

## TERAPIE. STUDII ȘI SINTEZĂ REUMATOLOGIE

### OSTEOPOROZA SECUNDARĂ: VIZIUNI CONTEMPORANE ASUPRA BOLII

*Nadejda Ganea, Liliana Groppa,  
Constantin Babiuc, Sergiu Popa,  
Ala Pascari-Negrescu, Inga Bodrug,  
Lia Chișlari, Oxana Bujur*

**Introducere.** O problemă de amploare a medicinei contemporane este osteoporoza secundară, care reprezintă un component al altor boli sau o complicație a tratamentului medicamentos. În literatura de specialitate, actualmente sunt descrise o multitudine de factori de risc cu pondere etiologică semnificativă pentru apariția și evoluția osteoporozei secundare. Pozițiile de frunte printre ele le ocupă tratamentul medicamentos, în special cu glucocorticosteroizi și citostatice (preponderent metotrexat). Rămâne totuși important rolul nemijlocit al maladiilor țesutului conjunctiv care, pe de o parte, conduce de sine stătător la osteoporoza secundară prin mecanismele patogenetice complexe ale bolii, iar pe de altă parte, tratamentul utilizat în aceste maladii induce amplificarea pierderii masei minerale osoase.

Studierea manifestărilor exprimate din țesutul osos în maladiile autoimune cu afectare multisistemică, de etiologie necunoscută, cu manifestări clinice și paraclinice variate, asociate cu producere de autoanticorpi și cu un potențial fatal major, reprezintă un domeniu de interes științific susținut printr-o problemă cu importante valențe medico-sociale. Majoritatea pacienților cu această maladie severă prezintă o evoluție cronică fluctuantă a bolii, care dacă nu este netratată, conduce la destrucție osteoarticulară progresivă, deformări articulare și osoase permanente, fracturi patologice la nivelul scheletului axial și celui periferic, însoțite de deficite motorii și reducerea speranței de viață.

**Scopul studiului** a constat în studierea particularităților clinico-evolutive ale afectării țesutului osos, a markerilor biochimici ai resorbției osoase, scorurilor densității minerale osoase și aprecierea indicilor timpurii de dezvoltare a osteoporozei secundare prin prisma viziunilor contemporane.

**Rezultate și discuții.** Osteoporoza este o afecțiune ce face parte din categoria bolilor „ucigașe silen-

țioase” și care constă în alterarea cantității (scăderea densității minerale osoase – DMO) și calității osului (modificarea microarhitecturii oaselor și a matricei proteice noncolagene din componența lor), care determină fragilitate osoasă și risc crescut de fracturi. OMS definește osteoporoza în condițiile unei DMO sub -2,5 deviații-standard, raportat la media persoanelor sănătoase de 25 de ani (când capitalul osos este maxim) [1, 9]. Osteoporoza este frecventă la femeile în postmenopauză, dar poate apărea la orice persoană (inclusiv bărbați) cu dezechilibre hormonale, boli cronice sau tratamente osteopenizante. Această boală alterează semnificativ calitatea vieții pacienților afectați, din cauza durerilor cronice și a riscului de fracturi. Cauza osteoporozei o constituie dezechilibrul dintre resorbția și mineralizarea osoasă, care se accentuează pe măsură ce înaintăm în vârstă. Astfel, capitalul osos al unui individ crește accelerat până la vârsta de 25-30 de ani (când este maxim), apoi parcurge un platou până la 45-50 ani, după care începe să scadă cu 0,5-1% anual (pierdere legată de vârstă); declinul densității minerale osoase este și mai mare la femeile în postmenopauză (1-2 %/an), datorită pierderii efectului anabolizant osos al hormonilor estrogeni [2, 6, 7].

Factorii de risc de apariție a osteoporozei la momentul actual sunt considerați: DMO scăzută; vârstă avansată; sexul feminin; etnia (rasa albă, caucazieni); istoric familial de osteoporoză; istoric personal sau familial de boală metabolică osoasă; istoric de fractură la traumatisme mici; expunere redusă la soare (principala sursă de vitamină D fiind sinteza endogenă, care începe în piele); hipogonadism: la femei – ovariectomie bilaterală, chimioterapie, tratament cu inhibitori de aromatază, anorexia nervoasă, amenoree indusă de efort; la bărbați – sindromul Klinefelter, orhidectomie, sindromul Kallman; la ambele sexe – hemocromatoza, disgenezie gonadală, afecțiuni hipofizare, aport scăzut de calciu (<400 mg/zi) și vitamina D; indice de masă corporală (IMC) scăzut; fumatul; malnutriția; sedentarismul sau excesul de activitate fizică; sarcina; diabetul zaharat tip 1; consum de alcool; boala celiacă; gastrectomia; pierdere osoasă posttransplant; mastocitoză; insuficiență renală; boli care limitează activitatea fizică (artrita reumatoidă, imobilizare, BPOC, AVC, spondilita anchilozantă); afecțiuni cu risc de cădere (instabilitate în cadrul bolilor neuromusculare, ale analizorului vestibular); boli

