

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ**



**EVALUAREA OSTEOPOROZEI ȘI A RISCULUI  
FRACTURAR LA PACIENȚII CU POLIARTRITĂ  
REUMATOIDĂ**

**-REZUMAT-**

**Conducător științific,  
Prof. Univ. Dr. Paulina Ciurea**

**Student doctorand,  
Ioana Râcă**

**CRAIOVA  
2012**

## *CUPRINS*

Introducere.....	3
Stadiul cunoașterii.....	4
Material și metodă.....	11
Rezultate și discuții.....	13
Concluzii .....	28
Bibliografie selectivă .....	31

## **Cuvinte cheie**

**Poliartrita reumatoidă, osteoporoza, Tscore, fracturi vertebrale, FRAX**

## ***INTRODUCERE***

Poliartrita reumatoidă (PR) este o afecțiune inflamatorie cu un stigmat autoimun care poate fi definită nu numai prin fenotipul său debilitant, dar și prin implicațiile majore de ordin socio-economic, având o prevalență de până la 1% în populația generală. Din punct de vedere evolutiv induce distrucție articulară, cu amprentă sistemică, escaladând alterarea statusului funcțional, cu finalitate marcant dizabilitantă. Deși caracteristicile esențiale ale PR sunt reprezentate de proliferarea sinovială, formarea de panus, degradarea cartilajului articular și eroziuni osoase, în evoluție, apar o serie de modificări extra-articulare, care influențează definitiv prognosticul pacienților și calitatea vieții.

Osteoporoza reprezintă complicația majoră de tip extra-articular în evoluția PR, asociind un risc fracturar crescut, cu interesarea majoritară a situsurilor vertebrale. Prin gradul crescut de invaliditate, alterarea statusului funcțional și a calității vieții, fracturile vertebrale de fragilitate constituie un punct de interes major pentru domeniile de cercetare reumatologică.

Riscul crescut de osteoporoză la pacientul cu PR este indus prin acțiunea sinergică a mai multor factori, incluzând activitatea de boală, algoritmul terapeutic și lipsa activității fizice, dar și factori independenți de afecțiunea subiacentă precum statusul hormonal și vârsta pacientului. Pierderea sistemică de masă osoasă asociată PR încă din stadiul precoce, atinge un procent de 10, cu adăugarea unui risc fracturar înalt. Riscul progresiei fracturării la pacientul cu PR și osteoporoză subiacentă a fost expus majoritar la nivelul sediului femural, în detrimentul situsurilor vertebrale, cât și extra-vertebrale. Recent, fracturile vertebrale survenite pe un teren osteoporotic, au fost supuse atenției forurilor abilitate, prin prisma consecințelor nefaste ale recurenței acestora și implicit a lombalgiilor cronice, cifozei toracice și nu în ultimul rând a alterării calității vieții pacienților cu diagnostic cert de poliartrită reumatoidă.

Determinarea riscului fracturar devine astfel extrem de importantă în scopul identificării pacienților ce necesită intervenție terapeutică. Algoritmul FRAX-fracture risk assessment calculator, introdus de Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) în 2008, introdus în ghidurile NOF din 2008 și în recomandările ACR privind tratamentul și prevenția osteoporozei glucocorticoid induse din 2010, estimează riscul absolut, în următorii 10 ani, pentru o fractură de șold și o fractură de fragilitate majoră (coloană vertebrală lombară, humerus, antebraț).

În alegerea temei de cercetare am pornit de la premiza că evaluarea osteoporozei, a riscului fracturar, a incidenței fracturilor vertebrale și inter-dependența acestor evenimente cu statusul activității și funcționalității pacienților cu poliartrită reumatoidă - implică adoptarea unei conduite preventive atât sub aspect diagnostic cât terapeutic.

Prin derularea studiului prezentat am abordat o importantă problemă de sănătate publică, osteoporoza constituind cea mai frecventă complicație survenită în evoluția PR, iar rezultatele studiilor populaționale relevă faptul că acești pacienți prezintă un risc extrem de înalt pentru un eveniment fracturar.

## **STADIUL CUNOAȘTERII**

### ***Osteoporoza-definiție, clasificare***

Osteoporoza este considerată o afecțiune caracterizată prin scăderea masei osoase și deteriorarea microarhitecturii țesutului osos, care determină creșterea fragilității și susceptibilitate la fracturi. În 2001 s-a propus definirea osteoporozei ca o afecțiune caracterizată prin compromiterea rezistenței osoase, eveniment ce implică apariția riscului de fractură. Diagnosticul osteoporozei se face pe baza măsurării densității minerale osoase (DMO), iar cea mai utilizată metodă de evaluare a DMO este absorbtimetria duală cu raze X. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a definit osteoporoza exclusiv pe baza scorului T, ca reducerea DMO sub 2,5 deviații standard față de media adultului tânăr de același sex.

#### *Definiția OMS a osteoporozei*

<b>Normal</b>	Scor T > -1 DS
<b>Osteopenie</b>	Scor T -1 -2,5DS
<b>Osteoporoză</b>	Scor T ≤ -2,5DS

Etiologic, osteoporoza poate fi primară sau secundară, cele două categorii nefiind complet separate una de cealaltă, orice pacient cu osteoporoză primară poate asocia, la un moment dat, o afecțiune care potențează pierderea de masă osoasă și crește astfel riscul fracturar.

Osteoporoza primară reprezintă aproximativ 95% din cauzele de osteoporoză la femeile aflate la menopauză, respectiv 70-80% la populația vârstnică, de sex masculin.

### ***Aspecte epidemiologice ale osteoporozei***

Osteoporoza postmenopauzală este o afecțiune debilitantă, frecvent întâlnită, asociată cu un risc fracturar crescut, cu interesarea majoritară a situsurilor vertebrale. Fracturile osteoporotice sunt o problemă majoră de sănătate publică prin gradul crescut de invaliditate, alterarea statusului funcțional și a calității vieții, și constituie un punct de interes important în cercetarea reumatologică. Prevalența osteoporozei este amprentată de influențele rasiale, cu diferențe semnificative în funcție de arealul geografic de proveniență. Barret et al au studiat o cohortă de aproximativ 200000 de pacienți, care a inclus 7784 de subiecți de rasă neagră, 1900 asiatici, 6900 hispanici, 1700 americani și 179000 de subiecți de rasă albă, iar rezultatele studiului efectuat au evidențiat un procent al osteoporozei de 11.9% în rândul populației americane, 10% la asiatici, 9.8% la hispanici, 7.2% la populația albă și 4.2% la

populația de rasă neagră. În Europa, mai mult de 30% din femeile peste 50 de ani sunt diagnosticate cu osteoporoză, conform criteriilor OMS, cu un risc fracturar de 11% pentru fracturile vertebrale, 14% șold și 13% antebraț, iar numărul total al fracturilor de fragilitate a fost estimat la 3,79 de milioane în 2000. Toate fracturile osteoporotice sunt asociate cu o mortalitate și morbiditate semnificative. Mortalitatea asociată fracturilor de fragilitate este mai frecventă în cazul celor vertebrale și de șold, aproximativ 740000 de decese anuale fiind asociate cu fracturile de șold. Aproximativ 8% dintre bărbații și 3% dintre femeile cu vârsta peste 50 de ani, decedează în cursul spitalizării pentru fracturile de șold; mortalitatea atinge un vârf la un an, cu o rată de 36% pentru bărbați și 21% pentru femei și rămâne crescută până la 10 ani. În cazul fracturilor vertebrale, mortalitatea crescută persistă până la 5 ani la ambele sexe.

### **Remodelarea osoasă**

#### **Secvențele remodelării osoase**

Țesutul osos este un organ metabolic activ ce se reînnoiește permanent de-a lungul vieții, printr-un proces fiziologic denumit remodelare osoasă. Remodelarea osoasă, sau turnover-ul osos, implică o succesiune de faze prin care are loc îndepărtarea osului mineralizat prin intermediul osteoclastelor, urmată de formarea de matrice osoasă de către osteoblaste. Acest proces complex este realizat prin intermediul unităților de remodelare osoasă sau unități multicentrice de bază (UMB), alcătuite din osteoblaste, osteoclaste și variate celule accesorii.

Ciclul remodelării osoase se desfășoară în patru faze consecutive: faza de repaus, faza de resorbție, faza de reversie și faza de formare. Durata fiecărui ciclu este cuprinsă între 4 și 6 luni.

*Faza de repaus:* cea mai mare parte a scheletului se găsește în această fază (80-90%), în care celulele bordante ocupă suprafețele osoase și restricționează accesul osteoclastelor la nivelul osului.

*Faza de resorbție.* Faza de resorbție, funcția osteoclastelor mature, este inițiată de migrarea precursorilor osteoclastelor, derivați din monocitele circulante sau din precursorii macrofagici din măduva osoasă, care fuzionează la nivelul suprafețelor osoase pentru a forma osteoclastele mature multinucleate.

*Faza de reversie.* În timpul acestei faze, osteoclastele și celulele mononucleate sunt îndepărtate prin apoptoză și înlocuite de osteoblaste pentru a continua procesul de remodelare cu faza de formare. Are loc depunerea unui strat bogat în glicoproteine la nivelul suprafeței de resorbție, pentru a favoriza adeziunea osteoblastelor, secretat de celule ale liniei monocit/macrofag.

*Faza de formare.* Osteoblastele se localizează doar la nivelul suprafețelor de activare recentă a osteoclastelelor, și secretă matrice osoasă nemineralizată, numită osteoid, pentru a înlocui țesutul resorbit.

## Reglarea remodelării osoase

Reglarea remodelării osoase este controlată atât la nivel local, cât și sistemic.

**Deficiența hormonilor sexuali.** Deficiența hormonilor sexuali, estrogeni sau androgeni, determină accelerarea ratei de remodelare osoasă, creșterea numărului de osteoblaste și osteoclaste, influențează resorbția și formarea osoasă, în principal prin creșterea resorbției, fără a exclude deficitul de formare osoasă. Între menopauză și vârsta de 75 de ani, se pierde aproximativ 22% din masa osoasă, 7,75% fiind atribuită deficitului de estrogeni și restul procesului de îmbătrânire. Efectul de pierdere al masei osoase datorat deficienței de estrogeni la populația masculină, este limitat la nivelul osului cortical și se datorează pierderii efectului favorabil al estrogenilor asupra osteoblastului, efect exercitat prin protecția împotriva speciilor de oxigen reactiv și prin scăderea procesului de apoptoza a osteoblastelor și osteocitelor.

**Hormonii glucocorticoizi.** Excesul de glucocorticoizi (GC), endogen sau iatrogen, este o cauză frecventă a procesului de osteoporoză, prin multiple efecte, atât asupra procesului de formare, cât și asupra celui de resorbție osoasă, predominant prin alterarea formării osoase și scăderea rezistenței osoase. Aceasta rezultă din efectele directe asupra osteoblastelor, osteocitelor și osteoclastelor, prin supresia osteoblastogenezei, stimularea apoptozei osteocitelor și osteoblastelor și creșterea duratei de viață a osteoclastelor. Un alt efect al GC este scăderea absorbției intestinale a calciului, creșterea eliminării urinare a calciului și fosfatului, prin efecte directe asupra funcției renale, având drept consecință hiperparatiroidismul secundar și creșterea resorbției osoase.

