

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

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ



**TEHNOLOGIA REMS (RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC
MULTI-SPECTROMETRY) ÎN EVALUAREA DENSITĂȚII
OSOASE LA PACIENȚII CU SPONDILARTRITE
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat

PROF. UNIV. DR. ARAMĂ ȘTEFAN SORIN

Student-doctorand:

BADEA IONUȚ-ANDREI

BUCUREȘTI

2025

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

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ



**TEHNOLOGIA REMS (RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC
MULTI-SPECTROMETRY) ÎN EVALUAREA DENSITĂȚII
OSOASE LA PACIENȚII CU SPONDILARTRITE
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat

PROF. UNIV. DR. ARAMĂ ȘTEFAN SORIN

Student-doctorand:

BADEA IONUȚ-ANDREI

BUCUREȘTI

2025

CUPRINS

INTRODUCERE.....	1
OBIECTIVE.....	2
MATERIALE ȘI METODE.....	3
CARE ESTE CALITATEA OSOASĂ A TINERILOR DIN ROMÂNIA?.....	4
STUDIU COMPARATIV AL METODELOR DE DIAGNOSTIC ALE OSTEOPOROZEI – DXA VS. REMS.....	7
UTILITATEA REMS ÎN DIAGNOSTICUL OSTEOPOROZEI LA PACIENȚII CU SPONDILARTRITE AXIALE.....	10
UTILITATEA SCORULUI DE FRAGILITATE (FS) LA PACIENȚII CU SPONDILARTRITE AXIALE (axSpA).....	13
STUDIU PRIVIND EFECTUL MEDICAȚIILOR ANTIREUMATICE MODIFICATOARE ALE BOLII.....	18
CONCLUZII FINALE.....	22

1. INTRODUCERE

Având în vedere polimorfismul patologiilor inflamatorii reumatice și a potențialelor complicații ce pot avea un impact negativ asupra calității vieții acestora. Impactul financiar al osteoporozei și mai ales a fracturilor de fragilitate pentru sistemele naționale de sănătate impun noi metode fiabile și rapide de diagnostic. Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS), o metodă recent adaptată practicilor cotidiene medicale pentru o pleiadă de patologii pentru identificarea pacienților la risc de fragilitate osoasă. Totuși, domeniul reumatologiei nu a fost explorat încă în profunzime, argumentând prezența acestei lucrări.

Osteoporoza în artrita reumatoidă (AR) prezintă un interes particular datorită multiplelor dovezi de afectarea osoasă în cadrul bolii. Nu există niciun dubiu că în acest moment AR este un factor de risc major pentru apariția demineralizării osoase și, secundar, a fragilității osoase.

Cu siguranță AR nu este singura patologie reumatică care asociază frecvent acest grad crescut de fragilitate osoasă. Osteoporoza este întâlnită în formele incipiente ale spondilartritelor axiale (axSpA), atât în formele radiografice, cât și în cele non-radiografice. Nișa diagnostică a REMS ar acoperi, în mod intuitiv, formele radiografice de axSpA (r-axSpA), deoarece prezența leziunilor structurale osteosclerozante pot reprezenta factori care duc la falsa creștere a valorilor densității minerale osoase (DMO) măsurate prin DXA. Desigur, există metode performante care estimează DMO cu mare precizie, cum ar fi tomografia computerizată cantitativă (QCT) sau examinările de imagistică prin rezonanță magnetică specială (IRM), însă aplicabilitatea lor în situații clinice cotidiene este grevată fie de gradul de iradiere, durata examinării, dar și de costurile pe măsură.

REMS pare, la prima vedere opțiunea cea mai bună de evaluare a densității osoase și a fragilității osoase în astfel de cazuri. Deși lucrarea de față se axează predominant pe un grup mic de patologii inflamatorii reumatice, asta nu înseamnă că aplicabilitatea REMS se oprește aici. Siguranța evaluării densitometrice pentru femeile însărcinate poate deschide căi noi pentru evaluarea densitometrică osoasă a pacienților tinere frecvent afectate de patologii reumatice sistemice, precum lupusul eritematos sistemic (LES).

Astfel, lucrarea a fost concepută pentru a cuprinde un număr cât mai mare de pacienți concludenți pentru diferite grupe de vârstă. Prima parte a acestei metode se axează pe verificarea stării generale de sănătate osoasă în rândul tinerilor din România pe un grup semnificativ și corelând eventualele modificări ale mineralizării cu dieta, fumatul, comorbiditățile și activitatea fizică. Ulterior vom aborda echivalența rezultatelor DMO obținute prin absorbtimetria duală cu raze-X (DXA) și prin REMS pe un grup populațional adecvat, fără vreo afectare inflamatorie reumatică. Nu în ultimul rând, vom compara rezultatele evaluărilor REMS din populația generală cu cele identificate la pacienții cu SpA. Vom merge mai departe să determinăm ce factori pot influența densitatea și calitatea osoasă la acest grup de pacienți, în speranța oferiții

unei caracterizări cât mai complete atât a metodei, cât și a patologiei mineralizării osoase asociate SpA.

2. OBIECTIVE

Investigarea posibilității de aplicare a REMS în diverse situații științifice și clinice pentru a caracteriza precizia valorilor DMO și FS obținute prin această metodă.

Obiectivul primului studiu a fost să identificăm calitatea osoasă pe un grup de adulți tineri din România și să descriem impactul eventualilor factori de risc asupra mineralizării osoase.

Principalii factori luați în calcul au fost:

- Dieta;
- Indicele de masă corporală (IMC);
- Activitatea fizică și tipul acesteia;
- Statutul de fumător;
- Consumul de alcool;
- Prezența tulburărilor hormonale;
- Comorbidități și medicațiile specifice.

Principalul obiectiv al celui de-al doilea studiu este identificarea și descrierea diferențelor dintre DMO, scorurile T ale coloanei lombare și colului femural și a ratei de diagnostic al osteopeniei și osteoporozei. Secundar am încercat să identificăm și să descriem impactul factorilor de risc pentru deficitul de mineralizare osoasă în lotul studiat.

Al treilea studiu și-a propus să compare, să identifice și să caracterizeze diferențele dintre examinările DXA și REMS la nivelul coloanei lombare la pacienții diagnosticați cu axSpA. Secundar, ne-am propus să identificăm grupul de pacienți care ar beneficia cel mai mult din punct de vedere al diagnosticului și prognosticului de examinarea REMS lombară.

De asemenea, am făcut demersuri pentru identificarea utilității FS în urmărirea grupului de pacienți cu axSpA descriși în capitolul anterior, cu privire la suplimentarea cu vitamina D. Obiectivele secundare sunt reprezentate de descrierea utilității suplimentării în ceea ce privește forța musculară și riscul de căderi în acest grup.

În continuare am ales să prezentăm cazul a doi pacienți (frați) ce s-au prezentat pe secția de Medicină Internă și Reumatologie a Spitalului Clinic „Dr. I. Cantacuzino” București, la care examinarea REMS a oferit posibilitatea luării unor decizii corecte și adaptate formelor de afectare spondilartritică. Vom intra în amănunte cu acel caz, care ni s-a părut mai interesant și mai sugestiv pentru lucrare de față, oferind perspective de explorare și îngrijire medicamentoasă mai puțin folosite.

În ultima investigație obiectivul a fost descrierea influenței antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS), csDMARDs și a bDMARDs asupra mineralizării și fragilității osoase la pacienții cu axSpA și APs.

Secundar am încercat să descriem evoluția acestor pacienți în funcție de gradul de activitate al bolii, prin identificarea influenței vechimii bolii și a sindromului inflamator biologic, definit prin creșterile patologice ale proteinei C reactive (CRP) și vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH).

3. MATERIALE ȘI METODE

Au fost concepute mai multe studii care să evalueze REMS în diferite situații clinice pentru a permite o descriere cât mai completă a metodei.

Recrutarea subiecților pentru toate studiile a fost făcută în cadrul Spitalului Clinic „Dr. I. Cantacuzino” București, precum și în cadrul a două clinici private din București. Analiza REMS a fost efectuată tuturor loturilor studiate, propunându-se obținerea informațiilor legate de densitatea minerală osoasă și calcularea scorului T. Când și unde a fost posibil am adăugat analizei și datele cu privire la scorul de fragilitate.

S-au obținut aprobări verbale și scrise de la comisia de etică a Spitalului Clinic „Dr. I. Cantacuzino” și din cele două clinici private pentru recrutarea și analiza subiecților.

Toți cei înrolați în studiu au semnat un consimțământ informat cu privire la prelucrarea datelor în mod anonim, și s-a obținut acordul pentru efectuarea investigației REMS, după ce li s-a explicat în ce constă aceasta.

În unele studii s-au aplicat criteriile de includere și excludere pentru mai buna selectare a populației investigate și a reduce cât mai mult riscul de bias. Acestea s-au aplicat pacienților cu spondilartrite și au constatat în:

- Diagnostic cert de axSpA pe baza criteriilor de clasificare ASAS[41];
- Efectuarea analizelor uzuale conform vizitelor de rutină la spital sau clinică și care să includă și markerii inflamatori (proteina C reactivă și viteza de sedimentare a hematiilor);
- Prezența testării pentru HLA-B27 oricând în antecedente, obiectivată prin documentele medicale ale pacientului;
- Absența comorbidităților care ar putea influența metabolismul osos (de exemplu diabet zaharat, hiperparatiroidism, hipotiroidism);
- Absența terapierilor care influențează metabolismul osos (glucocorticoizi sub orice formă de administrare);
- Înțelegerea și semnarea consimțământului informat;

- Prezența unei dozări recente (sub o lună) pentru 25-OH-Vitamina D sau efectuarea acesteia în curs de o lună, pe baza recomandării medicale din cursul vizitei medicale de rutină;
- Acord privind reevaluările stabilite în cadrul protocolului de studiu.

De asemenea, în ultimul studiu și cel mai laborios au fost înrolați 70 de pacienți diagnosticați cu axSpA și APs pe baza criteriilor ASAS de clasificare[41], respectiv criteriilor CASPAR[44]. Perioada de înrolare s-a desfășurat între ianuarie 2020 și ianuarie 2022, pacienții fiind evaluați inițial și la 1 an. Recrutarea s-a efectuat într-un spital de stat și o clinică privată, iar evaluarea densitometrică a fost efectuată la o a treia clinică privată. Pacienții au fost informați despre scopul studiului și procedurile pe care le implică și au semnat un consimțământ informat.

Analizele de sânge au fost efectuate în cadrul vizitelor de rutină în spital sau pe baza biletelor de trimitere, pacienții nefiind supuși la costuri suplimentare. De asemenea examinarea densitometrică s-a efectuat prin Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS), cu obținerea valorilor densității minerale osoase (DMO), scorului T și scorului de fragilitate (FS).

