



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

**EVALUAREA SUPORTULUI OSOS  
PREIMPLANTAR LA PACIENȚII CU MASĂ  
OSOASĂ SCĂZUTĂ**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. ALEXANDRU BUCUR**

**Student-doctorand:  
IOANA RUXANDRA POIANĂ**

**2024**

## CUPRINS

<b>LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE .....</b>	<b>6</b>
<b>ABREVIERI ȘI SIMBOLURI .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>10</b>
<b>I. PARTEA GENERALĂ .....</b>	<b>12</b>
<b>1. Densitatea minerală osoasă și osteoporoza .....</b>	<b>13</b>
1.1. Definiții și prevalențe .....	13
1.2. Etiologia și fiziopatologia osteoporozei .....	14
1.3. Boli endocrine asociate cu osteoporoză secundară .....	16
1.4. Diagnostic .....	21
1.5. Tratament .....	24
<b>2. Evaluarea suportului osos preimplantar .....</b>	<b>27</b>
2.1. Date de anatomie .....	27
2.2. Implantul dentar .....	30
2.3. Imagistica maxilo-facială .....	33
2.4. Evaluarea osoasă folosind imaginile CBCT .....	34
<b>II. PARTEA SPECIALĂ / CONTRIBUȚII PERSONALE .....</b>	<b>39</b>
<b>3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale .....</b>	<b>40</b>
3.1. Ipoteza de lucru .....	40
3.2. Obiective generale .....	40
<b>4. Metodologia generală a cercetării .....</b>	<b>42</b>
4.1. Tipul studiului și populația studiată .....	42
4.2. Colectarea datelor și variabilele urmărite .....	43
4.3. Determinarea parametrilor osteodensitometrici, biologici și a indicilor CBCT .....	43
4.4. Analiza statistică .....	47
<b>5. Rezultate .....</b>	<b>49</b>
5.1. Rezultate privind parametrii CBCT CTMI, CTI(I), CTI(S) pentru lotul de pacienți în postmenopauză .....	51
5.2. Rezultate privind parametrii CBCT CTMI, CTI(I), CTI(S) pentru lotul de pacienți având cauze secundare de osteoporoză .....	65
5.3. Rezultate comparative privind indicii CBCT CTMI, CTI(I), CTI(S) între cele 2 loturi .....	68

5.4. Rezultate privind indicii CBCT A, M, P, S pentru lotul de paciente în postmenopauză .....	77
5.5. Rezultate privind indicii CBCT A, M, P, S pentru lotul de pacienți având cauze secundare de osteoporoză .....	90
5.6. Rezultate comparative privind indicii CBCT A, M, P, S între cele 2 loturi .....	94
5.7. Rezultate privind markerii turnoverului osos și corelațiile cu indicii CBCT studiați .....	105
6. Discuții .....	108
7. Concluzii și contribuții personale .....	115
7.1. Concluzii .....	115
7.2. Contribuții personale .....	118
8. Bibliografie .....	120

## LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

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

1. **Poiană IR**, Dobre R, Popescu R-I, Pițuru S-M, Bucur A. Utility of Cone-Beam Computed Tomography in the Detection of Low Bone Mass—A Systematic Review. Journal of Clinical Medicine. 2023; 12(18):5890. <https://doi.org/10.3390/jcm12185890>
2. **Poiană IR**, Dobre R, Pițuru S-M, Bucur A. The Utility of Radiomorphometric Mandibular Indices on Cone Beam Computer Tomography in the Assessment of Bone Mass in Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Study. Journal of Personalized Medicine. 2024; 14(8):843. <https://doi.org/10.3390/jpm14080843>
3. **Poiană IR**, Burcea IF, Pițuru S-M, Bucur A. Cone Beam Computed Tomography Panoramic Mandibular Indices in the Screening of Postmenopausal Women with Low Bone Mass: Correlations with Bone Quantity and Quality. Dentistry Journal. 2024; 12(8):256. <https://doi.org/10.3390/dj12080256>
4. **Poiană IR**, Dobre R, Pițuru S-M, Bucur A. The Value of Mandibular Indices on Cone Beam Computed Tomography in Secondary Causes of Low Bone Mass. Journal of Clinical Medicine. 2024; 13(16):4854. <https://doi.org/10.3390/jcm13164854>

# REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

## Introducere

La nivel global, osteoporoza este o problemă majoră de sănătate publică, prevalența acesteia fiind în creștere, o dată cu creșterea speranței de viață și a densității populaționale [1,2]. Este o boală caracterizată prin scăderea densității minerale osoase și deteriorarea microarhitecturii osului, având drept consecințe creșterea fragilității osoase și apariția fracturilor [3]. Diagnosticul de osteoporoză presupune un scor  $T \leq -2.5$  deviații standard (DS) la evaluarea osteodensitometrică (DXA), existența fracturilor de fragilitate majore (coloană vertebrală, șold, chiar cu scor T normal) sau a unui risc de fractură evaluat cu FRAX (crescut sau foarte crescut), în prezența unui scor T de osteopenie (între -1 și -2.5 DS) [1,2].

Cu toate că înaintarea în vârstă și deficitul estrogenic reprezintă principalele cauze de osteoporoză primară, aproximativ 40% dintre pacienți asociază cauze secundare de masă osoasă scăzută [4], ceea ce evidențiază necesitatea screeningului atent pentru patologii care ar putea determina afectarea osoasă. Majoritatea studiilor stipulează faptul că pacienții cu osteoporoză asociază un prognostic mai slab al implantului dentar comparativ cu cei cu masă osoasă normală [5].