**Receptorul activator al factorului nuclear kappa (RANK).** Reglatorii cheie ai resorbției osoase sunt receptorul activator al factorului nuclear kappa B (RANK), ligandul său (RANKL) și osteoprotegerina (OPG). RANK este un membru al familiei TNF și este exprimat la suprafața progenitorilor hematopoietici ai osteoclastelor, la nivelul osteoclastelor mature, condrocitelor, celulelelele dendritice și celulelelele epiteliale ale glandei mamare. RANKL este exprimat de către celulele stromale, osteoblaste, celulele mezenchimale primitive, condrocite, noduli limfatici, celulele dendritice și unele celule neoplazice și se prezintă sub două forme: o formă ancorată de suprafața membranară și cealaltă solubilă, rezultată din clivajul proteolitic al precedentei, de către convertaza-TNF $\alpha$  a metaloproteinazelor (TACE). La nivelul celulelor precursoare ale osteoclastelor, RANKL se leagă de receptorul său, RANK, și induce diferențierea acestora în osteoclaste prin intermediul semnalelor activatoare via NF-kB, c-Fos, fosfolipaza C $\gamma$  (PLC $\gamma$ ) și factorul nuclear al celulelor T activate c1(NFATc1). Legarea RANKL de RANK la nivelul osteoclastelor inițiază o cascadă de modificări intracelulare cu rol de semnalizare. Osteoclastogeneza și activitatea osteoclastelor este limitată de o varietate de citokine, și în special de osteoprotegerină (OPG), inhibitorul cunoscut al RANKL, care se leagă de acesta și previne interacțiunea sa cu RANK. Osteoblastele și limfocitele B produc OPG ca răspuns al diverșilor stimuli care induce expresia RANKL, în scopul limitării degradării osoase, iar raportul RANKL/OPG este determinantul major al masei osoase și resorbției osoase.

**Citokinele proinflamatorii.** Ca și factor de risc pentru osteoporoză, inflamația are un rol bine stabilit, citokinele proinflamatorii-IL-6, IL-1 și TNF- $\alpha$ , fiind mediatori ai remodelării osoase, cu înclinarea balanței în favoarea resorbției. Mecanismele implicate sunt reprezentate

de diferențierea, activarea și funcționalitatea osteoclastelor, potențarea expresiei RANKL și inhibiția activității osteoblastelor. În plus, pierderea de masa osoasă datorată deficitului estrogenic, este parțial mediată de citokinele proinflamatorii. Efectele acestor citokine asupra masei osoase rezidă din expunerea cronică, de lungă durată, la inflamație. În acest fel, markerii turnoverului osos și modificările densității minerale osoase pot reprezenta consecințele intervenției cascadei citokinice asupra scheletului osos. Osteoclastogeneza este crucial controlată de către o rețea de citokine produse local (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , RANK, RANKL și OPG). Interacțiunile intercelulare dintre limfocitele B care exprimă RANKL sau între celulele mezenchimale și celulele precursori ale osteoclastelor care exprimă RANK sunt cruciale în inducerea diferențierii osteoclastelor și promovarea resorbției acestora, iar OPG produsă de osteoblaste neutralizează efectele biologice ale RANK.

### *Impactul clinic al fracturilor osteoporotice*

Fracturile osteoporotice, sau fracturile de fragilitate, reprezintă cea mai severă consecință a osteoporozei, fiind însoțite de alterarea calității vieții pacienților, cu creșterea mortalității, morbidității și riscului unei noi fracturi, în funcție de localizare, număr, severitate și terenul pacientului, necesitând supraveghere în vederea evitării posibilelor complicații. Apar de obicei ca urmare a unui traumatism minor, de obicei prin căderea de la aceeași înălțime sau de la un nivel inferior acesteia, fiind datorate rezistenței reduse a osului osteoporotic. Fracturile de fragilitate pot avea orice localizare dar, caracteristice sunt 3 situsuri: vertebral, femural și la nivelul epifizei distale a radiusului.

**Fracturile vertebrale** constituie cel mai frecvent tip de fractură de fragilitate, prevalența fracturilor sau deformărilor vertebrale diagnosticate radiografic, în Europa, fiind de 11,5% în rândul populației feminine cu vârsta între 50 și 54 de ani și de 34,8% la femeile cu vârsta între 75 și 79 de ani; prevalența generală în rândul populației de sex feminin este de 26%. Cea mai frecventă localizare a fracturilor vertebrale de fragilitate este la nivel T12-L1, urmate de T7-T8, iar apariția acestora este însoțită de limitarea deplasării, durere cronică, depresie și, în unele cazuri, necesitatea unui însoțitor permanent. Aproximativ 2/3 din fracturile vertebrale se instalează insidios și sunt decelate tardiv fie imagistic, fie prin apariția deformărilor toracice. În cazul celor simptomatice factorul declanșator apare în cursul activităților zilnice și poate fi reprezentat de tuse, strănut, ridicarea sau așezarea pe scaun, aplecare, torsiune, ce declanșează o durere acută. Intensitatea durerii poate merge de la ușoară la severă, fiind însoțită de limitarea mișcărilor respiratorii, greață, vomă și este exacerbată de tuse, strănut sau defecație; iradierea este diferită, în funcție de localizare și este adesea însoțită de contractură musculară paravertebrală lombară. Consecutiv fracturilor vertebrale de fragilitate pot să apară deformări importante ale scheletului osos, cu repercursiuni organice deloc de neglijat. Pierderea în înălțime a corpilor vertebrali, care se realizează mai mult în partea anterioară, treptat și asimptomatic, realizează o cifoză vertebrală dorso-lombară rotundă-“gârbovirea de matroană”, care împreună cu colapsul vertebral global, contribuie la scăderea înălțimii pacienților cu aproximativ 10-15cm; fiecare fractură completă, prin prăbușirea corpurilor vertebrali, determină o scădere în înălțime de minim 1cm.

**Fracturile de șold** reprezintă cea mai severă consecință a osteoporozei în ceea ce privește mortalitatea, morbiditatea și necesitatea spitalizării, și apar la aproximativ 15% dintre femei și 5% din populația masculină până la vârsta de 80 de ani, numărul acestora fiind direct proporțional cu vârsta și riscul de cădere. Consecințele nefaste ale apariției fracturilor femurale de fragilitate derivă din necesitatea obligatorie a spitalizării pacienților și predispoziția acestora la apariția complicațiilor adiacente acesteia, cel mai mare risc fiind acela al infecțiilor nozocomiale. Aproximativ 8% din pacienții de sex masculin și 3% din paciente decedază în cursul spitalizării, iar mortalitatea crește semnificativ în următoarele luni, vârful fiind atins la un an, cu scădere ulterioară, dar cu menținerea unei rate relativ crescute timp de aproximativ 10 ani. Modificarea calității vieții pacienților după aceste fracturi este considerabilă, aproximativ 80% dintre aceștia având dificultăți în desfășurarea activităților zilnice în următorul an, 60% au nevoie de un însoțitor permanent și 40% nu se pot deplasa singuri.

**Alte tipuri de fracturi:** în ceea ce privește apariția fracturilor cu alte localizări, este dificil de apreciat asocierea acestora cu prezența osteoporozei, însă, predominanța la populația feminină peste 50 de ani susține legătura de cauzalitate între osteoporoză și un procent din acestea.

### ***Metode de evaluare a osteoporozei***

Diagnosticul precoce și cuantificarea pierderii de masă osoasă și a riscului fracturar sunt extrem de importante pentru prognosticul, evoluția pe termen scurt și lung a pacienților cu osteoporoză, data fiind gama largă de agenți terapeutici care pot încetini sau chiar stopa evoluția acestei afecțiuni invalidante.

#### ***Absorbțimetria bifotonică cu fascicul dual de raze X(DXA)***

Rezistența osoasă, determinant important al riscului fracturilor de fragilitate, este determinată de DMO, de microarhitectura și structura osului, de turnoverul osos, de proprietățile matricei osoase, de procesul de mineralizare și proprietățile minerale ale osului.

Evaluarea calității osoase este crucială pentru stabilirea managementului pacienților cu osteoporoză. Datorită faptului că evaluarea determinantilor acesteia este dificil de realizat în mod curent, cu excepția markerilor turnoverului osos și a determinării densității minerale osoase, în absența unei fracturi de fragilitate în istoricul pacientului, determinarea DMO este cel mai eficient predictor al riscului fracturar.

Evaluarea DMO este mijlocul diagnostic cel mai larg răspândit, neinvaziv, cu o disponibilitate mare, util atât pentru diagnostic cât și pentru stabilirea riscului fracturar și monitorizarea terapiei. Cea mai fiabilă metoda de evaluare a DMO este DXA, rezultatele studiilor desfășurate până în prezent stabilind o corelație pozitivă între DMO evaluată prin DXA și rezistența osoasă, respectiv riscul fracturar. Criteriile de diagnostic OMS pentru osteoporoză și algoritmul FRAX de evaluare a riscului fracturar sunt bazate pe determinarea DMO cu ajutorul DXA. Siturile de achiziție a DMO, denumite și regiuni de interes (ROI),



sunt reprezentate de coloana vertebrală lombară (L1-L4), colul femural sau femurul în întregime. Evaluarea DMO la nivel femural este preferată la populația peste 65-70 de ani, datorită posibilei interferențe a modificărilor degenerative cu achiziția datelor la nivelul coloanei lombare. Optim, ambele șolduri trebuie evaluate inițial pentru evitarea erorilor și pentru a cunoaște nivelul de plecare al DMO în cazul unei eventuale fracturi sau al unei protezări. Șoldul și coloana lombară sunt regiuni de interes pentru evaluarea răspunsului la tratament, și sunt de preferat atât la evaluarea inițială cât și la următoarele determinări. Antebrațul este folosit ca regiune de măsurare atunci când celelalte zone nu sunt accesibile. Standardul de evaluare a osteoporozei recomandat de OMS este scorul T măsurat la nivelul șoldului. DMO evaluată prin DXA se obține prin raportul dintre conținutul mineral osos și aria osoasă și este o valoare standardizată reprezentată de scorurile T și Z. Scorul T evaluează DMO a pacientului comparativ cu media DMO a adultului tânăr și reprezintă raportul dintre diferența celor două valori și deviația standard a populației de referință. În funcție de valoarea scorului T pacienții se încadrează în categoria DMO normală, osteopenie sau osteoporoză.

**Indicațiile DXA.** Există multiple strategii de evaluare a DMO în vederea depistării precoce a osteoporozei în populația generală și inițierii precoce a terapiei adecvate. Determinarea DMO trebuie efectuată la toate femeile cu vârsta peste 65 de ani și la cele sub această limită aflate la menopauză, la care există factori de risc adiționali (consum de GC, fumătoare, consumatoare cronice de etanol, subponderale, pacienți cu artrită reumatoidă, cu istoric de fractură sau cu antecedente heredo-colaterale de fractură). În cazul populației feminine în premenopauză, conform ISCD, determinarea DMO trebuie efectuată în cazul existenței istoricului de fractură de fragilitate sau în cazul prezenței factorilor de risc pentru osteoporoza secundară. În ceea ce privește populația de sex masculin este recomandată determinarea DMO în cazul decelării radiografice a osteopeniei, istoricului de fracturi sau traumatisme, scăderea în înălțime peste 1,5 inci și în cazul celor care întrunesc factorii de risc pentru fractură, cum ar fi corticoterapia pe termen lung, tratament hormonal pentru cancerul de prostată, hipogonadism, hiperparatiroidism primar, boli intestinale inflamatorii.