Datele obținute din toate studiile au fost stocate inițial în Microsoft Excel, unde a fost analizată primar înainte de efectuarea testărilor statistice. Prelucrarea statistică s-a realizat în MiniTab v.20 (MiniTab LLC) și online în DataTab (datatab.net), din procesarea online rezultând și graficele și tabelele incluse în analiză

4. CARE ESTE CALITATEA OSOASĂ A TINERILOR DIN ROMÂNIA?

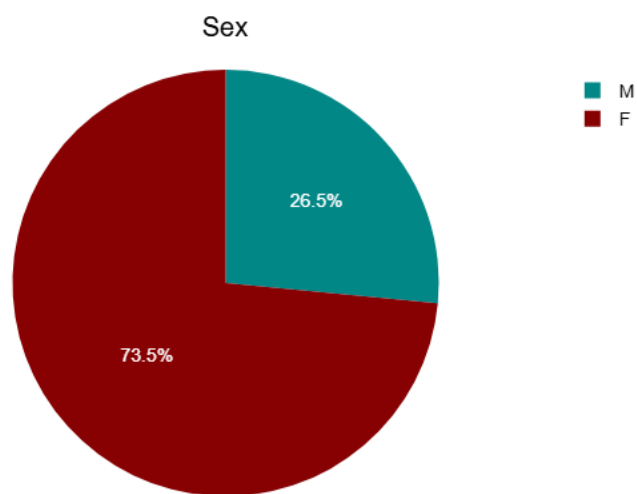


Figura 1 – Distribuția pe sexe a lotului studiat.

Tabel 1 – Statistica descriptivă a lotului studiat (^aChi², p=0,529; ^bt-test, p=0,009; ^ct-test, p<0,005; ^dt-test, p=0,068; ^et-test, p=0,047; ^ft-test, p=0,033).

Parametru	Bărbați (n=13)	Femei (n=36)
Regim proteo-lipidic ^a	7 (14,29%)	25 (51,02%)
Regim echilibrat ^a	4 (8,16%)	5 (10,2%)
Regim bogat în carbohidrați ^a	2 (4,08%)	5 (10,2%)
Regim bogat în pește ^a	0 (0%)	1 (2,04%)
Vârstă ^b	23.31 ± 1.44	22.14 ± 1.29
Greutate ^c	64.15 ± 19.56	61.28 ± 11.27
Înălțime ^c	170.69 ± 9.43	170.14 ± 7.63
IMC ^d	22,9 ± 4,47	20,78 ± 3,11
DMO coloană lombară ^e	1.28 ± 0.14	1.12 ± 0.26
DMO col femural ^f	0.97 ± 0.13	0.81 ± 0.26
Scor Z coloană lombară ^c	1.8 ± 1.26	0.61 ± 1.06
Scor Z col femural ^c	0.45 ± 0.88	-0.73 ± 0.59

În ceea ce privește activitatea fizică, aceasta a fost clasificată în funcție de tipul de activitate:

- Cardio – concentrare mai mare pe reglarea ritmului cardiac în timpul efortului fizic, cu activitate fizică de lungă durată;
- Anduranță – stimularea activității fizice de intensitate crescută alternând cu perioade de repaus, de tipul high intensity interval training (HIIT);
- Forță – axată pe creșterea masei musculare, de tipul exercițiilor cu haltere, gantere etc.;
- Yoga/pilates/tai-chi – exerciții ce se concentrează pe menținerea mobilității articulare, fără creștere semnificativă a ritmului cardiac în timpul efortului.

Dintre comorbiditățile identificate regăsim:

- Astm bronșic – 1 caz, fără tratament;
- Beta-talasemie minoră și vitiligo – 1 caz, fără tratament;
- Tiroidită autoimună – 2 cazuri, dintre care unul asociază hipotiroidism sub tratament cu Levotiroxină 50 μg/zi;
- Insomnie – 1 caz, în tratament cu Agomelatină 25 mg/zi
- Litiază renală – 1 caz, fără tratament;
- Sindromul ovarelor polichistice și pielonefrită cronică – 1 caz, în tratament cu Metronidazol 500 mg/zi;
- Prolaps de valvă mitrală – 1 caz, în tratament cu Bisoprolol 2,5 mg/zi;
- Rectocolită ulcero-hemoragică – 1 caz, în tratament cu Mesalazină 1 g/zi;
- Sindrom Gilbert – 1 caz, fără tratament.

Nu s-a identificat consum cronic de alcool în lotul studiat, rata de fumător, nefumători fiind de aproximativ 1:3.

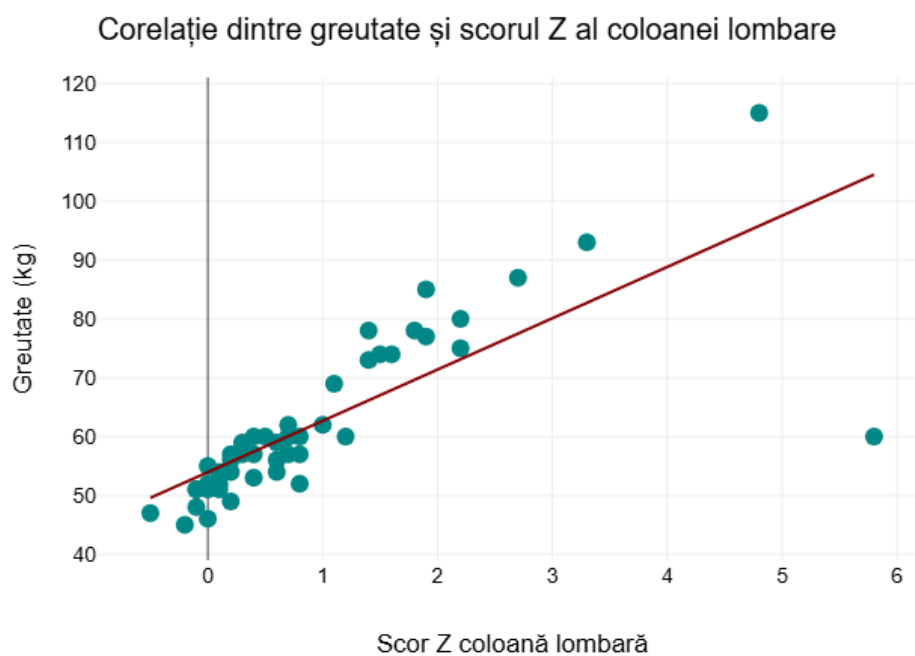


Figura 2 – Corelația Spearman cu $r=0,9$ și $p<0,001$ dintre greutate și scorul Z al coloanei lombare.

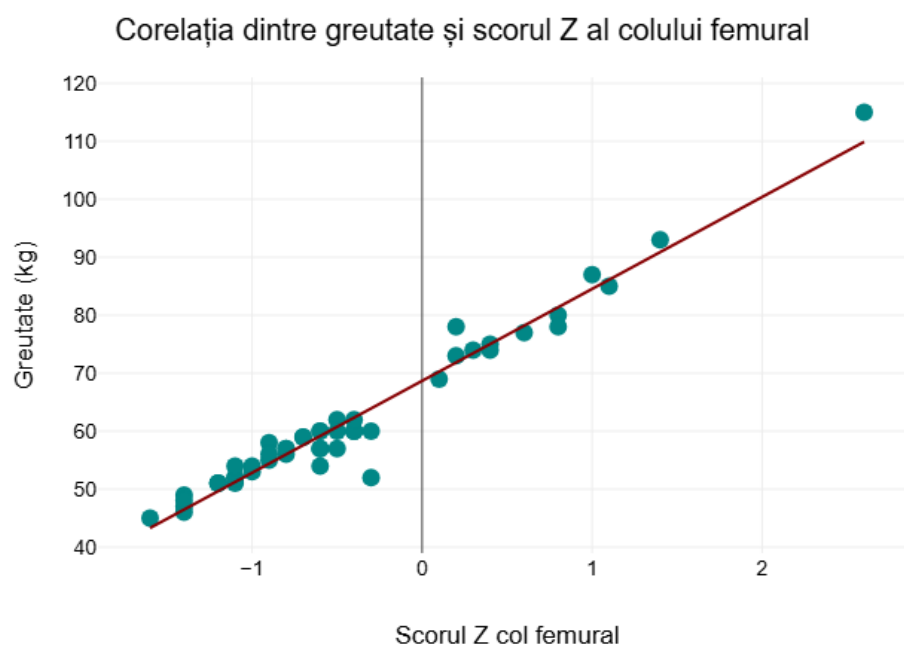


Figura 3 – Corelația dintre greutate și scorul Z al colului femural măsurat prin REMS. Testul Sperman dovedește o corelație înaltă, pozitivă cu $r=0,94$ și $p<0,001$.

5. STUDIU COMPARATIV AL METODELOR DE DIAGNOSTIC ALE OSTEOPOROZEI – DXA VS. REMS

Tabelul 2 – Statistica descriptivă a lotului studiat.

	n	Frecvență %	Medie	Deviație standard	Minim	Maxim	Medie ± Std.
Supraponderal	56	10.51%	0.73	0.11	0.55	0.94	0.73 ± 0.11
Normoponderal	32	6%	0.72	0.11	0.57	0.92	0.72 ± 0.11
Obezitate grad I	10	1.88%	0.78	0.14	0.55	0.95	0.78 ± 0.14
Subponderal	1	0.19%	0.53	NaN	0.53	0.53	0.53 ± NaN
Supraponderal	301	56.47%	0.69	0.09	0.5	0.94	0.69 ± 0.09
Normoponderal	111	20.83%	0.66	0.11	0.5	0.94	0.66 ± 0.11
Obezitate grad I	16	3%	0.76	0.08	0.57	0.86	0.76 ± 0.08
Subponderal	6	1.13%	0.71	0.15	0.58	0.91	0.71 ± 0.15
Supraponderal	56	10.51%	0.76	0.1	0.56	0.94	0.76 ± 0.1
Normoponderal	32	6%	0.76	0.13	0.55	0.94	0.76 ± 0.13
Obezitate grad I	10	1.88%	0.79	0.11	0.62	0.93	0.79 ± 0.11
Subponderal	1	0.19%	0.68	NaN	0.68	0.68	0.68 ± NaN
Supraponderal	301	56.47%	0.74	0.11	0.55	0.95	0.74 ± 0.11
Normoponderal	111	20.83%	0.76	0.11	0.57	0.95	0.76 ± 0.11
Obezitate grad I	16	3%	0.76	0.08	0.57	0.94	0.76 ± 0.08
Subponderal	6	1.13%	0.72	0.14	0.57	0.92	0.72 ± 0.14
Supraponderal	56	10.51%	0.79	0.12	0.56	0.96	0.79 ± 0.12
Normoponderal	32	6%	0.78	0.14	0.55	0.96	0.78 ± 0.14
Obezitate grad I	10	1.88%	0.82	0.12	0.62	0.95	0.82 ± 0.12

Subponderal	1	0.19%	0.71	NaN	0.71	0.71	0.71 ± NaN
Supraponderal	301	56.47%	0.77	0.12	0.55	0.97	0.77 ± 0.12
Normoponderal	111	20.83%	0.78	0.12	0.56	0.97	0.78 ± 0.12
Obezitate grad I	16	3%	0.77	0.11	0.57	0.96	0.77 ± 0.11
Subponderal	6	1.13%	0.75	0.16	0.57	0.95	0.75 ± 0.16
Supraponderal	56	10.51%	0.72	0.15	0.5	0.94	0.72 ± 0.15
Normoponderal	32	6%	0.73	0.13	0.52	0.92	0.73 ± 0.13
Obezitate grad I	10	1.88%	0.77	0.15	0.55	0.95	0.77 ± 0.15
Subponderal	1	0.19%	0.79	NaN	0.79	0.79	0.79 ± NaN
Supraponderal	301	56.47%	0.71	0.13	0.5	0.95	0.71 ± 0.13
Normoponderal	111	20.83%	0.71	0.13	0.5	0.94	0.71 ± 0.13
Obezitate grad I	16	3%	0.68	0.11	0.51	0.86	0.68 ± 0.11
Subponderal	6	1.13%	0.69	0.16	0.54	0.91	0.69 ± 0.16
Supraponderal	56	10.51%	47.41	16.26	20	79	47.41 ± 16.26
Normoponderal	32	6%	34.78	11.49	20	64	34.78 ± 11.49
Obezitate grad I	10	1.88%	35.8	4.32	31	45	35.8 ± 4.32
Subponderal	1	0.19%	74	NaN	74	74	74 ± NaN
Supraponderal	301	56.47%	62.19	13.64	20	89	62.19 ± 13.64
Normoponderal	111	20.83%	51.25	15.95	22	91	51.25 ± 15.95
Obezitate grad I	16	3%	48.75	16.99	25	76	48.75 ± 16.99