Lucrarea de doctorat s-a axat pe evaluarea pacienților cu osteoporoză primară (postmenopauză), dar și cu cauze secundare endocrine de osteoporoză. Obiectivul acestei teze de doctorat a fost evaluarea osoasă cu ajutorul absorbtometriei duale cu raze X (DXA), a scorului trabecular osos (TBS), cu markeri ai turn-overului osos și evaluarea mandibulară cu CBCT – tomografia computerizată cu fascicul conic (cone beam computed tomography).

A fost vizată corelarea tuturor acestor parametri, în vederea determinării rolului CBCT pentru evaluarea masei osoase. Acest lucru este important pentru că, o dată identificați, pacienții cu masă osoasă scăzută pot beneficia de tratament specific și personalizat antiosteoporotic preimplantar, în vederea creșterii ratei de succes a implantului dentar.

Contribuția originală adusă de această lucrare este legată de evidențierea rolului pe care indicii CBCT o pot avea în evaluarea masei osoase la nivel mandibular și corelarea lor cu parametrii de evaluare osteodensitometrică a masei osoase și a microarhitecturii osului de la nivel axial. În studiu au fost incluși și evaluați nu doar indicii cunoscuți și utilizați la

scară largă pentru evaluarea osoasă mandibulară precum CTMI, CTI(S) și CTI(I), ci și indicii radiomorfometrici anterior, molar, posterior și simfiză.

În **partea generală** a tezei au fost expuse cele mai recente date din literatura de specialitate, cu privire atât la osteoporoză, cât și la evaluarea suportului osos preimplantar. Scopul acestei părți este înțelegerea subiectului abordat și integrarea rezultatelor studiului original care a fost expus în partea specială a lucrării.

**Capitolul 1** pornește de la definiția și prevalența osteoporozei, urmând a fi ulterior prezentate noțiuni despre etiologie și fiziopatologie. Pe lângă noțiunile despre osteoporoza primară, sunt detaliate bolile endocrine asociate cu osteoporoza secundară. În acord cu clasificările și ghidurile de tratament emise de Organizația Mondială a Sănătății și, respectiv de Asociația Americană de Endocrinologie Clinică (AACE), sunt prezentate metodele de diagnostic și tratament pentru pacienții cu masă osoasă scăzută.

**Capitolul 2** care abordează evaluarea suportului osos preimplantar, debutează cu date de anatomie a mandibulei, incluzând detalii despre foramenul mental. Apoi sunt abordate noțiuni legate de implantul dentar, care reprezintă una dintre cele mai bune metode de înlocuire în situațiile de edentație parțială sau totală în stomatologia modernă. În ultimele 2 subcapitole sunt prezentate imagistica maxilo-facială și, respectiv, evaluarea osoasă folosind imaginile tomografiei computerizate cu fascicul conic (CBCT). Evaluarea CBCT oferă informații despre caracteristicile cantitative și calitative de la nivelul osului mandibular, cu specificitate și sensibilitate importante în diferențierea osului fragilizat comparativ cu cel sănătos [6].

**Partea specială** (originală) a tezei de doctorat expune rezultatele evaluării pacienților cu masa osoasă scăzută de cauză primară sau secundară endocrină care au fost evaluați din punct de vedere osteodensitometric (cu DXA) și sangvin (markeri ai turnoverului osos) și imagistic cu CBCT. Astfel, lucrarea s-a axat pe evidențierea rolului pe care indicii CBCT o pot avea în evaluarea masei osoase la nivel mandibular și corelarea lor cu parametrii de evaluare osteodensitometrică a masei osoase și a microarhitecturii osului de la nivel axial. În studiu au fost incluși și evaluați nu doar indicii cunoscuți și utilizați la scară largă pentru evaluarea osoasă mandibulară precum CTMI, CTI(S) și CTI(I), ci și indicii radiomorfometrici anterior, molar, posterior și simfiză.

### **Capitolul 3: Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

Știind că ar putea exista o corelație semnificativă între DMO mandibular și DMO de la nivel femural, respectiv coloana lombară, măsurată la pacienții cu osteoporoză, tomografia computerizată cu fascicul conic (CBCT), care evaluează densitatea osoasă a maxilarului / mandibulei ar putea fi utilizată pentru a evalua DMO la pacienții cu masă osoasă scăzută.

Evaluarea masei osoase înaintea efectuării implanturilor dentare este importantă pentru prognosticul acestora, deoarece identificarea pacienților cu masă osoasă scăzută și efectuarea unui tratament specific preimplantar poate crește stabilitatea și succesul implantului.

Studiul de față a avut drept obiectiv evidențierea eficacității indicilor mandibulari specifici determinați prin CBCT în evaluarea masei osoase în osteoporoza primară, respectiv secundară endocrină, ținând cont atât de cantitatea (evaluată prin scorul T la nivelul colului femural, șoldului total și coloanei vertebrale lombare), cât și de calitatea osoasă (evaluată prin TBS). Cauzele secundare endocrine au fost reprezentate de acromegalie, hipercorticism (sindrom Cushing endogen sau exogen), hiperparatiroidism primar, hipertiroidism, diabet zaharat tip 2 sau secundar, tratament cu inhibitori de aromatază. De asemenea, au fost efectuate corelații cu markerii biochimici ai turnoverului osos.

Au fost analizate imaginile CBCT în secțiune transversală în 4 locuri, identificate în funcție de foramenul mental [175]: indicele anterior (A) – grosimea cortexului inferior mandibular, la 10 mm anterior de MF, indicele molar (M) – grosimea cortexului inferior mandibular, la 10 mm posterior de MF, indicele posterior (P) – grosimea cortexului inferior mandibular, la 25 mm posterior de MF și indicele simfiză (S) - grosimea cortexului inferior mandibular echidistant față de centrele MF drept și stâng.