**Contraindicațiile DXA:** Datorită efectului radiațiilor ionizante utilizate DXA nu trebuie utilizată la femeile însărcinate sau la care există suspiciunea de sarcină.

**Ultrasonometria osoasă.** Este o metodă care utilizează ultrasunete cu frecvență joasă, 0,1-2MHz, în scopul obținerii variabilelor cantitative ale caracteristicilor scheletului-densitatea, structura și elasticitatea. USO nu măsoară DMO ci măsoară transmisia ultrasunetelor prin zonele osoase accesibile și reflecția undelor la nivelul suprafețelor osoase. Situsul de efectuare a determinării este reprezentat de calcaneu, datorită conținutului trabecular înalt, similar coloanei vertebrale, cu un metabolism activ și foarte accesibil. Avantajele USO comparativ cu DXA sunt reprezentate de costurile net inferioare, accesibilitate mai mare, posibilitatea transportului aparatului, absența iradierii, timp de examinare mai scăzut, ceea ce a crescut interesul în folosirea acestei metode ca și mijloc de screening, fără a fi dovedită însă până în prezent o acuratețe satisfăcătoare. USO poate fi folosit pentru identificarea riscului fracturar în populația generală, cu o utilitate cel puțin similară factorilor de risc în screeningul osteoporozei, însă, nu poate exclude sau confirma diagnosticul de osteoporoză stabilit prin DXA.

**Tomografia computerizată.** Tomografia computerizată cantitativă prezintă avantajul determinării volumetrice a DMO la nivelul coloanei vertebrale și soldului, și poate analiza separat masa osoasă trabeculară și corticală, caracteristică extrem de utilă în studiile clinice. Un avantaj este acela al detectării modificărilor minime ale DMO într-un timp relativ scurt, și folosirea acesteia în monitorizarea răspunsului la terapia aplicată. În prezent, scopul principal al utilizării CT cantitative la pacienții cu osteoporoză este în studiile clinice, pentru identificarea căilor patogenice și a cuantificării terapiei aplicate.

**Rezonanța magnetică nucleară.** Este o metodă de evaluare a structurii osoase și a calității acesteia, cu scopul stabilirii rezistenței osului și a riscului fracturur. RMN de înaltă rezoluție aduce informații de ordin structural și este util în trialurile clinice, necesitând însă un timp îndelungat de examinare și fiind greu de realizat fără artefacte la nivelul scheletului axial. Examinarea prin timpul de relaxare T2 este util pentru studiul osului trabecular. MicroRMN evaluează modificările microarhitecturale ale osului cortical și trabecular, modificări ce par a fi corelate cu riscul fracturur.

**Evaluarea radiologică a osteoporozei.** Utilizarea radiografiei convenționale în diagnosticul osteoporozei nu a fost încă abandonată, deși are o sensibilitate scăzută și este inferioară mijloacelor imagistice nou dezvoltate. Modificările ce pot fi vizualizate pe examinarea radiologică sunt reprezentate de osteopenie, fracturi și consecințele acestor deformări. Fracturile vertebrale, cele mai frecvent întâlnite la pacienții cu osteoporoză, realizează câteva aspecte tipice datorate pierderii înălțimii corpurilor vertebrale. Pentru evaluarea cât mai precisă a fracturilor vertebrale, au fost introduse o serie de metode cantitative și semicantitative. Dintre metodele semicantitative, metoda Genant a fost cea mai utilizată în trialurile clinice și în studiile epidemiologice. Această metodă cuantifică severitatea fracturilor vertebrale prin evaluarea reducerii înălțimii corpurilor vertebrale și a modificărilor morfologice, fără a corela gradul fracturii cu tipul de deformare. Sediul utilizat prin această metodă este T4-L4.

## ***MATERIAL ȘI METODĂ***

***Scopul studiului*** a fost definit în primă instanță de evaluare a osteoporozei și a riscului fracturării inerent la pacienții cu diagnostic cert de poliartrită reumatoidă și interrelația cu scorul de activitate al bolii și funcționalitatea articulară, incluzând și evaluarea incidenței fracturilor vertebrale în același lot de studiu.

***Obiectivele studiului*** sunt reprezentate de:

- evaluarea osteoporozei la pacienții incluși în studiu
- analiza riscului fracturării folosind algoritmul FRAX
- aprecierea activității bolii prin intermediul indicelui DAS284v
- evaluarea funcționalității articulare și a calității vieții prin intermediul chestionarului HAQ
- formularea corelațiilor DAS284v cu prezența osteoporozei la pacienții cu PR
- stabilirea corelațiilor DAS284v cu riscul fracturării evaluat folosind algoritmul FRAX
- stabilirea corelațiilor HAQ cu prezența osteoporozei și a riscului fracturării la subiecții incluși în studiu
- evaluarea prezenței fracturilor vertebrale la pacienții cu PR și stabilirea corelațiilor apariției acestora cu scorul de activitate al bolii și funcționalitatea articulară

Am efectuat un studiu observațional, prospectiv, pe un număr de 125 de pacienți cu diagnostic cert de poliartrită reumatoidă, conform criteriilor ACR 1987, internați în Clinica de Reumatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova, în perioada octombrie 2009-august 2010. Studiul a fost realizat respectând principiile etice și deontologice emise prin "Declarația Drepturilor Omului" de la Helsinki, aprobat de comitetul de etică local și toți pacienții au semnat consimțământul informat. Criteriile de excludere din studiu au fost reprezentate de lipsa evaluării densității minerale osoase și prezența tratamentului antiosteoporotic.

Evaluarea pacienților a inclus variabilele demografice (vârsta, sexul, mediul de rezidență, greutate, înălțime, indicele de masă corporală, fumatul, antecedentele personale fiziologice, la subiecții de sex feminin: vârsta la care apare menarha, vârsta la care se instalează menopauza, durata menopauzei, fracturile parentale, antecedentele fracturării) și variabilele dependente de poliartrita reumatoidă (vârsta de debut, durata bolii, seropozitivitatea, anticorpi anti peptide ciclice citrulate-CCP, stadiul PR, VSH, CRP, DAS284v, HAQ, utilizarea medicației glucocorticoide, tratamentul de fond utilizat).

Aprecierea ***intensității durerii*** a fost realizată folosind scala vizuală analogă VAS de la 0 la 100mm (0=durere absentă, 100= durere insuportabilă).

Aprecierea **activității bolii** a fost realizată folosind scorul DAS cu 4 variabile, varianta simplificată cu 28 de articulații, care include numărul de articulații dureroase (NAD), numărul de articulații tumefiate (NAT), valoarea VSH la o oră și VAS (aprecierea globală a activității bolii prin măsurarea acesteia pe o scală vizuală analogă de la 0 la 100mm).

**Scorul de activitate al bolii-DAS284v** corespunde cu activitate crescută de boală pentru valori mai mari de 5.1, activitate moderată între 3.2 și 5.1 și ușoară între 2.6 și 3.1, cu definirea remisiunii pentru o valoare a DAS mai mică de 2.6.

Pentru **aprecierea funcționalității articulare și a calității vieții** am utilizat indicele funcțional HAQ - chestionar de evaluare personală care cuprinde opt domenii (20 itemi) legate de capacitatea pacientului de a desfășura activități zilnice ce implică o derulare corespunzătoare a prehensiunii și a funcționalității articulațiilor deopotrivă mari și mici.

**Densitatea minerală osoasă** a fost măsurată la nivelul coloanei lombare și la nivel femural prin osteodensitometrie cu fascicul dual de raze X, folosind un aparat de tip DPX-Alpha (Lunar-General Electric). Masa osoasă a fost exprimată utilizând scorul T.

Evaluarea **riscului fracturar** a fost realizată folosind calculatorul online FRAX, introdus de OMS în 2008, care identifică pacienții cu risc fracturar scăzut (<10%), moderat (10-20%) sau crescut (>20%), folosind factorii de risc clinici și scorul T evaluat la nivelul soldului.

**Evaluarea prezenței FV** a fost efectuată radiologic, folosind metoda Genant, cea mai utilizată în trialurile clinice și în studiile epidemiologice.

Analiza statistică a fost prelucrată exclusiv cu programul GraphPad Prism 5.5 cu ajutorul testelor statistice non-parametrice: T-test pentru compararea grupurilor și coeficientul Pearson pentru evaluarea corelațiilor. S-a considerat o valoare a lui p statistic semnificativă sub 0.05:

- $p < 0,05$  , dependența dintre cei doi factori este semnificativă
- $p < 0,01$  , dependența este înalt semnificativă
- $p < 0,001$  , dependența este foarte înalt semnificativă
- $p > 0,05$  , dependența este nesemnificativă

Rezultatele datelor sunt furnizate numai prin probabilitatea p, nemaifiind necesară menționarea de fiecare dată a pragului de semnificație avut în vedere. S-au folosit, în toate calculele, următorii indicatori statistici: media repartiției, diseprsia repartiției, abaterea standard. Pentru cele două serii de date coeficientul de corelație folosit este coeficientul lui Pearson, pe care l-am considerat a fi cel mai sintetic indicator al corelației.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

### *Caracteristicile demografice ale lotului*

Majoritatea subiecților (115; 92%) au fost de sex feminin, PR fiind una din afecțiunile care recunoaște o afectare predominantă a sexului feminin. Sex ratio (raportul femeii/ bărbați) a fost în cadrul acestui lot de 11.5. Vârsta medie a subiecților incluși în studiu a fost de 56.75 ani (DS 7.69; IC 95% 55.39-58.11; mediana 56; minim 42, maxim 79). Nu a fost identificate diferențe semnificative în privința mediei vârste la cazurile de sex feminin ( $56.72 \pm 7.71$  ani) și cele de sex masculin  $57.10 \pm 7.91$  ani,  $p=0,88$ . Repartiția cazurilor în funcție de mediul de proveniență a remarcat o frecvență mai mare a cazurilor în mediul urban (87), acestea reprezentând 69.6% din numărul total de cazuri incluse în lot, iar din mediul rural au provenit 38 cazuri (31.4%), cu mențiunea apartenenței la același areal geografic.

Subiecții incluși în studiu au avut o greutate medie de 67.72 kg (DS 12.80; IC95% 65.55-70.08; mediana 67; limite 42-105), o înălțime medie de 162.3cm (DS 6.54; IC95% 161.1-163.4; mediana 162; limite 149-181) și un IMC mediu de 26.03 kg/m<sup>2</sup> (DS 4.97; IC95% 25.15-26.91; mediana 26.10; limite 17-43), date care ne arată că acest item nu reprezintă un factor cu influență semnificativă statistic în lotul studiat, demonstrat fiind faptul că un IMC scăzut este asociat cu o pierdere de masă osoasă accelerată, iar studiile desfășurate până la momentul actual au demonstrat că un IMC mai mic de 19 dublează riscul de fracturi de șold. Majoritatea pacientelor (51; 40.8%) s-au încadrat în limitele normoponderabilității (IMC 18.5-24.9kg/m<sup>2</sup>), 44 (35.2%) au fost supraponderale (IMC 25-29.9kg/m<sup>2</sup>), 28 (24.36%) cu un IMC în grupa obezității (>30kg/m<sup>2</sup>) și doar 2 (1.6%) paciente subponderale, cu un IMC mai mic de 18.5kg/m<sup>2</sup>.

