, p=0.002) iar BMD la nivelul șoldului fiind un factor de protecție pentru VFs, creșterea valorii acesteia cu 0.1 mg/cm<sup>2</sup> scăzând riscul de fracturi vertebrale cu 99%.

Tabel V.3. Regresia logistică tip Cox pentru factorii de risc asociați cu fracturile vertebrale.

<i>Variabile</i>	<i>Regresie Cox univariată</i>			<i>Regresie Cox multivariată</i>		
	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>p</i>
<b>Acromegalie</b>	<b>3.17</b>	<b>1.74-5.7</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>13.51</b>	4.07-44.79	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sindrom Cushing</b>	<b>1.91</b>	<b>0.91-4</b>	0.086	<b>9.63</b>	2.34-39.63	<b>0.002</b>
Hiperparatiroidism primar	0.434	0.18-1.04	0.063	-	-	-
Vârsta	1.054	1.027-1.082	<b>&lt;0.001</b>	-	-	-
Non-VFs	3.18	1.032-9.83	<b>0.044</b>	-	-	-
Osteocalcina	0.978	0.959-0.999	<b>0.039</b>	-	-	-
<b>β-crosslaps seric</b>	0.111	0.028-0.435	<b>0.002</b>	-	-	-
P1NP	0.990	0.982-0.999	<b>0.028</b>	-	-	-
BMD coloană lombară	0.072	0.015-0.348	<b>0.001</b>	-	-	-
BMD col femural	0.079	0.014-0.455	<b>0.004</b>	-	-	-
<b>BMD șold</b>	<b>0.013</b>	<b>0.002-0.08</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	0.001-0.006	<b>&lt;0.001</b>
TBS	0.024	0.003-0.183	<b>&lt;0.001</b>	-	-	-
Diagnostic osteoporoză	2.87	1.66-4.95	<b>&lt;0.001</b>	-	-	-

Analiza ROC efectuată pentru vârstă, BMD coloană lombară, col femural, șold și TBS a evidențiat capacitatea de predicție a acestor variabile continue pentru VFs. Astfel, a reieșit că toate variabilele au o capacitate de predicție acceptabilă, AUC pentru vârstă fiind de 0.664, pentru BMD coloană lombară fiind de 0.638, pentru BMD col femural de 0.664, pentru BMD șold de 0.681 și pentru TBS de 0.691. S-a indentificat valoarea prag cu cea mai bună sensibilitate și specificitate pentru predicția VFs pentru variabilele introduse în analiza ROC, valoare cut-off pentru vârstă de 55.5 ani având o acuratețe de 51.32%, o sensibilitate de 80%, o specificitate de 46.02%, valoare predictivă pozitivă (VPP) de 21.49% și valoare predictivă negativă (VPN) de 92.57%. Valoarea cut-off de 0.970 pentru BMD coloană lombară a prezentat o acuratețe de 65.07%, o sensibilitate de 60%, specificitate de 66.01%, VPP de 24.53% și VPN de 89.96%. BMD col femural de 0.91 a avut o acuratețe de 55.02%, sensibilitate de 75.38%, specificitate de 51.27%, VPP de 22.17% și VPN de 91.88%.



Valoarea prag a BMD șold de 0.855 s-a asociat cu o acuratețe de 70.57%, sensibilitate de 49.23%, specificitate de 74.5%, VPP de 26.23% și VPN de 88.85%. Valoarea de 1.196 a TBS s-a asociat cu o acuratețe de 70.33%, sensibilitate de 50.77%, specificitate de 73.94%, VPP de 26.4% și VPN de 89.08%. Toate aceste informații sunt redată și în Tabelul V.4.

Tabel V.4. Analiza de predicție a vârstei, BMD și TBS pentru fracturile vertebrale

<i>Variabile</i>	<i>Cut-off</i>	<i>Acuratețe</i>	<i>Specificitate</i>	<i>Sensibilitate</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>
Vârstă (ani)	<b>55.5</b>	51.32%	46.02%	80%	21.49%	92.57%
BMD coloană lombară (g/cm <sup>2</sup> )	<b>0.970</b>	65.07%	66.01%	60%	24.53%	89.96%
BMD col femural (g/cm <sup>2</sup> )	<b>0.91</b>	55.02%	51.27%	75.38%	22.17%	91.88%
BMD șold (g/cm <sup>2</sup> )	<b>0.855</b>	70.57%	74.5%	49.23%	26.23%	88.85%
TBS	<b>1.196</b>	70.33%	73.94%	50.77%	26.4%	89.08%

## 5.2. Analiza lotului cu acromegalie

Lotul de pacienți cu acromegalie a cuprins 71 subiecți. Lotul a fost caracterizat de densitate minerală osoasă normală, BMD, scor T și scor Z medii/mediane normale la nivelul tuturor segmentelor scheletale analizate dar os parțial degradat conform valorii medii a TBS, fiind de 1.259±0.122. Prevalența fracturilor vertebrale a fost de 30.09%.

La compararea pacienților cu acromegalie în funcție de prezența fracturilor vertebrale, s-a observat că pacienții fracturați au avut o vârstă semnificativ mai avansată (62.19±9.03 ani vs. 52.94±11.87 ani, p=0.002) și vârstă la diagnostic semnificativ mai crescută (53.19±11.18 ani vs. 45.18±11.73 ani, p=0.01). De asemenea, au avut valori semnificativ mai scăzute ale markerilor de formare osoasă (fosfatază alcalină, osteocalcină, P1NP) dar fără diferențe semnificative ale markerilor de resorbție osoasă. Pacienții fracturați au avut mai frecvent diagnostic osteodensitometric de osteoporoză (33.3% vs. 8%, p=0.007), fiind mai frecvent sub tratament antiresorbțiv (23.8% vs. 6%). Astfel, BMD a fost semnificativ mai scăzut la nivelul tuturor segmentelor scheletale față de pacienții fără VFs (coloană lombară: 1.03±0.2 g/cm<sup>2</sup> vs. 1.131±0.187 g/cm<sup>2</sup>, p=0.046, col femural: 0.904±0.117 g/cm<sup>2</sup> vs. 1.012±0.142 g/cm<sup>2</sup>, p=0.003, șold: 0.933±0.13 g/cm<sup>2</sup> vs. 1.049±0.144 g/cm<sup>2</sup>, p=0.002) dar fără diferențe semnificative ale valorilor TBS (1.242±0.131 vs. 1.266±0.119, p=0.466).