Subponderal	6	1.13%	36.17	12.35	27	54	36.17 ± 12.35
-------------	---	-------	-------	-------	----	----	---------------------

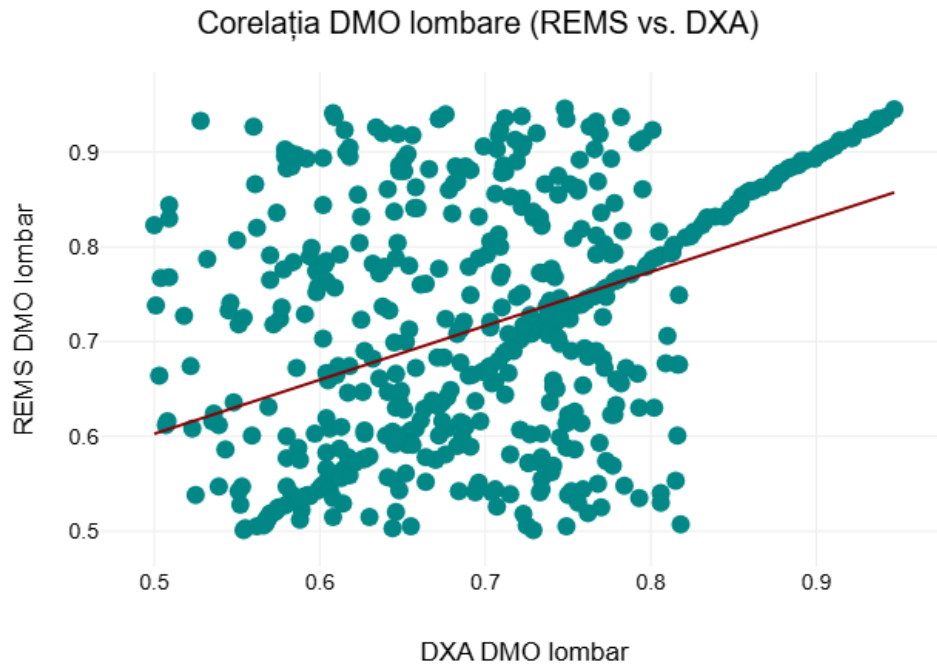


Figura 4 – Corelația dintre măsurătorile DMO prin DXA și REMS, ce arată o corelație bună pentru examinarea coloanei lombare. Diferențele pot proveni datorită existenței modificărilor structurale specifice spondilodiscartrozei lombare identificate la persoanele cu vârste înaintate (Pearson, $r=0,42$, $p<0,001$).

Prezența modificărilor structurale radiologice ale coloanei lombare a fost descrisă la 387 (72,33%) dintre indivizii înrolați (t-test, $p<0,001$), dintre aceștia 289 (74,68%) aveau vârsta peste 45 de ani (t-test, $p<0,001$).

Nu s-a decelat vreo asociere între comorbiditățile pacienților și valorile DMO obținute fie prin DXA fie prin REMS (Pearson[DXA] cu $r=0,12$, $p=0,654$ și Pearson[REMS] cu $r=0,13$, $p=0,594$). Cele mai frecvente comorbidități identificate în urma analizei dosarului medical fiind:

- Hipertensiune arterială (n=301, 56,25%);
- Dislipidemie (n=272, 50,84%);
- Tiroidită autoimună eutiroidiană (n=57, 10,65%);
- Tiroidită autoimună hipotiroidiană controlată prin Levotiroxină (n=23, 4,3%);
- Diabet zaharat tip 2 (n=15, 2,8%);

- Fibrilație atrială permanentă (n=2, 0,37%).

Restul comorbidităților descrise sunt de natură artrozică afectând coloana și articulațiile periferice (mâini, genunchi și coxo-femural).

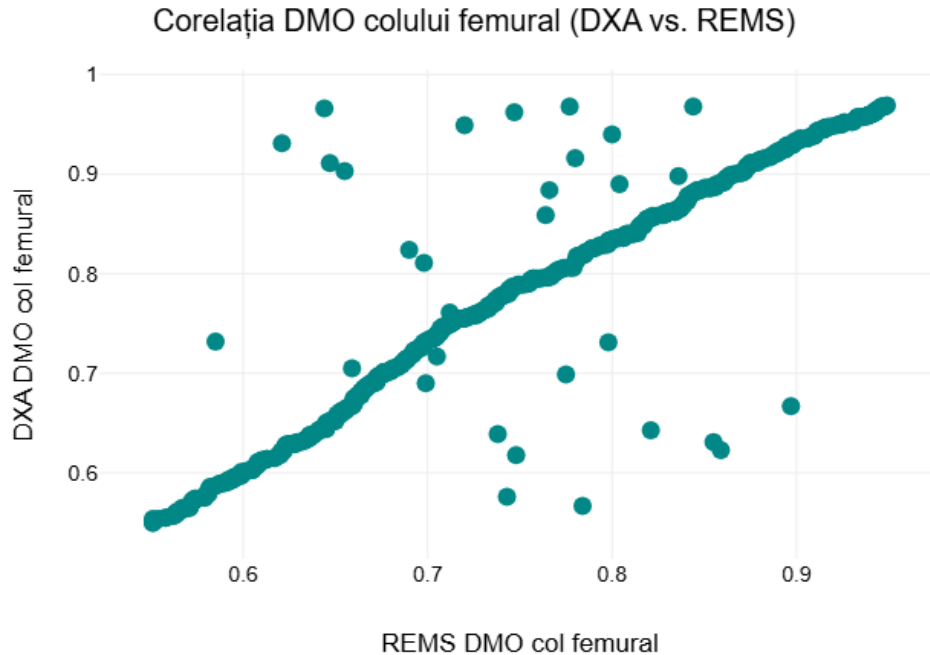


Figura 5 – Corelația valorilor DMO măsurate prin DXA și REMS, cu un grad foarte înalt de corelare, semnificativ statistic (Pearson, $r=0,94$ și $p<0,001$).

6. UTILITATEA REMS ÎN DIAGNOSTICUL OSTEOPOROZEI LA PACIENȚII CU SPONDILARTRITE AXIALE

Dacă în cazul lotului de control avem un raport femei:bărbați de 4:1, în cazul lotului SpA acest raport se inversează. Distribuția în funcție de vârstă este egală din punct de vedere statistic la nivelul ambelor loturi studiate, în urma testelor t aplicate nu s-au obținut valori p semnificative statistic. Aceste aspecte ne permit totuși să comparăm ulterior controalele cu lotul de studiu pe grupe de vârstă pentru a observa eventualele diferențe ale DMO de la nivelul coloanei lombare obținute prin REMS.

Aplicând testul de corelație Pearson pentru evaluările DMO ale coloanei lombare, valori obținute prin DXA și REMS se observă o corelație pozitivă înaltă, semnificativă statistic ($r=0,78$; $p<0,001$).

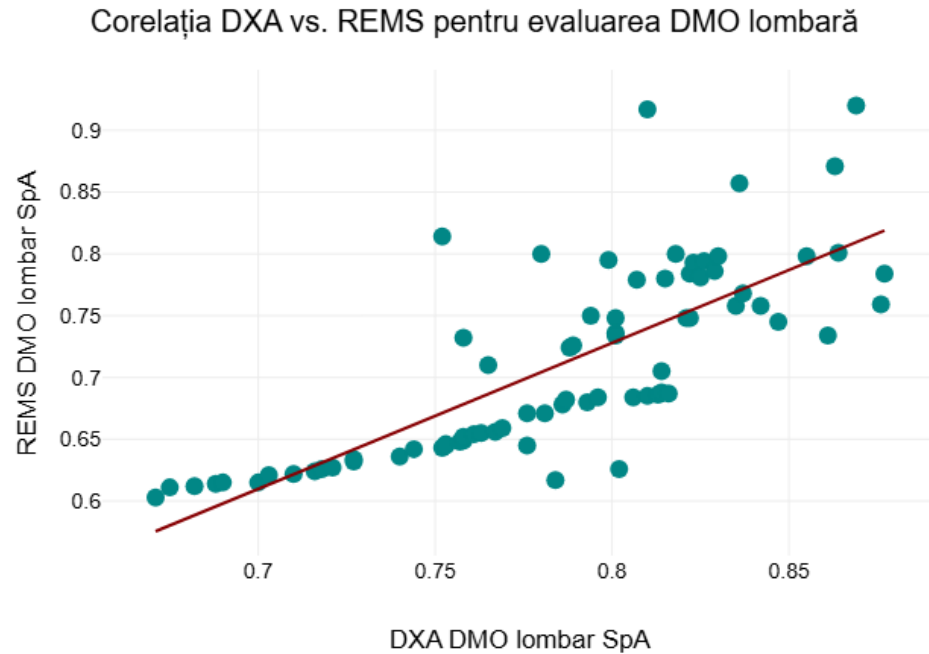


Figura 6 – Scatterdot indicând corelația liniară între evaluările DXA și REMS de la nivelul coloanei lombare în lotul pacienților cu SpA (Pearson, $r=0,78$, $p<0,001$).

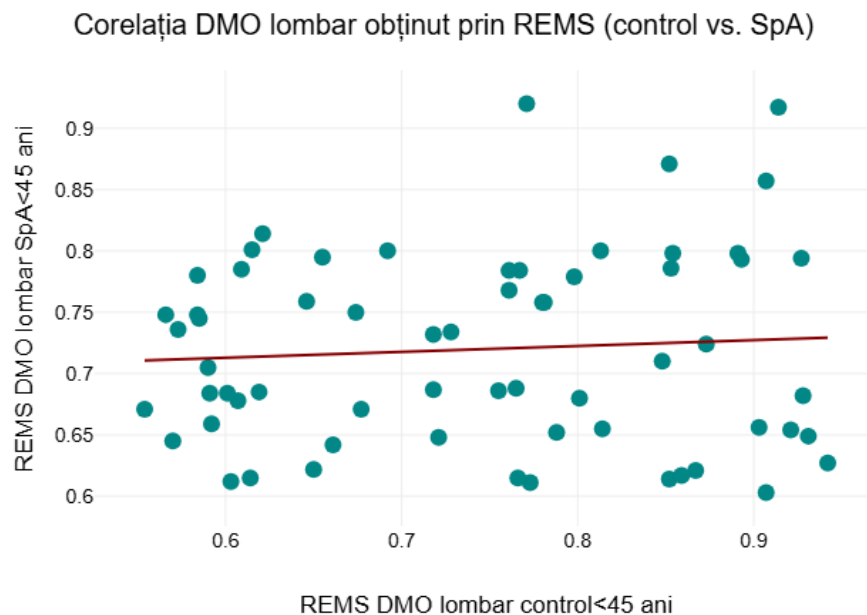


Figura 7 – Scatterplot obiectivând discreta corelare pozitivă dintre valorile DMO control vs. SpA, dar nu s-a dovedit semnificația statistică (Pearson cu $r=0,07$ și $p=0,567$)

Analiza U-test Mann-Whitney pentru determinările DMO ale coloanei lombare între lotul de control și lotul SpA arată că nu există diferențe semnificative statistic ($p=0,223$). Aceasta

sugerează faptul că în pacienții tineri, cu evoluție de mai scurtă durată a SpA nu sunt diferențe față de indivizii fără SpA. Nici prin testarea corelației Pearson între cele două metode nu se obțin valori p semnificative statistic ($r=0,07$; $p=0,567$).