În ceea ce privește statusul de fumător, 40 de pacienți sunt fumători în prezent (32%), 15 foști fumători (12%) și 70 dintre pacienți nu au fumat niciodată (12%). Fumatul influențează negativ metabolismul osos prin efectul toxic direct asupra osteoblastelor, conduce la menopauză precoce, scade absorbția calciului, reduce producția și accelerează metabolismul estrogenilor. Femeile fumătoare au o DMO mai scăzută, o rată crescută a pierderii de masă osoasă și o vârstă a menopauzei cu 2 ani mai mică în comparație cu nefumătoarele, iar o metaanaliză realizată pe un număr de peste 50.000 de subiecți, proveniți din 10 cohorte prospective, a demonstrat un risc semnificativ mai mare la persoanele fumătoare, comparativ cu nefumătorii, pentru orice tip de fractură, însă riscul cel mai mare a fost raportat pentru fractura de șold (RR=1,84).

Analiza antecedentelor personale fiziologice la cele 115 paciente incluse în lotul studiat a relevat o vârstă medie a menarhăi de 12.78 ani (DS 1.14; IC 95% 12.57-12.99; mediana 13; limite 11-16) și o vârstă medie de instalare a menopauzei de 45.81 ani (DS 3.04; IC95% 45.23-46.40; mediana 46; limite 34-51). Durata medie a menopauzei a fost de 12.67 ani (DS 8.55; IC95% 11.05-14.29; mediana 10; limite 0-35). Rezultatele studiile publicate în literatura de specialitate au demonstrat că pierderea de masă osoasă începe înainte de menopauză, este intensă în primii 3-5 ani postmenopauză și continuă tot restul vieții, iar menarha tardivă, utilizarea contraceptivelor orale, ciclurile menstruale lungi, menopauza precoce sau cea indusă, sunt factori asociați pierderii suplimentare de masă osoasă după menopauză.

### *Analiza profilului inflamator la pacienții incluși în studiu*

Pentru stabilirea statusului inflamator al pacienților cu PR incluși în studiu au fost evaluate VSH, fibrinogenul și CRP.

Măsurarea **VSH**, ca unul dintre cei mai accesibili și sensibili markeri de inflamație, a relevat o valoare medie de 27.85 mm (DS 17.02; IC 95% 24.85-30.85; mediana 22.50; limite 6-75) (figura VII.2.1.1). Din cei 125 de pacienți incluși în studiu, majoritatea (103; 82.44%) au prezentat valori peste limita superioară și doar 22 (17.66%) au prezentat valori situate în limita normală. Valoarea medie a **CRP** pentru cele 125 de cazuri analizate a fost de 2.90mg/dl (DS 3.78; IC 95% 2.23-3.57; mediana 0.80; limite 0.20-12.70) (figura VII.2.1.1). Au fost identificați 34 de pacienți (27.2%) care au prezentat valori încadrate în limita normalului (<0.5mg/dl) ale CRP. Cele mai multe cazuri, 91 au prezentat valori peste limita superioară, ele reprezentând 72.8% din total.

### *Evaluarea profilului imunologic la pacienții incluși în studiu*

**Factorul reumatoid** este cel mai utilizat marker în diagnosticul PR, inclus în criteriile de diagnostic ACR 1987, deși se acceptă faptul că acest test are specificitate redusă și este uneori negativ în această afecțiune, mai ales în primele 12 luni de la debut (poliartrita reumatoida seronegativă). Valoarea medie înregistrată la cele 125 de cazuri, a fost de 27.57 UI/ml (DS 26.90; IC 95% 22.90-32.24; mediana 18; limite 6-128) (figura VII.2.4) (tabelul VII.2.2). Seropozitivitatea a fost identificată la 93 dintre cazurile incluse în eșantionul studiat (74.4%), iar 32 de cazuri (25.6%) dintre pacienți au prezentat valori ale factorului reumatoid sub limita normalului, reprezentând 25.6% din numărul total.

**Anticorpii anti-CCP**, produși local la nivelul sinovialei, cu o înaltă specificitate (>95%) și sensibilitate (80%) pentru poliartrita reumatoidă, reprezintă un marker util de diagnostic precoce la pacienții care nu întrunesc criteriile de diagnostic. Valoarea medie a fost de 23.49 U/ml (DS 37.22; IC95% 16.90-30.07; mediana 11.20; limite 2.20-320). 61 dintre pacienți au prezentat valori pozitive ale ac anti-CCP (>10 UI/ml), reprezentând 48.8% din totalul cazurilor analizate, iar 64 (51.2%) valori negative ale acestora

### *Evaluarea scorului de activitate al bolii și a funcționalității articulare*

Valoarea medie a scorurilor DAS28<sub>v</sub> a fost de 4.78 (DS 1.028; mediana 4.70; minim 2.930, maxim 7.690; 95% IC 4.606-4.970) (figura VI.II.8). Valoarea medie a HAQ la momentul includerii în studiu a fost de 1.77 (DS 0.71; mediana 1.75; minim 0.63, maxim 3; 95% IC 1.648-1.903).

### *Evaluarea prezenței osteoporozei la pacienții lotului*

Densitatea minerală osoasă a fost măsurată la nivelul coloanei lombare și la nivel femural iar masa osoasă a fost exprimată utilizând scorul T. Evaluarea profilului T score a redat următoarele aspecte: pentru 21.6% (27) din cazuri s-a înregistrat un T score compatibil cu diagnosticul de osteoporoză în ambele situsuri de interes examinate (coloană vertebrală lombară și șold total), 38.5% (48) dintre pacienți au prezentat o valoare a Tscore < -2.5 pentru unul dintre situsuri, iar pentru 32% (40) valoarea T score a fost situată în limitele ce corespund osteopeniei. Valoarea medie a T score obținută la nivelul coloanei lombare a fost de  $-1.63 \pm 1.31$  (DS 1.05; IC 95% -1.86-1.49), cu un minim de -4.94 și un maxim de 2.66, iar valoarea medie a T score înregistrată la nivelul șoldului total a fost de  $-1.49 \pm 1.18$  (DS 1.08 ; IC 95% -1.74 -1.36), cu o valoare minimă de -4.5 și o valoare maximă de 1.42

#### *Valorile medii ale T score lombar și șold total*

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>95% CI</b>	<b>DS</b>	<b>Mediana</b>	<b>Minim</b>	<b>Maxim</b>
<b>T score L</b>	125	-1.63	-1.85- 1.48	1.31	-1.80	-3.93	1
<b>T score șold</b>	125	-1.49	-1.68- 1.27	1.18	-1.64	-3.85	1.42

Evaluarea comparativă a pacienților cu un T score echivalent cu diagnosticul de osteoporoză, cu cei cu un scor T încadrabil în limitele osteopeniei a obiectivat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri, evident diferite de grupul pacienților cu o densitate minerală osoasă normală. Analizând statusul inflamator, diferențele au fost semnificative statistic (VSH:  $37.52 \pm 2.74$ mm vs  $21.78 \pm 1.85$ mm,  $p < 0.0001$ ; CRP:  $4.06 \pm 0.60$ mg/dl vs  $1.74 \pm 0.49$ ,  $p = 0.0006$ ; fibrinogen  $395.2 \pm 14.41$ mg/dl vs  $309 \pm 15.16$ mg/dl,  $p < 0.001$ ) și, în consecință, în ceea ce privește activitatea bolii (DAS284v  $5.59 \pm 0.12$  vs  $4.47 \pm 0.10$ ,  $p < 0.001$ ) și alterarea statusului funcțional (HAQ  $2.33 \pm 0.54$  vs  $1.42 \pm 0.53$ ,  $p = 0.003$ ), a fost expusă aceeași diferență semnificativă statistic între pacienții cu un scor T ce corespunde osteoporozei și cei cu un scor T atribuabil diagnosticului de osteopenie.

Administrarea de glucocorticoizi, cu rol marcant în determinarea densității minerale osoase, a fost identificat în istoricul a 102 cazuri (81.6%). 59 dintre cei 125 de pacienți aveau în momentul includerii în studiu în schema terapeutică actuală GC (47.2%) iar 68 de pacienți prezintă în istoric un consum de GC pe o durată mai mare de 12 luni (54.4%).

Din cei 102 pacienți care prezintă în istoric corticoterapie în regimurile terapeutice remisive, 45 (44.11%) au un scor T echivalent cu diagnosticul de osteoporoză, 40 (39.9%) osteopenie și doar 17 (16.66%) un scor T în limite normale.

Analiza consumului de glucocorticoizi la pacienților cu osteoporoză a evidențiat prezența acestei terapii la 46 de pacienți (95.83%), la 40 (83.33%) fiind prezentă în schema

terapeutică actuală, iar 44 (91.66%) dintre aceștia au în istoric un consum mai mare de 12 luni de GC. Din cei 40 de pacienți cu un T score încadrabil în limitele osteopeniei, 77.5 % (31) au un istoric această terapie, 30% (12) au în schema terapeutică actuală GC și 42.5% (17) prezintă un istoric de consum de GC mai mare de 12 luni. În grupul pacienților cu un Tscore în limite normale, la 56.75% (21) nu au fost identificate regimuri terapeutice actuale sau precedente cu GC, 13.51% (5) prezintă în schema terapeutică actuală glucocorticoizi și 8.10% (3) prezintă un istoric de consum de GC mai mare de 12 luni.

În ceea ce privește valoarea Tscore pentru ambele regiuni de interes supuse evaluării, raportată la gradul de activitate a bolii, am constatat diferențe semnificative statistic ( $p < 0.001$ ), pentru subiecții cu activitate crescută de boală (T score L -2.41, T score șold total -2.31) comparativ cu grupul pentru care s-a înregistrat o activitate moderată a bolii (T score L -1.30, DS , T score șold total -1.11). Deși s-au realizat multiple analize ale gradului de corelație al activității de boală cu nivelul pierderii de masă osoasă, acesta a fost evaluat prin intermediul radiologiei convenționale și de înaltă rezoluție, ultrasonometrie cantitativă, tomografie computerizată de înaltă rezoluție și rezonanța magnetică nucleară, dar nu și prin osteodensitometrie cu fascicul dual de raze X. În mod evident, un pacient cu activitate intensă a bolii va înregistra și un scor DXA diminuat, cauzat probabil de mecanismele patogene de tip inflamator asupra sistemului osos, aflate în curs de elucidare

*Valoarea medie a T score în funcție de DAS*

	N	Tscore L						Tscore șold total					
		Media	IC 95%	DS	Med	Min	Max	Media	IC 95%	DS	Med	Min	Max
<b>DAS&lt;3.2</b>	3	0.37	-0.68-2.17	0.66	0.35	-0.2	1	0.56	-0.80-1.72	0.79	0.45	-0.25	1.2
<b>3.2≤DAS≤5.1</b>	76	-1.30	-1.15-1.09	0.90	-1.3	-3.2	1	-1.11	-1.33-0.88	0.99	-1.09	-3.50	1.42
<b>DAS&gt;5.1</b>	46	-2.41	-2.61-2.17	0.79	-2.35	-3.9	-0.32	-2.31	-2.54-2.08	0.78	-2.50	-3.85	-0.21

### *Evaluarea riscului fracturar*

Pentru aprecierea riscului fracturar, am utilizat algoritmul FRAX, care a evidențiat un risc de apariție a unei fracturi în următorii 10 ani de  $4.71 \pm 6.03\%$  (minim 0, maxim 37%) la nivelul șoldului și un risc de  $11,96 \pm 8.18\%$  (minim 1.7%, maxim 46%) pentru o fractură osteoporotică majoră.