Tabel V.5. Caracteristicile lotului de acromegalie în funcție de prezența fracturilor vertebrale

<i>Variable</i>	<i>Cu VFs (N=22)</i>	<i>Fără VFs (N=49)</i>	<i>p</i>
Vârștă (medie, ani)	62.19±9.03	52.94±11.87	<b>0.002</b>
<i>Gen (%)</i>			0.904
Feminin	15 (71.42%)	35 (70%)	
Masculin	6 (28.57%)	15 (30%)	
IMC (medie, kg/m <sup>2</sup> )	29.44±3.23	28.67±5.11	0.528
Fumat (%)	5 (23.8%)	16 (32%)	0.490
DZ tip 2/secundar (%)	6 (28.6%)	22 (44%)	0.225
Dimensiune tumoră – macroadenom (%)	18 (85.71%)	43 (86%)	0.975
Vârștă la diagnostic (medie, ani)	53.19±11.18	45.18±11.73	<b>0.01</b>
Boală activă (%)	18 (85.71%)	45 (90%)	0.602
Durata bolii (mediană, luni)	69 (17.5-189.5)	56.5 (4.75-123)	0.426
Co-secreție de prolactină (%)	3 (14.28%)	11 (22%)	0.456
Hipogonadism (%)	14 (66.66%)	30 (60%)	0.597
Diagnostic osteoporoză (%)	7 (33.3%)	4 (8%)	<b>0.007</b>
Tratament antiresorbțiv (%)	5 (23.8%)	3 (6%)	<b>0.03</b>
<b>Analize de laborator</b>			
IGF-1 (mediană, ng/mL)	243.4 (179.3-306.6)	320.7 (188.8-491.6)	0.199
IGF-1 x ULN (mediană)	1.06 (0.76-1.27)	1.31 (0.82-2.1)	0.197
GH random (mediană, ng/ml)	0.73 (0.4-2)	1.34 (0.4-3.2)	0.217
Prolactină (mediană, ng/mL)	3.7 (0.8-8.5)	5.17-0.44-9.5)	0.955
Calciu seric total (medie, mg/dL)	9.31±1.43	9.51±1.09	0.516
Fosfor (mediană, mg/dL)	3.6 (3.25-3.8)	3.69 (3.37-4.1)	0.171
(25-OH)D3 (medie, ng/mL)	21.83±8.9	24.12±8.15	0.363
Parathormon (medie, pg/mL)	44.01±14.96	40.88±16.72	0.564
<b>Markeri de turnover osos</b>			
Fosfatază alcalină (mediană, U/L)	70 (57-91.75)	74.5 (54.7-90.25)	<b>0.766</b>
Osteocalcină (mediană, ng/mL)	15.3 (12.5-25.18)	25.67 (17-40.04)	<b>0.041</b>
β-crosslaps seric (mediană, ng/mL)	0.396 (0.25-0.54)	0.543 (0.36-0.87)	0.066
P1NP (mediană, ng/mL)	27.44 (21.62-66.13)	67.5 (34.9-99.7)	<b>0.023</b>
<b>DXA</b>			
<b>Coloană lombară</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	1.03±0.2	1.131±0.187	<b>0.046</b>
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	+0.009 (-0.01-0.4)	+0.004 (-0.04-0.04)	0.694
Scor T (mediană, DS)	-1.6 (-2.7- -0.5)	-0.8 (-1.6-0.8)	0.051
Scor Z (mediană, DS)	-0.2 (-1.5-0.1)	-0.3 (-1.3-0.7)	0.329

<b>Col femural</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.904±0.117	1.012±0.142	<b>0.003</b>
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	-0.008 (-0.04-0.01)	-0.01 (-0.04-0.01)	0.955
Scor T (mediană, DS)	-1.4 (-1.6- -0.3)	-0.3 (-1.0-0.6)	<b>0.003</b>
Scor Z (mediană, DS)	-0.1 (-0.7-0.5)	0.4 (-0.2-1.1)	<b>0.055</b>
<b>Șold total</b>			
BMD șold (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.933±0.13	1.049±0.144	<b>0.002</b>
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	+0.002 (-0.01-0.02)	-0.007 (-0.04-0.01)	0.257
Scor T (mediană, DS)	-1.0 (-1.4- -0.2)	0.2 (-0.8-0.8)	<b>0.002</b>
Scor Z (mediană, DS)	-0.2 (-0.7-0.6)	0.6 (-0.2-1.1)	<b>0.042</b>
<b>TBS (medie)</b>	1.242±0.131	1.266±0.119	0.466
Evoluție TBS la follow-up	-0.044 (-0.07-0.02)	-0.01 (-0.08-0.051)	0.363

Variabilele semnificative statistic la analiza comparativă a lotului cu acromegalie în funcție de prezența fracturilor vertebrale au fost introduse în model de regresie binară Cox: vârsta, vârsta la diagnostic, diagnosticul de osteoporoză, fosfataza alcalină, osteocalcina, PINP, BMD coloană lombară, col femural și șold. Rezultatele sunt reprezentate ca și OR cu interval de confidență și semnificație statistică. Variabilele ce și-au păstrat semnificația statistică în asocierea cu fracturile vertebrale după regresia logistică univariată au fost vârsta, vârsta la diagnostic, diagnosticul de osteoporoză, BMD coloană lombară, col femural și șold. Aceste variabile au fost introduse într-un model de regresie multivariată pentru a determina factorii de risc independenți pentru fracturile vertebrale în acromegalie. În urma acestei analize a rezultat că doar vârsta la diagnostic și BMD scăzut la nivelul șoldului sunt factori de risc independenți pentru fracturile vertebrale în acromegalie. Detaliile analizei sunt redată în Tabelul V.7.

Tabel V.6. Regresia logistică tip Cox pentru factorii de risc asociați cu fracturile vertebrale în acromegalie

Variabile	Regresie Cox univariată			Regresie Cox multivariată		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
Vârsta	1.097	1.032-1.166	<b>0.003</b>	-	-	-
<b>Vârsta la diagnostic</b>	1.071	1.019-1.125	<b>0.007</b>	<b>1.095</b>	1.011-1.186	<b>0.025</b>
Fosfataza alcalină	0.996	0.981-1.011	0.557	-	-	-
Osteocalcina	0.959	0.905-1.016	0.160	-	-	-
P1NP	0.982	0.961-1.004	0.103	-	-	-
BMD coloană lombară	0.037	0.002-0.762	<b>0.033</b>	-	-	-
BMD col femural	0.005	0.001-0.337	<b>0.013</b>	-	-	-
BMD șold	0.003	0.001-0.187	<b>0.006</b>	<b>0.003</b>	0.001-0.242	<b>0.01</b>
Diagnostic osteoporoză	5.25	1.347-20.46	<b>0.017</b>	-	-	-

### 5.3. Analiza lotului cu sindrom Cushing

Lotul de pacienți cu sindrom Cushing a fost format din 45 subiecți. Fracturile vertebrale au avut o prevalență de 24.4% iar cele non-vertebrale de 6.7% (3 evenimente). La evaluarea DXA s-a observat scor T mediu de osteopenie la nivelul coloanei lombare și a colului femural iar valoarea medie a TBS de  $1.216 \pm 0.12$  sugerează os parțial degradat.

Pacienții au fost comparați în funcție de prezența fracturilor vertebrale și s-a observat o asociere cu cauza exogenă a bolii, toți cei 4 pacienți având fracturi vertebrale ( $p < 0.001$ ), diagnosticul de osteoporoză a fost la limita semnificației statistice ( $p = 0.062$ ) dar pacienții fracturați au avut mai frecvent tratament antiresorbtiv (45.5% vs. 8.8%,  $p = 0.006$ ). Nu au fost diferențe semnificative în ceea ce privește markerii de remodelare osoasă iar în privința BMD, în prezența fracturilor vertebrale, BMD la nivelul colului femural și al șoldului au fost semnificativ mai scăzute (col femural:  $0.78 \pm 0.09$  vs.  $0.938 \pm 0.12$ ,  $p < 0.001$ , șold:  $0.826 \pm 0.105$  vs.  $1.023 \pm 0.125$ ,  $p < 0.001$ ). Nu au fost diferențe semnificative în ceea ce privește BMD la nivelul coloanei lombare sau TBS.