genetice (sindromul Menkes, sindromul Ehler-Danlos, osteogenesis imperfecta, homocistinuria, sindromul Marfan) etc. [1, 3, 4, 9].

Osteoporoza este, de asemenea, frecventă la pacienții imobilizați cronic, la cei cu un status hipogonadal (sindrom Turner, sindrom Klinefelter, anorexia nervoasă, andropauză – îndepărtare chirurgicală a testiculelor; amenoree hipotalamică, hiperprolactinemie, menopauză timpurie), tulburări endocrine (sindrom Cushing, hiperparatiroidism; hipertiroidism; sau terapie de substituție cu hormoni tiroidieni, care cresc turnoverul osos; diabet zaharat, acromegalie, insuficiență suprarenaliană); hiperkorticism endogen sau iatrogen; sarcină, malnutriție și malabsorbție, tulburări gastrointestinale (boala celiacă, boala Crohn, intoleranța la lactoză, gastrectomie, rezecție intestinală, ciroză biliară primară sau boli hepatice severe), bulimie, artrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă juvenilă, amiloidoză, sarcoidoză; insuficiența renală, care duce la osteodistrofie renală; boli hematologice (mielom multiplu și alte gamopatii monoclonale, limfoame, leucemie, mastocitoză, hemofilie, siclemie, talasemie). Anumite studii au relevat o incidență crescută a osteoporozei la pacienții cu BPOC sau boală Parkinson.

Osteoporoza a fost asociată și cu o serie de afecțiuni genetice precum: osteogenesis imperfecta, sindromul Marfan, hemocromatoză, boli de stocaj al glicogenului, homocistinurie, sindromul Ehler-Danlos, porfirie, sindromul Menkes, epidermoliză buloasă, boala Gaucher. Medicamentele care pot induce apariția osteoporozei sunt: steroizii (glucocorticoizii), anticonvulsivantele (barbiturice, fenitoină – datorită accelerării metabolismului vitaminei D), levotiroxină, inhibitorii de aromatază utilizați în terapia cancerului de sân, metotrexat și alți agenți antimetaboliți, progesteron – forme de depozit, agonști de GnRH (buserelin, leuprorelin), ciclosporina, anticoagulantele (heparină, cumarină), inhibitori de pompă protonică și antiacide pe bază de aluminiu, antidiabetice orale (rosiglitazon, pioglitazon), litium [2, 5, 6, 9].

Osteoporoza, reieșind din mecanismele expuse mai sus, se clasează în:

1. Osteoporoză primară (idiopatică) comună: tip I (la femei de 50-65 ani aflate în postmenopauză) sau tip II (senilă sau de involuție, la ambele sexe peste 65 ani) a copilului și adultului tânăr.

2. Osteoporoză secundară (la care poate fi identificată o cauză responsabilă de pierderea masei osoase).

Diagnosticul osteoporozei are la bază demonstrarea scăderii rezistenței osoase, care este conferită de densitatea minerală (cantitativ) și de microarhitectura osului (calitativ). Deoarece parametrii calitativi nu

pot fi evaluați în practica medicală curentă, diagnosticul este centrat pe determinarea DMO (g/cm<sup>2</sup>) prin DXA (dublă absorbtometrie cu raze X). Sunt folosite 2 scoruri pentru evaluarea DMO: *scorul T*, care reprezintă diferența dintre DMO a pacientului și valoarea medie în populația tânără, exprimată în deviații-standard, și *scorul Z*, definit ca diferența dintre DMO a pacientului și valoarea medie în populația de aceeași vârstă și sex. Conform criteriilor OMS, se stabilește diagnosticul de osteoporoză la un scor T sub -2.5 DS (între -1 și -2.5 fiind osteopenie și sub -1 fiind normal) sau în cazul producerii unei fracturi de fragilitate (definită ca o fractură prin acțiunea unei forțe care în mod normal nu ar trebui să producă fractură – cădere din picioare sau de la înălțimi mai mici).