Valoarea medie a FRAX la momentul includerii în studiu

	Media	IC 95%	DS	Mediana	Minim	Maxim
<b>FRAX-fractură osteoporotică majoră (%)</b>	11.96	10.51-13.41	8.18	9	1.7	46
<b>FRAX-şold (%)</b>	4.71	3.65-5.78	6.03	2.3	0	37

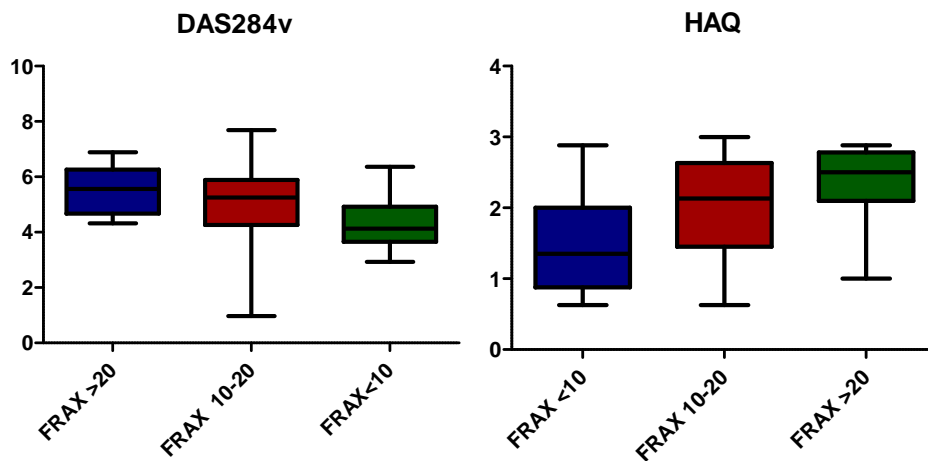
Evaluarea diferențiată a pacienților incluși în studiu în funcție de gradul riscului fracturar (scăzut <10%, moderat 10-20% și înalt >20%), a evidențiat deosebiri semnificative între grupuri.

Poliartrita reumatoidă se constituie într-un factor independent de risc în algoritmul FRAX, asocierea incidenței crescute a fracturilor de fragilitate în acest caz fiind evidențiată în cel mai recent studiu populațional condus de Solomon HD *et al*, ce a analizat peste 45000 de pacienți selectați din baza de date HealthCore Integrated (HIRD) din Statele Unite [184], cu istoric de fractură și PR subiacentă. Utilizând algoritmul FRAX, am decelat un risc fracturar crescut atât pentru o fractură osteoporotică majoră, cât și la nivelul șoldului, la pacienții cu poliartrită reumatoidă, cu un risc de apariție a unei fracturi osteoporotice majore în următorii 10 ani de  $11.96 \pm 8.18\%$ , respectiv  $4.71 \pm 6.033$  la nivelul șoldului, date considerate relevante și în rapoartele științifice elaborate în ultimii 5 ani [182, 185-187].

Deși s-a dovedit anterior că pacientul cu poliartrită reumatoidă prezintă un risc semnificativ crescut de a dezvolta fracturi [182, 184, 187], algoritmul FRAX a fost utilizat ca parametru dependent de gradul de activitate al bolii într-un număr redus de studii publicate de către societățile științifice abilitate. Cel mai recent raport, publicat în 2011, a evaluat corelația FRAX-DAS28(4v) la aproximativ 4000 de pacienți japonezi cu poliartrită reumatoidă, confirmând relația de dependență directă a celor doi parametri

Riscul fracturar în funcție de DAS284v

	N	FRAX şold						FRAX –fractură osteoporotică majoră					
		Media	IC 95%	DS	Med	Min	Max	Media	IC 95%	DS	Med	Min	Max
<b>DAS&lt;3.2</b>	3	0.3	0.3-0.9	0.42	0.15	0	0.9	3.5	0.27-6.8	2.05	2.85	2	6.5
<b>3.2≤DAS ≤5.1</b>	76	2.69	1.79-3.59	3.94	1.45	0	24	9.5	8.07-10.94	6.27	7.6	1.7	35
<b>DAS&gt;5.1</b>	46	8.34	6.18-10.01	7.29	6.2	0.2	37	16.53	13.83-19.23	9.10	14.5	4.5	46



*Stratificarea scorurilor de activitate și dizabilitate în funcție de riscul pentru o fractură osteoporotică majoră*

Analiza impactului regimurilor terapeutice cu GC asupra riscului pentru o fractură osteoporotică majoră, a redat următoarele:

*Evaluarea consumului de GC în funcție de FRAX*

	<b>N</b>	<b>FRAX&lt;10</b> N=67 N(%)	<b>FRAX</b> <b>10-20</b> N=39 N (%)	<b>FRAX&gt;20</b> N=18 N (%)
<b>GC</b>	<b>102</b>	<b>46</b> <b>(67.16)</b>	<b>38</b> <b>(97.43)</b>	<b>18 (100)</b>
<b>GC actual</b>	<b>62</b>	<b>18</b> <b>(26.86)</b>	<b>28</b> <b>(71.79)</b>	<b>16</b> <b>(88.88)</b>
<b>GC&gt;12 luni</b>	<b>68</b>	<b>42</b> <b>(61.76)</b>	<b>31</b> <b>(79.48)</b>	<b>17</b> <b>(94.43)</b>

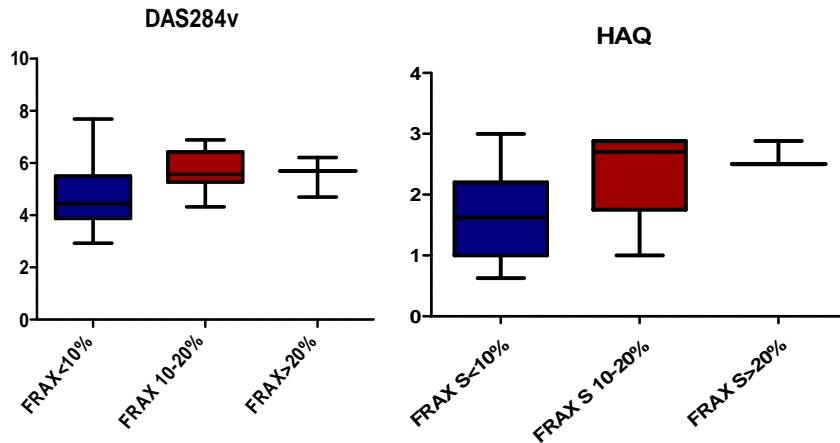
Corticoterapia este un factor cu influență importantă asupra FRAX, fapt demonstrat în multiple studii publicate în literatura de specialitate, dintre care menționăm studiul realizat pe o cohortă de origine japoneză, alcătuită din 3970 de pacienți, cu rezultate publicate în 2011 și studiul ce a cuprins un lot de pacienți înrolați în cohorta canadiană cu diagnostic de poliartrită reumatoidă precoce (CATCH), publicat în 2010.

Antecedentele fracturare, componente ale algoritmului FRAX, au fost prezente diferențiat în funcție de clasa de risc pentru o fractură osteoporotică majoră.

Repartiția antecedentelor fracturare în funcție de clasa de risc

	<b>N</b>	<b>FRAX&lt;10</b> N=67 N(%)	<b>FRAX</b> <b>10-20</b> N=39 N(%)	<b>FRAX&gt;20</b> N=18 N(%)
<b>Fracturi parentale</b>	<b>9</b>	<b>2 (2.98)</b>	<b>2 (5.12)</b>	<b>5 (27.77)</b>
<b>Fracturi în APP</b>	<b>29</b>	<b>5 (7.46)</b>	<b>12 (30.76)</b>	<b>12 (66.66)</b>

În cazul analizei riscului pentru o fractură de șold, indicele de activitate a bolii și indicele de funcționalitate articulară au prezentat valori diferite în funcție de clasa de risc.



Reprezentarea grafică a DAS284v/HAQ în funcție de FRAX șold

Analiza influenței regimurilor terapeutice cu GC asupra riscului pentru o fractură osteoporotică de șold a condus la următoarele constatări:

Repartiția consumului de GC în funcție de clasa de risc pentru o fractură osteoporotică de șold

	<b>N</b>	<b>FRAX S &lt;10 N=107 N(%)</b>	<b>FRAX S 10-20 N=15 N (%)</b>	<b>FRAX S &gt;20 N=3 N (%)</b>
<b>GC</b>	<b>102</b>	<b>84 (78.50)</b>	<b>15 (100)</b>	<b>3 (100)</b>
<b>GC actual</b>	<b>62</b>	<b>47 (43.92)</b>	<b>12 (80)</b>	<b>3 (100)</b>
<b>GC&gt;12 luni</b>	<b>68</b>	<b>57 (53.27)</b>	<b>15 (100)</b>	<b>3 (100)</b>

Antecedentele fracturare, componente ale algoritmului FRAX, au fost prezente diferențiat în funcție de clasa de risc pentru o fractură osteoporotică majoră.

Repartiția antecedentelor fracturare în funcție de clasa de risc pentru o fractură osteoporotică majoră

	<b>N</b>	<b>FRAX&lt;10 N=107 N(%)</b>	<b>FRAX 10-20 N=15 N (%)</b>	<b>FRAX&gt;20 N=3 N (%)</b>
<b>Fracturi parentale</b>	<b>9</b>	<b>19 (17.75)</b>	<b>1 (6.66)</b>	<b>0 (0)</b>
<b>Fracturi în APP</b>	<b>29</b>	<b>8 (7.46)</b>	<b>9 (60)</b>	<b>2 (66.66)</b>

#### *Evaluarea prezenței fracturilor vertebrale la pacienții incluși în studiu*

Din totalul de 125 de pacienți incluși în lotul de studiu, 37 (29.6%) au prezentat cel puțin o FV, iar 9 dintre aceștia (24.32%) 2 sau mai multe fracturi vertebrale. Prevalența fracturilor vertebrale în grupul evaluat este similară celor din rapoartele științifice care au investigat cohorte populaționale de proveniență caucaziană și asiatică.

Majoritatea studiilor care au avut drept obiectiv principal evaluarea fracturilor vertebrale la pacienții cu poliartrită reumatoidă au utilizat în cuantificarea acestora tehnologia DXA cu software complementar specific în determinarea fracturilor (VFA).

Deși această metodă oferă avantajul unui grad minim de iradiere a pacientului, a unui raport convenabil cost-eficiență și a unei integrări simultane pentru densitatea minerală osoasă și fracturilor inerente, standardul în obiectivarea traiectelor fracturare rămâne radiologia convențională, utilizată și în studiul de față.

Mai mult, VFA prezintă atât dezavantajul eligibilității vertebrelor în evaluare, cu preponderență pentru localizările toracale, cât și penuria radiologilor specializați în acest domeniu.