De asemenea, conform clasificării modificate a lui Ledgerton [7], am folosit următorii indicii mandibulari panoramici: CTI(S), CTI(I) și CTMI, măsurăți pe imagini CBCT coronale: CTI(S): indicele mandibular CT superior (raportul dintre grosimea corticală inferioară și distanța de la marginea superioară a MF până la marginea mandibulară inferioară), CTI(I): indicele mandibular CT inferior (raportul dintre grosimea corticală inferioară și distanța de la marginea inferioară a MF până la marginea mandibulară inferioară) și CTMI: indicele mental CT (grosimea corticală mandibulară inferioară).

#### **Capitolul 4: Metodologia generală a cercetării**

În cadrul tezei, am realizat un studiu cross-secțional, în care au fost incluse 104 paciente aflate în postmenopauză și 83 de pacienți cu unul din următoarele diagnostice: acromegalie, hipercorticism (sindrom Cushing endogen sau exogen), hiperparatiroidism primar, hipertiroidism, diabet zaharat de tip 2 sau secundar, cancer mamar tratat cu inhibitor de aromatază. Pacienții au avut vârsta peste 18 ani și au fost evaluați din punct de vedere osteodensitometric (DXA coloană lombară, șold total, col femural, TBS) și seric (osteocalcina,  $\beta$  crosslaps, P1NP, PTH, fosfatază alcalină, (25-OH vitamina D, calcemie) în secția de Endocrinologie I (Patologie Hipofizară și Neuroendocrină) a Institutului Național de Endocrinologie “C. I. Parhon” în perioada 1 mai 2021 – 1 iunie 2024. Evaluarea CBCT s-a efectuat în Institutului de radiologie dentară „F.M. Medident”, București, România, cu o distanță între evaluările DXA și CBCT nu mai mare de 3 luni. Indicii CBCT evaluați sunt cei menționați în ipoteza de lucru.

#### **Capitolul 5: Rezultate**

Cohorta de pacienți a inclus 104 femei în postmenopauză și 83 de pacienți cu cauze secundare endocrine de masă osoasă scăzută, dintre care 12 cu acromegalie (14,45%), 14 cu sindrom Cushing (16,86%), 10 cu hipertiroidism (12,04%), 40 cu diabet zaharat tip 2 sau secundar (48,19%), 4 cu hiperparatiroidism primar (4,81%), 15 cu tratament cu inhibitori de aromatază pentru cancer mamar (18,07%).

#### **Rezultate privind parametrii CBCT CTMI, CTI(I), CTI(S)**

Se observă valori mult mai scăzute ale indicilor la pacientele cu osteoporoză (scor  $T \leq -2,5$  DS, atât la nivel lombar, cât și la nivelul colului femural) comparativ cu pacientele cu densitate osoasă mai crescută, cea mai importantă diferență fiind observată la comparația în funcție de scorul T la nivelul colului femural (exemplu: CTMI de 2,72 cm versus 1,84 cm,  $p < 0,0001$ ). De asemenea se observă valori medii ale indicilor asemănători la pacientele cu scor T scăzut atât la nivel lombar, cât și la nivel femural, deși nu toți pacienții care au scor  $T \leq -2,5$  DS la nivelul unui situs, vor avea același scor scăzut și la cel de-al doilea situs. Evaluarea indicilor radiomorfologici în funcție de calitatea osoasă evaluată cu TBS au, de asemenea, valori scăzute la pacienții cu valoare TBS scăzută.

Se observă corelații importante, semnificative statistic cu toți cei 3 indici radiomorfologici. Cea mai importantă corelație, moderată, se observă cu scorul T la nivel femural (col și șold total), 0.551 și 0.481,  $p < 0.0001$  și DMO la aceleași situsuri, respectiv,



0.522 și 0.509,  $p < 0.0001$ . Cele mai importante corelații sunt cu CTMI, comparativ cu CTI(I) și CTI(S). Calitatea osoasă exemplificată prin TBS se corelează moderat și, de asemenea, semnificativ statistic, cu toți indicii radiomorfologici, cea mai importantă corelație fiind cu CTMI.

Capacitatea CTMI de a prezice calitatea osoasă evaluată prin TBS a avut Odds ratio (OR) de 1,137, cu un interval de încredere de 95% între 1,058 și 1,222, și un  $p < 0,0001$ , respectiv o creștere cu aproximativ 13,7% a șanselor de a avea o calitate osoasă superioară conform TBS. Pentru CTI(S), OR este de 1,20, cu un interval de încredere de 95% între 1,081 și 1,333, și un  $p < 0,0001$ . Aceasta indică o asociere și mai puternică între CTI(S) și calitatea osoasă măsurată prin TBS, cu șansele crescând cu aproximativ 20% pentru fiecare unitate de creștere a CTI(S), iar la CTI(I) tot 13,7%.

Parametrii CTMI și CTI(S) au potențialul de a fi utilizați ca predictorii pentru calitatea osoasă și osteoporoză la pacientele în postmenopauză, în anumite contexte clinice. În mod special, există o relație semnificativă între parametrii CBCT și calitatea osoasă măsurată prin TBS, cu un OR de peste 1, sugerând o asociere pozitivă. În același timp, parametrii CBCT par să fie asociați cu o reducere a riscului de osteoporoză, în special la nivelul colului femural și conform criteriilor AACE.

