

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

**Impactul disfuncțiilor endocrine la nivel osos în bolile inflamatorii
intestinale**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. SIMONA FICA**

**Student-doctorand:
DR. SOARE IULIA SIMONA**

2021

Introducere	8
I. Partea generală.....	13
1. Bolile inflamatorii intestinale.....	14
1.1. Date generale, date epidemiologice.....	14
1.2. Factori implicați în apariția bolilor inflamatorii intestinale.....	15
1.3. Diagnosticul bolii inflamatorii intestinale	20
1.4. Modalități de tratament.....	22
1.5. Manifestările extra-intestinale	24
2. Boala metabolică osoasă, osteoporoza	26
2.1. Date generale	26
2.1.1. Diagnostic	27
2.1.2. Prevalența osteoporozei, fracturilor osteoporotice	28
2.1.3. Tipuri de osteoporoză. Rolul frax.	29
2.1.4. Aprecierea calității osoase	30
2.2. Boala metabolică osoasă asociată bolilor inflamatorii intestinale.....	32
2.2.1. Etiopatogenia modificărilor densității minerale osoase la pacienții cu boli inflamatorii intestinale	32
2.2.2. Recomandări de screening pentru diagnosticul densității minerale osoase scăzute în cazul pacienților cu boli inflamatorii intestinale.....	40
2.2.3. Măsuri generale, tratamentul modificărilor osoase în bolile inflamatorii intestinale	42
3. Modificările compoziției corporale la pacienții cu boli inflamatorii intestinale și impactul lor asupra osului.....	46
3.1. Relația mușchi-os-țesut adipos	46
3.2. Modificările masei musculare la pacienții cu boli inflamatorii intestinale	53
3.3. Efectul țesutului adipos asupra osului la pacienții cu boli inflamatorii intestinale	54

3.4. Evaluarea compoziției corporale	58
3.5. Efectele modificărilor compoziției corporale asupra osului la pacienții cu boli inflamatorii intestinale.....	60
Ii. Contribuția personală.....	63
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	64
5. Metodologia generală a cercetării	67
6. Frecvența densității minerale osoase scăzute și factorii de risc implicați în apariția ei la pacienții cu boli inflamatorii intestinale.....	74
6.1. Introducere.....	75
6.2. Material și metodă	76
6.3. Rezultate	77
6.4. Discuții.....	98
7. Modificările parametrilor osteodensitometrici în funcție de activitatea clinică și fenotipul bolii inflamatorii intestinale. Rolul scorului trabecular osos.	103
7.1. Introducere.....	104
7.2. Materiale, metodă	106
7.3. Rezultate	107
7.4. Discuții.....	118
8. Modificările elementelor de compoziție corporală și impactul lor asupra parametrilor osteodensitometrici la pacienții cu boli inflamatorii intestinale.....	122
8.1. Introducere.....	123
8.2. Materiale, metodă	125
8.3. Rezultate	127
8.4. Discuții.....	142
9. Frecvența densității minerale osoase scăzute la pacienții cu bii, femei premenopauză și bărbați < 50 ani. Efectul diferitelor terapii asupra osului.....	148

9.1. Introducere.....	149
9.2. Materiale, metodă.....	150
9.3. Rezultate.....	152
9.4. Discuții.....	160
10. Concluzii și contribuții personale.....	163
Bibliografie.....	170

INTRODUCERE

Bolile inflamatorii intestinale (BII), reunind boala Crohn (BC) și colita ulcerativă (CU), reprezintă patologii gastrointestinale cronice ce asociază numeroase complicații. Debutul poate surveni în timpul copilăriei, adolescenței, cea mai frecventă decadă de vârstă fiind între 25 și 35 ani, evoluând în perioade de remisiune și activitate. BC și CU se diferențiază din punct de vedere al localizării, afectării intestinale, aspectului endoscopic și caracteristicilor histologice. Astfel, în cazul BC, tubul digestiv poate fi afectat de la nivelul cavității bucale până la nivel perianal, inflamația fiind de tip transmural. În cazul CU, aceasta este cantonată la nivelul colonului, fără afectare transmurală. (Lapidus et al 2006, Loftus et al 2007),

Etiopatogenia este incomplet cunoscută, sunt implicați mai mulți factori, incluzând susceptibilitatea genetică, factori de mediu, dezechilibrele microbiotei și răspunsul imun alterat. Mai mult, factori de risc din copilărie, lipsa alăptării la sân, administrarea de antibiotice în primul an de viață reprezintă ipoteze pentru declanșarea acestor patologii (Ananthkrishnan et al., 2018). Ca și opțiuni de tratament, cele clasice includeau administrarea de doze crescute de glucocorticoizi și terapia cu aminosalicilați. Ca urmare a dezvoltării de noi terapii (biologice) și accesibilitatea crescută la ele, speranța și calitatea vieții au crescut la acești pacienți.