O examinare Kruskal-Wallis, urmată de teste Dunn-Bonferroni au fost efectuate pentru a putea caracteriza complet asocierile dintre diferitele grupe de control SpA și grupele de vârstă. Per total s-a observat că există diferențe globale între grupurile studiate cu privire la DMO măsurată prin REMS, aceste diferențe apărând la grupurile sub 45 de ani și între grupul de control peste 45 ani și la cei cu SpA.

Tabel 3 – Analiza Kruskal-Wallis		
Chi ²	df	p
44.34	3	<.001

Tabel 4 – Testarea Dunn-Bonferroni pentru grupele de vârstă și de studiu (control și SpA)					
	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	p	Adj. p
REMS DMO lombar control<45 ani - REMS DMO lombar SpA<45 ani	17.4	26.21	0.66	.507	1
REMS DMO lombar control<45 ani - REMS DMO lombar control>45 ani	102.33	16.61	6.16	<.001	<.001
REMS DMO lombar control<45 ani - REMS DMO lombar SpA>45 ani	118.01	50.89	2.32	.02	.122
REMS DMO lombar SpA<45 ani - REMS DMO lombar control>45 ani	84.93	24.04	3.53	<.001	.002
REMS DMO lombar SpA<45 ani - REMS DMO lombar SpA>45 ani	100.6	53.77	1.87	.061	.368
REMS DMO lombar control>45 ani - REMS DMO lombar SpA>45 ani	15.67	49.8	0.31	.753	1

7. UTILITATEA SCORULUI DE FRAGILITATE (FS) LA PACIENȚII CU SPONDILARTRITE AXIALE (axSpA)

De-a lungul studiului s-a observat corectarea deficitului de vitamina D la cei 8 pacienți care inițial aveau valori serice scăzute. Anterior intrării în studiu, în urmă cu maximum 12 luni 2 pacienți au descris căderi de la propria înălțime, fără menționarea unor factori externi, a vertijului sau a altor cauze clinice sau paraclinice identificabile, presupunând mai degrabă căderi în contextul modificărilor de statică vertebrală. În cursul derulării studiului, până în luna 18 (vizita 3) nu s-au descris alte căderi.

De asemenea, în urma investigațiilor imagistice inițiale 2 pacienți prezentau tasări vertebrale toracice și lombare, cazuri ce vor fi discutate în amănunțit în capitolele următoare. La vizitele 0, 1 și 2, paraclinic nu se decelează sindrom inflamator biologic, iar la vizita 3, 4 pacienți prezentau sindrom inflamator biologic cu valori ale CRP între 6,43-12,24 mg/l (valoarea normală pentru laborator fiind de 0-5 mg/l).

Tabel 5 – Statistica descriptivă a grupului de studiu (test t pe eșantion unic, $p < 0,001$)

	Bărbați (n=59)	Femei (n=17)
Vârsta medie (interval) ^a	37.22(20-65)	36.06(22-49)
Subponderal (%)	0(0%)	0(0%)
Normoponderal (%)	10(16.949%)	5(29.41%)
Supraponderal (%)	31(52.54%)	10(58.82%)
Obezitate grad I (%)	18(30.508%)	2(11.76%)
Deficit ușor de vitamina D (n=8, 10,81%) ^a	3 (5.08%)	5 (29.41%)
Participanți (n=76)	Grup cu suplimentare (n=38)	Grup fără suplimentare (n=38)
FS inițial ^a	38.15(30.10-93.70)	36.589 (30.20-49.20)
VAS forță musculară inițial ^a	61.89 (10-100)	52.57 (10-100)
Număr căderi inițial	2	0

Deși kinetoterapia este o recomandare frecvent făcută pacienților cu afectare strict axială, fără sindrom inflamator biologic sau fără criterii de inițiere a terapiilor DMARD biologice sau țintite sintetice, în cazul FS nu s-au observat modificări semnificative statistic. Deși în tabelul 5.4.2 se observă că, paradoxal, scorul de fragilitate crește la cei 6 pacienți care au efectuat kinetoterapie, analiza ANOVA efectuată ulterior nu arătat valori p semnificative statistic ($p=0,342$).

La o privire inițială tăria statistică este modestă în ceea ce privește suplimentarea. Totuși avem de-a face cu un grup de 8 pacienți cu deficit de vitamina D care pot asocia și valori semnificativ înalte ale FS. Astfel că în continuare am ales să analizăm impactul pe care îl are acest deficit asupra FS. Din păcate nu am dispus de date prin care să evaluăm cât de vechi este acel deficit, datorită lipsei actelor medicale și a testărilor în antecedente.

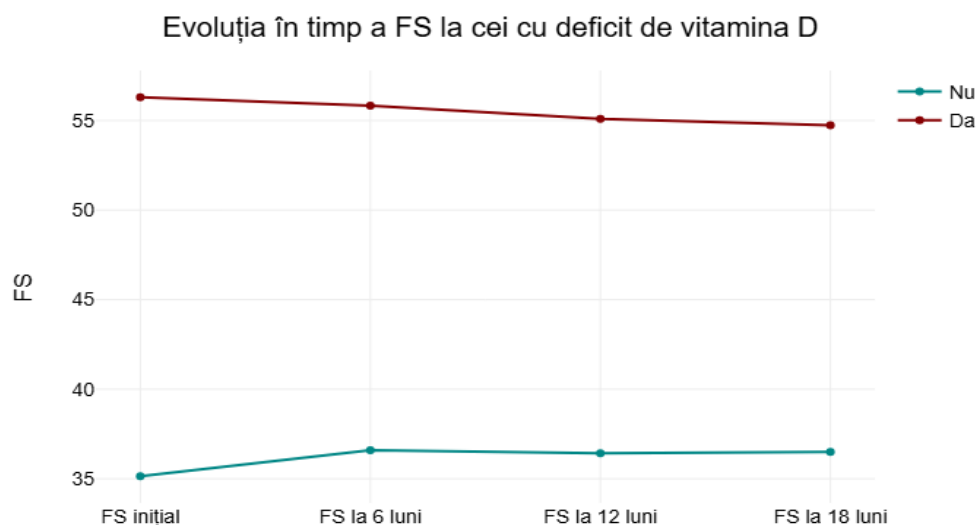


Figura 8 – Evoluția în timp a FS la cei cu deficit de vitamina D. Utilitatea suplimentării devine evidentă, subliniind efectul dublu al acestei terapii, atât de corectare a nivelului seric (cu influență posibilă pe toate metabolismele care sunt influențate de de vitamina D), dar și de corectarea a FS (analiză ANOVA, $F[3, 222]=65,06$, $p<0,001$).

Tabel 6 – Analiza ANOVA urmărind evoluția în timp a FS la cei cu deficit de vitamina D și la cei fără.

	Sum of squares	df	Mean Square	F	p	η^2	η^2_p
FS inițial, FS la 6 luni, FS la 12 luni, FS la 18 luni	72.31	3	24.1	2.81	.04	0	0.04
Deficit de vitamina D	10693.64	1	10693.64	50.54	<.001	0.38	0.41
RM Factor x Deficit de vitamina D	35.6	3	11.87	1.38	.248	0	0.02
Residuals (Between Subjects)	15657.38	74	211.59				
Residuals (Within Subjects)	1903.03	222	8.57				

Evoluția FS în cele două grupuri, după excluderea deficitului de vitamina D

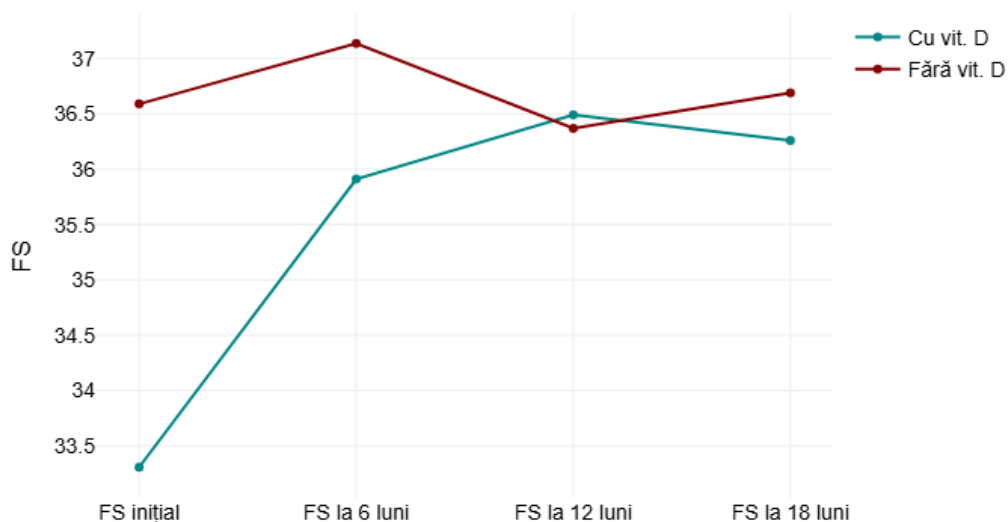


Figura 9 – Evoluția între cele două grupuri, după excluderea celor cu deficit de vitamina D. Nu se decelează nici în acest caz diferențe semnificative statistice între cele două grupuri (ANOVA, $F[1, 66]=1.07$, $p=0.304$).

Tabel 7 - Analiza ANOVA a grupurilor studiate după excluderea celor cu deficit de vitamina D.

	Sum of squares	df	Mean Square	F	p	η^2	η^2_p
FS inițial, FS la 6 luni, FS la 12 luni, FS la 18 luni	96.01	3	32	6.42	<.001	0.01	0.09
Grup suplimentare	97.27	1	97.27	1.07	.304	0.01	0.02
RM Factor x Grup suplimentare	111.97	3	37.32	7.49	<.001	0.02	0.1
Residuals (Between Subjects)	5977.1	66	90.56				
Residuals (Within Subjects)	986.8	198	4.98				

Până în acest moment suplimentarea cu vitamina D are un efect slab în ceea ce privește influențarea valorilor FS măsurate prin REMS. Nici kinetoterapie efectuată regulat nu influențează semnificativ statistic FS. Cel mai probabil FS este influențat de alți factori, exteriori sau legați de boală în sine, fiind necesară continuarea studiilor în această privință.