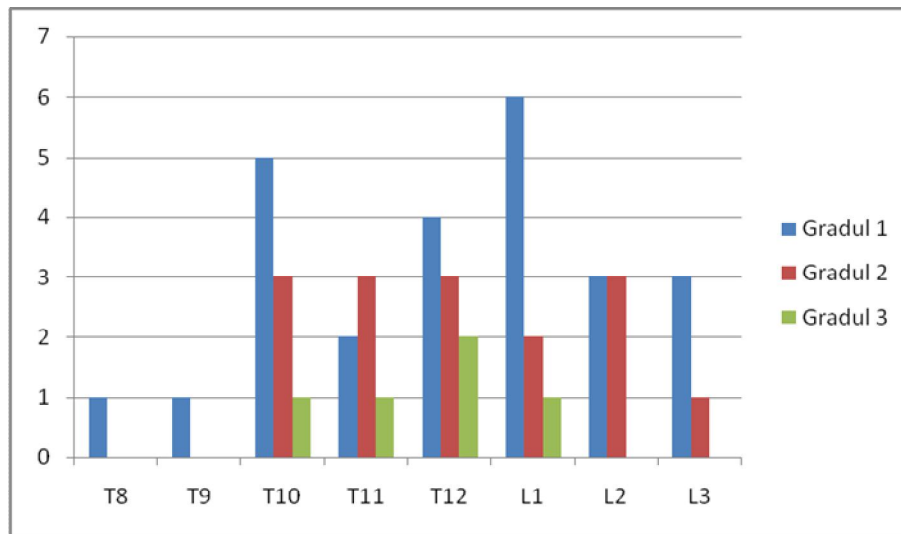
*Datele generale ale pacienților cu/fără FV*

	<b>FV+, n=37</b>	<b>FV-, n=88</b>	<b>p</b>
<b>Vârsta, media (DS), ani</b>	58.11 (8.29)	56.24 (7.34)	0.208
<b>Înălțime, media (DS), cm</b>	160.8 (7.12)	162.8 (6.12)	0.12
<b>Greutate, media (DS),kg</b>	60.82 (11.89)	70.53 (12.19)	<0.0001
<b>IMC, media (DS),kg/m<sup>2</sup></b>	23.84 (3.85)		0.0002
<b>Durata bolii, media (DS),ani</b>	9.32 (3.87)	4.57 (2.58)	<0.0001
<b>FR pozitiv, n (%)</b>	34 (91.89%)	90 (90.90%)	0.005
<b>CCP pozitiv, n (%)</b>	31 (83.78%)	71 (80.68%)	0.006
<b>VSH, media (DS), mm</b>	39.4 (17.81)	23.48 (14.63)	<0.0001
<b>CRP, media (DS),mg/dl</b>	17.08 (13.62)	12.10 (12.77)	0.05
<b>NAD, n</b>	11.66 (3.4)	8.53 (2.54)	<0.0001
<b>NAT, n</b>	3.27 (2.99)	1.18 (1.64)	<0.0001
<b>VAS, media (DS), mm</b>	58.42 (12.85)	43.60 (12.55)	<0.0001
<b>DAS284v, media (DS)</b>	5.57 (0.88)	4.46 (0.96)	<0.0001
<b>HAQ, media (DS)</b>	2.33 (0.56)	1.54 (0.64)	<0.001
<b>Tscore L, media (DS)</b>	-2.51 (0.75)	-1.32 (0.94)	<0.0001
<b>T score șold T, media (DS)</b>	-2.48 (0.69)	-1.17 (0.97)	<0.0001
<b>FRAX șold, media (DS)</b>	9.6 (8.19)	2.74 (3.20)	<0.0001
<b>FRAX, media (DS)</b>	18.65 (9.85)	9.21 (5.31)	<0.0001
<b>Osteoporoză, n (%)</b>	34 (91.89)	15 (17.04)	<0.0001
<b>GC actual, n(%)</b>	33 (89.18)	30 (34.09)	<0.0001
<b>GC &gt;12 luni, n (%)</b>	35 (94.59)	34 (38.63)	<0.0001
<b>GC, n (%)</b>	36 (97.29)	67 (76.13)	<0.0001

Administrarea de GC, factor cu impact important asupra densității minerale osoase și implicit a riscului fracturar și a fracturilor vertebrale adiacente, a fost decelat într-un procent important la pacienții cu PR și eveniment fracturar cu situs vertebral astfel: 94.59% din cei 37 de subiecți incluși în studiu au prezentat în istoric consum de GC pe o durată mai mare de 12 luni, 89.18% dintre aceștia prezintă în schema terapeutică actuală corticoizi, iar 97.29% au în istoric această terapie.

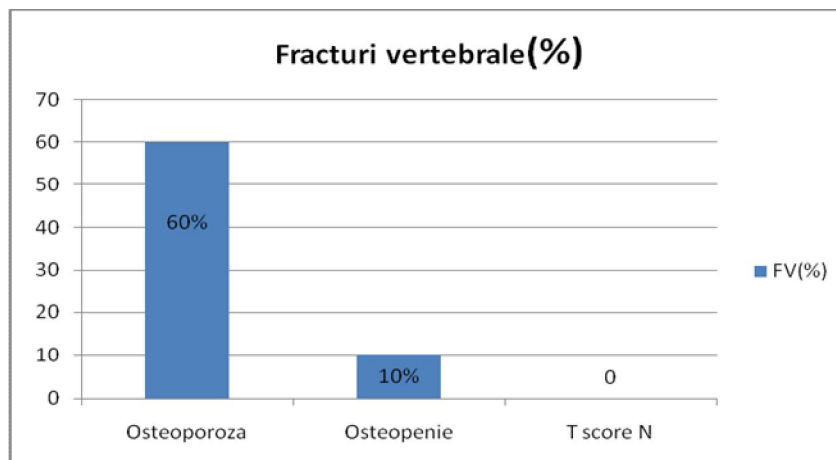
În ceea ce privește localizarea fracturilor, am înregistrat un număr de 9 fracturi la fiecare dintre situsurile T10, T12 și L1, 6 la nivelul T11 și L2, 4-L3 și câte o fractură la nivelul T8 și T9, constatare datand încă din 1992. Un procent majoritar de 67.56% (25) a fost

realizat de FV de gradul 1, 40.54% (15) de gradul 2 și 13.51% (5) de gradul 3. Aceste rezultate sunt concordante cu ipotezele emise de două studii relevante, cel mai recent condus de Ghazlani I. et al în 2010, ce a inclus 172 de subiecți de sex feminin cu PR, fără terapie antiosteoporotică la momentul inițial, iar cel de-al doilea de Kvien T.K *et al*, a înrolat 229 de paciente cu PR, datele furnizate nefiind influențate de metoda de evaluare a fracturilor, primul utilizând VFA, iar cel de-al doilea radiologia convențională. O altă perspectivă în contextul severității fracturării este conferită în 2011 de către Vis M. *Et al* vizând cohora OSTRA (OSlo TRuro, Amestardam), care susține încadrarea majoritară a fracturilor vertebrale de fragilitate la pacienții cu poliartrită reumatoidă în gradele 2 și 3



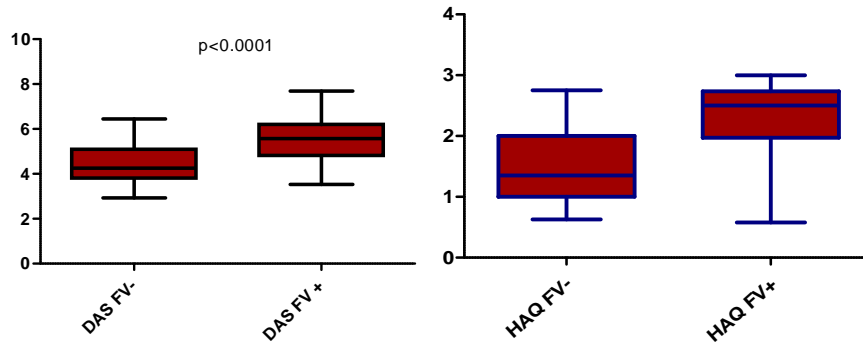
Repartiția grafică a FV în funcție de localizare și grad

Din totalul de 48 de pacienți cu osteoporoză, 29 (60,41%) au prezentat FV, comparativ cu 10% (4 pacienți), din cei 40 cu osteopenie (figura VII.6.5). Riscul relativ pentru dezvoltarea unei FV de fragilitate al pacienților cu osteoporoză a fost de 6.64 (IC 95% 2.53-17.39) comparativ cu grupul pacienților cu osteopenie (p=0.0001).



Prevalența fracturilor vertebrale în funcție de T score

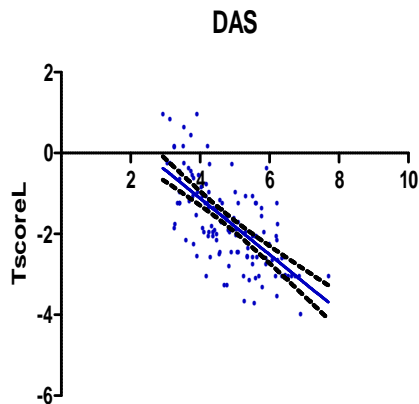
Din punct de vedere al activității bolii (DAS284v), din cei 46 de cazuri cu activitate intensă de boală, 54% (25) au prezentat cel puțin o FV, semnificativ statistic diferit ( $p < 0.0001$ ) de procentul (15.78%) înregistrat în grupul subiecților cu activitate moderată de boală (76) (figura VII.6.6). Riscul relativ al pacienților cu activitate crescută de boală pentru dezvoltarea unei FV a fost de 3.44 (IC 95% 1.92-6.16), versus grupul cu activitate moderată de boală ( $p < 0.0001$ ).



Valoarea medie a scorului DAS284v/HAQ la pacienții cu/fără FV

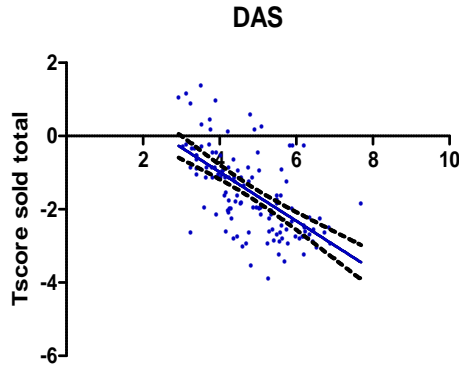
#### Corelații între prezența osteoporozei și a riscului fracturar și scorul de activitate al bolii

Analiza corelației între DAS284v și T score lombar/șold total a stabilit o corelație puternică a variabilelor, cu un coeficient de corelație de -0.67 (IC95% -0.75 -0.56;  $p < 0.0001$ ) în cazul T score L și de -0.61 (IC95% -0.71 -0.48;  $p < 0.0001$ ) în cazul T score șold total, fapt susținut și de analiza prin regresie lineară,  $r^2 = 0.45$ , respectiv 0.37.



coeficient de corelație	<b>-0.67</b>
semnificație statistică	$p < 0.0001$
intervalul de încredere al r	-0.7594 to -0.5647

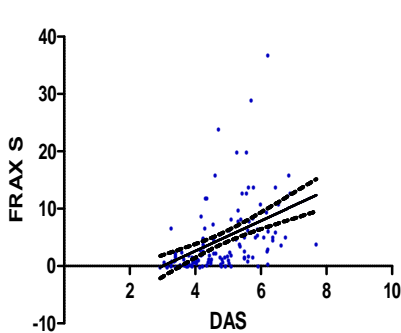
Linia de regresie a TscoreL-DAS284v și coeficientul de corelație Pearson



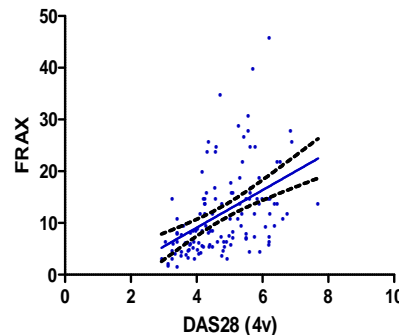
<i>coeficient de corelație</i>	<b>-0.61</b>
<i>semnificație statistică</i>	$p < 0.0001$
<i>intervalul de încredere al r</i>	-0.71 -0.48

*Linia de regresie a Tscore șold total-DAS284v și coeficientul de corelație Pearson*

Corelația gradului de activitate al bolii cu riscul de fractură osteoporotică majoră în următorii 10 ani a fost moderată, coeficientul de corelație Pearson fiind de 0.459 (IC95% 0.308-0.587,  $p < 0.0001$ ) rezultate susținute și de analiza prin regresie lineară,  $r^2 = 0.21$ , iar riscul de fractură de șold s-a corelat de asemenea moderat cu scorul DAS284v,  $r = 0.451$  (IC95% 0.299-0.588,  $p < 0.0001$ )  $r^2 = 0.20$ .