Pe lângă manifestările gastrointestinale, unele dintre complicațiile des întâlnit sunt reprezentate de scăderea densității minerale osoase (DMO), osteoporoză și fracturile de fragilitate. BII sunt asociate cu un risc crescut de apariție a DMO scăzute, prevalența osteoporozei și a osteopeniei fiind raportată între 7-15%, respectiv 32-36% (Sheth et al., 2014), ajungând până la 22-77% (Ali et al., 2009), în funcție de studiu.

Factorii implicați în apariția bolii metabolice osoase la acești pacienți sunt multipli, atât factori generali (vârsta, sex, fumatul, consumul de alcool, antecedentele de fractură parentală), dar și specifici, incluzând tipul de tratament (administrarea de glucocorticoizi în doze mari), malabsorbția, malnutriția, deficitul de vitamina D și calciu, masa musculară scheletală scăzută, perioadele de imobilizare prelungite, lipsa activității fizice regulate (Lima et al., 2015). Mai mult, statusul cronic inflamator și activitatea bolii reprezintă factori de risc pentru pierderea osoasă, cum arată datele din literatură (Lima et al., 2017, Cravo et al., 2010).

Țesutul adipos reprezintă un rezervor endocrin extrem de important, cu rol în metabolismul energetic, dar și cu efecte importante la nivelul osului (Greco et al., 2015). Creșterea masei grase se asociază cu creșterea DMO, prin încărcarea mecanică (Ilich-Ernst et al., 2002). Totuși, în prezența unui IMC scăzut sau normal, țesutul visceral, bogat în citokine proinflamatorii, este într-o cantitate crescută în jurul intestinelor, mai ales în cazul pacienților cu BC (Olivier et al., 2011), alterând și evoluția bolii, dar și la rezultate nefavorabile după intervențiile chirurgicale (Liu et al., 2016).

Tema prezentei cercetări a apărut din nevoia de a caracteriza mecanismele prin care apare boala metabolică osoasă la pacienții cu BII. În prezenta lucrare, am dorit să cercetez frecvența de apariție a bolii metabolice osoase în rândul pacienților cu BII și factorii de risc asociați (demografici, clinici, paraclinici, cu atenție deosebită asupra celor hormonală). De asemenea, având în vedere influența bolii active asupra modificărilor osoase, am urmărit impactul fenotipului bolii și a formelor complexe de boală. Mai mult, am încercat să caracterizez, printr-o analiză riguroasă, incluzând numeroși parametri, influența compoziției corporale asupra masei osoase.

Faptul că această patologie cronică poate apărea din copilărie sau adolescență și poate afecta pacienții tineri, mi-a stârnit curiozitatea de a studia în detaliu mecanismele care intervin în apariția bolii metabolice osoase la ei, pentru identificarea precoce a pacienților la risc, cu intervenția și corectarea factorilor de risc, în vederea prevenirii apariției fracturilor de fragilitate. Pornind de la datele din literatură, am încercat să integrez rezultatele obținute în cazul prezentei lucrării, pentru a obține o imagine de ansamblu și de a integra cercetarea în conduita medicală clinică ulterioară.

Structurarea tezei

Teza este structurată în două părți: partea generală, care conține date generale despre BII, despre boala metabolică osoasă asociată și modificările compoziției corporale cu impactul lor asupra osului la acești pacienți. Sunt descrise pe larg mecanismele care stau la baza apariției modificărilor osoase și sunt urmărite cele mai noi studii, care au creat contextul dezvoltării prezentei cercetări. Astfel, în primul capitol sunt incluse date generale despre BII, despre frecvența, epidemiologia, dar și etiopatogenia bolii, cu caracterizarea factorilor de risc, incluzând factorii de mediu, genetici, răspunsul imun și modificările microbiotei intestinale. Al doilea

capitol a urmărit caracterizarea bolii metabolice osoase secundare BII, cu prezentarea factorilor de risc generali și cu accent pe factorii specifici care intervin în apariția ei. În cel de-al treilea capitol, am urmărit relația complexă os-mușchi-țesut adipos, cu o analiză detaliată a modificărilor care pot apărea la acești pacienți și implicațiile lor în apariția bolii metabolice osoase.