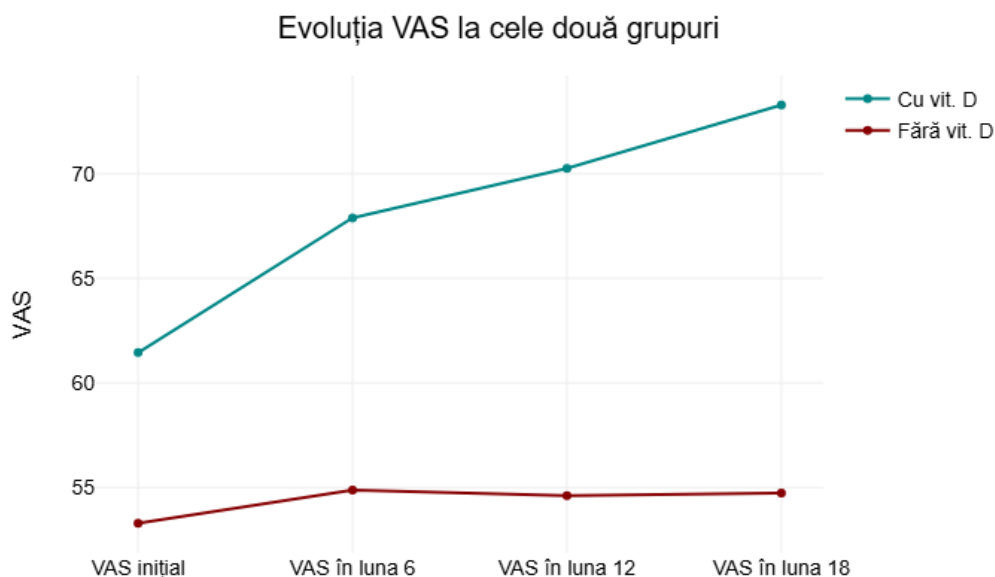


Figura 10 – Evoluția în timp a VAS muscular la cele două grupuri investigate (ANOVA, $F[1, 74]=7,61$, $p=0,007$).

Se remarcă creșterea semnificativă statistic a forței musculare raportată de pacient pe VAS în grupul de suplimentare, comparativ cu cei fără suplimentare. Analiza ANOVA confirmă atât evoluția în timp a VAS ($p<0,001$), cât și influența suplimentării cu vitamina D.

Analiza U-test Mann-Whitney nu a arătat vreo legătură statistică între VAS muscular inițial la pacienții cu deficit de vitamina D și la cei fără ($U=219$, $n1= 68$, $n2=8$ $p=0,375$). Nici analiza ANOVA axată pe evidențierea unei influențe a kinetoterapiei asupra VAS muscular nu a arătat un nivel de semnificație statistică satisfăcător ($F(1, 74)=0,2$, $p=0,657$).

FRACTURILE DE FRAGILITATE CA PRIME MANIFESTĂRI ALE SPONDILARTRITEI AXIALE

Debutul cu fracturi de fragilitate, în absența unor acuze clinice sau modificări paraclinice semnificative pentru axSpA reprezintă o problemă semnificativă în gestionarea acestor cazuri. REMS, împreună cu FS sunt unelte extrem de utile în obținerea tuturor informațiilor medicale necesare pentru prescrierea unui tratament adecvat și complet. Utilizarea Metotrexatului ar trebui luat în considerare la pacienții cu axSpA și manifestări periferice care au intoleranță la Sulfasalazina sau nu aceasta nu oferă un control adecvat al patologiei din toate punctele de

vedere, în lipsa indicațiilor pentru escaladarea tratamentului prin utilizarea DMARD biologice și țintite sintetice.

Osteoporoza primară este o entitate rară la bărbații adulți de vârstă mijlocie. Examinarea REMS nu a fost sugestivă pentru osteoporoză, însă a arătat valori ale DMO în intervalul de osteopenie și cu FS sugestiv pentru risc moderat crescut de fractură de fragilitate femurală bilateral. Hipocratismul digital a reprezentat o provocare în ceea ce privește diagnosticul diferențial, explorări suplimentare fiind necesare în viitor pentru evaluarea completă a vreunei afectări asociate acestei modificări clinice.

Utilizarea Metotrexatului ca formă de tratament în axSpA cu manifestări periferice, pare să fie opțiune bună, mai ales când există contraindicații privind utilizarea Sulfasalazinei sau în cazul controlului insuficient al bolii sub această terapie. Chiar dacă Metotrexatul nu este menționat în ultimele recomandări ASAS-EULAR din 2022, totuși ACR recomandă folosirea acestuia. Unele studii au arătat o evoluție favorabilă în spondilita ankilozantă (SA) cu privire la manifestările clinice și la controlul sindromului inflamator biologic.



Figura 11 – Imagine obținută în cursul evaluării hrCT pulmonar pe care se observă modificările structurale ale coloanei toracice, cu prezența sindesmofitelor și punțiilor sindesmofitice posterioare și tasările vertebrale de la nivel toracic inferior.

8. STUDIU PRIVIND EFECTUL MEDICAȚIILOR ANTIREUMATICE MODIFICATOARE ALE BOLII

Analiza descriptivă a pun în evidență o frecvență mai crescută a inflamației în grupul pacienților fără tratamente și la cei care iau doar AINS, comparativ cu terapiile DMARD ($p < 0,001$).

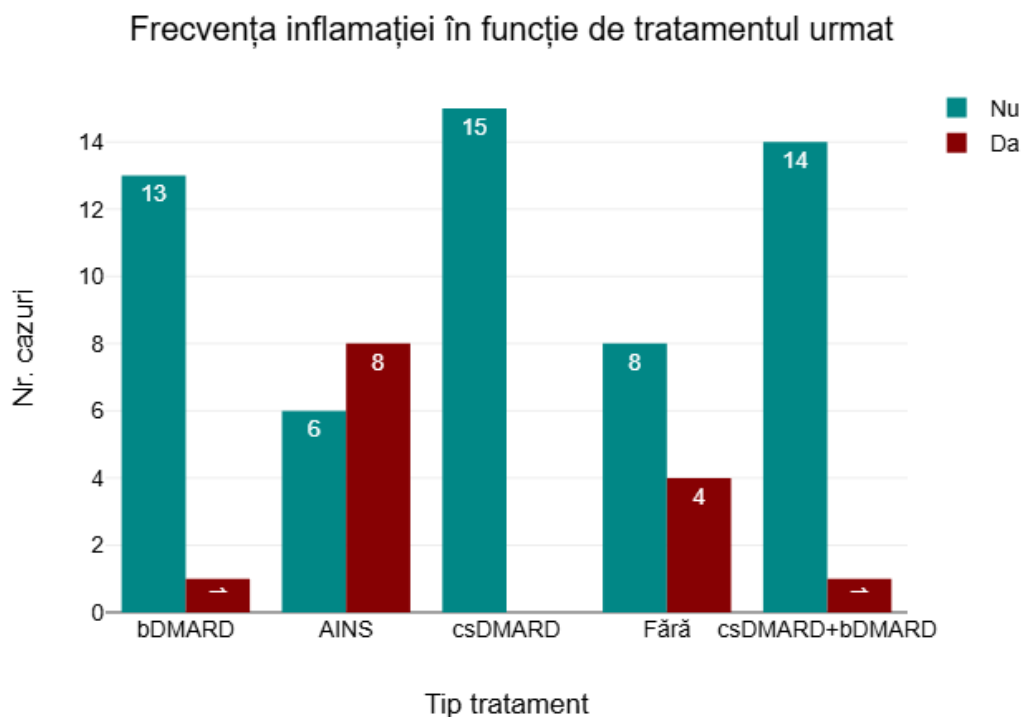


Figura 12 – Distribuția sindromului inflamator biologic în rândul grupelor de tratament.

După descrierea loturilor din punct de vedere al inflamației și terapiilor urmate, este important să evaluăm validitatea metodei REMS de evaluare a DMO. Astfel, analiza Pearson a corelației a arătat o corelație foarte înaltă între măsurătorile DMO lombare și femurale la toți participanții studiului ($r=1$, $p < 0,001$).

Analiza ANOVA nu a arătat diferențe semnificative între valorile DMO măsurate prin REMS ($F[1, 68]=0.98$, $p=0.326$). Totuși, diferențe semnificative statistic s-au identificat în ceea ce privește diferența DMO lombar și femural dependente de tipul de patologie, sugerând că tipul de afectare, axSpA sau APs, influențează direct valorile DMO ($F[1, 68]=5.58$, $p < 0.001$).

Diagramă Sankey reprezentând grupurile studiate și medicațiile urmate

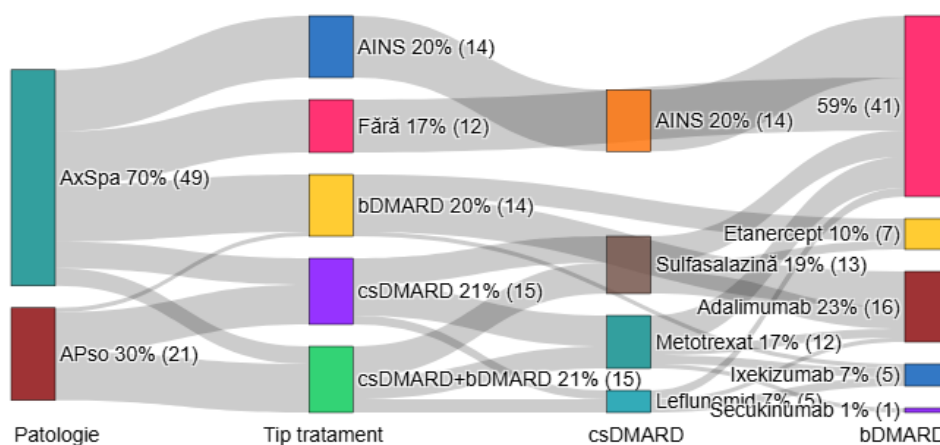


Figura 13 – Diagramă reprezentând loturi studiate și tratamentele urmate. Toate grupurile prezintă o distribuție relativ uniformă pe diferite brațe de tratament.

Evoluția DMO lombar la pacienții cu axSpA

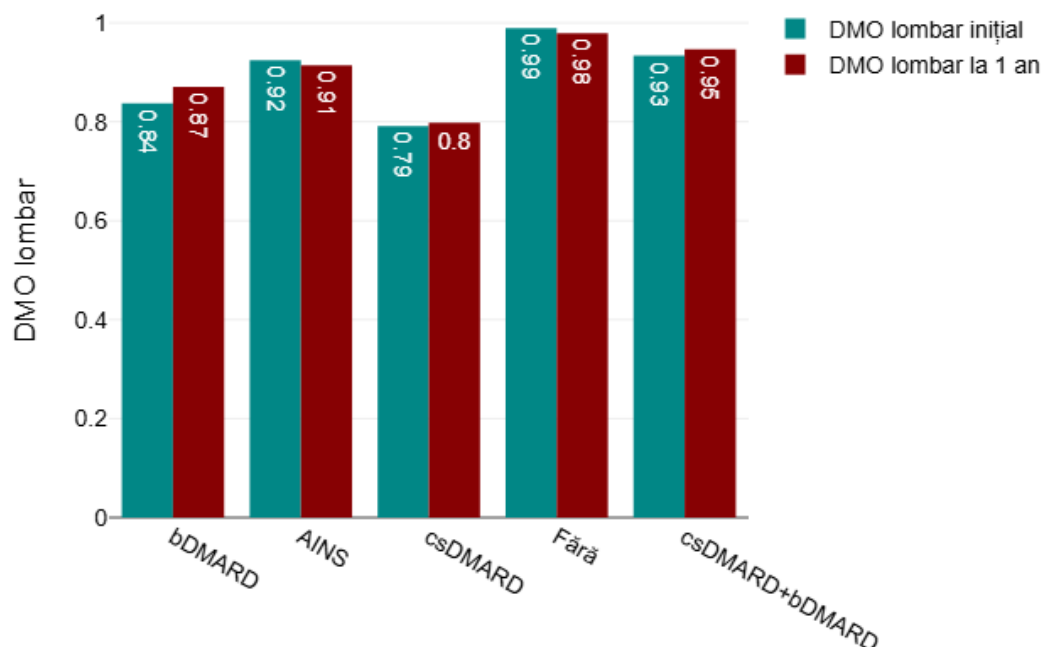


Figura 14 – Diferențele înregistrate în cadrul grupului de axSpA (ANOVA, $p < 0,001$).