Tabel V.7. Caracteristicile lotului cu sindrom Cushing în funcție de prezența fracturilor vertebrale

Variabile	Cu VFs (N=11)	Fără VFs (N=34)	p
Vârstă (medie, ani)	$61.45 \pm 10.3$	$58.85 \pm 9.65$	0.449
Gen (%)			0.978
Feminin	10 (90.9%)	31 (91.2%)	

Masculin	1 (9.1%)	3 (8.8%)	
Fumat (%)	7 (63.6%)	21 (61.8%)	0.911
IMC (medie, kg/m <sup>2</sup> )	27.52±5.53	30.77±5.29	0.087
Boală activă (%)	7 (63.6%)	28 (82.4%)	0.194
Non-VFs (%)	2 (18.2%)	1 (2.9%)	0.078
Tratament antiresorbtiv (%)	5 (45.5%)	3 (8.8%)	<b>0.006</b>
DZ tip 2/secundar (%)	6 (54.5%)	23 (67.6%)	0.430
Diagnostic osteoporoza (%)	5 (45.5%)	5 (17.6%)	0.062
<b>Cauza bolii (%)</b>			
Exogen	4 (36.4%)	0 (%)	<b>&lt;0.001</b>
ACTH-dependent	3 (27.3%)	16 (47.1%)	0.248
ACTH-independent	4 (36.4%)	18 (52.9%)	0.339
<b>Analize de laborator</b>			
ACTH (mediană, ng/mL)	13.53 (6.3-111.97)	34.9 (8.05-71.25)	0.648
Cortizol bazal (mediană, microg/dL)	9.35 (5.59-13.17)	13.13 (10.22-18.48)	0.07
Cortizol după inhibiție cu DXM (mediană, microg/dL)	3.99 (2.55-10.75)	4.99 (2.02-8.39)	0.965
Calciu seric total (medie, mg/dL)	9.51±0.57	9.7±0.41	0.237
Fosfor (medie, mg/dL)	3.66±0.51	3.6±0.58	0.902
(25-OH)D3 (medie, ng/mL)	28.11±9.91	27.38±9.47	0.848
Parathormon (medie, pg/mL)	38.9±8.88	43.85±20.93	0.526
<b>Markeri de turnover osos</b>			
Fosfatază alcalină (medie, U/L)	64.44±17.4	61.55±14.9	0.644
Osteocalcină (mediană, ng/mL)	14.36 (3.51-21.37)	12.7 (10.21-15.58)	0.861
β-crosslaps seric (mediană, ng/mL)	0.16 (0.102-0.48)	0.252 (0.205-0.312)	0.124
P1NP (mediană, ng/mL)	29.01 (11.91-55.42)	33.29 (26.29-47.35)	0.535
<b>DXA</b>			
<b>Coloană lombară</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	1.006±0.164	1.074±0.153	0.221
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	+0.04 (0.005-0.08)	0.01 (-0.02-0.03)	0.164
Scor T (mediană, DS)	-1.3 (-2.7- -0.3)	-0.9 (-1.8-0)	0.223
Scor Z (mediană, DS)	-0.1 (-0.9-0.2)	-0.6 (-1.3-0.7)	0.516
<b>Col femural</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.78±0.09	0.938±0.12	<b>&lt;0.001</b>
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	+0.005 (-0.01-0.02)	-0.01 (-0.03-0.02)	0.120
Scor T (mediană, DS)	-1.9 (-2.4- -1.3)	-0.7 (-1.2- -0.2)	<b>&lt;0.001</b>

Scor Z (mediană, DS)	-0.5 (-1.0- -0.3)	0.3 (-0.3-0.6)	<b>0.001</b>
<b>Șold total</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.826±0.105	1.023±0.125	<b>&lt;0.001</b>
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	+0.016 (0.002-0.018)	-0.01 (-0.02-0.015)	0.07
Scor T (mediană, DS)	-1.7 (-2.1- -1.0)	0.1 (-0.4-0.6)	<b>&lt;0.001</b>
Scor Z (mediană, DS)	-0.5 (-0.8-0.2)	0.6 (0-1.3)	<b>&lt;0.001</b>
<b>TBS (medie)</b>	1.225±0.12	1.213±0.122	0.779
Evoluție TBS (mediană)	-0.09 (-0.15-0.06)	+0.01 (-0.05-0.11)	0.058

Diagnosticul de osteoporoză, BMD col femoral și șold au fost analizate prin regresie Cox bivariată. Cauza exogenă de sindrom Cushing nu a putut fi analizată deoarece toți cei 4 pacienți cu sindrom Cushing exogen aveau fracturi vertebrale. BMD la nivelul colului femoral și al șoldului s-au asociat semnificativ cu fracturile vertebrale în urma analizei și au fost introduse împreună într-un model de regresie multivariată. Astfel, doar BMD de la nivelul șoldului a reieșit că este factor de risc pentru fracturile vertebrale, comportându-se ca și factor de protecție (OR=0.001, 95%CI: 0.001-0.048, p=0.006).

Tabel V.8. Regresia logistică tip Cox pentru factorii de risc asociați cu fracturile vertebrale în sindromul Cushing

Variabile	Regresie Cox univariată			Regresie Cox multivariată		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
Diagnostic osteoporoză	3.88	0.88-17.05	0.072	-	-	-
BMD col femural	0.001	0.001-0.012	<b>0.002</b>	-	-	-
<b>BMD șold</b>	0.001	0.001-0.007	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	0.001-0.048	<b>0.006</b>

#### 5.4. Analiza lotului cu hipogonadism

Lotul cu hipogonadism a inclus 75 pacienți. Fracturile vertebrale au fost prezente la 9.3% dintre pacienți iar cele non-vertebrale la 4%. Prin evaluarea DXA, grupul a fost caracterizat de scor de osteopenie și 34.7% aveau scor osteodensitometric de osteoporoză iar 9.3% erau în tratament cu agenți antiresorbțivi. Conform valorii TBS medii de 1.287±0.145, pacienții aveau os parțial degradat.

Pacienții au fost comparați în funcție de prezența fracturilor vertebrale și au fost observate diferențe semnificative statistic în ceea ce privește BMD col femoral, șold și TBS, acestea fiind semnificativ mai scăzute la pacienții fracturați (col femoral:  $0.745 \pm 0.2 \text{ g/cm}^2$  vs.  $0.889 \pm 0.155 \text{ g/cm}^2$ ,  $p=0.026$ , șold:  $0.789 \pm 0.198 \text{ g/cm}^2$  vs.  $0.923 \pm 0.142 \text{ g/cm}^2$ ,  $p=0.026$ , TBS:  $1.168 \pm 0.09$  vs.  $1.299 \pm 0.144$ ,  $p=0.023$ ).