Partea specială este secțiunea complexă, care debutează cu ipoteza de lucru, obiectivele generale ale tezei și prezintă metodologia generală de evaluare a pacienților cu BII. Rezultatele sunt prezentate pe parcursul a patru studii, cu caracterizarea amănunțită a modificărilor osoase și urmărind detaliat mecanismele prin care acestea apar.

În primul studiu, am urmărit caracteristicile generale ale pacienților incluși în studiu, cu analiza frecvenței de apariție a DMO scăzute și compararea cu populația control. Mai mult, am cercetat factorii de risc implicați în apariția bolii metabolice osoase secundare, cu caracterizarea în detaliu în funcție de tipul de boală (BC vs CU) și pe sexe.

În al doilea studiu, am avut ca obiectiv urmărirea impactului fenotipului și a bolii active asupra parametrilor osoși. Mai mult, am dorit să cercetez detaliat, în funcție de tipul de boală, modificările paraclinice, hormonale, dar și osteodensitometrice, pentru a avea o imagine completă a diferențelor care pot interveni între cele două entități. Mai mult, s-a urmărit caracterizarea din punct de vedere al activității bolii (remisie/boală activă) și după tipul de afectare, conform clasificării Montreal (Silverberg et al., 2005).

Al treilea studiu și-a propus cercetarea complexă a modificărilor metabolice, dar și impactul compoziției corporale, cu studierea detaliată a implicațiilor masei musculare și a masei grase asupra parametrilor osteodensitometrici. Mai mult, s-a urmărit caracterizarea implicațiilor componentelor țesutului adipos (masă grasă și țesut visceral adipos), dar și a adiponectinei, insulinei lor. Având în vedere riscul de malabsorbție, cu prezența miopeniei și a masei musculare scăzute la acești pacienți, s-au urmărit factorii de risc implicați în apariția acestor complicații.

Al patrulea studiu a avut ca direcție de cercetare caracterizarea bolii metabolice osoase secundare care apare în cazul adulților tineri, femei în premenopauză și a bărbaților < 50 ani cu BII, cu studierea frecvenței de apariție a DMO scăzute și compararea cu subiecți control cu vârstă, sex și IMC asemănători. De asemenea, s-a evaluat impactul tratamentului asupra parametrilor

osteodensitometrici în cazul bolii controlate, cu subîmpărțirea pe două subgrupuri, unul cu pacienți aflați în tratament biologic (infliximab/adalimumab) și unul cu tratament cu glucocorticoizi în doză crescută.

Considerăm că prezenta cercetare este extrem de importantă, nefiind suficiente date epidemiologice la pacienții cu BII privind prevalența și factorii de risc ai bolii metabolice osoase secundare. Din cunoștințele noastre, acesta este primul studiu multicentric, cu includerea pacienților din trei centre gastroenterologice terțiare din România, care studiază detaliat afectarea osoasă, punând accent pe femeile premenopauză și bărbații sub 50 ani.

Sperăm că prezentul studiu va stă la baza conceperii unei strategii de screening precoce, cu crearea unei echipe multidisciplinare, care va identifica și va trata precoce modificările DMO la acești pacienți, evitând apariția unor fracturi de fragilitate, conducând la creșterea calității vieții cu evitarea comorbidităților asociate.

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Metodologia generală

Populația studiată, Criterii de includere/excludere în studiu

Au fost incluși în studiu 81 de pacienți adulți, cu vârste peste 18 ani, diagnosticați cu BII (BC și CU), conform criteriilor Organizației Europene de Boală Crohn și Colită Ulcerativă (Maaser et al., 2018). Au fost excluși din studiu femeile gravide sau pacienții cu alte cauze secundare de boală metabolică osoasă (hiperparatiroidism, hipertiroidism). Au fost incluși 81 de subiecți martori, personal medical, studenți, voluntari sănătoși, fără istoric/cauze de boală metabolică osoasă secundară. Studiile prezentate au inclus toți pacienții cu BII (81 de pacienți), cu excepția ultimului studiu în care au fost selectate femeile în premenopauză și bărbații <50 ani (52 pacienți).

