

I.O.S.U.D. - Universitatea de Vest „Vasile Goldiș” din Arad
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT REZUMAT

Doctorand: Monica Elena Bot (Horge)

Conducător de doctorat: Prof. univ. dr. Afilon Jompan

ARAD, 2016



I.O.S.U.D. - Universitatea de Vest „Vasile Goldiș” din Arad
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ

ARAD, 2016



TEZA DE DOCTORAT

Implicațiile unor factori de risc în inducerea osteoporozei și rolul efortului fizic în prevenția acesteia

Doctorand: **Monica Elena Bot (Horge)**

Conducător de doctorat: **Prof. univ. dr. Afilon Jompan**



PhD THESIS

Implications of some risk factors on inducing osteoporosis and the role played by physical effort in preventing this disease

PhD Student: **Monica Elena Bot (Horge)**

Scientific supervisor: **Prof. univ. dr. Afilon Jompan**



CUPRINS

INTRODUCERE	1
PARTEA I - STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII TEMEI	4
CAPITOLUL 1. NATURA OSTEOPOROZEI	5
1.1. Considerații preliminare	5
1.2. Definiția osteoporozei	5
1.3. Tipurile de osteoporoză	6
1.4. Bazele structurale și materiale ale osteoporozei și fragilității scheletului	7
CAPITOLUL 2. IMPACTUL MEDICAL ȘI SOCIO-ECONOMIC AL OSTEOPOROZEI	12
2.1. Considerații preliminare	12
2.2. Evoluția populației bătrâne pe glob	12
2.3. Impactul socio-medical al osteoporozei	12
2.4. Costul economic al impactului socio-medical produs de osteoporoză	13
CAPITOLUL 3. FIZIOPATOLOGIA OSTEOPOROZEI	15
3.1. Considerații generale	15
3.2. Originea fetală și infantilă a osteoporozei	15
3.3. Procesul de îmbătrânire și osteoporoză	16
3.4. Implicațiile menopauzei în osteoporoză	17
3.5. Implicarea hormonilor sexuali în osteoporoză	17
3.6. Consecințele menopauzei și/sau senescenței asupra rezistenței osoase	17
CAPITOLUL 4. ETIOPATOLOGIA OSTEOGENEZEI. FACTORII DE RISC	19
4.1. Considerații generale	19
4.2. Tabloul factorilor de risc în osteoporoză	20
4.3. Implicarea factorilor de risc în osteoporoză	22
CAPITOLUL 5. DIAGNOSTICUL DE OSTEOPOROZĂ	37
5.1. Tabloul clinic al osteoporozei	37
5.2. Tehnicile de investigare a osteoporozei	38

PARTEA A II-A - CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	41
CAPITOLUL 6. STUDIU STATISTIC PRIVIND FRACTURILE DE FRAGILITATE ÎNTR-O POPULAȚIE UMANĂ LOCALĂ	42
6.1. Considerații generale privind fracturile de os	42
6.2. Pregătirea și organizarea studiului	43
6.3. Rezultatele privind studiul fracturilor de fragilitate pe pacienții de la Spitalul de Urgență Satu Mare	44
6.4. Prevalența fracturilor de fragilitate la pacienții spitalizați în Secția de Ortopedie a Spitalului de Urgență Satu Mare	68
6.5. Date privind considerarea vârstei de peste 65 de ani ca factor de risc fracturar	70
6.6. Calitatea vieții pacienților după fracturile de natură osteoporotică	73
6.7. Discuții privind studiul statistic al fracturilor de fragilitate la pacienții de la Secția de Ortopedie a Spitalului de Urgență Satu Mare	74
6.8. Concluzii parțiale privind studiul statistic al fracturilor de fragilitate la pacienții de la Secția de Ortopedie a Spitalului de Urgență Satu Mare	75
CAPITOLUL 7. STUDIUL VALORILOR OSTEODENSITOMETRICE STABILITE LA UN CENTRU DEXA PE UN LOT DE FEMEI LA POSTMENOPAUZĂ	77
7.1. Pregătirea și organizarea studiului	77
7.2. Rezultatele statistice și discuții privind evaluarea osteodensitometrică a lotului de femei aflate la postmenopauză	79
7.3. Discuții privind studiul statistic al valorilor osteodensitometrice pe un lot de femei aflate la postmenopauză	84
7.4. Concluzii privind studiul statistic al valorilor osteodensitometrice pe un lot de femei la postmenopauză	85
CAPITOLUL 8. STUDIU FIZIOLOGIC EXPERIMENTAL PE ANIMALE (ȘOBOLANI ALBI WISTAR)	87
8.1. Considerații preliminare	87
8.2. Pregătirea și organizarea studiului	87
8.3. Analize hematologice și biochimice	89
8.4. Analiza elementală cu referire la ca și p pe femurul de șobolan	

femel aflat în condiții experimentale prin detecție de tip EDAX la microscopul SEM (JSM 5510 LV) _____	112
8.5. Efectul efortului fizic sistematic asupra osului la șobolani femele tratați cu glucocorticoizi: studiu histopatologic și morfometric _____	129
8.6. Studii ultrastructurale tem asupra osului compact provenit din femurul șobolanilor wistar femele _____	136
9. DISCUȚII ȘI CONCLUZII GENERALE _____	154
9.1. Discuții generale _____	154
9.2. Concluzii generale _____	156
PROPUNERI REIEȘITE DIN CERCETAREA PROPRIE _____	160
CONTRIBUȚII PERSONALE LA REALIZAREA TEZEI DE DOCTORAT _____	161
BIBLIOGRAFIE _____	162
ANEXE LA TEZĂ _____	187
LISTA DE PUBLICAȚII _____	197

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

INTRODUCERE

În perioada postbelică, omenirea a cunoscut o dezvoltare fără precedent, cuantificabilă în creșterea economiilor naționale și a celei globale, în îmbunătățirea calității vieții și a actului medical. Dar, această dezvoltare este actualmente însoțită de sărăcie și foamete cronică, de spolierea resurselor naturale și de poluare agresivă, care au cuprins întreaga planetă și au viciat tot mai mult mediul de viață. Totodată, pe fondul creșterii demografice globale (populația Pământului depășește 7 miliarde de locuitori), al cărui trend accelerat îngrijorează (depășirea capacității planetei de susținere cu hrană și energie a populației), asistăm, în ultimele 4-5 decenii, la o *evidentă îmbătrânire a populației* (creșterea ponderii persoanelor de vârstă a treia în totalul populației), mai ales în țările dezvoltate. Această problemă demografică majoră este purtătoarea unor tare medico-sociale, ca și creșterea gamei și frecvenței bolilor specifice persoanelor în vârstă, care atrag după sine cheltuieli financiare remarcabile pentru susținerea serviciilor medico-sanitare [1]. Între aceste boli se află și *osteoporoza* – tema acestei teze de doctorat.

Statisticile de la nivel mondial [2] confirmă îmbătrânirea populației globului. Astfel, rata medie lunară a segmentului de populație bătrână a crescut la nivel global de la 795.000 persoane în 1991 la 847.000 persoane în 2010. Aceste date statistice avertizează statele și autoritățile asupra necesității de a sporii eforturile logistice și bugetare în vederea asigurării unei asistențe sociale și medicale rezonabile a bătrânilor. De altfel, OMS atrage atenția asupra acestei probleme medicale actuale stringente și prin declararea perioadei

2000-2010 drept „Deceniu al Osului și Articulațiilor” [3]. Pe bună dreptate, E. Seeman se întreabă: „*Vorbim despre inimă, sediul dragostei și al urii, despre creier, sediul gândirii și al curiozității, dar oare vorbim destul despre oase?*” [4]. Îngrijorarea este pe deplin justificată, de vreme ce *afecțiunile osteoarticulare*, între care și osteoporoza, au incidențe mari, evoluții grave, prognoze nefavorabile și reprezintă „*o povară majoră*” pentru sistemele de sănătate publică și asistență socială, costurile fiind exorbitante [5].