Tabel V.9. Caracteristicile lotului cu hipogonadism în funcție de prezența fracturilor vertebrale

<i>Variabile</i>	<i>Cu VFs (N=7)</i>	<i>Fără VFs (N=68)</i>	<i>p</i>
Vârstă (medie, ani)	58.43±13.66	50.63±13.16	0.141
<i>Gen (%)</i>			0.633
Feminin	4 (57.1%)	45 (66.2%)	
Masculin	3 (42.9%)	23 (33.8%)	
Fumat (%)	3 (42.9%)	26 (38.2%)	0.811
IMC (medie, kg/m <sup>2</sup> )	25.87±2.48	28.49±7.06	0.335
Non-VFs (%)	1 (14.3%)	2 (2.9%)	0.145
Tratament antiresorbiv (%)	1 (14.3%)	6 (8.8%)	0.636
DZ tip 2/secundar (%)	0 (0%)	12 (17.6%)	0.225
Diagnostic osteoporoză (%)	4 (57.1%)	22 (32.4%)	0.189
<b><i>Cauza bolii (%)</i></b>			0.838
Hipogonadotrop	5 (71.4%)	46 (67.6%)	
Hipergonadotrop	2 (28.6%)	22 (32.4%)	
Tratament hormonal de substituție (%)	3 (42.9%)	24 (35.5%)	0.691
Vârstă la diagnostic (medie, ani)	42.86±27.35	37.88±15.26	0.462
Durata bolii (mediană, luni)	180 (6-396)	108 (48-240)	0.846
<b>Analize de laborator</b>			
FSH (mediană, mUI/mL)	10 (2.9-19.8)	2.91 (1.62-47.5)	0.461
LH (mediană, mUI/mL)	2.7 (1.58-8)	1.2 (0.24-17.5)	0.415
Testosteron (mediană, ng/mL)	0.15 (0.13-1)	1.36 (0.12-2.35)	0.944
Estradiol (mediană, pg/mL)	10 (5.81-47.5)	10 (10-20.5)	0.866
Prolactină (mediană, ng/mL)	14.12 (6.18-27.45)	8.15 (5.11-14.16)	0.412
Calciu seric total (medie, mg/dl)	9.22±0.51	9.4±0.4	0.133
Fosfor (medie, mg/dl)	3.71±0.43	3.63±0.68	0.785
(25-OH)D3 (medie, ng/mL)	22.33±6.6	30.26±14.79	0.202
Parathormon (medie, pg/mL)	47.69±8.46	49.81±20.39	0.839
<b>Markeri de turnover osos</b>			

Fosfatază alcalină (medie, U/L)	71.16±25.67	74.1±25.19	0.787
Osteocalcină (medie, ng/mL)	14.27±3.43	21.26±11.6	0.242
β-crosslaps seric (medie, ng/mL)	0.358±0.04	0.449±0.22	0.428
P1NP (mediană, ng/mL)	41.6 (20.84-71)	50.93 (29-68.7)	0.746
<b>DXA</b>			
<b>Coloană lombară</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.948±0.27	0.988±0.14	0.529
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	0.017 (-0.01-0.1)	+0.003 (-0.03-0.04)	0.363
Scor T (mediană, DS)	-2.2 (-3.6- -0.8)	-1.5 (-2.6- -0.9)	0.208
Scor Z (mediană, DS)	-1.4 (-2.6-0.8)	-1.4 (-2.1- -0.7)	0.750
<b>Col femural</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.745±0.2	0.889±0.155	<b>0.026</b>
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	+0.004 (-0.01-0.03)	-0.004 (-0.03-0.01)	0.406
Scor T (mediană, DS)	-2.4 (-3.0- -2.0)	-1.2 (-2.0- -0.5)	<b>0.01</b>
Scor Z (mediană, DS)	-1.2 (-2.1- -0.6)	-0.6 (-1.2-0)	<b>0.07</b>
<b>Șold total</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.789±0.198	0.923±0.142	<b>0.026</b>
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	-0.003 (-0.04-0.037)	+0.002 (-0.02-0.01)	0.954
Scor T (mediană, DS)	-2.1 (-3.0- -1.6)	-0.8 (-1.7- -0.1)	<b>0.01</b>
Scor Z (mediană, DS)	-1.2 (-2.2- -0.4)	-0.6 (-1.1-0)	0.068
<b>TBS (medie)</b>			
Evoluție TBS (mediană)	+0.01 (-0.03-0.05)	-0.002 (-0.06-0.04)	0.551

Variabilele ce s-au asociat semnificativ cu fracturile vertebrale la analiza comparativă au fost analizate cu ajutorul regresiei logistice Cox univariată: BMD col femoral, BMD șold și TBS. Toate și-au păstrat semnificația statistică dar atunci când au fost introduse într-un model de regresie logistică multivariată, nici unul dintre acestea nu s-a dovedit a fi factor de risc independent pentru fracturile vertebrale, BMD col femural și TBS fiind la limita semnificației statistice.

Variabile	Regresie Cox univariată			Regresie Cox multivariată		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p



BMD col femural	0.001	0.001-0.415	<b>0.027</b>	0.001	0.001-2.09	0.078
BMD șold	0.001	0.001-0.6	<b>0.034</b>	-	-	-
TBS	0.001	0.001-0.495	<b>0.031</b>	0.001	0.001-1.87	0.071

Tabel V.10. Regresia logistică tip Cox pentru factorii de risc asociați cu fracturile vertebrale în hipogonadism

### 5.5. Analiza lotului cu hiperparatiroidism primar

Cu diagnostic de hiperparatiroidism primar au fost 73 pacienți. Prevalența fracturilor vertebrale a fost de 8.2% iar a celor non-vertebrale de 2.7%. Osteodensitometric lotul a fost caracterizat de osteopenie, cel mai mic scor T fiind la nivelul radiusului 33% iar valoarea medie a TBS de  $1.248 \pm 0.138$  a arătat că subiecții aveau os parțial degradat.

În urma comparării lotului de pacienți cu hiperparatiroidism primar în funcție de prezența fracturilor vertebrale, diferențe semnificative statistic s-au observat în ceea ce privește prevalența diagnosticului de osteoporoză și valorile BMD la nivelul colului femoral și al șoldului. Pacienții fracturați au avut într-un procent mai mare diagnostic osteodensitometric de osteoporoză (100% vs. 43.3%,  $p=0.008$ ) și au avut BMD la nivelul colului și șoldului mai scăzute (col femoral:  $0.735 \pm 0.163$  g/cm<sup>2</sup> vs.  $0.849 \pm 0.123$  g/cm<sup>2</sup>,  $p=0.039$ , șold:  $0.766 \pm 0.193$  g/cm<sup>2</sup> vs.  $0.911 \pm 0.135$  g/cm<sup>2</sup>,  $p=0.017$ ).

Tabel V.11. Caracteristicile pacienților cu hiperparatiroidism primar în funcție de prezența fracturilor vertebrale

Variabile	Cu VFs (N=6)	Fără VFs (N=67)	p
Vârstă (medie, ani)	65.67±9.6	60.81±11.65	0.325
Gen (%)			0.308
Feminin	6 (100%)	57 (85.1%)	
Masculin	0 (0%)	10 (14.9%)	
Fumat (%)	2 (33.3%)	23 (34.3%)	0.961
IMC (medie, kg/m <sup>2</sup> )	24.31±2.2	27.8±4.27	0.053
Non-VFs (%)	0 (0%)	2 (3%)	0.668
Tratament anti-resorbantiv (%)	3 (50%)	16 (23.9%)	0.162
DZ tip 2/secundar (%)	2 (33.3%)	11 (16.4%)	0.299
Diagnostic osteoporoză (%)	6 (100%)	29 (43.3%)	<b>0.008</b>