Protocolul studiului

Evaluarea pacienților cu BII a fost efectuată în baza unei fișe de investigații, în clinica de Endocrinologie, Diabet, Nutriție și Boli metabolice, la spitalul Universitar de Urgență Elias, în cadrul tezei de doctorat.

Evaluarea endocrinologică a inclus date anamnestice, antecedente personale patologice și fiziologice, heredocolaterale. Examenul clinic a inclus examenul antropometric, incluzând măsurarea greutății, înălțimii, circumferinței abdominale, a șoldurilor. De asemenea, s-au consultat documentelor medicale din serviciile de gastroenterologie pentru stabilirea istoricului bolii (vârsta la diagnostic, durata bolii, activitatea bolii, nivelul calprotectinei fecale din ultimele 3 luni, istoricul expunerii la glucocorticoizi (doze, cure) și al intervențiilor chirurgicale (rezeccii intestinale/colectomie/stomă), existența manifestărilor extraintestinale.

Pentru caracterizarea fenotipului de boală, s-au utilizat criteriilor de clasificare Montreal (Silverberg et al., 2005), care includ vârsta la diagnostic (A1 <16 ani, A2 între 17 -40 ani, A3 >40 ani), localizarea bolii (L1-ileon terminal, L2 colon, L3 ileocolon, L4 localizare gastro-intestinala superioară), tipul de afectare (B1 non-stricturantă/non-penetrantă; B2 stricturi, B3 penetrantă), în cazul pacienților cu BC. Similar, în cazul pacienților cu CU, s-a utilizat aceeași clasificare privind extinderea, astfel E1- proctita, E2 - colita stângă, E3 -pancolonică.

Pentru aprecierea statusului clinic de boală, s-au utilizat scorurile de activitate ale bolii, astfel:

Pentru pacienții cu BC- calcularea scorului index Harvey Bradshaw (Harvey, 1980)

-starea generală de sănătate (0- foarte bine, 1-destul de bună, 2-rea, 3-foarte rea, 4-extrem de rea)

-durerea abdominală (0-deloc, 1-ușoară, 2-moderată, 3-severă)

-număr de scaune/zi

-masă abdominală(0-nepalpabilă, 1-imprecisă, 2-bine definită, 3-definită și sensibilă)

-prezența complicațiilor (+1-artralgii, uveită, eritem nodos, afte ulcerose, pyoderma gangrenosum, fisură anală, fistulă recent instituită, abces)

Un scor < 5 este considerat a reprezenta boală în remisie clinică, 5-7 activitate ușoară, 8-16 moderată, >16 severă.

Scorul parțial Mayo (pentru pacienții cu CU) (Schroeder et al., 1987).

- *frecvența scaunelor/zi:*

0: număr normal, 1: cu 1-2 scaune mai mult decât normal, 2: cu 3-4 scaune mai mult decât normal, 3: cu ≥ 5 decât normal

- *rectoragii:*

0: fără, 1: prezența a mici sângerări în jumătate din cazuri, 2: sângerare importantă în majoritatea scaunelor, 3: hemoragie

- *aprecierea medicului privind statusul bolii*

0: normală, 1: ușoară, 2: moderată, 3: severă

Prezența unui scor < 2: remisie, 2-4: activitate ușoară, 5-7: activitate moderată, >7: activitate severă.

Evaluarea a continuat cu profil biochimic complet, cu hemograma, markeri inflamatori (VSH, fibrinogen, proteina C reactivă), probe metabolism fosfo-calcic: calciu seric, fosfor, magneziu, albumina și calculare calciu corectat în funcție de nivelul albuminei, conform formulei: **Calciu corectat (mg/dL) = Ca total (mg/dL) + 0.8 (4.0 – albumina serica [g/dL])**, Glicemie a jeun, profil lipidic complet. De asemenea, au fost incluse dozări hormonale: Insulina, cu calcularea nivelului insulinoresistenței HOMA-IR, utilizând formula: $HOMA-IR = \text{glicemie (a jeun)} \times \text{insulina (a jeun)} / 405$. De asemenea, s-au recoltat IGF1, PTH, 25-OH-vitamina D, Adiponectina, testosteron total. S-a calculat *Scorul Z IGF1 = (valoarea măsurată a IGF1 – valoarea medie IGF1 în funcție de vârstă și sex) / deviația standard a populației*. De referință, am utilizat valorile IGF1 raportate pe aceeași metodă ca a laboratorului nostru (Elminger et al., 2004).

Evaluarea densității minerale osoase și a compoziției corporale utilizând absorbtimetria duală cu raze X (DXA).