În aceste condiții, *osteoporoza (OP)* reprezintă una dintre cele mai frecvente boli în rândul persoanelor de vârstă a treia din lume. Referindu-se la semnificația bio-medicală a acesteia, *Boloșiu* [6] afirmă că este „*o boală proprie speciei umane și reprezintă cu mare probabilitate prețul plătit pentru adoptarea stațiunii bipede. Sfidarea aruncată gravitației a adus scheletul omului modern în situația precară de a nu-și putea asigura distribuția judicioasă a sarcinilor la care este supus și boala nu este singurul exemplu de disadaptare în acest sens*”.

Un moment important în progresul cunoașterii OP a fost introducerea – în anul 1994 de către un comitet de experți ai OMS – *metodei de diagnosticare prin densitometrie osoasă*. Consecințele utilizării ei sunt evidente și benefice în practica de diagnosticare mai rapidă și riguroasă a pacienților, dar și pe planul cercetării multidisciplinare a acestei afecțiuni [7]. Mulți medici, chiar și din țara noastră, sunt deja beneficiarii unor certificate de osteodensitometrie, ca urmare a absolvirii unor cursuri de specialitate în acest sens, așa cum a fost și *Cursul Internațional de Osteoporoză de la Cluj*, din perioada 11-14 aprilie 2007, dar desigur și alte cursuri de mai lungă durată [8].

Literatura medicală română actuală este relativ săracă în lucrări științifice despre OP. În schimb, literatura medicală străină ne

dă posibilitatea să ne informăm incomparabil mai bine despre tema de față. Mai ales articolele științifice recente ne oferă date despre: a) etiopatogenie; b) factorii de risc; c) manifestările clinice; d) diagnostic; e) profilaxie; f) tratament. Până în prezent, din toate se știe ceva, fără a se elucida însă complet tema, rămânând suficient loc și pentru alte cercetări, cum este și cea de față.

Existența unor metode și tehnici moderne de investigare biomedicală a OP permit dezvoltarea cu mai multă rigoare a acestei teme în teza de doctorat.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Considerații generale

Studiul de față este pe de o parte retrospectiv, iar pe de altă parte experimental, respectând legislația în vigoare pentru protecția animalelor, conform Declarației WMA de la Helsinki.

Pornind de la datele oferite de studiul tematic bibliografic din prima parte a tezei de doctorat și având în vedere mijloacele tehnice și informaționale accesibile, mi-am propus să realizez trei studii clinice și/sau experimentale care să evidențieze corelația unor factori de risc cu incidența OP și cu riscul de fractură de fragilitate.

Studiile realizate sunt:

- a) studiul statistic privind fracturile înregistrate la Spitalul de Urgență Satu Mare în anul 2013;
- b) studiul statistic privind persoanele la care s-a măsurat densitatea minerală osoasă într-un centru DEXA din Arad, în anul 2014;
- c) studiul fiziologic experimental pe animale (șobolanul alb Wistar) privind efectele unor factori de risc în acumularea calciului în țesutul osos desfășurat în Laboratorul de Fiziologie Animală al Facultății de Biologie și Geologie a Universității „Babeș-Bolyai” din Cluj.

Primele două studii s-au efectuat pe subiecți umani și au urmărit corelația dintre caracterele individuale și OP sau producerea de fracturi, iar ultimul studiu a vizat corelația dintre efort și nutriție, pe de o parte și acumularea calciului în os, precum și alte procese biochimice ce o însoțesc pe de altă parte, pe un model experimental original.

În acest din urmă studiu (cel experimental) am avut ca obiective:

- demonstrarea efectelor benefice, ameliorative la nivel metabolic, structural și ultrastructural ale efortului fizic, pe fondul osteoporozei induse cu glucocorticoizi, la șobolani de laborator;
- evaluarea comparativă a impactului produs de factorul cauzator (glucocorticoizi), dar și de efortul fizic, la cele două sexe.

Apreciez că rezultatele obținute în acest studiu fiziologic experimental sunt semnificative și relevante sub aspect statistic.

STUDIUL 1. STUDIU STATISTIC PRIVIND FRACTURILE DE FRAGILITATE ÎNTR-O POPULAȚIE UMANĂ LOCALĂ

Ipoteza. Fracturile de fragilitate se instalează mai ales la femei, iar vârsta peste 65 ani este un important factor de risc fracturar.

Scopul. Studiul fracturilor de fragilitate se face în vederea stabilirii unor modalități prin care acestea să fie cât mai mult prevenite.

Obiective: a) stabilirea proporției fracturilor de fragilitate în comunitatea locală; b) distribuția și incidența fracturilor de fragilitate în funcție de sex, vârstă și mediul de proveniență; c) prevalența fracturilor de fragilitate la pacienții spitalizați în funcție de sex, grupe de vârstă; d) vârstă înaintată – factor de risc fracturar.

Materialul investigat. Sunt persoanele care s-au prezentat la Secția de ortopedie a Spitalului de Urgență Satu Mare, cu fracturi osoase și care au fost spitalizate în anul 2013 (în total 2092 de subiecți). Aceștia au completat formulare detaliate cu privire la datele personale (anexa nr. 1), care au fost apoi prelucrate computerizat cu ajutorul unor programe statistico-informaționale adecvate în corelație cu incidența OP și riscul de fractură sau chiar cu fracturile care s-au produs.

Metoda de cercetare. Studiul fracturilor s-a realizat prin analiza foilor de observare a pacienților.

Prin amabilitatea conducerii acestei secții de spital, am putut studia foile de observație ale pacienților pe întregul an 2013 (01.01-31.12). Punctual, am analizat cele 2092 fișe de observație ale pacienților întocmite în cursul aceluși an calendaristic. În aceste fișe sunt consemnate datele personale și tipurile de afecțiuni ortopedice

pentru 1053 persoane de sex feminin și 1039 persoane de sex masculin, ceea ce reflectă și proporția populației pe sexe din bazinul geografic pe care îl deservește spitalul (circa 180.000 locuitori). Dintre aceștia, doar 802 pacienți au fost diagnosticați cu fracturi, din care, 475 sunt femeii, iar 327 sunt bărbați.

Această ultimă categorie de pacienți a fost împărțită, la rândul ei, în funcție de: a) tipul de fractură; b) sex; c) grupă de vârstă; d) mediul de proveniență.

Am pornit de la ipoteza că vârsta de peste 65 de ani constituie - așa cum se menționează în toată bibliografia studiată - un factor de risc fracturar. De aceea, am împărțit lotul de pacienți diagnosticați cu fracturi în două grupe mari: subiecți cu vârstă mai mică de 65 de ani și subiecți cu vârsta egală sau mai mare de 65 ani. La rândul lor, fiecare grupă a fost subîmpărțită după sex și după mediul lor de proveniență. Datele astfel obținute au fost prelucrate statistic (ca procente), fiind exprimate sub formă grafică.