Boală activă (%)	5 (83.5%)	56 (83.6%)	0.987
<b>Cauza bolii (%)</b>			0.370
Adenom paratiroidian	6 (100%)	59 (88.1%)	
Hiperplazie paratiroidiană	0 (0%)	8 (11.9%)	
Vârstă la diagnostic (medie, ani)	67.4±8.2	59.23±11.73	0.132
<b>Analize de laborator</b>			
Calciu seric total (medie, mg/dL)	11.65±0.99	10.94±0.86	0.06
Fosfor (medie, mg/dL)	2.51±0.52	2.77±0.52	0.253
(25-OH)D3 (medie, ng/mL)	24.86±10.67	22.69±7.9	0.567
Parathormon (mediană, pg/mL)	223.5 (113.3-435.7)	124.95 (87.95-177.65)	0.064
<b>Markeri de turnover osos</b>			
Fosfatază alcalină (mediană, U/L)	103 (63.5-151.5)	76 (66-88)	0.344
Osteocalcină (mediană, ng/mL)	29.18 (13.66-113)	33.44 (21.96-41.76)	0.727
β-crosslaps seric (mediană, ng/mL)	0.384 (0.152-1.187)	0.572 (0.34-0.93)	0.427
P1NP (mediană, ng/mL)	74.16 (30.31-97)	63.26 (44.65-99.16)	1
<b>DXA</b>			
<b>Coloană lombară</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.956±0.205	1.012±0.181	0.479
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	+0.05 (0.04-0.07)	+0.02 (-0.01-0.06)	0.148
Scor T (mediană, DS)	-2.2 (-3.1-0.1)	-1.6 (-2.3- -0.5)	0.494
Scor Z (mediană, DS)	-0.7 (-1.5-0.5)	-0.5 (-1.7-0.5)	0.811
<b>Col femural</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.735±0.163	0.849±0.123	<b>0.039</b>
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	-0.02 (-0.03-0.01)	+0.005 (-0.01-0.02)	0.507
Scor T (mediană, DS)	-1.7 (-3.1- -1.3)	-1.4 (-2.0- -0.8)	0.142
Scor Z (mediană, DS)	-0.9 (-1.5- -0.4)	-0.4 (-1.0-0.1)	0.12
<b>Șold total</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.766±0.193	0.911±0.135	<b>0.017</b>
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	+0.004 (0-0.006)	+0.011 (-0.005-0.02)	0.579
Scor T (mediană, DS)	-1.4 (-3.2- -0.6)	-0.8 (-1.6-0)	0.095
Scor Z (mediană, DS)	-0.4 (-0.9-0.3)	-0.2 (-0.7-0.7)	0.532
<b>Radius 33%</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.503±0.1	0.587±0.188	0.285
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	-0.001 (-0.01-0.002)	0.008 (-0.01-0.02)	0.773
Scor T (mediană, DS)	-2.8 (-4.5- -1.7)	-1.6 (-2.5- -0.6)	0.055
Scor Z (mediană, DS)	-1.3 (-2- -0.1)	-0.5 (-1.6-0.3)	0.320

<b>TBS (medie)</b>	1.205±0.11	1.252±0.14	0.429
Evoluție TBS (mediană)	+0.033 (-0.008-0.05)	+0.001 (-0.06-0.048)	0.245

BMD de la nivelul colului femoral și al șoldului au fost analizate cu ajutorul regresiei logistice binare Cox. Diagnosticul de osteoporoză nu a putut fi inclus în model deoarece pacienții cu fracturi vertebrale au avut o prevalență de 100% al diagnosticului osteodensitometric de osteoporoză. Acestea au rămas semnificative în asocierea cu fracturile vertebrale la analiza Cox univariată. Când au fost ambele introdu-se într-un model de regresie multivariată, doar BMD de la nivelul șoldului a reieșit că este factor de risc pentru fracturile vertebrale, fiind factor de protecție (OR=0.001, 95%CI:0.001-0.543, p=0.026).

Tabel V.12. Regresia logistică tip Cox pentru factorii de risc asociați cu fracturile vertebrale în hiperparatiroidism primar

<i>Variabile</i>	<i>Regresie Cox univariată</i>			<i>Regresie Cox multivariată</i>		
	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>p</i>
BMD col femural	0.001	0.001-0.979	<b>0.049</b>	-	-	-
<b>BMD șold</b>	0.001	0.001-0.453	<b>0.026</b>	<b>0.001</b>	0.001-0.453	<b>0.026</b>

## 5.6. Analiza lotului cu hipertiroidism

Pacienții cu hipertiroidism recrutați au fost în număr de 154. Prevalența fracturilor vertebrale și non-vertebrale a fost de 12.3% și respectiv 3.9%. Lotul a fost caracterizat de scor de osteopenie și de os parțial degradat având un TBS mediu de 1.275±0.139.

Lotul de pacienți cu hipertiroidism a fost analizat în funcție de prezența fracturilor vertebrale. Astfel, pacienții fracturați au avut o vârstă mai înaintată (64.16±6.3 ani vs. 57.03±11.46 ani, p=0.009) și au avut mai frecvent diagnostic osteodensitometric de osteoporoză (57.9% vs. 21.5%, p=0.001) precum și tratament antiresorbțiv (47.4% vs. 8.9%, p<0.001). Aceștia au avut mai frecvent ca și etiologie gușa multinodulară toxică (68.4% vs. 33.3%, p=0.003) și adenomul toxic (15.8% vs. 4.4%, p=0.048) și mai puțin frecvent Boală Basedow (15.8% vs. 62.2%, p<0.001). De asemenea, oftalmopatia a fost mai puțin frecventă în lotul fără VFs. Valoarea parathormonului a fost semnificativ mai crescută la pacienții cu VFs (55.43±27.5 pg/mL vs. 43.76±16.4 pg/mL, p=0.036). BMD la nivelul coloanei lombare (0.859±0.193 g/cm<sup>2</sup> vs. 1.041±0.179 g/cm<sup>2</sup>, p<0.001) și al șoldului (0.810±0.2 g/cm<sup>2</sup> vs.

0.949±0.165 g/cm<sup>2</sup>, p=0.001) a fost semnificativ mai scăzută la subiecții cu VFs, BMD la nivelul colului femoral fiind la limita semnificației statistice (0.789±0.18 g/cm<sup>2</sup> vs. 0.885±0.2 g/cm<sup>2</sup>, p=0.058). TBS a fost semnificativ mai scăzut la pacienții fracturați (1.167±0.164 vs. 1.29±0.128, <0.001).

Tabel V.13. Caracteristicile lotului cu hipertiroidism în funcție de prezența fracturilor vertebrale