Absorbtimetria duală cu raze X (DXA) a fost utilizată pentru evaluarea DMO și analiza compoziției corporale prin aprecierea masei grase (MG) și a masei slabe (MS) a întregului corp. DXA a fost efectuată pe aparatul Lunar iDXA, DEXA Prodigy®, GE Healthcare #212018, prevăzut cu softurile TBS 3.0.2.0 și pentru LVA (aprecierea fracturilor vertebrale), operat de același tehnician. Evaluarea DXA a inclus evaluarea DMO la nivelul șoldului nondominant (col femural, șold total) și a coloanei lombare, cu calcularea scorurilor T și Z. De asemenea, s-a efectuat și examinarea completă a compoziției corporale.

În cadrul evaluării, s-a efectuat screening pentru identificarea fracturilor vertebrale cu ajutorul softului asociat aparatului DXA. În cazul suspiciunii unei fracturi vertebrale, s-au completat investigațiile prin efectuarea de radiografii toraco-lombare profil sau RMN lombar.

Pentru caracterizarea afectării DMO, s-a folosit clasificarea Societății Internaționale de Densitometrie Clinică (ISCD). Astfel, pentru bărbații peste 50 ani sau femeile postmenopauză, pentru diagnosticul de osteoporoză, se utilizează scorul $T < -2,5$ DS, iar un scor T între -1 și $-2,5$ DS, pentru osteopenie. În cazul pacienților tineri, femeilor premenopauză și bărbaților tineri, ISCD propune utilizarea scorului Z și nu a scorului T . Un scor $Z \leq -2$ DS se definește ca: DMO scăzută pentru vârstă și sex, iar un scor $Z > -2$ DS este “conform normelor așteptate pentru vârstă și sex”(Anderson et al., 2019)

În funcție de rezultatul investigațiilor, li s-a comunicat diagnosticul și au fost prezentate opțiunile de tratament (suplimentare cu vitamina D, calciu, magneziu, tratament anti-ostoporotic), cu monitorizare periodică.

Pentru aprecierea masei scheletale, s-a utilizat suma masei musculare de la nivelul membrelor superioare și inferioare. Apoi, s-a calculat indicele de masă scheletală prin raportul dintre masa scheletală și înălțimea la pătrat. S-a calculat în mod similar indexul de masă grasă ca fiind raportul dintre masa grasă totală și înălțimea la pătrat. Utilizând scorul Z pe o populație studiată NHANES (Kelly et al., 2009), s-a considerat masa musculară scăzută prezența unui scor $Z < -1$ DS.

Etică

Pacienților li s-a prezentat studiul și li s-a oferit dreptul de a refuza participarea; cei care au fost de acord, au semnat un consimțământ informat, care a fost aprobat de Comisia de Etică a spitalului Elias și a Facultății de Medicină și Farmacie ”Carol Davila” București. Studiul a fost elaborat și condus în conformitate cu standardele de bună practică clinică și cu Declarația de la Helsinki privind drepturile pacienților.

Prezentarea datelor și analiza statistică

Pentru analiza statistică s-a folosit softul SPSS pentru Windows, versiunea 21. Utilizând testul Shapiro Wilk s-au caracterizat variabilele (normală vs non parametrică). Variabilele continue cu distribuție normală sunt prezentate ca medii±deviație standard (DS), iar cele cu distribuție nonparametrică au fost prezentate ca mediane (interval interquartile, IQR). Variabilele categoriale, au fost prezentate numeric sau procentual. Comparațiile între grupuri s-au realizat utilizând testul t pentru variabile normal distribuite și Mann-Whitney U pentru variabile non-

parametrice. În cazul variabilelor categoriale, s-a folosit testul hi-pătrat. Pentru caracterizarea relațiilor de asociere între variabile continue s-au utilizat testele Pearson și Spearman (în funcție de distribuția variabilei). De asemenea, pentru stabilirea asocierilor în funcție de diferiți factori, s-au realizat corelații parțiale.

Pentru a identifica factori predictori ai unei variabile continue, s-a utilizat analiza de regresie multiplă. În cazul variabilei de tip binar, s-a utilizat analiza de regresie logistică. Prezentarea rezultatelor a inclus coeficientul de regresie, valoarea p și intervalele de confidență. Utilizarea AUROC 95% a ajutat la identificarea factorilor predictori pentru o variabilă binară, iar valoarea cutoff a fost determinată cu ajutorul curbelor ROC. Valoarea $p < 0.05$ a fost considerată cu semnificație statistică.