Rezultate:

- Incidența fracturilor la sexul feminin este de 59,22 %, iar la sexul masculin de 40,77 %.
- Incidența fracturilor la populația din mediul rural este mai mare decât incidența fracturilor la populația din mediul urban.
- Cele mai multe cazuri de fracturi în întregul lot cercetat se produc la grupa de vârstă de 75-84 ani.
- În cazul fracturilor de col femural incidența maximă se întâlnește la sexul feminin la grupa de vârstă de 75-84 ani, iar la sexul masculin la grupa de vârstă de 55-64 ani.
- Din totalul fracturilor diagnosticate la secția de ortopedie a Spitalului de Urgență Satu Mare, cele mai multe se produc la nivelul femurului și mai ales a trohanterului și colului femural.

- Incidența fracturilor de antebraț este mai mare la sexul feminin la grupa de vârstă de 65-74 ani, iar la sexul masculin la grupa de vârstă de 45-54 ani.
- La fracturile vertebrale incidența cea mai mare aparține sexului masculin, cu două vârfuri egale la grupele de vârstă de 35-44 ani și de 65-74 ani. La femei incidența maximă este observată la grupa de vârstă de 55-64 ani.
- În cazul fracturilor trohanteriene incidența la sexul feminin este net superioară față de cea de la sexul masculin. La femei, cele mai multe cazuri de fracturi de acest fel sunt întâlnite la grupa de vârstă de 75-84 ani, la fel ca și la bărbați.
- La fracturile femurale, incidența la sexul feminin este cu 4 puncte procentuale mai mare decât la sexul masculin. Vârfurile se întâlnesc la grupele de vârstă de 65-74 ani la femei și la 45-54 ani la bărbați.
- Numărul fracturilor de humerus la femei este de 31, cu un maxim la grupa de vârstă de 55-64 ani (10 cazuri), iar la bărbați de 22, cu un maxim la grupa de vârstă de 65-74 ani (6 cazuri).
- Prevalența fracturilor la nivelul lotului studiat este de 38,33 %, la femei fiind de 45,10 %, iar la bărbați de 31,47 %.
- În ceea ce privește prevalența pe grupe de vârste, observăm că prevalența cea mai crescută se întâlnește la grupa de vârstă de 75-84 ani la nivelul întregului lot. La sexul feminin întâlnim o prevalență crescută la grupele de vârstă de 75-84 ani și la pacientele cu vârsta de peste 85 ani. La sexul masculin, prevalența maximă este tot la grupa de vârstă de 75-84 ani.
- Valoarea riscului relativ la nivelul întregului lot este de 2,61, la sexul feminin de 3,25, iar la sexul masculin de 1,77. Aceste valori

demonstrează faptul că vârsta mai mare de 65 ani poate fi considerată un factor de risc fracturar important.

- De asemenea, valorile peste 0 ale riscului atribuibil la nivelul lotului (0,42) la sexul feminin (0,54) și la cel masculin (0,21) denotă faptul că vârsta mai mare de 65 ani este un factor de risc fracturar prezent.

Concluzii

- Studiul statistic privind fracturile de fragilitate în rândul pacienților spitalizați la Secția de ortopedie a Spitalului de Urgență Satu Mare constituie o modalitate relevantă de a cerceta incidența acestui tip de fracturi în rândul populației unei comunități locale, oferindu-ne, totodată, indirect, informații despre instalarea osteoporozei în diferite părți ale scheletului uman.

STUDIUL 2. STUDIUL VALORILOR OSTEODENSITOMETRICE STABILITE LA UN CENTRU DEXA PE UN LOT DE FEMEI LA POSTMENOPAUZĂ

Studiul are în vedere că cea mai bună modalitate de diagnosticare a OP este măsurarea DMO. Acest lucru s-a realizat cu ajutorul unui aparat DEXA care furnizează date despre densitometria osoasă la diferiți subiecți umani.

Ipoteză. Rădirea osului cuprinde un segment însemnat de populație de vârsta a III-a, ceea ce poate fi stabilit prin osteodensitometrie.

Scopul. De a preveni sau diminua rădirea osului prin stabilirea unor măsuri adecvate, în funcție de valorile osteodensitometrice.

Obiective. Stabilirea: a) incidenței osteopeniei și osteoporozei la nivelul lotului de femei aflate la postmenopauză și la nivelul unor părți osoase ale corpului; b) prevalenței osteopeniei și osteoporozei în raport cu IMC; c) incidenței unor boli la lotul de femei diagnosticate cu osteopenie sau osteoporoză.

Materialul investigat. În studiu au fost cuprinse toate persoanele care s-au prezentat în anul 2014 la Laboratorul DEXA al Euromedic I.C.M. Arad și la care s-a efectuat osteodensitometria DEXA. Studiul s-a efectuat numai pe femei la postmenopauză, deoarece cazurile de femei mai tinere și bărbați la care să se efectueze osteodensimetria DXA sunt foarte rare. În consecință, lotul nostru de studiu a fost constituit din 2214 femei aflate la postmenopauză.

Metodologia de studiu. Subiecții suspecțați de OP sunt pacienți trimiși la laboratorul DEXA de medici (de familie sau

specialiști). Pacienții au fost supuși evaluării densitometriei osoase cu un aparat Osteodensitometru (DXA Bone Densitometry Report). În urma evaluării, se calculează valoarea Scorului T, pe baza căruia se stabilește diagnosticul osteodensitometric.

Rezultate:

- În urma diagnosticării osteodensitometrice a celor 2244 de paciente au rezultat: 1236 diagnosticate cu osteopenie și 468 diagnosticate ca „normal”.
- Din analiza datelor deținute de Laboratorul DEXA Arad pe anul 2014 privind evaluarea osteodensitometrică rezultă următoarea situație: osteopenie – 1230 persoane (4,91 %), osteoporoză – 468 persoane (1,86 %), iar pentru „normal” 23486 persoane (93,23 %).
- Din totalul cazurilor de osteopenie identificate la nivelul lotului cercetat, cele mai multe cazuri au fost întâlnite la nivelul colului femural (605 cazuri – 49,18 %), urmate de coloana vertebrală (572 cazuri – 46,51 %). Un număr de 53 cazuri (4,31 %) de osteopenie au fost identificate la nivelul altor secțiuni osoase (fig. 42).
- Cele mai multe cazuri de osteoporoză la femeile aflate la postmenopauză din lotul studiat au fost identificate, la fel ca și la osteopenie, la nivelul colului femural (95 cazuri – 20,34 %) și coloanei vertebrale (83 cazuri – 17,56 %), diferența (290 cazuri – 61,94 %), este așa cum se prezintă în fig. 43.
- Din analiza datelor obținute reiese, în general, un raport invers proporțional între prevalența osteopeniei și osteoporozei și IMC. Se observă o scădere a prevalenței osteopeniei și osteoporozei odată cu creșterea IMC. IMC între 25 și 29,9 este considerat supraponderal, conform National Institutes of

Health, normoponderalitatea este la 18,5-24,9, iar subponderal este sub 18,5.

- Din situația prezentată privind incidența unor boli, rezultă că la nivelul lotului de femei diagnosticate cu osteopenie și osteoporoză cea mai mare incidență au bolile tiroidiene (9,09 %), diabetul zaharat (7,48 %) și neoplaziile (6,41 %), care reprezintă un important factor de risc în dezvoltarea fenomenului de instalare a osteopeniei și în dezvoltarea osteoporozei la femei, dar aproape sigur și la bărbați.
- Determinismul genetic a fost determinat pe baza răspunsului pacienților la chestionarul osteodensimetric DEXA punctul 2 - antecedente heredocolaterale (AHC - persoane din familie cu osteoporoză, fracturi după 50 de ani, cifoasă etc.) și la punctul 3 - antecedente personale patologice (APP). Din totalul pacientelor investigate, găsite cu osteopenia/osteoporoză, 527 (31,01 %) au prezentat antecedente heredocolaterale, iar 418 (24,59 %) au avut antecedente patologice personale. 753 (44,40 %) dintre paciente au declarat că nu au AHC și nici APP (fig. 46).