Tabelul 7.4.15 – Analiza ANOVA a evoluției DMO lombar la pacienții cu axSpA.

	Sum of squares	df	Mean Square	F	p	η^2	η^2_p
DMO lombar inițial, DMO lombar la 1 an	0	1	0	7.73	.008	0	0.15
Tip tratament	0.38	4	0.09	3.4	.016	0.23	0.24
RM Factor x Tip tratament	0.01	4	0	23.44	<.001	0.01	0.68
Residuals (Between Subjects)	1.22	44	0.03				
Residuals (Within Subjects)	0	44	0				

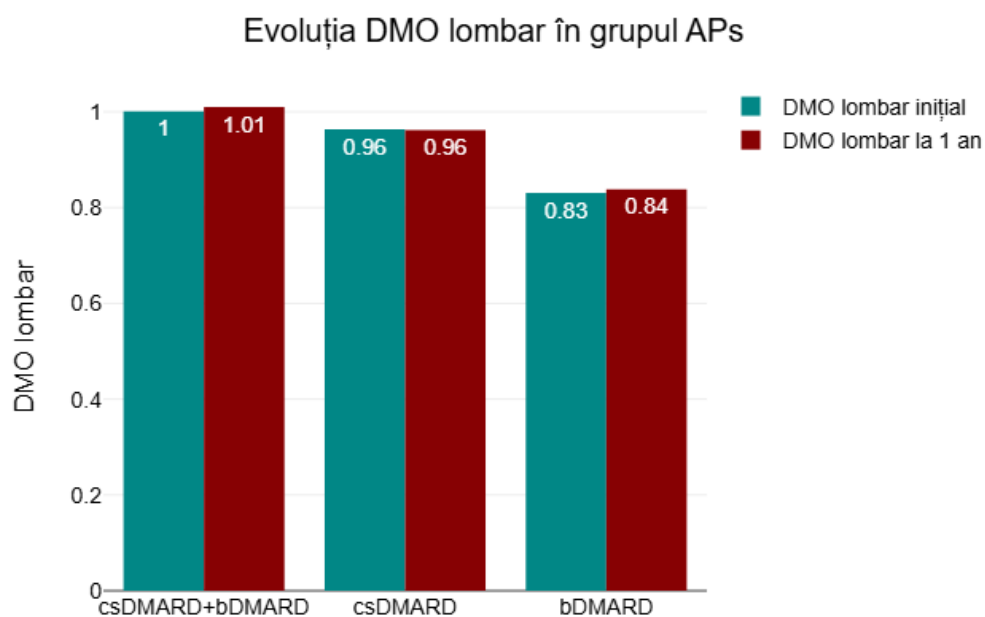


Figura 15 – Evoluția DMO lombare la pacienții cu APs (ANOVA, $p < 0,001$).

Tabelul 7.4.16 – Analiza ANOVA a evoluției DMO lombar sub tratament în grupul de pacienți cu APs.

	Sum of squares	df	Mean Square	F	p	η^2	η^2_p
DMO lombar inițial, DMO lombar la 1 an	0	1	0	19.42	<.001	0	0.52
Tip tratament	0.06	2	0.03	0.89	.427	0.09	0.09
RM Factor x Tip tratament	0	2	0	14.41	<.001	0	0.62
Residuals (Between Subjects)	0.62	18	0.03				
Residuals (Within Subjects)	0	18	0				

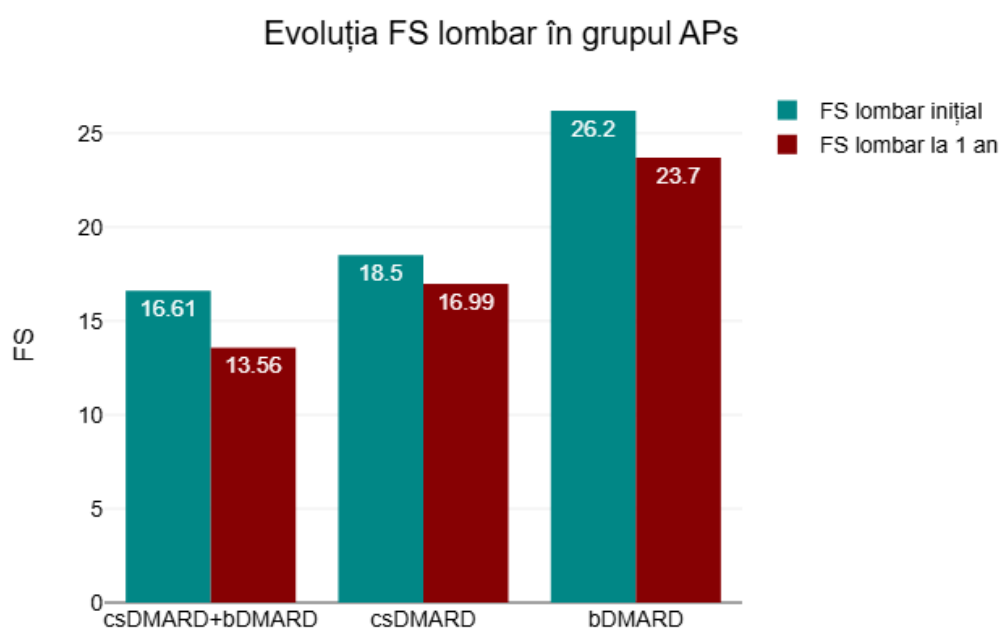


Figura 7.4.15 – Evoluția FS în grupul pacienților cu APs (ANOVA, $p < 0,001$).

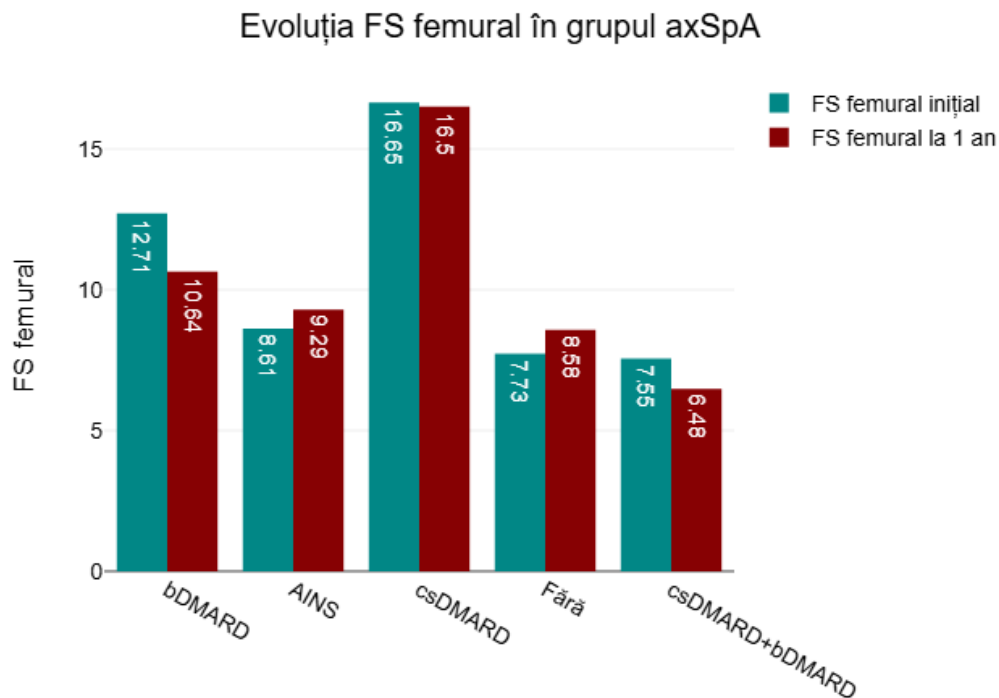


Figura 7.4.18 – Evoluția FS femural în grupul de axSpA (ANOVA, $p < 0,001$).

9. CONCLUZII FINALE

Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS) este o metodă eficientă și rapidă de evaluare a densității osoase. Aceasta oferă posibilitatea obținerii informațiilor legate de densitatea minerală osoasă (DMO), a scorului T și a scorului fragilitate.

În cursul evaluărilor complexe efectuate pe parcursul lucrării și cu includerea unor populații diverse, în contexte clinice diferite am reușit să demonstrăm că această tehnică merită să fie utilizată mai des în practica clinică. Non-inferioritatea metodei comparativ cu standardul de aur actual în evaluarea DMO, permite utilizarea ei în aproape orice context.

În primul rând am demonstrat că REMS poate fi folosit la pacienții tineri, fără riscuri asociate iradierii, chiar dacă această doză este mică, pentru evaluarea populațională generală și oferirea unor perspective privind factorii ce pot influența atingerea unui vârf de masă osoasă cât mai înalt. Am presupus inițial, după ce am cercetat literatura de specialitate că dieta și activitatea fizică pot influența semnificativ gradul de mineralizare osoasă. Am dovedit că rolul acestora este minim în comparație cu populația studiată și caracterele genetice, în special greutatea și indicele de masă corporală (IMC).

Ne-am axat apoi pe comparații ale REMS cu absorbtimetria duală cu raze-X (DXA), standardul de aur în practica medicală cotidiană, pe o populație semnificativă pentru a realiza o analiză statistică cât mai precisă. Am demonstrat că nu există diferențe semnificative între cele

două tehnici în ceea ce privește obținerea datelor de DMO și de încadrare corectă în grupele de normal, osteopenie și osteoporoză. Am concluzionat, de asemenea că în anumite situații clinice, REMS ar putea să fie o opțiune de evaluare mai rapidă comparativ cu DXA, datorită posibilității realizării analizei în cursul prezentării clinice a pacientului în spital sau în cursul unui consult medical, nefiind necesară programarea în centre medicale specializate pe diagnosticul prin DXA.

Datele din literatura de specialitate sunt extrem de sărace în ceea ce privește utilizarea REMS la pacienții cu spondilartrite axiale (axSpA). Am comparat particularitățile mineralizării osoase între aceștia și grupul populațional investigat anterior. Am demonstrat că și în acest caz REMS oferă date precise și corecte. În același timp, am confirmat datele din literatura medicală privind riscurile osteoprozei în axSpA, demonstrând că adevărul legat de prevalența patologiei osoase la acești pacienți este la mijloc, nicidecum la cele două extreme. De asemenea, lipsa unei diferențe foarte mari între grupul de control și cel de axSpA, recent diagnosticată nu a fost atât de mare pe cât se speculează în alte studii clinice.