<i>coeficient de corelație</i>	<b>-0.451</b>
<i>semnificație statistică</i>	$p < 0.0001$
<i>intervalul de încredere al r</i>	-0.299-0.58



<i>coeficient de corelație</i>	<b>-0.459</b>
<i>semnificație statistică</i>	$p < 0.0001$
<i>intervalul de încredere al r</i>	0.308-0.587

*Linia de regresie a FRAX șold/total-DAS284v și coeficientul de corelație Pearson*

Poliartrita reumatoidă se constituie într-un factor independent de risc în algoritmul FRAX, asocierea incidenței crescute a fracturilor de fragilitate în acest caz fiind evidențiată în cel mai recent studiu populațional condus de Solomon HD *et al*, ce a analizat peste 45000 de pacienți selectați din baza de date HealthCore Integrated (HIRD) din Statele Unite, cu istoric de fractură și PR subiacentă. Utilizând algoritmul FRAX, am decelat un risc fracturar crescut atât pentru o fractură osteoporotică majoră, cât și la nivelul șoldului, la pacienții cu poliartrită



reumatoidă, cu un risc de apariție a unei fracturi osteoporotice majore în următorii 10 ani de  $11.96 \pm 8.18\%$ , respectiv  $4.71 \pm 6.033$  la nivelul șoldului, date considerate relevante și în rapoartele științifice elaborate în ultimii 5 ani.

Deși s-a dovedit anterior că pacientul cu poliartrită reumatoidă prezintă un risc semnificativ crescut de a dezvolta fracturi, algoritmul FRAX a fost utilizat ca parametru dependent de gradul de activitate al bolii într-un număr redus de studii publicate de către societățile științifice abilitate. Cel mai recent raport, publicat în 2011, a evaluat corelația FRAX-DAS284v la aproximativ 4000 de pacienți japonezi cu poliartrită reumatoidă, confirmând relația de dependență directă a celor doi parametri.

Cel de-al doilea raport reprezentativ, publicat în 2010, a stipulat faptul că pacienții cu o valoare FRAX crescută înregistrează și o activitate crescută de boală. Menționăm că analiza a fost validată pentru un lot de pacienți înrolați în cohorta canadiană cu diagnostic de poliartrită reumatoidă precoce (CATCH). Luând în considerare datele furnizate de această analiză, ne propunem ca în etapa următoare a cercetării noastre să investigăm acești itemi și la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce.

Studiul nostru demonstrează că pacientul cu diagnostic cert de poliartrită reumatoidă se încadrează într-o categorie cu risc crescut de a dezvolta în evoluție o fractură osteoporotică în relație directă cu activitatea de boală, concretizând necesitatea aplicării în procedura standard a algoritmului FRAX.

#### **Corelații între prezența osteoporozei, a riscului fracturar și HAQ**

Valoarea medie a HAQ la momentul includerii în studiu a fost de 1.77 (DS 0.71; mediana 1.75; minim 0.63, maxim 3; 95% IC 1.648-1.903). Analiza diferențiată a indicelui de funcționalitate în funcție de riscul fracturar a relevat valori diferite ale acestuia (tabel VII.8.1) în funcție de gradul riscului fracturar (scăzut <10%, moderat 10-20% și înalt >20%), cu diferențe semnificative între grupuri.

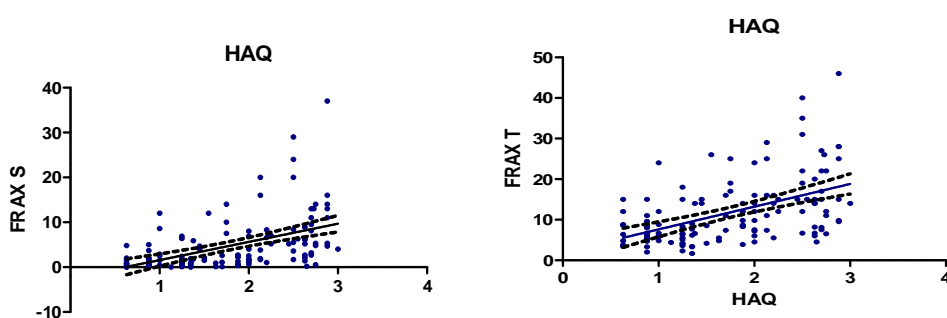
#### *Riscul fracturar funcție de scorurile de funcționalitate HAQ*

<b>HAQ</b>	<b>FRAX&lt;10</b> <b>N=67</b>	<b>FRAX10-20%</b> <b>N=39</b>	<b>FRAX&gt;20%</b> <b>N=18</b>
<b>Media</b>	1.494	1.998	2.387
<b>DS</b>	0.6566	0.6574	0.530
<b>Minim</b>	0.63	0.63	1
<b>Maxim</b>	2.88	3	2.880
<b>Mediana</b>	1.350	2.130	2.500
<b>IC 95%</b>	1.334- 1.654	1.785- 2.211	2.123- 2.650

Analiza diferențiată a HAQ în funcție de DMO (osteoporoză/osteopenie/DMO normală), a evidențiat deosebiri semnificative între cele trei grupuri.

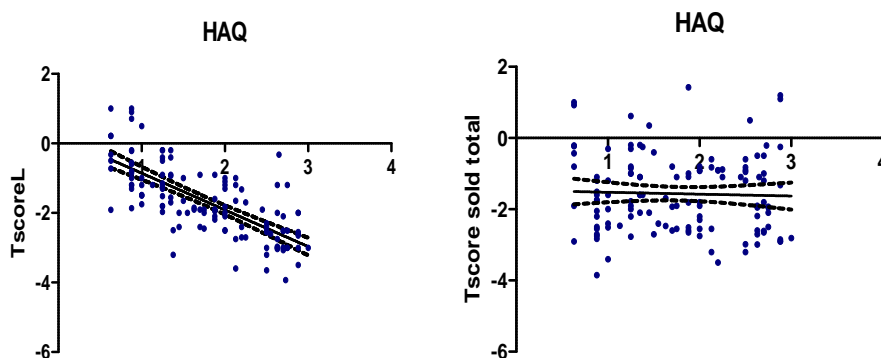
*Analiza corelației HAQ cu riscul fracturar*

	FRAX șold	FRAX	Tscore L	Tscore sold
coeficientul de corelație Pearson	0.4831	0.4921	-0.7238	-0.5984
IC 95%	0.336- 0.607	0.3464 – 0.6147	-0.7980- -0.6280	-0.7005- -0.4725
R <sup>2</sup>	0.2334	0.2422	0.5239	0.3581
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001



*Linia de regresie a FRAX șold/coloana lombara-HAQ*

Analiza corelațiilor dintre funcționalitatea articulară și Tscore la nivel lombar și șold total, a evidențiat o corelație puternică a variabilelor (-0.598 pentru șold total și -0.723 pentru coloana vertebrală lombară), semnificativă statistic ( $p < 0.0001$  pentru ambele variabile).



coeficient de corelație	-0.7238	coeficient de corelație	-0.5984
semnificație statistică	$p < 0.0001$	semnificație statistică	$p < 0.0001$
intervalul de încredere al r	-0.7980- -0.6280	intervalul de încredere al r	-0.7980- -0.6280
r <sup>2</sup>	0.5239	r <sup>2</sup>	0.5239

*Linia de regresie a Tscore șold total/coloana lombara-HAQ și coeficientul de corelație Pearson*

*Corelații între prezența fracturilor vertebrale și scorul de activitate al bolii, respectiv funcționalitatea articulară*

Corelația incidenței fracturilor vertebrale cu itemii relevanți în evoluția poliartritei reumatoide a furnizat date importante în relație cu DAS284v- coeficientul de corelație Pearson fiind de 0.482 și nu în ultimul rând cu HAQ 0.487, cu un  $p < 0.0001$ .

Inter-relația formeii intense active de boală cu pierderea generalizată de masă osoasă este cel mai probabil explicată de supraexpresia citokinelor implicate în procesul resorbției osoase, dintre care menționăm IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  și IFN- $\gamma$ . În ceea ce privește funcționalitatea articulară, literatura de specialitate menționează date similare, multiple studii dintre care cel mai recent publicat în 2010 de către Ghazlani I. *et al*, confirmă o asociere puternică între HAQ și incidența fracturilor vertebrale la pacienții cu PR, menționându-l drept unul dintre factorii predictorii ai densității minerale osoase scăzute la acești pacienți.