Concluzii

Rezultatele obținute în studiul valorilor osteodensitometrice pe un lot de femei aflate la postmenopauză (subcapitolul 7.2.) ne conduc la concluzia că scopul urmărit a fost atins, deoarece s-au obținut date importante despre răirea osului la populația de vârstă a III-a. Pe baza lor, se pot stabili măsuri mai adecvate de prevenire sau de diminuare a răirii oaselor, ceea ce înseamnă că ipoteza de lucru s-a confirmat. Astfel, s-au obținut date importante despre incidența osteopeniei și osteoporozei la nivelul întregului lot de femei aflate la postmenopauză, dar și la nivelul unor părți ale scheletului. De asemenea, s-a stabilit corelația manifestării osteoporotice cu IMC și cu bolile asociate.

Rezultatele obținute și mai ales afectarea colului femural și vertebrelor, existența unui IMC mic, ori asocierea mai ales cu bolile tiroidiene, diabetul zaharat sau neoplaziile sunt în concordanță cu datele raportate în mai multe lucrări științifice, toate apărute în străinătate [22, 42, 43, 86, 102, 114, 206, 207].

STUDIUL NR. 3. STUDIU FIZIOLOGIC EXPERIMENTAL PE ANIMALE (ȘOBOLANI ALBI WISTAR)

Ipoteză. Studiul fiziologic experimental pe animale poate aduce date și informații relevante despre instalarea osteoporozei, precum și despre condițiile și factorii care o determină.

Scopul. Pornind de la principiul că este mai ușor să previi decât să tratezi, rostul acestui experiment este să demonstreze utilitatea activității fizice (un „tratament” accesibil și ieftin) în prevenirea sau/și ameliorarea simptomelor osteoporozei.

Obiective. Ne-am propus să:

- demonstrăm efectele benefice, ameliorative la nivel metabolic, structural și ultrastructural ale efortului fizic, pe fondul osteoporozei induse cu glucocorticoizi, la animale de laborator;
- evaluăm comparativ impactul produs de factorul cauzator (glucocorticoid), dar și de efortul fizic, la cele două sexe.

Material investigat. Studiul fiziologic experimental s-a efectuat pe șobolanul alb (Wistar), care are calități de bun înotător și care se pretează la efortul experimental și la antrenament [318, 319]. Un alt considerent este că se pot constitui loturi numeroase și omogene genetic.

S-au utilizat un număr de 80 de șobolani albi Wistar adulți (bătrâni), în greutate de 270 ± 20 g, menținuți pe tot parcursul experimentului, în condiții zooigienice corespunzătoare: temperatură și umiditate constantă, ritm lumină/întuneric 12/12 ore, dietă Larsen, acces liber la apă.

Metodologia de studiu. Cercetările au fost efectuate pe un model experimental *in vivo*, în care șobolanii au fost grupați în 8 loturi, 4 de femele și 4 de masculi, după cum urmează:

- lot martor (**M**) care a primit dietă standard și apă *ad libitum*;
- lot martor care a primit aceeași dietă ca și precedentul, dar a avut zilnic o perioadă de înot de o oră, dimineața (**ME** – lot martor cu efort);
- lot tratat cu glucocorticoid, în vederea inducerii osteoporozei secundare (**O**) care a primit zilnic metilprednisolon (i.p., 1,5 mg/kg, în ser fiziologic)
- lot **OE**, injectat zilnic cu glucocorticoid ca și lotul precedent și supus efortului prin înot ca și lotul ME.

Inducerea efortului la șobolan s-a realizat prin înot *„pentru că se realizează mai ușor, nu necesită tehnică și pregătiri prealabile, permite exercițiul simultană a mai multor subiecți și determină o reacție fiziologică amplă”* [320]. Animalele au fost supuse, pe toată durata experimentului (30 de zile), la o oră de înot/zi, într-un bazin adânc și cu pereții faianțați, care nu le permite nici un moment să se agațe și să stea în repaus.

Studiul fiziologic experimental a constatat în:

- analize hematologice și biochimice;
- studiul valorilor **Ca** și **P** pe femur de șobolani analizate la EDAX-SEM;
- studiul efectului efortului fizic sistematic asupra osului de șobolan la femele tratate cu glucocorticoizi (studiu histopatologic și morfometric);
- studii ultrastructurale TEM asupra osului compact provenit din femurul șobolanilor Wistar femele.

Rezultate și concluzii:

(1) Analizele hematologice și biochimice

Au fost luați în studiu parametrii morfologici ai sângelui și biochimici, în vederea depistării modificărilor induse de efort, de

tratamentul cu glucocorticoizi și de acțiunea combinată a acestuia, obținându-se rezultatele prezentate în tabelele nr. 43-52.

- Numărul hematiilor a crescut în timpul exercitării unei activități fizice intense la femelele de șobolani, în timp ce osteoporoza instalată secundar administrării de GC, a condus la alterarea țesutului osos, cu precădere a celui trabecular, la care raportul suprafață/volum este mai mare. Măduva roșie hematogenă din areolele țesutului spongios a suferit de asemenea procese destructive.
- Efortul fizic a modificat semnificativ populațiile de leucocite doar la femele, iar tratamentul cu GC a scăzut, tot semnificativ, numărul de leucocite atât la femele, cât și la masculi.
- Hematocritul a crescut semnificativ la toate loturile de femele față de martor; activitatea fizică stimulează formarea de țesut osos, crește masa osoasă, numărul de celule eritropoietice, pe când tratamentul cu GC poate induce scăderea volumului sanguin prin deshidratare.
- La femele, glicemia crește ca urmare a efortului fizic, iar în urma tratamentului cu GC glucoza crește față de martor (GC au efect hiperglicemiant, stimulând gluconeogeza) inhibă utilizarea glucozei de către celulele musculare și adipoase.
- Concentrația glucozei în miocard a fost mai mare la femele decât la masculi în toate loturile, deoarece efortul fizic și tratamentul cu GC au crescut capacitatea miocardului de a elibera glucoză din glicogenul propriu susținând astfel lucrul mecanic al inimii determinând creșterea glucozei libere din miocard, însoțită de o scădere a glicogenului.
- Colesterolemia s-a modificat puțin între loturile investigate. Totuși, ea este mai mare la femele în condiții de efort și sub

influența GC. Faptul se explică prin aceea că ea este asociată cu OP, deoarece nivelul ridicat de LDH stimulează răspunsul limfocitelor T. Totodată, în prezența GC, diferențierea adipocitelor în osteoblaste este inhibată.