S-a observat o asociere semnificativă între CTMI și predicția unei cauze secundare de osteoporoză (OR 0,926, CI 0,871-0,986,  $p=0,011$ ). De asemenea, CTI(S) arată o asociere semnificativă cu predicția unei cauze secundare de osteoporoză. Cu excepția CTMI la pacienții cu acromegalie, în general, indicii nu sunt semnificativi pentru a prezice osteoporoza secundară în majoritatea cazurilor incluse în studiu.

S-a observat că există corelații semnificative statistic în ambele grupuri. La femeile în postmenopauză, toți cei 3 indici au avut corelații moderate cu scorul T, DMO și TBS. În cazul lotului de pacienți cu cauze secundare, indicii CTMI și CTI(I) s-au corelat cu scorul TBS; de asemenea, indicele CTMI s-a corelat semnificativ cu DMO de la nivelul coloanei lombare.

### **Rezultate privind indicii CBCT A, M, P și S pentru lotul de paciente în postmenopauză**

Au fost observate valori mai mari ale indicilor A, M, P și S la pacienții cu calitate osoasă normală comparativ cu cei având TBS mai mic de 1,310 (calitate osoasă scăzută sau intermediară).

Între indicii A și M și scorul T lombar s-a evidențiat o corelație pozitivă moderată, semnificativă statistic ( $p < 0,0001$ ,  $r = 0,387$ , respectiv  $p < 0,0001$ ,  $r = 0,429$ ).

Indicii A, M și P au valoare predictivă pentru osteoporoză, cu o mai mare importanță pentru primii 2 indici. Legat de calitatea osoasă evaluată cu TBS, valorile predictive sunt semnificativ mai mari pentru indicii A, M și P ( $p < 0,001$ ). Folosind analiza de regresie logistică, indicii A, M și P au avut OR semnificativ ( $p < 0,001$ ) în vederea estimării calității osoase scăzute ( $TBS < 1,23$ ) și a osteoporozei definite prin scorurile T (coloană lombară și col femural). Indicele S a avut OR de 1,26 ( $p = 0,384$ ). Cele mai mari valori ale  $R^2$  au fost pentru indicele M, urmat apoi de A și, respectiv P.

Comparația dintre pacienții cu osteoporoză și osteopenie/densitate normală bazată pe scorul T (lombar și/sau col femural și/sau șold total) a avut o AUC între 0,663 și 0,743. Sensibilitatea a fost între 65,5% și 87,9%, cu o specificitate între 26,8% și 54,8%.

Comparația pacienților în funcție de calitatea osoasă (normal versus scăzută) a avut o AUC între 0,625 și 0,765. Sensibilitatea a fost între 50% și 85,3%, cu o specificitate între 24,5% și 46,7%.

Rezultatele evidențiază o posibilă valoare predictivă a indicelui M pentru o cauză secundară mai degrabă decât una primară a osteoporozei,  $p=0,036$ . Hipercorticismul pare a fi cea mai previzibilă cauză de osteoporoză secundară, folosind indicii A, M și P, indicele M fiind semnificativ statistic asociat și cu alte cauze, precum acromegalia sau tratamentul cu inhibitori de aromatază.

Nu s-a găsit nicio corelație semnificativă între parametrii DXA și TBS și indicele S în ambele grupuri ( $p > 0,05$ ), indicând faptul că acesta nu are legătură liniară cu densitatea sau calitatea osului (cu unele excepții, folosind analiza Spearman la nivelul șoldului și cu TBS în grupul de postmenopauză).

Scorul T lombar a avut o corelație pozitivă moderată cu indicii anterior (A) și molar (M) ( $r = 0,361$  față de 0,387, pentru indicele A și, respectiv,  $r = 0,313$  față de 0,429 pentru indicele M, respectiv) în ambele grupuri, mai slab însă în grupul cauzelor secundare comparativ cu grupul de postmenopauză. Cel mai mare coeficient de corelație în grupul de cauze secundare a fost între indicele A și DMO lombară ( $r=0,375$ ,  $p=0,001$ ) și indicele P și DMO de la nivelul colului femural ( $r=0,38$ ,  $p=0,001$ ). În grupul în postmenopauză, cei mai mari coeficienți de corelație au fost observați pentru indicele M ( $r= 0,526$ ) cu DMO al colului femural,  $p < 0,0001$ ).

Indicii anterior și molar sunt predictorii semnificativi pentru osteoporoză doar în grupul femeilor aflate în postmenopauză, în ceea ce privește evaluarea cantitativă prin

parametrii derivați de DXA. O observație interesantă a fost valoarea predictivă a indicilor A, M și P pentru calitatea osoasă evaluată cu TBS, semnificativ statistic.

### **Rezultate privind markerii turnoverului osos și corelațiile cu indicii CBCT studiați**

Se observă că la pacientele cu osteoporoză de postmenopauză nu se observă corelații semnificative statistic între markerii de resorbție / formare osoasă și indicii CBCT CTMI, CTI(S) și CTI(I).

Evaluarea pacientelor cu osteopenie sau densitate osoasă normală a evidențiat corelații ușoare sau moderate cu anumiți markeri, în special corelații între osteocalcina și  $\beta$ crosslaps, și indicii CTMI, CTI(S) și CTI(I) (cel mai mare coeficient de corelație a fost între  $\beta$ crosslaps și CTI-S).