Pentru diagnostic se poate folosi DMO măsurată la nivelul: șoldului, coloanei vertebrale sau antebrațului. Criteriile OMS sunt bazate pe date epidemiologice privind corelația dintre incidența fracturilor și DMO la femeile caucaziene; pentru alte grupuri etnice valorile de cut-off pot fi diferite. Pentru femeile în premenopauză și bărbații sub 50 de ani scorul Z este mai util decât scorul T în evaluarea DMO. Folosind criteriul DMO, 1/3 din femeile caucaziene între 60 și 70 de ani au osteoporoză; până la vârsta de 80 ani, mai mult de 2/3 din aceste femei sunt osteoporotice. Studiul NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) a arătat o prevalență de 18% a osteoporozei la femeile caucaziene și de 50% a osteopeniei. Aplicând valorile cut-off pentru femei la populația de sex masculin, circa 1-4% dintre bărbații caucazieni au osteoporoză și până la 33% – osteopenie [3, 4, 7, 8].

Osteoporoza este, de obicei, o boală silențioasă, manifestările clinice apărând doar atunci când se produce o fractură. Tasarea vertebrelor poate duce la durere radiculară, prin compresia fibrelor nervoase cu durere și reducerea mobilității. Prin imobilizarea pe care o produce, fractura de șold poate fi cauza unei tromboze venoase profunde și ulterior a unui tromboembolism pulmonar. Examenul fizic începe prin măsurarea cu acuratețe a înălțimii pacientului și compararea cu o valoare precedentă (optim – cu valoarea maximă din tinerețe) – o scădere de peste 5 cm este un indicator fidel de tasare vertebrală. Prezența cifozei și scăderea distanței iliocostale (de la rebordul costal la marginea superioară a crestei iliace) indică, de asemenea, o suferință a coloanei vertebrale. Faciesul în lună plină, asociat cu vergeturi, adipozitate troncoabdominală, „ceafa de bizon” și tegumente subțiri sunt înalt sugestive pentru sindromul Cushing. Culoarea albastră a sclerelor poate fi constatată în osteogenesis imperfecta. La pacienții cu probleme dentare, numărul de dinți pierduți se corelează cu pierderea DMO.

Examinarea organelor genitale externe poate releva semne de hipogonadism [2, 8].

Radiografia convențională are acuratețe scăzută în diagnosticul osteoporozei: pierderea osoasă trebuie să depășească 30-40% [5, 8, 9] pentru a fi vizibilă.

DXA (dublă absorbtimetrie cu raze X) este cea mai folosită metodă pentru evaluarea DMO și diagnosticul de osteoporoză. Este o metodă rapidă (scanarea durează 10-15 minute), reproductibilă, cu iradiere mică (3-5 mrem). Marja de eroare este de circa 2%. Se poate efectua la nivelul regiunii lombare (față sau profil), șoldului (colul femural, tronhanter și femur proximal total), radiusului (triunghiul Ward) sau calcaneului. Măsurarea DMO prin DXA ajută la stratificarea riscului de fractură, ghidează terapia și monitorizează eficacitatea tratamentului. Deși calitatea osului și rata turnoverului osos nu se corelează direct cu rezistența osoasă, DMO măsurată prin DXA este cel mai exact predictor al fracturilor de șold și de corp vertebral. Pentru fiecare scădere cu 1 deviație-standard a DMO (circa 0.06 g/cm<sup>2</sup> sau 10%), există o creștere de 1.3-3 ori a riscului de fractură. DMO măsurat la nivelul colului femural este un predictor mai bun de fractură de șold decât DMO măsurat la nivelul coloanei vertebrale, radiusului sau calcaneului. DXA efectuează o determinare 2D a DMO – densitatea areală, și nu densitatea volumetrică. Principalul dezavantaj al metodei este că poate conferi rezultate fals-pozitive în cazul prezenței de producțiuni osoase marginale (osteofite, frecvent la nivelul coloanei vertebrale, dar și la șold). Alte artefacte care pot influența rezultatul DXA sunt piesele metalice din haine, scolioza severă, malrotarea șoldului, calcificările aortice, fracturile prin prăbușire de corp vertebral (în porțiunea anterioară sau posterioară), medicamentele care conțin calciu aflate în intestin. Orice pacient cu un scor T mai mic de -2,5 DS are neapărat osteoporoză; spre exemplu, pacienții cu osteomalacie (boală care apare la adult din cauza deficitului de vitamină D), osteocondroză, fluoroză sau boala Kashin-Beck. Deoarece osteoporoză apare neomogen la nivelul corpului (în funcție de vârstă și cauza pierderii de masă osoasă), discordanța dintre diferitele măsurători în zone diferite poate fi de până la 15% [9].