- Activitatea ASAT din ser scade la masculi la grupele O și OE, pe când la femele crește față de martor, ceea ce arată că activitatea enzimei nu se corelează cu cea din miocard (așa este cazul ALAT-ului). Se pare că femelele se adaptează mai bine la condiții de efort pe fond GC decât masculii.
- Față de enzimele stresului oxidativ, masculii și femelele au reacționat diferit în aceleași condiții experimentale datorită bagajului endocrin diferit. La masculi, SOD-ul în miocard, la lotul tratat cu GC a crescut semnificativ, inclusiv în condiții de efort, pe când la femele SOD are tendința de scădere la lotul O și mai ales OE.
- Activitatea CAT, la toate loturile, a avut valori de 2 ori mai mici la femele decât la masculi. În ser, activitatea CAT la femele din lotul O a crescut considerabil, ceea ce înseamnă o alterare a permeabilității membranare în miocard, în țesutul hepatic sau/și muscular, pe când în OE activitatea CAT serice este mai redusă față de M și O.
- În privința raportului concentrației serice a calciului, datele sunt semnificative numai la masculi în privința loturilor tratate cu GC, care interferează cu metabolismul calciului prin scăderea absorbției intestinale a Ca și creșterea excreției renale, determinând o hipocalcemie. Aceasta stimulează secreția PTH-ului, aspect evidențiat la masculii din loturile O și OE, dar nu și la femelele din loturile omoloage. Este probabil că la femele compensarea hipocalcemiei să se facă prin secreția de PTH, dar

cu costul distrugerii avansate a țesutului osos. Deci, instalarea OP nu este obligatoriu însoțită de hipocalcemie, din cauza acțiunii compensatorii a PTH asupra osteoclastelor. La femelele din loturile O și OE s-a evidențiat o creștere a fosfatului seric, posibil rezultat din reabsorbția osoasă accentuată. O modificare de același sens, dar de mai mică amploare s-a înregistrat și la lotul martor supus efortului (ME), probabil ca rezultat al oboselii musculare cauzată de efortul fizic intens și de durată.

(2) Analiza elementală cu referire la Ca și P pe femurul de șobolan femel aflat în condiții experimentale prin detecție de tip EDAX la microscopul SEM (JSM 5510 LV)

Tehnica EDAX (Energy Dispersive X-ray Analysis) este utilizată pentru analizarea compoziției chimice a unui eșantion (biologic sau mineral) cu microscopul SEM (*Scanning Electron Microscope*). Metoda detectează radiațiile X generate ca o consecință a interacțiunii dintre fluxul de electroni și suprafața probei. Prin această metodă se pot obține date semnificative cu privire la distribuția elementelor chimice prezente în proba (exprimată în % at. sau wt % - greutate procentuală). Aceste date pot fi integrate/corelate cu datele morfologice.

În urma analizei valorilor **Ca** și **P** pe femur la femele de șobolan în condiții experimentale, utilizând detecția de tip EDAX și microscopul SEM au rezultat valori exprimate în wt %, care sunt prezentate în tabelul nr. **54** și **55**. Diagramele EDAX obținute conțin: spectrograme, regiunile de interes, standardul utilizat în calibrare, analiza elementală pentru speciile chimice identificate (exprimate în % at. și wt %), număr de citiri (cts).

După cum rezultă din tabelul **55** și fig. **85**, tratarea animalelor timp de o lună cu metilprednisonă a indus o demineralizare severă în osul compact femural, atât procentul de

calciu, cât și cel de fosfor scăzând cu peste 50 %. La femelele martor, exercițiul fizic zilnic (înot timp de o oră) a determinat ușoare creșteri ale ponderii acestor elemente în femur. Mult mai eficientă, în sensul menținerii și/sau refacerii mineralizării osului, s-a dovedit activitatea fizică la animalele din grupul OE, care și-au menținut procentele de calciu și fosfor din os la valori mult mai mari decât cele ale lotului O, ce nu a beneficiat de ședințele de înot. Raportul Ca/P, diminuat de acțiunea glucocorticoidului, s-a menținut, la lotul OE, cu aproape 12 % mai ridicat decât a lotul O.

Concluzii

Din acest studiu efectuat pe femele în condiții experimentale (înot și tratament cu GC) prin analiza elementală utilizând detecție de tip EDAX la microscopul SEM au rezultat următoarele concluzii:

- Față de valorile obținute la martor (M), **Ca** a crescut în femur cu 2,76 wt %, iar **P** cu 6,31 wt %, arătând astfel efectul benefic al efortului fizic prin înot în procesul de mineralizare a osului.
- Tratamentul cu GC (O) reduce concentrația acestor minerale în femurul de la femele de șobolani, la 64,00 wt % la **Ca** și 50,96 wt % la **P**, față de martor, subliniind efectul negativ al GC în mineralizarea osului.
- Din nou se dovedește efectul benefic al efortului fizic prin ameliorarea concentrației mineralelor din femur la femelele tratate cu GC, rezultând că osteopenia și OP pot fi într-o anumită măsură ameliorate sau cel puțin stopate prin efortul fizic. În urma tratamentului cu GC și efectuarea înotului cronic, concentrația **Ca** a ajuns la 89,90 wt %, iar la **P** la 75,17 wt % față de nivelul inițial al acestora la lotul martor, comparativ cu

scăderea semnificativă a acestor minerale semnalată în urma tratamentului cu GC.

(3) Efectul efortului fizic sistematic asupra osului la șobolani femele tratați cu glucocorticoizi: studiu histopatologic și morfometric

Studiul histopatologic și morfometric pun în evidență aspecte privind efectul efortului fizic sistematic asupra osului femelelor de șobolani tratați cu glucocorticoizi.

S-au investigat fragmente de diafiză de femur preparate adecvat pentru determinarea histologică.

În cazul măsurătorilor morfometrice fiecare preparat a fost fotografiat digital și interpretat cu ajutorul software-ului ImageJ. S-au efectuat, din fiecare preparat, atât o fotografie de ansamblu, (cu obiectiv de 4X, mărire totală 40X), cât și 4 fotografii de detaliu (cu obiectiv 40X, mărire totală 400X), de la capetele fiecăruia dintre cele două diametre ale secțiunii transversale a femurului (secțiunea a fost considerată o elipsă).

Pe fiecare secțiune panoramică s-a calculat raportul dintre suprafața ocupată de os compact și suprafața totală a osului (proporția de lamele de țesut osos din suprafața totală).

Pe fiecare fotografie de detaliu s-au numărat osteocitele din osteoplaste și s-au calculat media și deviația standard.

Așa cum era de așteptat, suprafața de os compact este redusă la lotul O (tratat cu glucocorticoizi) și are tendința evidentă să revină la normal la lotul OE (lotul de șobolani tratat cu glucocorticoizi, dar supus înotului zilnic timp de 30 de zile). De aici se desprinde concluzia că înotul sistematic, practicat cu regularitate, contribuie la menținerea proporției de os compact chiar și la lotul tratat cu glucocorticoizi, aproape de limitele normale.

În ceea ce privește cuantificarea numărului de osteocite din osteoplaste, rezultatele obținute sunt discordante. Valorile obținute sunt mai mari în ceea ce privește lotul martor supus înotului (ME), dar sunt depășite de cele de la lotul supus tratamentului cu glucocorticoizi (O). În mod contraintuitiv, cele mai mari valori obținute la numărarea osteocitelor/mm³ au fost obținute la lotul tratat cu glucocorticoizi și supus înotului (ME).

În cazul analizelor histopatologice fiecare secțiune a fost analizată individual din punct de vedere histopatologic, în colorație Hematoxină-Eozină, sub lumină albă (LED). Astfel, s-au urmărit:

- aspectul general al osului compact și al cavității medulare;
- dispunerea osteocitelor (cu axul lung paralel cu lamela osoasă sau nu);
- prezența sau absența vaselor din sistemele Havers;
- tapetul osteoblastic al cavității medulare;
- aspectul lamelilor osoase;
- aspecte de necroză osoasă.

La lotul martor (M), lamelele osoase, osteoplastele care conțin osteocite, sunt dispuse cu axul lung paralel cu lamela osoasă. Osteocitele sunt dispuse în mod aproximativ uniform în toată grosimea osului compact, pe suprafețele de secțiune analizate (fig. **88** stânga). Canalul medular este tapetat, în cea mai mare parte, de un strat fin de osteoblaste de cu aspect obișnuit.