De asemenea, nici în cazul indicilor CBCT A, M, P, S nu se observă corelații cu markerii turnoverului osos la pacientele în postmenopauză cu OP. Cu toate acestea, atunci când evaluăm pacientele cu DMO normală sau osteopenie, se observă corelații ușoare sau moderate ale unor indici cu osteocalcina și  $\beta$ crosslaps. De asemenea, se observa și corelații importante cu P1NP, spre deosebire de prima categorie de indici, care nu se corelează cu acest marker osos. Și de această dată, numărul mic de pacienți poate fi o explicație a lipsei de semnificație statistică a rezultatelor obținute. Se poate observa o corelație importantă, semnificativă statistic, între indicele P și P1NP (coeficient de corelație  $-0,437$ ,  $p=0,042$ ).

### **Capitolul 6: Discuții**

Printre primele evaluări ale DMO folosind măsurători CBCT care au folosit indici mandibulari și i-au cuantificat la femeile aflate în postmenopauză a fost cea realizată de Koh și colaboratorii [8], folosind indicii corticali superior și inferior (CTI(S) și CTI(I)). Aceștia au observat diferențe semnificative între masa osoasă normală și grupul osteoporotic ( $p < 0,05$ ). Din acel moment, alte studii au încercat să le confirme rezultatele sau să găsească alți indici derivați din CBCT pentru a evalua densitatea osoasă la pacienții cu risc de masă osoasă scăzută [9]. Cel mai frecvent, măsurătorile mandibulare pe imaginile CBCT sunt efectuate în zona MF [10], care nu este influențată de mușchii masticatori, având, de asemenea, o poziție fixă [11]. Barra și colaboratorii [12], care au evaluat indicii CBCT A, M, P și S la femei în postmenopauză, au demonstrat că indicii M și P pot fi utilizați pentru evaluarea densității osoase la această categorie de pacienți.

Prezentul studiu a explorat rolul potențial al indicilor mandibulari (CTMI, CTI(I), CTI(S), respectiv A, M, P, S) determinați pe imaginile CBCT în evaluarea calității și cantității osoase în cauzele endocrine secundare asociate cu masa osoasă scăzută, în patologiile care interferă cu remodelarea osoasă și, respectiv, comparația cu osteoporoza de postmenopauză (primară). Acesta este primul studiu care evaluează masa osoasă folosind indici derivați din CBCT și care evaluează puterea acestora în prezicerea cantității și calității masei osoase în unele boli endocrine importante care interferă cu metabolismul osos normal.

Acești indici prezintă variabilitate și diferențe semnificative între categoriile de pacienți, depinzând de masa osoasă evaluată osteodensitometric prin DXA. Comparațiile au fost efectuate între pacienți cu osteoporoză / osteopenie / masă osoasă normală, ceea ce reprezintă un punct important al tezei, având în vedere că majoritatea studiilor compară pacienți cu osteoporoză versus masă osoasă normală [12,13]. De asemenea, evaluarea calității osoase cu TBS oferă detalii legate de microarhitectura osoasă, utile atât în cazurile de osteoporoză primară, dar mai ales secundară [14–16].

La pacientele în postmenopauză, cel mai scăzut scor T a fost observat la nivelul coloanei lombare, având în vedere componenta trabeculară importantă de la acest nivel, care este mai mult influențată de scăderea masei osoase [17]. Indicii CTMI, CTI(I) și CTI(S) au prezentat o corelație pozitivă moderată cu valorile scorului T la nivel lombar, sugerând faptul că, o dată cu creșterea acestuia din urmă, valorile indicilor au, de asemenea tendință la creștere, evidențiind astfel o densitate osoasă mai crescută. Corelațiile acestor indici cu valoarea scorului T de la nivelul colului femural au fost, de asemenea, importante, în concordanță cu rezultatele raportate de Koh și colaboratorii [8]. Spre deosebire de DMO, TBS reprezintă un parametru de evaluare a microarhitecturii osoase, care este un indicator de calitate a osului. Indicii CTMI și CTI(S) au avut o corelație pozitivă moderată cu TBS. Astfel, cu cât valorile acestor indici sunt mai mari, cu atât calitatea osului trabecular este mai bună. Acesta este primul studiu care evaluează calitatea osoasă prin TBS și corelează rezultatele obținute cu indicii CBCT, în vederea evaluării microarhitecturii osoase la pacienții cu masă osoasă scăzută.

Indicele M a avut cea mai puternică corelație cu DMO de la nivelul colului femural și șoldului total la pacientele în postmenopauză. Determinarea acestor indici noi propuși de Barra și colab. [12] se aseamănă cu măsurarea grosimii corticale mandibulare [18,19]

efectuată pe radiografiile panoramice dentare, dar în alte zone mandibulare. Concordant cu studiul de față, aceștia au raportat valori scăzute ale indicilor CBCT la pacienți cu DMO scăzută comparativ cu cei având masă osoasă normală. De asemenea, studiul acestora nu a relevat diferențe semnificative între loturile de paciente la menopauză (osteoporoză versus normal) aplicat la indicii A și S (sensibilitate crescută, specificitate scăzută) [12].

Pacientele în postmenopauză cu scor T normal / osteopenie au avut valori medii mai mari ale indicilor A, M, P și S comparativ cu cele cu scor  $T \leq -2,5$  DS la nivelul tuturor situsurilor osoase analizate. De asemenea, pacienții cu scor  $T > -2,5$  DS au avut corticală mandibulară mai groasă pe imaginile CBCT comparativ cu pacientele cu osteoporoză, sugerând faptul că evaluarea CBCT poate diferenția diverse grade de afectare a densității osoase [20].