Desigur, observând lipsa vreunui risc semnificativ asociat la acești pacienți cu axSpA, am decis să testăm și noul software ale metodei, cel legat de calcularea scorului de fragilitate (FS). Acesta permite evaluarea fragilității osoase, independent de DMO, pe baza undelor de radiofrecvență și a analizei spectrale, exact ca principiul de bază al REMS, însă spectrul obținut este comparat cu datele adunate în cursul a numeroase investigații pe pacienți cu grade diferite de degratare arhitecturală osoasă. Am realizat astfel un studiu prospectiv în care ne-am propus să evaluăm evoluția FS în contextul suplimentării cu vitamina D la același lot de pacienți diagnosticați cu axSpA și să evidențiem dacă există vreun efect al acestei suplimentări asupra riscului de fragilitate. Am ales să încadrăm pacienții cu deficit imediat în brațul de suplimentare, restul lotului randomizându-l în cele două brațe, cu suplimentare și fără suplimentare. Am observat că într-adevăr există un beneficiu al suplimentării cu vitamina D, în principal la pacienții care prezentau deficit inițial, respectiv la cei care aveau valori mari ale FS inițial. De asemenea, utilitatea vitaminei D în axSpA, nu se obține imediat, ci prin administrarea în timp, cu oprirea ratei de demineralizare și atingerea unui platou al FS în cursul evaluărilor.

Am ales ulterior să prezentăm un caz de interes deosebit. Un pacient, adult de vârstă mijlocie, fără dureri vertebrale cu caracter inflamator în antecedente, dar care a prezentat multiple tasări vertebrale în cursul ridicării unei greutăți mai mari deasupra umerilor. Acest caz a demonstrat din nou validitatea și utilitatea REMS și a FS în evaluarea mineralizării osoase și a determinării fragilității osoase. Această evaluare a permis de la bun început luarea unei decizii medicale rapide și care în timp s-a dovedit corectă, aceea de suplimentare cu vitamina D și nu de inițiere a unui tratament anti-osteoporotic. De asemenea, acest caz s-a încadrat perfect în contextul lucrării actuale, deoarece pacientul a fost diagnosticat cu axSpA. În plus, acest caz a demonstrat că recomandările de ASAS de tratament ale axSpA cu manifestări periferice nu sunt reguli absolute de urmat privind utilizarea Sulfasalazinei în aceste cazuri. Consultarea altor ghiduri internaționale de tratament a pus în lumină posibilitatea utilizării Metotrexatului, care,

În acest caz s-a dovedit un tratament salvator, care a întrerupt sindromul inflamator biologic persistent, oferind un prognostic evolutiv bun acestui pacient. De asemenea, prin compararea acestui caz cu un altul descris pe scurt, reprezentat de fratele primului pacient urmărit, întărește datele din literatură privind polimorfismul genetic și patogenie al bolilor din grupul spondilartritelor.

În final am ales să determinăm dacă terapiile utilizate în mod curent pentru tratamentul axSpA și artropatiei psoriazice (APs) au vreun efect asupra DMO, scorurilor T și FS lombare și femurale. Și în acest caz am conceput un studiu prospectiv, în care am utilizat REMS pentru determinarea tuturor indicilor urmăriți. Am demonstrat că există o relație statistică semnificativă în ambele loturi studiate între tratamentul urmat și evoluția indicilor de sănătate osoasă. Terapiile biologice (bDMARD), precum și terapiile combinate cu medicații convenționale sintetice și biologice (bDMARD+csDMARD) au prezentat markeri îmbunătățiți comparativ cu cei fără tratament, cu tratament antiinflamator nesteroidian sau doar cu tratament csDMARD. De asemenea, am subliniat faptul că acestea nu reprezintă tratamente țintite pentru a crește densitatea osoasă sau a ameliora fragilitatea osoasă, ci mai degrabă ar trebui considerate tratamente preventive pentru evoluția către osteopenie, osteoporoză și fracturi de fragilitate la pacienții cu axSpA și APs.

După cum am menționat anterior, ultimul studiu se află încă în desfășurare, dar, din constrângerii temporale am ales prezentarea parțială a acestor rezultate, urmând ca la finalul studiului, rezultatele să se concretizeze în publicarea unui articol într-o revistă internațională mare. De asemenea, de-a lungul efectuării lucrării au existat situații financiare delicate, legate de lipsa obținerii unui grant, ce au dus, inevitabil la dificultatea publicării rezultatelor în reviste internaționale, așa cum ne-am propus inițial. Nu au existat surse de finanțare externe, toate costuri fiind suportate personal (prelucrare, medicații, corectarea manuscriselor trimise spre publicare și publicarea propriu-zisă).

Cercetările privind utilitatea REMS și a FS trebuie inevitabil continuate, iar rezultatele viitoarelor studii făcute publice la nivel internațional. De asemenea, includerea altor patologii inflamatorii reumatice reprezintă principala prioritate în acest moment, întrucât aceste se asociază frecvent cu osteoporoză și modificări microarhitecturale osoase ce pot scădea semnificativ calitatea vieții pacienților cu aceste afecțiuni.

Nu în ultimul rând, trebuie create rețele europene și internaționale de colaborare pentru a putea aduna numere mari de pacienți, din zone geografice distincte și care prezintă caracteristici genetice diferite pentru a putea picta o imagine completă și corectă a acestei proceduri.

Totuși, am reușit într-un final să demonstrăm ce ne-am propus inițial și anume să arătăm utilitatea REMS în diagnosticul osteoporozei la pacienții cu spondilartrite, și nu numai.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127-2137. doi:10.1016/S0140-6736(11)60071-8
2. Deane, K., El-Gabalawy, H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 10, 212–228 (2014). <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.6>
3. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD: Epidemiology of spondyloarthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 38(3):441–476, 2012.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):e59. doi: 10.1136/ard.2009.108233corr1.]. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-783. doi:10.1136/ard.2009.108233.
5. Rudalweit, M., van der Heijde, D, Landewe, R., Akkoc, N. et al. (2011). The Assessment of SpondyloArthritis international /Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*;70:25–31. doi:10.1136/ard.2010.133645.
6. Tsukazaki H, Kaito T. The Role of the IL-23/IL-17 Pathway in the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6401. Published 2020 Sep 3. doi:10.3390/ijms21176401.
7. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1290-1298.
8. Van Der Weijden MAC, Van Denderen JC, Lems WF, et al. Low bone mineral density is related to male gender and decreased functional capacity in early spondylarthropathies. *Clin Rheumatol* 2011; 30:497–503. [doi:10.1007/s10067-010-1538-8](https://doi.org/10.1007/s10067-010-1538-8)
9. Briot K, Durnez A, Paternotte S, et al. Bone oedema on MRI is highly associated with low bone mineral density in patients with early inflammatory back pain: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1914–19. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201845.
10. Rauner M, Stupphann D, Haas M, et al. The HLA-B27 transgenic rat, a model of spondyloarthritis, has decreased bone mineral density and increased RANK L to osteoprotegerin in RNA ratio. *J Rheumatol* 2009; 36:120–6. [doi:10.3899/jrheum.080475](https://doi.org/10.3899/jrheum.080475).
11. Haroon NN, Sriganthan J, Al Ghanim N, Inman RD, Cheung AM. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):155-161. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.05.008.

12. Briot K, Gossec L, Kolta S, et al. Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthropathy receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol* 2008; 35:855–61.
13. Vestergaard P, Hermann P, Jensen JE, Eiken P, Mosekilde L. Effects of paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, and opioids on bone mineral density and risk of fracture: results of the Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS). *Osteoporos Int.* 2012;23(4):1255-1265. doi:10.1007/s00198-011-1692-0.
14. Zheng Z, Johansson H, Harvey NC, et al. Potential Adverse Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) on Bisphosphonate Efficacy: An Exploratory Post Hoc Analysis From a Randomized Controlled Trial of Clodronate. *J Bone Miner Res.* 2022;37(6):1117-1124. doi:10.1002/jbmr.4548.
15. Kobza AO, Herman D, Papaioannou A, Lau AN, Adachi JD. Understanding and Managing Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *Open Access Rheumatol.* 2021;13:177-190. Published 2021 Jul 2. doi:10.2147/OARRR.S282606.
16. Turina MC, Yeremenko N, van Gaalen F, et al. Serum inflammatory biomarkers fail to identify early axial spondyloarthritis: results from the SpondyloArthritis Caught Early (SPACE) cohort. *RMD Open.* 2017;3(1):e000319. Published 2017 Jan 11. doi:10.1136/rmdopen-2016-000319.
17. Porter JL, Varacallo MA. Osteoporosis. 2023 Aug 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 28722930.
18. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull.* 2020;133(1):105-117. doi:10.1093/bmb/ldaa005.
19. Boyce BF, Yao Z, Xing L. Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009;19(3):171-180. doi:10.1615/critreveukargeneexpr.v19.i3.10.
20. Kohli SS, Kohli VS. Role of RANKL-RANK/osteoprotegerin molecular complex in bone remodeling and its immunopathologic implications. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(3):175-181. doi:10.4103/2230-8210.83401.
21. Vu AA, Bose S. Effects of vitamin D₃ release from 3D printed calcium phosphate scaffolds on osteoblast and osteoclast cell proliferation for bone tissue engineering. *RSC Adv.* 2019;9(60):34847-34853. doi:10.1039/c9ra06630f.
22. Cheng X, Wang L, Blake GM, Guglielmi G. Update on Quantitative Computed Tomography. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2024;28(5):557-559. doi:10.1055/s-0044-1788694.
23. Wei W, Shary JR, Garrett-Mayer E, et al. Bone mineral density during pregnancy in women participating in a randomized controlled trial of vitamin D supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(6):1422-1430. doi:10.3945/ajcn.116.140459.
24. Al Refaie A, Baldassini L, Mondillo C, et al. Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (R.E.M.S.): New Frontiers for Ultrasound Use in the Assessment of Bone

- Status-A Current Picture. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(10):1666. Published 2023 May 9. doi:10.3390/diagnostics13101666.
25. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P T*. 2018;43(2):92-104.
 26. Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults [published correction appears in *Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):732. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01644-0.]. *Lancet*. 2022;399(10329):1080-1092. doi:10.1016/S0140-6736(21)02646-5.
 27. Greear EL, Patel P, Bankole A. Zoledronate. [Updated 2024 Feb 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585053/>.
 28. Singh M, Gonegandla GS. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ). *J Maxillofac Oral Surg*. 2020;19(2):162-167. doi:10.1007/s12663-019-01211-2.
 29. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(3):367-375. doi:10.1111/clr.12556.
 30. Briot K, Roux C. Inflammation, bone loss and fracture risk in spondyloarthritis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000052. Published 2015 Jul 14. doi:10.1136/rmdopen-2015-000052.
 31. Forien, M., Moltó, A., Etcheto, A. *et al*. Bone mineral density in patients with symptoms suggestive of spondyloarthritis. *Osteoporos Int* **26**, 1647–1653 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3044-y>.
 32. Gulati AM, Michelsen B, Diamantopoulos A, et al. Osteoporosis in psoriatic arthritis: a cross-sectional study of an outpatient clinic population. *RMD Open*. 2018;4(1):e000631. Published 2018 Jun 17. doi:10.1136/rmdopen-2017-000631.
 33. Zhao B. Does TNF Promote or Restrain Osteoclastogenesis and Inflammatory Bone Resorption?. *Crit Rev Immunol*. 2018;38(4):253-261. doi:10.1615/CritRevImmunol.2018025874.
 34. Le Goff B, Bouvard B, Lequerre T, et al. Implication of IL-17 in Bone Loss and Structural Damage in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:8659302. Published 2019 Aug 14. doi:10.1155/2019/8659302.
 35. Xu J, Li J, Hu Y, et al. IL-23, but not IL-12, plays a critical role in inflammation-mediated bone disorders. *Theranostics*. 2020;10(9):3925-3938. Published 2020 Mar 4. doi:10.7150/thno.41378.
 36. Nakamura A, Towheed T. Pathogenesis, assessment, and management of bone loss in axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;64:152345. doi:10.1016/j.semarthrit.2023.152345.
 37. **Badea, I.**, Bojincă, M., Milicescu, M., Vutcanu, O., & Ilina, A.R. (2022). Literature review of Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS) in the diagnosis of