<i>Variabile</i>	<i>Cu VFs (N=19)</i>	<i>Fără VFs (N=135)</i>	<i>p</i>
Vârstă (medie, ani)	64.16±6.3	57.03±11.46	<b>0.009</b>
<i>Gen (%)</i>			0.157
Feminin	19 (100%)	122 (90.4%)	
Masculin	0 (0%)	13 (9.6%)	
Fumat (%)	7 (36.8%)	57 (42.2%)	0.656
IMC (medie, kg/m <sup>2</sup> )	28.08±5.21	27.77±6	0.834
Non-VFs (%)	2 (10.5%)	4 (3%)	0.111
Tratament anti-tiresorbtiv (%)	9 (47.4%)	12 (8.9%)	<b>&lt;0.001</b>
DZ tip 2/secundar (%)	4 (21.1%)	37 (27.4%)	0.557
Diagnostic osteoporoză (%)	11 (57.9%)	29 (21.5%)	<b>0.001</b>
<b><i>Cauza bolii (%)</i></b>			<b>&lt;0.001</b>
Boală Basedow-Graves	3 (15.8%)	84 (62.2%)	<b>&lt;0.001</b>
GMN toxică	13 (68.4%)	45 (33.3%)	<b>0.003</b>
Adenom toxic	3 (15.8%)	6 (4.4%)	<b>0.048</b>
Oftalmopatie (%)	1 (5.3%)	39 (28.9%)	<b>0.028</b>
Tratament glucocorticoid (%)	0 (0%)	17 (12.6%)	0.101
Boală activă/necontrolată (%)	12 (63.3%)	78 (57.8%)	0.656
Perioadă de la diagnostic (mediană, ani)	24 (1-100)	11 (1-42)	0.140
<b>Analize de laborator</b>			
FT4 (mediană, pmol/L)	15 (12.07-16.29)	13.4 (11.77-21.21)	0.967
TSH (median, microUI/mL)	0.18 (0.001-1.01)	0.3 (0.02-1.74)	0.135
Calciu seric total (medie, mg/dL)	9.58±0.37	9.65±0.51	0.559
Fosfor (medie, mg/dL)	3.52±0.53	3.52±0.53	0.996
(25-OH)D3 (medie, ng/mL)	24.5±8.25	21.34±7.8	0.195
Parathormon (medie, pg/mL)	55.43±27.5	43.76±16.4	<b>0.036</b>
<b>Markeri de turnover osos</b>			
Fosfatază alcalină (medie, U/L)	86.24±29.06	99.05±47.33	0.344
Osteocalcină (mediană, ng/mL)	22.97 (14.8-39.36)	30.66 (20.45-51.28)	0.098

$\beta$ -crosslaps seric (mediană, ng/mL)	0.399 (0.25-0.53)	0.7 (0.39-1.21)	<b>0.006</b>
P1NP (mediană, ng/mL)	74.87 (37.8-125.22)	99.95 (54.33-199)	0.172
<b>DXA</b>			
<b>Coloană lombară</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.859±0.193	1.041±0.179	<b>&lt;0.001</b>
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	+0.02 (-0.01-0.05)	+0.01 (-0.01-0.07)	1
Scor T (mediană, DS)	-3.3 (-3.8- -1.2)	-1.2 (-2.1- -0.2)	<b>&lt;0.001</b>
Scor Z (mediană, DS)	-1.2 (-2.4-0.2)	-0.5 (-1.2-0.2)	0.067
<b>Col femural</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.789±0.18	0.885±0.2	0.058
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	+0.009 (-0.02-0.3)	0.012 (-0.007-0.027)	0.692
Scor T (mediană, DS)	-1.9 (-2.4- -0.9)	-1.0 (-1.7- -0.4)	<b>0.004</b>
Scor Z (mediană, DS)	-0.5 (-0.9-0.5)	0 (-0.6-0.4)	0.236
<b>Șold total</b>			
BMD (medie, g/cm <sup>2</sup> )	0.810±0.2	0.949±0.165	<b>0.001</b>
Evoluție BMD (mediană, g/cm <sup>2</sup> )	+0.01 (-0.004-0.04)	+0.01 (-0.007-0.04)	0.828
Scor T (mediană, DS)	-1.6 (-2.5- -0.5)	-0.5 (-1.3-0.2)	<b>0.005</b>
Scor Z (mediană, DS)	0 (-1.0-0.4)	0 (0-0.8)	0.117
<b>TBS (medie)</b>			
Evoluție TBS (mediană)	1.167±0.164	1.29±0.128	<b>&lt;0.001</b>
	+0.02 (-0.007-0.05)	-0.01 (-0.04-0.04)	0.376

La analiza de regresie logistică univariată, vârsta, diagnosticul de Boală Basedow, de gusă multinodulară toxică, parathormonul, BMD coloană lombară, șold și TBS și-au păstrat semnificația statistică. După ce au fost introduse într-un model de regresie logistică multivariată, variabilele care au dovedit că sunt factori de protecție pentru fracturile vertebrale au fost BMD la nivelul coloanei lombare (OR=0.011, 95%CI: 0.001-0.329, p=0.009) și TBS (OR=0.015, 95%CI: 0.001-0.965, p=0.048).

Tabel V.14. Regresia logistică tip Cox pentru factorii de risc asociați cu fracturile vertebrale în hipertiroidism

Variabile	Regresie Cox univariată			Regresie Cox multivariată		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
Vârsta	1.074	1.017-1.134	<b>0.011</b>	-	-	-
Boală Basedow	0.114	0.032-0.410	<b>0.001</b>	-	-	-
GMNT	4.33	1.545-12.15	<b>0.005</b>	-	-	-
Adenom toxic	4.031	0.918-17.7	0.065	-	-	-
Parathormon	1.030	1.001-1.061	<b>0.046</b>	-	-	-
<b>BMD coloană lombară</b>	0.003	0.001-0.065	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.011</b>	0.001-0.329	<b>0.009</b>
BMD col femural	0.211	0.03-1.467	0.116	-	-	-
BMD șold	0.008	0.001-0.171	<b>0.002</b>	-	-	-
<b>TBS</b>	0.002	0.001-0.071	<b>0.001</b>	<b>0.015</b>	0.001-0.965	<b>0.048</b>

## 6. Concluzii și contribuții personale

### 6.1. Concluzii

Rezultatele evaluării unui lot de 418 pacienți cu patologii endocrine considerate a fi cauze secundare de osteoporoză și asociate cu fragilitate osoasă au arătat o prevalență crescută a fracturilor vertebrale, de 15.55%. Factorii de risc pentru fracturile vertebrale în întreaga cohortă de pacienți au fost diagnosticul de acromegalie, cel de sindrom Cushing și BMD scăzută la nivelul șoldului. TBS a fost decelat a fi factor de risc pentru fracturile vertebrale doar în lotul de pacienți cu hipertiroidism. BMD la nivelul șoldului scăzută este factor de risc pentru fracturile vertebrale în acromegalie, sindrom Cushing și hiperparatiroidism primar iar BMD la nivelul coloanei lombare este factor de risc pentru fracturile vertebrale în hipertiroidism. BMD la nivelul colului femural și TBS au fost la limita semnificației statistice ca și factori de risc pentru fracturile vertebrale la pacienții cu hipogonadism. Un alt factor de risc independent pentru fracturile vertebrale în acromegalie este vârsta mai înaintată la diagnostic.

Fracturile vertebrale sunt cele mai frecvente fracturi osteoporotice și prevalența lor crește cu vârsta. Frecvența acestora crește semnificativ după vârsta de 70 ani, când pot fi identificate până la 20% dintre populație. Sub vârsta de 60 ani, prevalența fracturilor vertebrale decelate imagistic este în jur de 3% [16,17]. Lotul nostru, cu vârsta medie de 57 ani, a avut o prevalență de 5 ori mai crescută a fracturilor vertebrale pentru grupa de vârstă. Acest lucru reiterează faptul că bolile endocrine incluse în studiu au un impact semnificativ

asupra fragilității osoase. Cea mai mare prevalență a fracturilor vertebrale a fost decelată în grupul de acromegalie, de 31% și în cel de sindrom Cushing, de 24%, iar cea mai scăzută în grupul de pacienți cu hiperparatiroidism primar, de 8.2%, toate fiind considerabil mai crescute față de valoarea așteptată pentru grupa de vârstă de <60 ani. Având în vedere prezența unui număr considerabil de fracturi vertebrale în loturile cu diagnostic de acromegalie și sindrom Cushing, aceste două boli au fost decelate ca fiind factori de risc independenți pentru fracturile vertebrale. Aceste rezultate sunt în concordanță cu informațiile din literatură, datele raportate privind prevalența fracturilor vertebrale în aceste patologii variind de la 10% până la 70-80%[18]. Astfel, prezența acromegaliei crește riscul de fracturi vertebrale de 13.5 ori iar prezența sindromului Cushing crește riscul de VFs de 9.6 ori.