În lucrarea de față, pacienții cu OP secundară endocrină au prezentat cele mai mici scoruri T la nivelul coloanei lombare, probabil pe fondul conținutului trabecular important de la acest nivel, care este mai susceptibil la tulburările metabolice asociate endocrinopatiilor [21,22]. Cu toate că în lotul de postmenopauză, indicii CTMI, CTI(I) și CTI(S) au avut corelații importante cu parametrii osoși evaluați DXA, în cazul osteoporozei secundare corelațiile au fost mai slabe. Principalele corelații semnificative statistic au fost legate de cei 3 indici și TBS, respectiv CTMI, CTI(S) și anumite valori ale DMO. În sindromul Cushing, indicii CTMI și CTI(S) s-au corelat semnificativ cu TBS. Având în vedere faptul că scăderea masei osoase în această patologie este accelerată, acești indici pot fi utili pentru detecția deteriorării calității osului și efectuarea unui tratament antiosteoporotic preimplantar, la pacienții care sunt candidați pentru implant dentar.

Indicii CTMI, CTI(S) și CTI(I) au valoare predictivă pentru calitatea osoasă evaluată cu TBS la pacientele în postmenopauză comparativ cu pacienții din lotul având cauze secundare. De asemenea, s-a observat o corelație a acestui indice cu masa osoasă la pacienții cu acromegalie și osteopenie sau densitate minerală osoasă normală, sugerând eventuala corelație cu modificările de calitate osoasă în această patologie, independent de densitatea osoasă [20].

Indicii A, M, P, S nu au avut valoarea predictivă pentru diagnosticul de osteoporoză de cauze secundare, însă valoarea lor predictivă a fost observată pentru indicii A, M și P și

calitatea osoasă evaluată prin TBS (semnificativ statistic). Faptul că indicii radiomorfometrici A și M au prezentat o corelație robustă cu valoarea TBS în ambele loturi de pacienți, sugerează ideea că măsurarea grosimii corticale specific în aceste zone mandibulare și, ulterior, corelarea cu TBS, oferă o imagine destul de precisă asupra microarhitecturii osoase [23,24].

Acesta este primul studiu care să evalueze o posibilă corelație între indicii CBCT și calitatea și cantitatea osoasă la pacienți cu endocrinopatii care pot scădea masa osoasă prin afectarea procesului de remodelare prin diferite mecanisme hormonale de acțiune (deficitul estrogenic în osteoporoza primară, de postmenopauză sau excesul sau insuficiența hormonală asociate endocrinopatiilor incluse în studiu) [20,23,24].

Referitor la markerii turn-overului osos, s-a observat că la pacienții cu osteoporoză de postmenopauză nu au fost corelații semnificative statistic între markerii de resorbție / formare osoasă și indicii CBCT CTMI, CTI(S), CTI(I), respectiv A, M, P, S. Evaluarea pacienților cu osteopenie sau densitate osoasă normală a evidențiat corelații ușoare sau moderate cu anumiți markeri, în special corelații între osteocalcina și  $\beta$  crosslaps, și indicii CTMI, CTI(S) și CTI(I) (cel mai mare coeficient de corelație a fost între  $\beta$  crosslaps și CTI-S). Cu toate acestea, corelațiile nu au fost semnificative statistic, cel mai probabil din cauza numărului mic de pacienți cu osteopenie sau masă osoasă normală.

Și în cazul indicilor A, M, P, S, atunci când au fost evaluate pacientele cu DMO normală sau osteopenie, s-au observat corelații ușoare sau moderate ale unor indici cu osteocalcina și  $\beta$  crosslaps. De asemenea, au existat și corelații importante cu PINP, spre deosebire de prima categorie de indici, care nu s-au corelat cu acest marker osos: indicele P s-a corelat, semnificativ statistic, cu markerul osos PINP. Un motiv pertinent pentru această slabă corelație ar putea fi faptul că majoritatea pacienților erau deja pe tratament antiosteoporotic, iar markerii osoși scad destul de rapid sub terapie, comparativ cu DMO și TBS, care se corectează mai lent. Sub tratament, markerii turnoverului osos sunt inhibați și nu mai reflectă afectarea osoasă, spre deosebire de valorile markerilor la pacientele cu osteopenie sau masa osoasă normală, la care au existat anumite corelații, chiar semnificative statistic. Se are în vedere confirmarea acestor asocieri pe un număr mai mare de pacienți sau în cadrul unor studii prospective, în vederea validării osteocalcinei sau chiar a PINP ca marker de evaluat și corelat cu datele obținute la evaluarea CBCT preimplantar.

Rezultatele studiului subliniază utilitatea indicilor mandibulari CBCT pentru identificarea masei osoase scăzute la pacienții cu osteoporoză și evaluarea fiabilă a calității osului. Aceasta este o informație valoroasă pentru radiologi și medicii stomatologi care interpretează imaginile CBCT pentru a lua în considerare acești indici și implicațiile lor pentru evaluarea densității osoase în regiunea mandibulară, ajutând astfel la succesul implantului și la susținerea stabilității osoase periimplantare. De asemenea, atunci când rentabilitatea și accesibilitatea CBCT sunt asigurate, acesta poate fi un potențial instrument de screening pentru masa osoasă.

## **Capitolul 7: Concluzii și contribuții personale**

### **Concluzii**

Studiul tezei doctorale a examinat potențialul rol al indicilor panoramici și radiomorfometrici mășurați pe imaginile generate de tomografia computerizată cu fascicul conic (CBCT) în evaluarea masei osoase din punct de vedere al calității și cantității osoase pe un lot de paciente aflate în postmenopauză, respectiv un lot de 83 de pacienți având cauze secundare endocrine de osteoporoză. Evaluând osteodensitometric prin absorbtimetrie duală cu raze X (DXA) la nivelul colului femoral, șoldului total și coloanei vertebrale (împreună cu evaluarea scorului trabecular osos, TBS), seric din punct de vedere al markerilor turnoverului osos și imagistic prin CBCT, au fost identificate mai multe corelații referitoare la parametrii studiați.