La lotul martor supus înotului (ME) osteocitele sunt dispuse neuniform în grosimea osului compact, semn al faptului că osul a fost supus unor direcții noi de tracțiune, ca urmare a înotului. Aceste linii de forță au determinat remodelarea osului, pentru a face față solicitării fizice a înotului (fig. **88** dreapta).

La lotul tratat cu glucocorticoizi (O) se constată o distribuție

a osteocitelor preferențial în cele două treimi externe ale grosimii osului compact. Stratul de osteoblaste care căptușește cavitatea medulară este, însă, păstrat.

La lotul tratat cu glucocorticoizi și supus înotului (OE), osteocitele se dispun în mod uniform în grosimea osului, similar cu dispunerea din oasele animalelor aparținând lotului martor (fig. 90).

Măduva osoasă prezintă, la loturile tratate cu glucocorticoizi, o celularitate ușor scăzută și o încărcare adipoasă nesemnificativ mai crescută, semne ale insuficienței medulare caracteristice pentru un astfel de tratament. Înotul nu pare să influențeze celularitatea medulară la niciunul dintre loturi.

Din analiza rezultatelor se desprind concluziile:

- Tratamentul cu glucocorticoizi a indus osteopenie, cuantificabilă prin reducerea suprafeței ocupate de osul compact în secțiunile transversale de la nivelul femurului.
- Înotul a avut capacitatea de a determina creșterea suprafeței ocupate de os, atât la lotul netratat cu glucocorticoizi, cât și la lotul tratat cu acești hormoni.
- Numărul de osteocite din osteoplaste, raportat la unitatea de suprafață osoasă, a fost mai mare atât la lotul tratat numai cu glucocorticoizi cât și la ambele loturi supuse înotului. În ciuda numărului crescut, la lotul O activitatea lor de menținere a traveelor osoase este scăzută (sau ineficientă raportată la activitatea osteoclastică, mai intensă decât în mod obișnuit).
- La lotul tratat cu glucocorticoizi, s-a constatat o citopenie osoasă în treimea internă a osului, fapt care nu a fost însă evidențiat la lotul tratat hormonal și supus înotului.
- Înotul a modificat dispoziția traveelor osoase la șobolanii supuși înotului, având capacitatea de a remodela osul conform noilor linii de presiune.

(4) Studii ultrastructurale TEM asupra osului compact provenit din femurul șobolanilor Wistar femele

Din aceleași femure din care s-au făcut recoltările pentru analize EDX și SEM, s-au obținut fragmente de țesut osos de aprox. 1 mm din zona osului compact, respectiv din zona sistemelor Havers conținând sistemele lamelare.

Au fost studiate următoarele loturi de animale: (1) lotul martor (M); (2) lotul martor plus înot (ME); (3) lotul tratat cu glucocorticoizi (O); (4) lotul tratat cu glucocorticoizi și înot (OE).

Pentru fiecare lot s-a descris pe scurt caracteristicile ultrastructurale în următoarea ordine: lamelele osoase; osteocitele și prelungirile lor; măduva osoasă și limita cu osul compact (fig. 93 – 140).

Și în acest caz se desprind câteva concluzii:

- Ultrastructura la lotul martor (M) arată existența unor fascicule de colagen normal structurate, cu lamelele osoase dispuse paralel și egal distanțate; osteocitele dispuse între lamelele osoase ocupă integral lacunele osoase, din care radiază circumferențial canalicule osoase care se anastomozează cu canaliculele osteocitelor învecinate; osteocitele au nucleul și citoplasma cu organitele celulare normal structurate; măduva osoasă conține numeroase celule hematogene aflate în stare normală de hematopoieză.
- În urma efortului fizic (înot), se remarcă o ușoară creștere numerică a canaliculelor osoase dintre osteocite, sugerând o intensificare a metabolismului matricei osoase. Osteocitele și colagenul sunt normal structurate. Prin urmare, structura osoasă este normală, cu mici modificări care contribuie la îmbunătățirea funcționării osului în urma efortului.

- Tratamentul cu GC (lotul O, cu osteoporoză secundară O) provoacă multe modificări alterative la nivel ultrastructural. Astfel, apar vezicule de liză în fasciculele de colagen care alcătuiesc lamelele osoase, care se dezorganizează; multe din canaliculele dintre osteocite sunt distruse, alimentarea cu nutrienți fiind deficitară. Osteocitele prezintă grad înalt de dezorganizare până la degradarea nucleului și a citoplasmei. Celulele medulare au structură alterată și apar depozite cu lipide.
- Efortul fizic la lotul tratat cu GC (OE) a adus unele îmbunătățiri ale ultrastructurii, față de alterările provocate de GC, sugerând un efect protector. Este menținută structura lamelară a osului compact; osteocitele au o structură aproape normală a nucleului și a citoplasmei; în măduva osoasă se remarcă o ușoară scădere a populației celulare, dar celulele au structură normală. Prin urmare, efortul fizic este recomandat pentru refacerea parțială a structurii matricei osoase care a fost afectată de tratamentul cu GC.
- Studiul ultrastructural este o modalitate sugestivă de analiză a matricei osului compact, ce poate evidenția alterarea acestuia sub acțiunea tratamentului cu GC și valoarea efortului fizic ca factor protector.

Concluzii generale

1. Studiul statistico-clinic al fracturilor de fragilitate la pacienții de la Secția de Ortopedie al Spitalului de Urgență Satu Mare ne oferă date orientative importante sub aspect medical și socio-economic, mai ales dacă acestea sunt raportate la bazinul demografic pe care îl deservește unitatea spitalicească. El reprezintă o modalitate relevantă de a cerceta incidența acestui tip de fracturi în rândul unei comunități locale, oferindu-ne, totodată, indirect, și informații despre instalarea osteoporozei în diferite părți ale scheletului și la varii grupe de vârstă.

Din acest studiu rezultă că:

- a) incidența fracturilor la femei este cu 18,45 % mai mare decât la bărbați;
- b) incidența fracturilor în mediul rural este cu 16,76 % mai mare decât în mediul urban, ceea ce trebuie pus pe seama îmbătrânirii evidente a populației satelor;
- c) cele mai multe fracturi se produc la persoanele din grupa de vârstă de 74-84 de ani;
- d) cele mai multe fracturi (37,66 % din totalul lotului) se produc la nivelul femurului și mai ales a trohanterului și colului femural;
- e) în privința fracturilor vertebrale, incidența cea mai mare (53,57 %) se înregistrează la bărbați, cel mai probabil din cauză că aceștia prestează munci grele, ridică greutatea deosebite; așa se explică și vârful de incidență de la grupa de vârstă de 35-44 de ani (26,66 %);
- f) valoarea riscului relativ de fractură osoasă la nivelul întregului lot este de 2,61, fiind dublu la femei (3,25) față de bărbați (1,77);

g) studiul demonstrează faptul că vârsta mai mare de 65 ani este un factor fracturar important, ceea ce este în concordanță cu rezultatele consemnate în literatura de specialitate.

2. Datele obținute la Centrul DEXA sunt în concordanță cu cele reieșite din studiul statistico-clinic al fracturilor de fragilitate la segmentul de populație femei la postmenopauză. Cele mai importante concluzii desprinse din acest studiu sunt:

- a) din totalul cazurilor DEXA pe anul 2013, peste 55,55 % au primit diagnosticul de osteopenie și 21,14 % de osteoporoză;
- b) sub aspect osteoporotic, cele mai afectate segmente ale scheletului au fost colul femural (49,18 %) și vertebrele (46,51 %);
- c) în lotul cercetat osteopenia/osteoporoza se află într-un raport invers proporțional cu IMC-ul pacienților;
- d) pacienții diagnosticați cu osteopenie/osteoporoză suferă de varii boli (factori de risc), dar mai ales de boli tiroidiene, diabet zaharat și neoplazii;
- e) Faptul că mai mult de jumătate din subiecții investigați DEXA și diagnosticați cu osteoporoză (55,60 %) au declarat antecedente heredocolaterale sau/și antecedente patologice personale, conduce spre supoziția că la debutul osteoporozei poate contribui și o predispoziție genetică

3. Studiul fiziologic pe animale (șobolani albi Wistar) a constituit un bun model experimental pentru a pune în evidență o serie de aspecte privind instalarea osteoporozei și factorii (de risc) implicați în generarea ei.