- osteoporosis and bone fragility. *Romanian Journal of Rheumatology*. doi:10.37897/rjr.2022.1.4
38. Bauman, W., Schwartz, E., Song, I. *et al.* Dual-energy X-ray absorptiometry overestimates bone mineral density of the lumbar spine in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* **47**, 628–633 (2009). <https://doi.org/10.1038/sc.2008.169>.
 39. Liu G, Peacock M, Eilam O, Dorulla G, Braunstein E, Johnston CC. Effect of osteoarthritis in the lumbar spine and hip on bone mineral density and diagnosis of osteoporosis in elderly men and women. *Osteoporos Int*. 1997;7(6):564-569. doi:10.1007/BF02652563.
 40. Westerveld LA, Verlaan JJ, Lam MG, et al. The influence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis on bone mineral density measurements of the spine. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1133-1136. doi:10.1093/rheumatology/kep177.
 41. Conversano F, Franchini R, Greco A, et al. A novel ultrasound methodology for estimating spine mineral density. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(1):281-300. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.08.017.
 42. Al Refaie A, Baldassini L, Mondillo C, Giglio E, De Vita M, Tomai Pitinca MD, Gonnelli S, Caffarelli C. Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (R.E.M.S.): New Frontiers for Ultrasound Use in the Assessment of Bone Status—A Current Picture. *Diagnostics*. 2023; 13(10):1666. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13101666>.
 43. Di Paola M, Gatti D, Viapiana O, et al. Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. *Osteoporos Int*. 2019;30(2):391-402. doi:10.1007/s00198-018-4686-3.
 44. Cortet B, Dennison E, Diez-Perez A, et al. Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) for the diagnosis of osteoporosis in a European multicenter clinical context. *Bone*. 2021;143:115786. doi:10.1016/j.bone.2020.115786.
 45. Messina C, Gitto S, Colombo R, et al. Short-Term Precision and Repeatability of Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) on Lumbar Spine and Proximal Femur: An In Vivo Study. *J Imaging*. 2023;9(6):118. Published 2023 Jun 11. doi:10.3390/jimaging9060118.
 46. Messina C, Acquasanta M, Rinaudo L et al (2021) Short-term precision error of bone strain index, a new DXA-based finite element analysis software for assessing hip strength. *J Clin Densitom* 24:330–337. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2020.10.013>.
 47. Messina, C., Fusco, S., Gazzotti, S. *et al.* DXA beyond bone mineral density and the REMS technique: new insights for current radiologists practice. *Radiol med* **129**, 1224–1240 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11547-024-01843-6>.
 48. Pisani P, Conversano F, Muratore M, et al. Fragility Score: a REMS-based indicator for the prediction of incident fragility fractures at 5 years. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35(4):763-773. doi:10.1007/s40520-023-02358-2.
 49. Vladeva S, Bischoff E, Kirilov N, Bischoff F, Batalov Z, Batalov A. An observational study of the radiofrequency echographic multi-spectrometry (REMS)-based fragility

- score of the lumbar spine and total fracture risk at 5 years in women. *Rheumatol Int.* 2023;43(11):2107-2114. doi:10.1007/s00296-023-05412-4.
50. **Badea I-A**, Bojincă M, Bojincă V, Milicescu M, Ghițescu G, Casandra N, Ilină A-R, Vulcan M-Ș, Aramă Ș-S. Utility of the Fragility Score (FS) Determined Through Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS) in the Follow-Up of Patients with Axial Spondyloarthritis (AxSpA). *Journal of Clinical Medicine.* 2025; 14(7):2372. <https://doi.org/10.3390/jcm14072372>.
 51. Ramirez Zegarra R, Degennaro V, Brandi ML, et al. Longitudinal changes of the femoral bone mineral density from first to third trimester of pregnancy: bone health assessment by means of non-ionizing REMS technology. *Aging Clin Exp Res.* 2024;36(1):31. Published 2024 Feb 9. doi:10.1007/s40520-023-02677-4.
 52. Amorim DMR, Sakane EN, Maeda SS, Lazaretti-Castro M. Does Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS) perform similarly to Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) in terms of Trabecular Bone Score (TBS) and FRAX?. *Arch Endocrinol Metab.* 2025;69(1):e230456. Published 2025 Feb 13. doi:10.20945/2359-4292-2023-0456.
 53. Fuggle NR, Reginster JY, Al-Daghri N, et al. Radiofrequency echographic multi spectrometry (REMS) in the diagnosis and management of osteoporosis: state of the art. *Aging Clin Exp Res.* 2024;36(1):135. Published 2024 Jun 21. doi:10.1007/s40520-024-02784-w.
 54. Fassio, A., et al. (2023). Role of REMS in the assessment of bone mineral density in patients with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis: A pilot study. *Aging Clinical and Experimental Research*, 35, 185–192. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02286-7>.
 55. Caffarelli, C., et al. (2021). Assessment of bone status using REMS in adolescent patients with anorexia nervosa. *Eating and Weight Disorders – Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 27(6), 3207–3213. <https://doi.org/10.1007/s40519-022-01450-2>.
 56. Gonnelli S., Caffarelli C. Radiofrequency echographic multispectrometry (REMS) in rare bone conditions. *Int J Bone Frag.* 2024; 4(1):26-31. <https://doi.org/10.57582/IJBF.240401.026>.
 57. Bojincă VC, Popescu CC, Decianu RD, et al. A novel quantitative method for estimating bone mineral density using B-mode ultrasound and radiofrequency signals-a pilot study on patients with rheumatoid arthritis. *Exp Ther Med.* 2019;18(3):1661-1668. doi:10.3892/etm.2019.7746.
 58. Icatoiu E, Cobilinschi C, Bălănescu A, et al. AB0304 BONE DENSITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS ASSESSED BY RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTISPECTROMETRY: HOW FREQUENT ARE OSTEOPENIA AND OSTEOPOROSIS? *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:1394-1395.
 59. Reginster JY, Silverman SL, Alokail M, Al-Daghri N, Hiligsmann M. Cost-effectiveness of radiofrequency echographic multi-spectrometry for the diagnosis of osteoporosis in the

- United States. *JBMR Plus*. 2024;9(1):ziae138. Published 2024 Nov 6. doi:10.1093/jbmrpl/ziae138.
60. Żuchowski P, Dura M, Jeka D, Wojciechowski R, Bierwagen M, Kułakowski M. Osteoporosis in axial radiographic spondyloarthritis: diagnostic limitations of bone mineral density and the need for comprehensive fracture risk assessment. *Reumatologia*. 2024;62(6):466-474. doi:10.5114/reum/194107.
 61. **Badea, I. A.**, Bojincă, M., Bojincă, V., Milicescu, M., Ghițescu, G., Negoită, C., Ilina, A. R., Vulcan, M. Ș., & Aramă, Ș. S. (2025). Radiofrequency Echographic Multispectrometry in Diagnosing Osteoporosis in Patients with Spondylarthritis. Preprints. <https://doi.org/10.20944/preprints202502.1559.v2>
 62. Li, Na, Li, Xin-min, Xu, Li, Sun, Wei-jie, Cheng, Xiao-guang, Tian, Wei, Comparison of QCT and DXA: Osteoporosis Detection Rates in Postmenopausal Women, *International Journal of Endocrinology*, 2013, 895474, 5 pages, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/895474>.
 63. Kim MW, Noh YM, Huh JW, Seo HE, Lee DH. Discordance between dual-energy X-ray absorptiometry bone mineral density and spinal computed tomography texture analysis: An investigation into low correlation rates. *Osteoporos Sarcopenia*. 2024;10(1):28-34. doi:10.1016/j.afos.2024.01.002.
 64. Slart, R.H.J.A., Punda, M., Ali, D.S. *et al*. Updated practice guideline for dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **52**, 539–563 (2025). <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06912-6>.
 65. Gourlay ML, Overman RA, Ensrud KE. Bone Density Screening and Re-screening in Postmenopausal Women and Older Men. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(6):390-398. doi:10.1007/s11914-015-0289-5.
 66. Brîndușe LA, Eclemea I, Neculau AE, Cucu MA. Vitamin D Status in the Adult Population of Romania—Results of the European Health Examination Survey. *Nutrients*. 2024; 16(6):867. <https://doi.org/10.3390/nu16060867>.
 67. Siris ES, Gehlbach S, Adachi JD, et al. Failure to perceive increased risk of fracture in women 55 years and older: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Osteoporos Int*. 2011;22(1):27-35. doi:10.1007/s00198-010-1211-8.
 68. Geusens P, De Winter L, Quaden D, et al. The prevalence of vertebral fractures in spondyloarthritis: relation to disease characteristics, bone mineral density, syndesmophytes and history of back pain and trauma. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:294. Published 2015 Oct 22. doi:10.1186/s13075-015-0809-9.
 69. Chen T-L, Chang K-H, Su K-Y. Effects of Biological/Targeted Therapies on Bone Mineral Density in Inflammatory Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(8):4111. <https://doi.org/10.3390/ijms23084111>.
 70. Di Munno, O., & Ferro, F. (2019). The effect of biologic agents on bone homeostasis in chronic inflammatory rheumatic diseases. *Clinical and experimental rheumatology*, 37(3), 502–507.

71. A. Horváth, A. Pusztai, K. Gulyás, A. Váncsa, E. Végh, N. Bodnár, P. Csomor, Z. Pethő, B. Juhász, A. Szentpétery, S. Szamosi, H.P. Bhattoa, S. Szántó, G. Szücs, Z. Nagy, Z. Szekanecz,. OP0272 Effects of Anti-TNF Therapy on Markers of Bone Homeostasis in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Volume 74, Supplement 2, 2015, Page 175, ISSN 0003-4967, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.1552>.
72. Siderius, M., Kieskamp, S. C., Wink, F., Kroese, F. G. M., Arends, S., & Spoorenberg, A. (2023). The Effect of Two Years of Secukinumab Treatment on Bone Metabolism in Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results from Daily Clinical Practice. *Biologics : targets & therapy*, 17, 161–166. <https://doi.org/10.2147/BTT.S434318>.
73. Gulati AM, Michelsen B, Diamantopoulos A, Grandaunet B, Salvesen Ø, Kavanaugh A, Hoff M, Haugeberg G. Osteoporosis in psoriatic arthritis: a cross-sectional study of an outpatient clinic population. *RMD Open*. 2018 Jun 17;4(1):e000631. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000631. PMID: 30018797; PMCID: PMC6045713.
74. Del Puente, A., Esposito, A., Costa, L., Benigno, C., Del Puente, A., Foglia, F., Oriente, A., Bottiglieri, P., Caso, F., & Scarpa, R. (2015). Fragility Fractures in Patients with Psoriatic Arthritis. *The Journal of rheumatology. Supplement*, 93, 36–39. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150633>.