Referitor la lotul femeilor aflate în postmenopauză, studiul a evidențiat corelații moderate între indicii CBCT și scorurile DMO/TBS: CTMI a avut cea mai mare corelație cu scorul T al colului femural ( $r\ 0,551$ ,  $p < 0,0001$ ). Scorul TBS a fost, de asemenea, moderat corelat cu indicii CBCT: CTMI a arătat o corelație pozitivă moderată cu TBS ( $r\ 0,431$ ,  $p < 0,0001$ ), iar CTI(S) a avut o corelație pozitivă moderată similară cu TBS ( $r\ 0,421$ ,  $p < 0,0001$ ). Compararea valorilor indicilor studiați raportat la calitatea osoasă scăzută versus cea normală (cuantificată cu TBS) a prezentat sensibilitate ridicată, dar specificitate scăzută.

S-au evidențiat corelații semnificative statistic între indicii CBCT și ambii parametri cantitativi (DMO, scorul T) și calitativi (TBS) ai masei osoase, în ambele loturi. În cazul lotului femeilor aflate în postmenopauză, toți cei trei indici CBCT CTMI, CTI(I), respectiv CTI(S) au prezentat corelații puternice cu parametrii DXA. În lotul pacienților având cauze secundare endocrine de masă osoasă scăzută, CTMI și CTI(S) s-au corelat semnificat cu scorul TBS, iar CTMI a arătat, de asemenea, o corelație semnificativă cu DMO lombară.

Indicii CTMI, CTI(S) și CTI(I) au valoare predictivă pentru calitatea osoasă evaluată cu TBS la pacientele în postmenopauză comparativ cu pacienții din lotul având cauze secundare. S-a observat o corelație a acestui indice cu masa osoasă la pacienții cu acromegalie și osteopenie sau densitate minerală osoasă normală, sugerând eventuala corelație cu modificările de calitate osoasă în această patologie, independent de densitatea osoasă.

Referitor la indicii CBCT A, M, P și S evaluați pe imaginile CBCT la femeile în postmenopauză, s-a constatat că indicii A și M au prezentat corelații pozitive moderate semnificative statistic cu DMO la nivelul coloanei lombare, colului femural și șoldului total, precum și cu TBS. Indicele P a demonstrat corelații pozitive moderate cu acești parametri, în timp ce indicele S nu a arătat corelații semnificative cu DMO sau TBS la femeile aflate în postmenopauză.

Cel mai mare coeficient de corelație în lotul pacienților cu cauze secundare de osteoporoză a fost între indicele A și DMO la nivelul coloanei lombare ( $r$  0,375,  $p$  0,001), respectiv între indicele P și DMO măsurată la nivelul colului femural ( $r$  0,38,  $p$  0,001). Hiper corticismul pare a fi cea mai predictibilă cauză de osteoporoză secundară endocrină folosind indicii CBCT A, M și P.

În ceea ce privește markerii turn-overului osos, s-a observat că la pacienții cu osteoporoză de postmenopauză nu au fost corelații semnificative statistic între markerii de resorbție / formare osoasă și indicii CBCT CTMI, CTI(S), CTI(I), respective A, M, P, S. Cu toate acestea, indicele P s-a corelat, semnificativ statistic, cu markerul osos P1NP.

Având în vedere interesul acordat în ultimii ani evaluării osoase cu CBCT, mai ales în scopul bilanțului preimplantar, dar și a unui management personalizat în abordarea pacientului cu implant dentar, putem afirma că măsurătorile indicilor cu ajutorul imaginilor CBCT oferă o metodă non-invazivă pentru evaluarea osului. Astfel, pacienții sunt mai ușor de monitorizat, fără a fi nevoie de creștere a frecvenței evaluărilor DXA. Indicii panoramici CBCT, mai ales CTMI și CTI(S), reprezintă parametri utili pentru evaluarea densității osoase și a calității osului la diferite categorii de pacienți cu masă osoasă scăzută, precum femeile la postmenopauză sau pacienții cu endocrinopatii ce scad masa osoasă. Indicii radiomorfometrici A, M și P, evaluați la nivelul regiunilor anterioară și posterioară raportat la foramen mental sunt, de asemenea, utili pentru a evalua modificările osoase preimplantare atât din punct de vedere al DMO (indicii A, M, P), cât și a microarhitecturii osoase evaluate cu TBS (în special indicii A și M).



Ambele categorii de indici pot fi utilizați în practica medicală curentă stomatologică, iar studiul de față susține utilizarea lor extensivă pentru diagnosticul și monitorizarea masei osoase scăzute. Evaluarea CBCT efectuată înaintea implantului dentar poate ajuta la identificarea modificărilor osoase specifice osteoporotice (atât cantitative, cât și calitative) și ulterior, la tratament antiosteoporotic, în vederea unui prognostic cât mai bun al procedurii și o stabilitate crescută a implantului dentar.

Limitările studiului includ impactul bolilor asociate de pacienții incluși în studiu, care pot să afecteze masa osoasă, precum boala cronică de rinichi, obezitatea, vârsta la menopauză sau stilul de viață al pacienților. O altă limitare o reprezintă numărul relativ mic de pacienți pentru fiecare endocrinopatie în parte atunci când lotul cu osteoporoză secundară endocrină este împărțit în funcție de patologie. Acest lucru poate fi explicat de faptul că unele boli endocrine, precum acromegalia sau sindromul Cushing, sunt afecțiuni rare. Indicele S nu a avut corelații semnificative cu niciunul dintre parametrii analizați, sugerând faptul că nu toți indicii CBCT sunt utili în aceeași măsură.