4. Din analizele histologice și biochimice pe loturi supuse efortului și/sau tratate cu glucocorticoizi reiese:

- a) efortul fizic crește numărul de hematii, hematocritul, glicemia, concentrația glucozei în miocard, îndeosebi la femele, fiind un

factor favorizant în formarea țesutului osos, pe când tratamentul cu GC scade acești parametri, contribuind la instalarea osteoporozei prin degradarea țesutului osos, mai ales a celui spongios, în care se distruge concomitent și măduva roșie, care are rol hematopoietic;

- b) colesterolemia este mai mare la femele în condiții de efort și sub influența GC, ceea ce se explică prin aceea că în prezența GC, diferențierea adipocitelor în osteoblaste este inhibată;
- c) datorită bagajului endocrin diferit la masculi și femele, enzimele stresului oxidativ s-au comportat diferit în aceleași condiții experimentale. Activitatea SOD din miocard crește semnificativ în efort și în lotul tratat cu GC la masculi, pe când la femele are tendință de scădere, iar activitatea CAT este de două ori mai scăzută la femele față de masculi, la toate loturile;
- d) în privința raportului Ca/P, rezultatele sunt semnificative numai pentru **Ca**, inclusiv în privința loturilor tratate cu GC, care interferează cu metabolismul calciului, prin absorbția intestinală a **Ca** și creșterea excreției renale, determinând o hipocalcemie care stimulează secreția de PTH. Rezultă că instalarea OP nu este obligatoriu însoțită de hipocalcemie, datorită acțiunii compensatorii a PTH asupra osteoclastelor.

5. Sub efectul efortului fizic (înot), performanțele acumulării de **Ca** și **P** în femurul femelelor de șobolan – la analiza EDAX-SEM JSM 5510 LV – s-au îmbunătățit la lotul supus înotului (ME) față de martor (M) cu 2,76 % la **Ca** și 6,31 % la **P**, dar și la lotul tratat cu GC și apoi supus înotului (OE) față de lotul tratat cu GC cu 89,90 % la **Ca** și 75,17 % la **P**.

6. Studiul histopatologic și morfometric privind efectul efortului fizic sistematic asupra osului la șobolanii tratați cu

glucocorticoizi de asemenea pune în evidență o serie de aspecte privind osteopenia/osteoporoza:

- a) tratamentul cu GC induce osteopenie, tradusă ca diminuare a suprafeței ocupate de osul compact pe secțiunile transversale de la nivelul femurului;
- b) înotul determină creșterea suprafeței ocupate de os atât la lotul netratat, cât și la cel tratat cu GC.

7. Studiul ultrastructural (microscopie electronică de transmisie) asupra osului compact provenit din femurul femelelor de șobolan aflate în diferite faze experimentale demonstrează, prin imagini de microscopie electronică, efectul favorabil al efortului fizic asupra mineralizării osului, precum și efectul negativ al tratamentului cu GC asupra desfășurării acestui proces:

- a) tratamentul cu GC determină apariția veziculelor de liză la nivelul fasciculelor de colagen care alcătuiesc lamelele osoase, ce se dezorganizează;
- b) efortul fizic la lotul tratat cu GC reface structura lamelară a osului compact, iar osteocitele au o structură normală, fiind deci argumente suficiente de utilizare a acestuia în ameliorarea structurii masei osoase.

8. Realizarea acestor studii statistico-chimice și fiziologice experimentale au permis să obținem date importante privind rolul benefic al efortului fizic sistematic în prevenirea OP.

PROPUNERI

1. Deoarece fenomenul osteoporotic este un act complex, cu cauze multiple, plurifactoriale, cercetarea sa presupune promovarea unei ample baterii de metode și mijloace de investigare.

2. Realizarea unor analize statistico-clinice pe subiecți umani privind fracturile de fragilitate sau osteopenia/osteoporoza la nivelul comunităților locale pentru stabilirea nevoilor de asigurare a rețelei sanitare, cu resurse umane specializate, management medical și economic eficient al acestui fenomen la nivel local sau național.

3. Organizarea unei rețele teritoriale de investigație DEXA, subvenționată din fonduri UE și de stat, în vederea realizării unor servicii medicale la prețuri rezonabile, accesibile.

4. Efectuarea unor cercetări fundamentale bazate pe modele fiziologice experimentate pe animale, care pot aduce rezultate nebanuite privind mecanismele patologice și cauzele osteoporozei, mai ales dacă acestea includ în studiu o serie de factori de risc în proporții cuantificabile.

Modelul experimental poate fi mai elocvent dacă cuprinde în studiu întregul metabolism al osului, inclusiv „amonte” și „aval” de acesta.

5. Aprofundarea studiilor de microscopie electronică pentru a obține mai multe elemente despre structura intimă a osului și funcționarea acesteia în vederea obținerii unor date importante pentru practica medicală din domeniu.

6. Studiul nostru confirmă încă o dată faptul că efortul fizic cronic (înotul) este un remediu important în consolidarea masei osoase, chiar și după acțiunea unor factori de risc agresivi, ca și aceea a glucocorticoizilor.

CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Elaborarea unei sinteze ample privind stadiul actual al cunoștințelor privind osteoporoza pe baza unei bibliografii aproape în totalitate străină și de dată recentă, citând 447 titluri bibliografice.

2. Stabilirea unui plan complex de cercetare proprie bazat pe subiecții umani și animale, precum și pe desfășurarea cercetării cu metode și tehnici diverse și moderne, urmărindu-se varii parametri: fracturi de fragilitate, osteodensitometrie, probe hematologice, histologice, biochimice, ultrastructură etc.

3. Promovarea unui model experimental fiziologic pe animale (șobolanul alb Wistar) propriu:

- martor (M)
- martor plus înot (ME)
- tratat cu glucocorticoizi (O)
- tratat cu glucocorticoizi și înot (OE)

care a probat rolul efortului fizic în ameliorarea structurii și funcționării osului, dar și efectul inhibitor al glucocorticoizilor asupra structurii și funcționării masei osoase.

4. Realizarea unor studii statistico-clinice privind impactul fracturilor de fragilitate și a osteopeniei/osteoporozei în colectivități locale/regionale, urmate de propuneri privind strategia medico-economică de urmat în domeniul ortopedic.

5. Obținerea unor rezultate importante folosind tehnici moderne, mai puțin utilizate, precum:

- a) măsurători de osteodensitometrie (DEXA);
- b) studiul acumulării de Ca și P în femurul de femele de șobolan prin evaluarea și analize EDAX-SEM;

- c) studiul histopatologic și morfometric privind efectul efortului fizic asupra osului la șobolani tratați cu glucocorticoizi;
- d) studiul ultrastructural al osului compact provenit din femur de șobolan;
- e) un studiu complex al efectului efortului fizic privind ameliorarea structurii și funcționării osului.