Ultrasonometria osoasă este o metodă complementară de măsurare a densității osoase, care are avantajele de preț scăzut, portabilitate și absența iradierii. Metoda măsoară 2 parametri – SOS (speed of ultrasound) și BUA (bone ultrasound attenuation) și oferă un indice stiffness, care se corelează în procent de 60-70% cu DXA. Evaluarea ultrasonometrică se face de obicei la nivelul calcaneului, dar se poate efectua și la nivelul tibiei, patelui, radiusului distal și falangelor proximale. Este utilă mai ales ca metodă

de screening; nu poate fi folosită în diagnosticul osteoporozei din cauza sensibilității scăzute [4, 6, 9].

Tomografia computerizată cantitativă (QCT – quantitative computed tomography) este similară DXA în abilitatea de a cuantifica gradul de pierdere a masei osoase și de a aprecia riscul de fractură. Spre deosebire de DXA, QCT oferă o măsurare volumetrică a DMO și distinge între osul trabecular și cel cortical. Metoda poate supraestima gradul de demineralizare osoasă asociată vârstei sau administrării de glucocorticoizi, deoarece în aceste situații crește componenta grasă a măduvei osoase. Costul ridicat și iradierea mai mare ca la DXA (deși mai mică decât o examinare TC obișnuită) limitează utilizarea pe scară largă a metodei [5, 7, 8].

Analizele de laborator sunt utile în evaluarea turnoverului osos prin determinarea unor markeri de osteoformare și osteoresorbție și în precizarea cauzei secundare de osteoporoză. Markerii de osteoformare reflectă sinteza de os nou de către osteoblaste și sunt reprezentați de: fosfataza alcalină (izoenzima osoasă), osteocalcina, propeptidul carboxiterminal al colagenului I. Markerii de osteoresorbție reflectă activitatea osteoclastelor și degradarea colagenului și sunt reprezentați de: amino- și carboxi-telo-peptidele crosslinkate ale colagenului I (NTX, CTX, beta-crosslinks) în ser sau urină, piridinolina și dezoxipiridinolina în urină. Pentru depistarea cauzei secundare de osteoporoză, se recomandă efectuarea următoarelor analize: 25-hidroxi-D3, calciul total și cel ionic, fosforul seric, ureea și creatinina, proteinele totale și albumina, PTH, TSH, VSH, hormonii sexuali (estradiol, testosteron), cortizolul seric și urinar (și, eventual, alte teste dinamice pentru hipercorticism), echilibrul acido-bazic, imunoelectroforeza proteinelor serice și urinare [1, 2, 8].

**Concluzii.** Osteoporoză este termenul medical ce descrie un fenomen caracterizat prin pierderea densității osoase ca urmare a unor procese extensive de resorbție osoasă, ce nu sunt echilibrate printr-o osteosinteză corespunzătoare (apare un dezechilibru în metabolismul osos, cu creșterea destrucției și scăderea formării, ce determină în final scăderea masei osoase). Boala are asemenea implicații patologice deoarece constă în reducerea densității osoase, afectând grav microarhitectura osului și alterând calitatea proteinelor noncolagenice ale osului. Actualmente factorii de risc ai osteoporozei secundare sunt bine cunoscuți și este posibil diagnosticul timpuriu al bolii. Când apare la tineri, osteoporoză este în general secundară – fie unei boli cronice cu care pacientul se confruntă de mai mult timp, fie tratamentului instituit pentru tratarea acesteia sau a altor probleme medicale, care afectează echilibrul metabolic al organismu-

lui. În momentul în care un copil a fost diagnosticat cu osteoporoză secundară, primele etape în procesul ameliorării și, eventual, vindecării lui sunt identificarea corectă și tratarea bolii de bază.