În ciuda faptului că pacienții fracturați au avut o vârstă mai înaintată decât cei nefracturați, aceasta nu a fost decelată ca fiind factor de risc pentru fracturile vertebrale. Acest lucru a fost valabil atât pentru întreg lotul analizat cât și la analiza pe subgrupuri. Singurul grup în care vârsta la diagnostic a reprezentat factor de risc pentru fracturile vertebrale a fost cel de acromegalie. Acest rezultat ar putea fi explicat de lipsa diagnosticării precoce a bolii, fiind un lucru cunoscut faptul că acromegalia este o patologie care se confruntă cu întârzierea cu până la 10 ani a diagnosticului de la momentul debutului având în vedere raritatea bolii și instalarea insidioasă a modificărilor induse de boală. Deși activitatea bolii nu a reprezentat un factor de risc independent pentru VFs, durata bolii active ar putea contribui semnificativ la fragilitatea vertebrală.

Diagnosticul osteodensitometric de osteoporoză a fost prezent la un sfert dintre pacienți dar acesta nu a reprezentat un factor de risc independent pentru VFs, lotul fiind caracterizat de osteopenie. BMD la nivelul șoldului a fost decelat ca factor de risc independent pentru VFs, atât în întreg lotul cât și în subgrupurile de pacienți cu acromegalie, sindrom Cushing și hiperparatiroidism primar. În cazul pacienților cu hipertiroidism, BMD scăzut la nivelul coloanei lombare a fost identificat ca și factor pentru fracturile vertebrale. La pacienții cu hipogonadism, BMD la nivelul colului femural a fost la limita semnificației statistice ca și factor de risc. Valoarea prag de 0.855 g/cm<sup>2</sup> pentru BMD la nivelul șoldului a avut o sensibilitate de 49.23% și specificitate de 74.5% în predicția fracturilor vertebrale la nivelul întregului lot de pacienți. Acest lucru arată că creșterea BMD la nivelul șoldului cu 0.1 g/cm<sup>2</sup> scade riscul de fractură cu 99%.

Valoarea TBS în cohorta studiată a fost de  $1.263 \pm 0.136$ , sugerând că întreg lotul este caracterizat de os parțial degradat. În ciuda faptului că pacienții cu fracturi vertebrale au avut valori mai scăzute ale TBS, de  $1.206 \pm 0.13$  față de  $1.274 \pm 0.134$ , acesta nu a fost decelat ca fiind factor de risc independent pentru fracturile vertebrale prevalente. TBS este considerat a fi un indice indirect de evaluare a alterării calității osului, de degradare a microarhitecturii osoase[19]. Astfel, rezultatele studiului nostru arată că toți pacienții ce suferă de una din bolile endocrine incluse în studiu au afectarea calității osoase dar aceasta nu contribuie semnificativ la apariția fracturilor vertebrale. În analiza de predicție a TBS pentru fracturile vertebrale, valoarea prag de 1.196 a avut o sensibilitate de 50.77% și specificitate de 73.94% în predicția fracturilor vertebrale. Singurele grupuri în care TBS a fost sub această valoare prag au fost cele de pacienți cu hipogonadism și hipertiroidism în prezența fracturilor vertebrale. TBS a fost decelat ca și factor de risc pentru fracturile vertebrale doar în lotul cu hipertiroidism, în cel cu hipogonadism fiind la limita semnificației statistice ( $p=0.071$ ). Acest lucru ar putea fi datorat numărului mic de evenimente, fiind prezente doar 7 cazuri de fracturi vertebrale în lotul de pacienți cu hipogonadism.

Diabetul zaharat a fost prezent la 35% dintre pacienți. Acesta este cunoscut ca fiind o cauză de fragilitate osoasă crescută, pacienții diabetici prezentând în special fracturi vertebrale în condițiile unui BMD normal[20]. Cu toate acestea, fracturile vertebrale nu s-au asociat semnificativ cu prezența diabetului zaharat în nici una dintre patologii. Putem deduce că prezența modificărilor de metabolism glucidic prezente frecvent în acromegalie, sindrom Cushing sau hipertiroidism nu reprezintă cauza fragilității osoase.

Asocierea hipogonadismului în cazul pacienților cu acromegalie este unul dintre mecanismele fragilității osoase propuse în literatură. În lotul nostru, prezența hipogonadismului nu a diferit semnificativ între lotul cu și fără fracturi vertebrale și având în vedere prevalența mai crescută a fracturilor vertebrale în lotul cu acromegalie față de cel cu hipogonadism, putem deduce că hipogonadismul nu este cauza apariției fracturilor la pacienții cu acromegalie.

Având în vedere interesul acordat în ultimii ani utilității TBS în practica medicală, considerăm că această cercetare contribuie substanțial la trasarea direcției de dezvoltare a unor studii de evaluare a rolului predictiv al TBS asupra fracturilor vertebrale incidente. Faptul că microarhitectura osoasă este alterată în toate patologii endocrine evaluate în această lucrare, prin prezența unui TBS scăzut, este o informație esențială pentru cercetarea ulterioară. Stabilirea unei relații de cauzalitate între valoarea TBS sau a BMD și apariția



fracturilor vertebrale incidente în patologiile endocrine ar putea ajuta la elaborarea unor ghiduri de diagnostic și prevenție în acest domeniu. Aceasta este direcția de cercetare care se dorește a fi urmărită ca și continuare a cercetării doctorale. Astfel, se va avea în vedere urmărirea pacienților cu reevaluare la minim 3 ani de la înrolarea în studiu, cu ajutorul markerilor de remodelare osoasă, DXA, TBS și a VFA. Motivul pentru care se dorește utilizarea VFA pentru urmărirea pacienților este limitarea expunerii acestora la dozele semnificative de radiații utilizate în efectuarea evaluărilor radiologice convenționale. Obiectivele sunt reprezentate de determinarea incidenței fracturilor vertebrale în bolile endocrine și a factorilor de risc pentru apariția acestora.

## **6.2. Contribuții personale**

Cercetarea doctorală a abordat un subiect de mare interes în domeniul endocrinologiei. Fragilitatea osoasă este o un element ce contribuie semnificativ la morbiditatea pacienților cu boli endocrine, alterând adițional calitatea vieții acestora. În timp ce unele dintre patologiile incluse în studiu, precum hiperparatiroidismul primar sau hipertiroidismul, au potențial curativ bun, modificările de cantitate și calitate osoase nu par a fi complet reversibile, și astfel, predispoziția pentru apariția fracturilor de fragilitate rămâne crescută. Acest lucru este cu atât mai important la pacienți cu boli cronice, precum hipogonadismul, sau la care intervențiile cu viză curativă nu au avut succes, cum sunt cazurile de acromegalie sau sindrom Cushing. În studiul nostru prevalența fracturilor vertebrale nu a diferit semnificativ între pacienții cu boală controlată sau necontrolată cu hipertiroidism, pacienții cu acromegalie cu boală vindecată sau activă, cei cu sindrom Cushing activ sau vindecat sau pacienții cu hipogonadism cu sau fără istoric de tratament hormonal de substituție.