6. Un număr mare de concluzii reieșite din studiile efectuate cu importanță pentru practica medicală viitoare din domeniu.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

4. **Seeman E.** (2008), *Bone quality: the material and structural basis of bone strength*. Miner. Metab., **26**, pp. 1-8.
6. **Boloșiu H.** (2008), *Osteoporoza*, Editura Casa Cărții de Știință, Cluj, pp. 33-34, 83-84.
9. **Morgan E.E., Barnes G.L., Einhorn T.A.** (2008), *The bone Organ System: Form and Function*. In Marcus R. și col. (2008), *Osteoporosis*, third edition, volume 1, Ed. Elsevier Academic Press, San Diego, pp. 3-26.
12. **Turner C.H., Robling A.G.** (2004), *Mecanical loading and bone formation*. BoneKEY Osteovision, **1**, pp. 15-23.
15. **Ulrich D., van Rietbergen B., Laib A., Rüegeegger P.** (1999), *The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone*. Bone, **25**, pp. 55-60.
18. **Mohsin S., Taylor D., Lee T.L.** (2002), *Three-dimensional reconstruction of Haversian systems in ovine compact bone*. Eur. J. Morphol., **40**, pp. 309-315.
20. **Einhorn T.A.** (1994), *Bone metabolism and metabolic bone disease*. In Orthopaedic Knowledge Update 4. Home Study Syllabus (J.W. Frymoyer ed.) Am. Acad. Orthop. Surg. Rosemont, pp. 69-88.
23. **Kobayashi T., Kronenberg H.** (2005), *Minireview: Transcriptional regulations in development of bone*. Endocrinology, **146**, pp. 1012-1017.
24. **Harada S., Rodan G.A.** (2003), *Control of osteoblast function and regulation of bone mass*. Nature, **423**, pp. 349-355.
33. **Parfitt A.M.** (2002), *Targeted and nontargeted bone remodelling: relationship to basic multicellular unit origination*

- and progression. Bone*, **30**, pp. 5-7.
42. **Kanis J.A., Melton J.L.** (1994), *The diagnosis of osteoporosis. Journal of Bone and Mineral. Research*, **9**(8), pp. 1137-1141.
48. **Seeman E., Delmas P.D.** (2006), *Bone quality. The material and structural basis of bone strength and fragility. N. Engl. J. Med.*, **354**, pp. 2250-2261.
51. **Cortet B., Marchandise X.** (2001), *Bone microarchitecture and mechanical resistance. Joint Bone Spine*, **68**, pp. 297-305.
56. **Ciarelli T.E., Fyhrie D.P., Parfitt A.M.** (2003), *Effects of vertebral bone fragility and bone formation rate on the mineralization levels of cancellous bone from white females. Bone*, **32**(3), pp. 311-315.
57. **Uchiyama T., Tanizawa T., Muramatsu H., Endo N., Takahashi H.E., Hara T.** (2002), *Three-dimensional microstructural analysis of human trabecular bone in relation to its mechanical properties. Bone*, **25**, pp. 487-491.
92. **Sasser A.C., Rousculp M.D., Birnbaum H.G., Oster E.F., Lufkin E., Mallet D.** (2005), *Economic burden of osteoporosis, breast cancer, and cardiovascular disease among postmenopausal women in an employed population. Women's Health Issues*, **15**, pp. 97-108.
99. **Riggs B.L., Khosla S., Melton 3rd L.J.** (2008), *Estrogen, Bone Homeostasis, and Osteoporosis*. In: Marcus R., Feldman D., Nelson D.A., Rosen C.F., editors. *Osteoporosis*. third edition, volume 2, Elsevier Academic Press, San Diego, pp. 1011-1039.
100. **Forst H.M.** (1999), *Perspective on the estrogen bone relationship and postmenopausal bone loss. J. Bone Miner. Res.*, **14**, pp. 1473-1477.
103. **Venken K., Bouillon R., Vanderschueren D.** (2008), *Androgens versus Estrogens: different theories about opposing actions on periosteal bone expansion. BoneKEy*, **5**, pp. 130-136.

105. **Hopper J.L., Green R.M., Nowson C.A., Young D., Sherwin J.A., Kaymakci B.G., Larkins R.G., Wark J.D.** (1998), *Genetic common environment and individual specific components of variance for bone mineral density in 10-26 year-old females: a twin study.* Am. J. Epidemiol., **147**, pp. 17-29.
118. **Richelson L.S., Wahner H.W., Melton L.J.** (2007), *Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss.* N. Engl. J. Med., pp. 35-38.
139. **Shangraw R.F.** (1989), *Factors to consider in the selection of a calcium supplement.* In Proceedings of the 1987 Special Topic Conference on Osteoporosis. Public Health Reports, **S104**, pp. 46-50.
148. **Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F. et al.** (1992), *Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women.* N. Engl. J. Med., **327**, pp. 1637-1642.
167. **Booth S.L., Broe K.E., Gagnon D.R., Tucker K.L., Hannan M.T., McLean R.R., Dawson-Hughes B., Wilson P.W.F., Cupples L.A., Kiel D.P.** (2003), *Vitamin K intake and bone mineral density in women and men.* Am. J. Clin. Nutr., **77**, pp. 512- 516.
186. **Heaney R.P.** (1992), *Calcium in the prevention and treatment of osteoporosis.* J. Intern. Med., **231**, pp. 169-180.
187. **Rude R.K., Olerich M.** (1996), *Magnesium deficiency: Possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy.* Osteoporos Int., **6**, pp. 453-461.
193. **Uusi-Rasi K., Kannus P., Sievanen H.** (2008), *Physical Activity in Prevention of Osteoporosis and Associated Fractures.* In: Marcus R. et al. (2008), *Osteoporosis*, third edition, volume I, Elsevier Academic Press, San Diego, pp. 837-860.
202. **Litmanovitz I., Dolfen T., Friedland O., Arnon S., Regev R., Shainkin-Kestenbaum R., Lis M., Eliakim A.** (2003), *Early*

physical activity intervention prevents decrease of bone strength in very low birth weight infants. Pediatrics., **112**, pp. 15-19.

224. **Joakimsen R.M., Fonnebo V., Magnus J.H., Tollan J.A., Sogaard A.J.** (1999), *The Tromso Study: activity and the incidence of fractures in a middle-age population.* J. Bone Miner. Res., **13**, pp. 1149-1157.
226. **Kujala U.M., Kaprio J., Kannus P., Sarna S., Koskenvuo M.** (2000), *Physical activity and osteoporotic hip fracture risk in men.* Arch. Intern. Med., **160**, pp. 705-708.
233. **Mudano A., Allison J., Hill J., Rothermel T., Saag K.** (2001), *Variations in glucocorticoid induced osteoporosis prevention in a managed care cohort.* J. Rheumatol., **28**, pp. 1298-1305.
237. **Dykman T.R., Gluck O.S., Murphy W.A., Hahn T.J., Halm B.H.** (1985), *Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases.* Arthritis Rheum., **28**, pp. 361-368.
251. **Levin M.E., Boisseau V.C., Avioli L.V.** (1976), *Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes.* N. Engl. J. Med., **294**, pp. 241-245.
255. **Wiske P.S., Wentworth S.M., Norton J.A., Epstein S., Johnston C.C.** (1982), *Evaluation of bone mass and growth in young diabetics.* Metabolism, **31**, pp. 848-854.
298. **Stein E., Shane E.** (2003), *Secondary osteoporosis.* Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer., **32**, pp. 115-134.
334. **Kaji D.M., Thakkar U., Kahn T.** (1981), *Glucocorticoid-induced alterations in the sodium potassium pump of the human erythrocyte.* J. Clin. Invest., **68**(2), pp. 422-430.