Un punct forte al studiului este reprezentat de dimensiunea numerică a loturilor de pacienți incluși în studiu și, de asemenea, de evaluarea tuturor parametrilor DXA și în toate situsurile validate de către societățile de specialitate, oferind astfel informații extensive în vederea interpretării rezultatelor. Utilizarea TBS a oferit detalii legate de microarhitectura osoasă, un parametru important în evaluarea calității osului.

Direcția de cercetare care se dorește a fi urmărită în continuarea cercetării doctorale este de creștere a numărului de pacienți incluși în studiu, în vederea creșterii semnificației statistice a studiului de față. De asemenea, se va avea în vedere monitorizarea pacienților postimplant și corelarea rezultatelor din urma intervenției stomatologice cu evaluarea masei osoase efectuată preimplantar, în cadrul studiului de față.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract.* 2020;26(s1):1–46.
2. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS - 2016. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2016 Sep;22(Suppl 4):1–42.
3. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001 Feb;285(6):785–95.
4. Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary Osteoporosis. *Endocr Rev.* 2022 Mar;43(2):240–313.
5. Giro G, Chambrone L, Goldstein A, et al. Impact of osteoporosis in dental implants: A systematic review. *World J Orthop.* 2015 Mar;6(2):311–5.
6. Alkhader M, Aldawodyeh A, Abdo N. Usefulness of measuring bone density of mandibular condyle in patients at risk of osteoporosis: A cone beam computed tomography study. *Eur J Dent.* 2018;12(3):363–8.
7. Ledgerton D, Horner K, Devlin H, Worthington H. Panoramic mandibular index as a radiomorphometric tool: an assessment of precision. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997 Mar;26(2):95–100.
8. Koh KJ, Kim KA. Utility of the computed tomography indices on cone beam computed tomography images in the diagnosis of osteoporosis in women. *Imaging Sci Dent.* 2011 Sep;41(3):101–6.
9. Poiana IR, Dobre R, Popescu RI, Pituru SM, Bucur A. Utility of Cone-Beam Computed Tomography in the Detection of Low Bone Mass-A Systematic Review. *J Clin Med.* 2023 Sep;12(18).
10. de Castro JGK, Carvalho BF, de Melo NS, et al. A new cone-beam computed tomography-driven index for osteoporosis prediction. *Clin Oral Investig.* 2020 Sep;24(9):3193–202.
11. Geibel MA, Löffler F, Kildal D. [Osteoporosis detection using cone-beam computed tomography]. *Orthopade.* 2016 Dec;45(12):1066–71.

12. Barra SG, Gomes IP, Amaral TMP, Brasileiro CB, Abreu LG, Mesquita RA. New mandibular indices in cone beam computed tomography to identify low bone mineral density in postmenopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021 Mar;131(3):347–55.
13. Francisco I, Nunes C, Pereira F, et al. Bone Mineral Density through DEXA and CBCT: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Appl Sci [Internet].* 2023;13(10). Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3417/13/10/5962>
14. Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score: A New DXA-Derived Measurement for Fracture Risk Assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Mar;46(1):153–80.
15. Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, Ebeling PR, Milat F, Vincent A. A Cross-Sectional and Longitudinal Analysis of Trabecular Bone Score in Adults With Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Oct;103(10):3792–800.
16. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2011 Nov;26(11):2762–9.
17. Li D, Mao SS, Budoff MJ. Trabecular bone mineral density as measured by thoracic vertebrae predicts incident hip and vertebral fractures: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2024 Jun;35(6):1061–8.
18. Guerra ENS, Almeida FT, Bezerra F V, et al. Capability of CBCT to identify patients with low bone mineral density: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol.* 2017 Dec;46(8):20160475.
19. Lee JH, Yun JH, Kim YT. Deep learning to assess bone quality from panoramic radiographs: the feasibility of clinical application through comparison with an implant surgeon and cone-beam computed tomography. *J Periodontal Implant Sci.* 2024 Feb;
20. Poiană IR, Burcea IF, Pițuru SM, Bucur A. Cone Beam Computed Tomography Panoramic Mandibular Indices in the Screening of Postmenopausal Women with Low Bone Mass: Correlations with Bone Quantity and Quality. *Dent J [Internet].* 2024;12(8). Available from: <https://www.mdpi.com/2304-6767/12/8/256>
21. Dittrich ATM, Janssen EJM, Geelen J, Bouman K, Ward LM, Draaisma JMT. Diagnosis, Follow-Up and Therapy for Secondary Osteoporosis in Vulnerable Children: A Narrative Review. *Appl Sci [Internet].* 2023;13(7). Available from:

<https://www.mdpi.com/2076-3417/13/7/4491>

22. Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary Osteoporosis. *Endocr Rev* [Internet]. 2021;43(2):240–313. Available from: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab028>
23. Poiană IR, Dobre R, Pițuru SM, Bucur A. The Utility of Radiomorphometric Mandibular Indices on Cone Beam Computer Tomography in the Assessment of Bone Mass in Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Study. *J Pers Med*. 2024;14(8).
24. Poiană IR, Dobre R, Pițuru SM, Bucur A. The Value of Mandibular Indices on Cone Beam Computed Tomography in Secondary Causes of Low Bone Mass. *J Clin Med* [Internet]. 2024;13(16). Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/16/4854>