#### Bibliografie selectivă

1. Ahmed S.F., Elmantaser M. *Secondary osteoporosis*. In: *Endocr. Dev.*, 2009, 16, p. 170-190.
2. Majumdar S.R., Lier D.A., Beaupre L.A. et al. *Osteoporosis case manager for patients with hip fractures: results of a cost-effectiveness analysis conducted alongside a randomized trial*. In: *Arch. Intern. Med.*, 2009, 169(1), p. 25-31.
3. Bono C.M., Einhorn T.A. *Overview of osteoporosis: pathophysiology and determinants of bone strength*. In: *Eur. Spine J.*, 2003, 12, p. 90-96.
4. Raisz L.G. *Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects*. In: *J. Clin. Invest.* 2005, 115(12), p. 3318-3325.
5. Seeman E., Delmas P.D. *Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354(21), p. 2250-2261.
6. Ringe J.D., Farahmand P. *Advances in the management of corticosteroid-induced osteoporosis with bisphosphonates*. In: *Clin. Rheumatol.*, 2007, 26(4), p. 474-484.
7. Cummings S.R., Melton L.J. *Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures*. In: *Lancet*. 2002, 359(9319), p. 1761-1767.
8. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Oden A. et al. *A reference standard for the description of osteoporosis*. In: *Bone*. 2008, 42(3), p. 467-475.
9. Czerwinski E., Badurski J.E., Marciniowska-Suchowierska E., Osieleniec J. *Current understanding of osteoporosis according to the position of the World Health Organization (WHO) and International Osteoporosis Foundation*. In: *Ortop. Traumatol. Rehabil.* 2007, 9(4), p. 337-356.

#### Rezumat

Osteoporoza se caracterizează prin pierderea densității osoase, ca urmare a unor procese extensive de resorbție osoasă, ce nu sunt echilibrate printr-o osteosinteză corespunzătoare. Actualmente sunt bine cunoscuți factorii de risc ai osteoporozei secundare, fiind posibil diagnosticul timpuriu al bolii. Când apare la tineri, osteoporoza este în general secundară – fie unei maladii cronice cu care pacientul se confruntă de mai mult timp, fie tratamentului instituit pentru tratarea acesteia sau a altor probleme medicale, care afectează echilibrul metabolic al organismului.

#### Summary

Osteoporosis describes a phenomenon characterized by loss of bone density as a result of extensive processes of bone resorption, which are not balanced by appropriate fixation. Risk factors for secondary osteoporosis are well known in present, and early diagnosis of disease is possible. When osteoporosis occurs in young people, it is generally secondary - is a chronic disease patient faces more time or taking it up for treatment or other medical problems that affect the body's metabolic balance.

#### Резюме

Остеопороз характеризуется потерей плотности костной ткани в результате обширных процессов её резорбции, которые не сбалансированы соответствующими механизмами контроля. В настоящее время хорошо известны факторы риска развития остеопороза и ранняя диагностика болезни возможна. Остеопороз у молодых людей, как правило, вторичный – это хроническое заболевание лиц длительное время принимавших лекарственные препараты для лечения других патологий, которые влияют на метаболический баланс организма.

### EXPRESIA MODIFICĂRILOR DE LABORATOR ALE AFECȚIUNILOR OSTEOARTICULARE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2

*Liliana Groppa, Lia Chişlari, Zinaida Anestiadi, Nadejda Ganea, Lealea Chiaburu*

**Întroducere.** Pacienții diabetici reprezintă un segment important din populația bolnavă în lumea întreagă [6]. Ei sunt caracterizați printr-o fragilitate imunologică, metabolică, vasculară, osoasă mai accentuată decât la pacienții cu alte patologii, ceea ce explică frecvența mare de boli cronice ce se suprapun acestei patologii grave [7, 3]. Una dintre care este afectarea avansată a aparatului osteoarticular. Afecțiunile articulare în DZ tip 2 îi sunt specifice procesele evolutive ce se manifestă diferit la nivelul tuturor articulațiilor și țesuturilor periarticulare, determinând scăderea capacității funcționale a acestora, deci a întregului organism [1, 4].

Astfel, pacienților cu DZ tip 2 îi sunt specifice anumite modificări de ordin anatomic, fizic, psihologic și social, care, privite în ansamblu, cu mare dificultate ne oferă posibilitatea să conturăm profilul clinic [5, 9]. Așadar, odată cu înaintarea patologiei dismetabolice a glucozei manifestate prin DZ tip 2, apare o creștere de țesut adipos, modificări articulare datorate proceselor degenerative, fragilitatea oaselor ca urmare a osteoporozei, mușchii sunt afectați de procese degenerative care le modifică troficitatea și masa musculară [2, 8]. Pentru a facilita diagnosticul timpuriu, precum și instituirea unui tratament adecvat la pacienții cu patologie osteoarticulară asociată diabetului zaharat tip 2, trebuie cunoscute modificările patofiziologice de laborator și paraclinice, care apar la asocierea acestor patologii.

**Material și metode.** Pentru atingerea scopului și