*Corelația DAS284v, HAQ cu prezența FV*

	<b>DAS284v</b>	<b>HAQ</b>
<b>r</b>	<b>0.482</b>	<b>0.487</b>
<b>p</b>	<0.0001	<0.0001
<b>IC95%</b>	0.33-0.60	0.34-0.61
<b>r<sup>2</sup></b>	0.233	0.237

## **CONCLUZII**

- Cercetarea noastră a fost fundamentată prin utilizarea unor itemi cu valoare diagnostică de înalt nivel, precum evaluarea de tip DMO – neinvazivă, fiabilă, cu disponibilitate mare, rezultatele studiilor desfasurate pana în prezent stabilind o corelație pozitivă între DMO evaluată prin DXA și rezistența osoasă, respectiv riscul fracturar
- Relevanța studiului rezidă din necesitatea diagnosticului prompt și precoce al osteoporozei asociate PR întrucât peste o treime dintre pacienții de sex feminin cu poliartrită reumatoidă și osteoporoză subiacentă prezintă în istoricul personal cel puțin un eveniment fracturar cu sediu vertebral nedagnosticat, inducând astfel și o conduită terapeutică de multe ori tardiv adoptată.
- Determinarea riscului fracturar cu ajutorul algoritmului FRAX –după cum am demonstrat în derularea cercetării noastre - devine extrem de importantă pentru identificarea pacienților care necesită intervenție terapeutică și a stabilirii raportului cost-eficiență al eventualei intervenții terapeutice
- Rezultatele noastre demonstrează că aproximativ 40% dintre subiecți suferă de osteoporoză, iar certitudinea alarmantă redată de faptul că un procent de peste 20 dintre pacienții incluși în studiu prezintă un diagnostic cert de osteoporoză instalată la nivelul ambelor situsuri predilecte (coloană vertebrală și șold) subliniază încă o dată necesitatea unei monitorizări atente a acestei complicații extra-articulare a PR
- Analiza univariată a densității minerale osoase în funcție de activitatea de boala a PR cuantificata prin scorul DAS284v, a evidențiat diferențe semnificative statistic ( $p < 0.001$ ) între grupul pacienților cu  $DAS284v > 5.1$  (activitate intensă de boală) și cel cu  $DAS284v$  între 3.2-5.1 (activitate moderată de boală); analiza corelației între  $DAS284v$  și T score lombar/șold total a stabilit o corelație puternică a variabilelor, conferind argumente pentru importanței aplicării unor standarde diagnostice și terapeutice în controlul optim al evoluției artritei reumatoide și a complicațiilor inerente acestei patologii
- Utilizând algoritmul FRAX, am decelat un risc fracturar crescut atât pentru o fractură osteoporotică majoră, cât și la nivelul șoldului, la pacienții cu poliartrită reumatoidă, cu un risc de apariție a unei fracturi osteoporotice majore în următorii 10 ani la nivelul șoldului. Valoarea FRAX a fost semnificativ statistic diferită ( $p < 0.001$ ) în grupul pacienților cu activitate crescută a bolii (șold de  $8.34 \pm 7.29\%$ , fractură osteoporotică majoră  $16.53 \pm 9.10\%$ ), comparativ cu grupul cu activitate moderată ( șold  $2.69 \pm 1.45\%$ , fractură osteoporotică majoră  $9.5 \pm 6.27\%$ ). Aceste date oferă un grad înalt de obiectivitate în includerea acestui algoritm în rutina clinicienilor în practica reumatologică la pacienții cu P

- Realizând profilul fracturor vertebrale am identificat prezența a cel puțin unei FV la 29.6% (37) dintre pacienți, iar pentru 9 dintre aceștia am obiectivat fracturi vertebrale cu situs multiplu – dovedind evoluția mutilantă a acestei comorbidități a PR în absența unui protocol standardizat atât clinic, cât și terapeutic

- Deși s-a dovedit anterior că pacientul cu poliartrită reumatoidă prezintă un risc semnificativ crescut de a dezvolta fracturi, în ceea ce privește lotul studiat, cu ajutorul coeficientului de corelație Pearson am obținut o corelație moderată a DAS cu ambii indici calculați prin algoritmul FRAX: șold  $r=0.451$ , fractură osteoporotică majoră  $r=0.459$ , fapt confirmat și de analiza prin regresie lineară:  $r^2 = 0.20$ , respectiv  $0.21$

- Cea mai frecventă localizare a fracturilor vertebrale de fragilitate este la nivel T12-L1, date concordante cu cele provenite din studiul nostru unde s-a decelat un număr de 9 fracturi (24.32%) cu această localizare

- Dintre cei 46 de pacienți cu activitate de boală crescută, 54% (25) au prezentat cel puțin o FV, semnificativ statistic diferit ( $p<0.0001$ ) de procentul (15.78%) înregistrat în grupul subiecților cu activitate moderată de boală (76). Coeficientul de corelație Pearson al celor două variabile a fost de 0.482 ( $p<0.0001$ ).

- Scorul de evaluare a funcționalității articulare și a calității vieții a relevat o valoare medie a HAQ de 2.33 (DS 0.56) în grupul pacienților cu fracturi vertebrale, semnificativ statistic diferită ( $p<0.0001$ ) de cea înregistrată pentru grupul de pacienți la care nu s-a decelat prezența FV: 1.54 (DS 0.64). Coeficientul de corelație Pearson al celor două variabile a fost de 0.487, cu un  $p<0.0001$

- Consumul de GC, cu rol marcant în determinarea densității minerale osoase, a fost prezent în procent semnificativ la pacienții cu osteoporoză, la aproximativ 92% pe o perioadă mai mare de 12 luni iar 83% din acești pacienți prezintă în schema actuală GC.

- 95% din pacienții cu un risc fracturor crescut pentru o fractură osteoporotică majoră și toți pacienții cu un risc crescut pentru o fractură de șold au în istoric consum de GC mai mult de 12 luni, iar prezența acestei terapii în schema actuală este decelată la 89% din cei cu un risc crescut pentru o fractură osteoporotică majoră, respectiv la toți pacienții cu un risc crescut pentru o fractură de șold.

- Regulile unei decizii clinice adecvate utile în managementul pacientului cu poliartrită reumatoidă și osteoporoză, ar trebui să includă evaluarea pierderii de masă osoasă la nivelul șoldului, cu includerea ulterioară în algoritmul FRAX, extrem de util în identificarea și stratificarea riscului fracturor al acestui grup populațional

- Studiul nostru demonstrează că pacientul cu poliartrită reumatoidă se încadrează într-o categorie cu risc crescut de a dezvolta în evoluție o fractură osteoporotică în relație directă cu activitatea de boală, concretizând necesitatea aplicării standard algoritmului FRAX

- În studiul derulat, poliartrita reumatoidă se constituie într-un factor de risc independent în instalarea osteoporozei și implicit a fracturilor vertebrale, cu dinamica defavorabilă a numărului de evenimente fracturare indusă de durata, severitatea bolii și alterarea statusului funcțional

- Având în vedere limitele studiului nostru în ceea ce privește numărul de pacienți - în viitorul apropiat ne propunem realizarea unui proiect de cercetare fundamentală care să presupună includerea unui număr mai mare de pacienți cu diagnostic de PR la care să evaluăm impactul distructiv al osteoporozei și al riscului fracturor major prin conturarea unui profil biomolecular complex, în vederea optimizării strategiilor terapeutice.

## ***BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ***

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* Jun 1993; 94(6):646-50
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA*2001;85:785-795
3. Hochberg M. *Rheumatology*, 5th Edition. 2011.
4. M. Ghazi & S. Kolta & K. Briot & J. Fechtenbaum & S. Paternotte & C. Roux. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int* (2012) 23:581–587
5. Peris P, Monegal A, Martínez MA, et al. Bone mineral density evolution in young premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:958.
6. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996; 11:707.
7. Barret-Connor E, Siris ES, Wehren et al. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005; 20: 185-194.
8. Cooper C: Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1999; 9(Suppl 2):S2-S8.
9. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HGM, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001;29:517-522.
10. National Osteoporosis Foundation. <http://www.nof.org/>. Accessed October 26, 2005.
11. Seeman E, Delmas PD: Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354:2250-2261.
12. Khosla S, Melton LJ 3rd, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? *J Bone Miner Res* 2011; 26:441.
13. Clowes JA, Riggs BL, Khlosa S et al. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunological reviews* 2005; 208:207-10
14. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011; 365:62.
15. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17:527
16. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008; 42:467.
17. The International Society for Clinical Densitometry. Official positions. [www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm](http://www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm) (Accessed on June 01, 2008).

18. NOF's New Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. [http://www.nof.org/sites/default/files/pdfs/NOF\\_ClinicianGuide2009\\_v7.pdf](http://www.nof.org/sites/default/files/pdfs/NOF_ClinicianGuide2009_v7.pdf) (Accessed on January 10, 2011)
19. The International Society for Clinical Densitometry Official Positions. [www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm](http://www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm) (Accessed on January 10, 2011)
20. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/OsteoGuidelines2010.pdf> (Accessed on January 10, 2011).
21. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Osteoporosis Recommendation Statement. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf10/osteoporosis/osteors.htm> (Accessed on February 10, 2011).
22. American Academy of Family Physicians. Recommendations for clinical preventative services. <http://www.aafp.org/exam.xml> (Accessed on January 10, 2011) [www.consensus.nih.gov](http://www.consensus.nih.gov) (Accessed on January 10, 2011).
23. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). <http://www.shef.ac.uk/NOGG/index.html> (Accessed on June 29, 2011)
24. Ivaska KK, Lenora J, Gerdhem P, et al. Serial assessment of serum bone metabolism markers identifies women with the highest rate of bone loss and osteoporosis risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2622.
25. Bauer DC, Garnero P, Harrison SL, et al. Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss, and fracture in older men: the MrOS study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:2032
26. Ivaska KK, Lenora J, Gerdhem P, et al. Serial assessment of serum bone metabolism markers identifies women with the highest rate of bone loss and osteoporosis risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2622.
27. National Osteoporosis Foundation : Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC, NOF, 2005.
28. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:385.
29. WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX). <http://www.shef.ac.uk/FRAX> (Accessed on June 05, 2012).
30. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16:581.
31. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton 3rd LJ, et al: Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int* 2008; 19:449-458
32. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, Leufkens HGM, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3104–12



33. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Mowinckel P, Falch JA, Halse JI et al (2004) Self reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. *Ann Rheum Dis* 63:177–182
34. Bultink I.E., Vis M., van der Horst-Bruinsma I.E., Lems W.F. 3.Inflammatory rheumatic disorders and bone. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14(3):224-230
35. Leistner D.M., Seeger F.H., Fischer A., Roxe T., Klotsche J., Iekushi K., et al. – Elevated Levels of the Mediator of Catabolic Bone Remodelling RANKL in the Bone Marrow Environment Link Chronic Heart Failure with Osteoporosis. *Circ Heart Fail* 2012
36. El Maghraoui A., Rezqi A., Mounach A., Achemlal L., Bezza A., Ghozlani I. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(7):1303-1310
37. Furuya T., Hosoi T., Saito S., Inoue E., Taniguchi A., Momohara S., et al. Fracture risk assessment and osteoporosis treatment disparities in 3,970 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011; 30(8):1105-1111
38. Cheng C.K., McDonald-Blumer H., Boire G., Pope J.E., Haraoui, B., Hitchon C.A., et al. Care gap in patients with early inflammatory arthritis with a high fracture risk identified using FRAX((R)). *J Rheumatol* 2010; 37(11):2221-222
39. Kim S.Y., Schneeweiss S., Liu J., Daniel G.W., Chang C.L., Garneau K., et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(4):R154
40. Weiss R.J., Wick M.C., Ackermann P.W., Montgomery S.M. Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases -- a case-control study with 53,108 patients with fracture. *Rheumatol* 2010; 37(11):2247-225
41. Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, et al. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in Japanese women with rheumatoid arthritis: a prospective 54-month observational study. *J Rheumatol* 2007; 34(2):303-31
42. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Mowinckel P, Falch JA, Halse JI, Kvien T (2005) Incidence of vertebral deformities in 255 female rheumatoid arthritis patients measured by morphometric X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 16:35–42
43. Vis M., Haavardsholm E.A., Boyesen P., Haugeberg G., Uhlig T., Hoff M., et al. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRAL cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 2011; 22(9):2413-2419
44. Sinigaglia L., Nervetti A., Mela Q., Bianchi G., Del Puente A., Di Munno O., et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27(11):2582-258
45. Haugeberg G., Orstavik R.E., Uhlig T., Falch J.A., Halse J.I., Kvien T.K. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum* 2002; 46(7):1720-1728.