Contribuția originală adusă de această lucrare este legată de evidențierea legăturii dintre fracturile vertebrale prevalente și TBS. Este singurul studiu care a analizat cumulativ prevalența fracturilor vertebrale în bolile endocrine, factori de risc asociați cu acestea și relația dintre fracturile vertebrale și TBS. În acromegalie aceasta a fost studiată doar în 2 studii, ambele efectuate de Kužma și colaboratorii, care au decelat ca și factor predictiv pentru fracturile vertebrale BMD volumetric la nivelul șoldului dar nu și TBS, similar cu rezultatele noastre[21,22]. Majoritatea studiilor au evidențiat TBS semnificativ mai scăzut la pacienții cu sindrom Cushing dar evaluarea asocierii cu fracturile vertebrale a fost studiată doar în două studii. Belaya și colegii au avut rezultate similare cu ale noastre, pacienții fracturați având TBS scăzut dar care nu a reprezentat factor de risc independent pentru fracturi vertebrale[23]. Ferraù și colaboratorii au identificat TBS alterat cu o valoare <1.300

ca fiind factor de risc independent pentru fracturile vertebrale[5]. Date privind asocierea dintre TBS și fracturile vertebrale la pacienții cu hipogonadism nu au fost găsite în literatura de specialitate. Menționăm doar studiul efectuat de Nguyen et al., care a observat o corelație semnificativă între fracturi de fragilitate de orice tip și un  $TBS < 1.35$ . În ceea ce privește asocierea dintre valorile TBS și fracturile vertebrale prevalente în hiperparatiroidismul primar, datele din cele 4 studii ce au analizat această conexiune sunt contradictorii[24–27]. În plus, studiul nostru este primul care a avut în vedere determinarea valorii predictive a TBS pentru fracturile vertebrale la pacienți cu hipertiroidism.

Astfel, considerăm că contribuția la domeniul de cercetare privind rolul TBS în predicția fracturilor vertebrale în bolile endocrine este semnificativă și continuarea cercetării în acest domeniu poate aduce un beneficiu în abordarea preventivă al pacienților cu boli endocrine asociate cu fragilitate osoasă.

## Bibliografie

1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Correction to: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women (Osteoporosis International, (2019), 30, 1, (3-44), 10.1007/s00198-018-4704-5). *Osteoporos Int.* 2020;31(1):209.
2. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. *Bone.* 2006;38(2 SUPPL. 1):4–9.
3. Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary Osteoporosis. 2022;43(2):240–313.
4. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Cimino V, Patelli I, Fusco A, et al. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4649–55.
5. Ferraù F, Giovinazzo S, Alessi Y, Catalano A, Tessitore A, Mormina E, et al. Trabecular bone score, bone marrow fat and vertebral fractures in cushing syndrome. *Endocrine.* 2023;80(2):441–7.
6. **Sorohan MC**, Dusceac R, Sorohan BM, Caragheorgheopol A, Poiana C. Trabecular bone score and bone mineral density in acromegalic osteopathy assessment: a cross-sectional study. *Arch Osteoporos.* 2021 Sep;16(1):134.
7. Plard C, Hochman C, Hadjadj S, Le Goff B, Maugars Y, Cariou B, et al. Acromegaly is associated with vertebral deformations but not vertebral fractures: Results of a cross-sectional monocentric study. *Jt Bone Spine [Internet].* 2020;87(6):618–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.04.020>
8. Pelsma ICM, Biermasz NR, Pereira AM, van Furth WR, Appelman-Dijkstra NM, Kloppenburg M, et al. Progression of vertebral fractures in long-term controlled acromegaly: A 9-year follow-up study. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):427–37.
9. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study. *Bone.* 2006;39(2):253–9.
10. Apaydin T, Yavuz DG. Assessment of non-traumatic vertebral fractures in Cushing's syndrome patients. Vol. 44, *Journal of Endocrinological Investigation.* 2021. p. 1767–73.
11. Vena W, Pizzocaro A, Indirli R, Amer M, Maffezzoni F, Delbarba A, et al. Prevalence

- and determinants of radiological vertebral fractures in patients with Klinefelter syndrome. *Andrology*. 2020;8(6):1699–704.
12. Wilson RJ, Sudhaker Rao D, Ellis B, Kleerekoper M, Parfitt AM. Mild asymptomatic primary hyperparathyroidism is not a risk factor for vertebral fractures. *Ann Intern Med*. 1988;109(12):959–62.
  13. De Geronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, D’Erasmus E, Minisola S. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(3):415–20.
  14. Takedani K, Notsu M, Yamauchi M, Nawata K, Sugimoto T, Kanasaki K. Graves’ disease and vertebral fracture: Possible pathogenic link in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(2):204–11.
  15. Barbosa AP, Mascarenhas MR, Bicho M, Janeiro J, Oliveira AG. The main autoimmune and nonautoimmune etiologies of endogenous hyperthyroidism do not seem to influence the increased prevalence of morphometric vertebral fractures and osteoporosis in Portuguese men. *Osteoporos Sarcopenia*. 2017;3(3):149–54.
  16. Waterloo S, Ahmed LA, Center JR, Eisman JA, Morseth B, Nguyen ND, et al. Prevalence of vertebral fractures in women and men in the population-based Tromsø study. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2012;13(1):3. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/13/3>
  17. Li Y, Yan L, Cai S, Wang P, Zhuang H, Yu H. The prevalence and under-diagnosis of vertebral fractures on chest radiograph. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):1–5.
  18. **Sorohan MC**, Poiana C. Vertebral Fractures in Acromegaly: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023;12(1):1–17.
  19. Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score: A New DXA–Derived Measurement for Fracture Risk Assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(1):153–80.
  20. Rubin MR, Patsch JM. Assessment of bone turnover and bone quality in type 2 diabetic bone disease: Current concepts and future directions. *Bone Res*. 2016;4(December 2015):1–9.
  21. Kužma M, Vaňuga P, Ságova I, Pávai D, Jackuliak P, Killinger Z, et al. Non-invasive DXA-derived bone structure assessment of acromegaly patients: A cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(3):201–11.
  22. Kužma M, Va P, Ságová I, Pávai D, Jackuliak P, Killinger Z, et al. Vertebral Fractures Occur Despite Control of Acromegaly and Are Predicted by Cortical Volumetric

- Bone Mineral Density. 2021;106(12):5088–96.
23. Belaya ZE, Hans D, Rozhinskaya LY, Dragunova N V, Sasonova NI, Solodovnikov AG, et al. The risk factors for fractures and trabecular bone-score value in patients with endogenous Cushing’s syndrome. *Arch Osteoporos*. 2015;10:44.
  24. Grigorie D, Coles D, Sucaliuc A. Trabecular bone score (TBS) has a poor discriminative power for vertebral fractures in 153 Romanian patients with primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2018;14(2):208–12.
  25. Santos LM dos, Ohe MN, Pallone SG, Nacaguma IO, Kunii IS, da Silva REC, et al. Trabecular Bone Score (TBS) in Primary Hyperparathyroidism (PHPT): A Useful Tool? *J Clin Densitom*. 2021;24(4):563–70.
  26. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, Castro C, Angelozzi M, Scarpiello A, et al. “Trabecular Bone Score” (TBS): An indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone* [Internet]. 2013;53(1):154–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2012.11.041>
  27. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, Olivieri FM, Morelli V, Zhukouskaya V V., et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(2):155–62.