STUDIUL 1. FRECVENȚA DENSITĂȚII MINERALE OSOASE SCĂZUTE ȘI FACTORII DE RISC IMPLICAȚI ÎN APARIȚIA EI LA PACIENȚII CU BOLI INFLAMATORII INTESTINALE.

Principalele rezultate

Caracteristici generale ale lotului studiat

Lotul de pacienți studiați a inclus 81 de pacienți, dintre care 48 diagnosticați cu BC și 33 cu CU. Dintre ei, 38 au fost bărbați (46.9%) și 43 de femei (53.1%) cu vârsta mediană 43 (IQR 24) ani, vârsta medie la diagnostic 32 ± 14.5 DS ani și durata medie a bolii de 7 (IQR 10) ani.

Dintre pacienții investigați, 25 au suferit o intervenție chirurgicală, dintre care ileohemicolectomie (8 dintre pacienți), cu ileostomă (4 dintre ei), enterectomie (5 pacienți), restul având alte tipuri de intervenție chirurgicală (colectomie subtotală/totală).

În funcție de tratamentul urmat la momentul includerii în studiu, pacienții au fost distribuiți astfel: jumătate dintre ei erau sub tratament biologic, anti TNF alfa (adalimumab, infliximab) - 41 pacienți, salazopirine -12 pacienți, tratament cu glucocorticoizi în doză mare (fie în asociere, fie în monoterapie) - 23 și pacienți fără niciun tip de tratament în momentul examinării -5.

Parametru	Valoare
Sex (femei/bărbați)	43/38
Vârsta (ani)	43 (24)
Vârsta la diagnostic (ani)	32 ±14.5
Durata bolii (ani)	7(10)
Intervenție chirurgicală	25

Dintre pacienții studiați, 30 nu au primit niciodată sau au avut o singură expunere la glucocorticoizi (>7.5 mg/zi, cel puțin 3 luni); 28 au primit între 2 și 4 cure; la 23 dintre ei au fost recomandate mai mult de 4 cure.

Au fost incluși 81 de subiecți în lotul martor, cu caracteristici similare privind sexul, vârsta și IMC: 39 bărbați și 42 de femei, cu vârsta mediană de 38.5 (23) ani, IMC 24.9 (6.6) kg/m².

Analiza frecvenței DMO scăzute și studierea factorilor de risc implicați în apariția ei

În urma analizei statistice comparative între pacienții cu BII și lotul martor, s-a observat o diferență semnificativă între DMO la nivelul coloanei lombare (1.06±0.18 vs 1.16±0.15 g/cm², p<0.005), dar și a șoldului stâng (0.88±0.13 vs 0.97±0.13 g/cm², p<0.005), ambele fiind mai scăzute la pacienții cu BII.

Tabel 1. Caracteristicile clinice și osteodensitometrice, analiza comparativă între pacienții cu BII și subiecții martor

Parametru	Pacienți cu BII (81)	Boala Crohn (48)	Colita ulcerativă (33)	Subiecți control (81)	BC vs CU (p)	BII vs. control (p)
Vârsta (ani)	43 (24)	42 (23)	44 (27)	38.5 (23)	NS	NS
IMC (kg/m ²)	24.5 (7.5)	24.4 (7.3)	25.5 (8)	24.9 (6.6)	NS	NS
DMO coloana lombară(g/ cm ²)	1.06±0.18	1.04±0.18	1.09±0.17	1.16±0.15	NS	<0.005
Scorul T (DS)	-1.05±1.41	-1.18±1.4	-0.87±1.4	-0.2±1.26	NS	<0.005

<i>TBS</i>	1.38±0.1	1.38 ±0.1	1.38±0.1	1.43±0.1	NS	<0.005
<i>DMO șold (g/ cm²)</i>	0.88±0.13	0.87 ± 0.14	0.91 ±0.1	0.97±0.13	NS	<0.005
<i>Scorul T (DS)</i>	-1.1±0.9	-1.2±1.07	-0.91±0.8	-0.45±1.02	NS	<0.005
<i>DMO scăzută (%)</i>	40 (49.3%)	27(56.2%)	13(39.3%)	19 (23.4%)	NS	0.001

După împărțirea pacienților în funcție de modificările osoase, conform descrierii din METODOLOGIA GENERALĂ, lotul pacienților cu DMO normală a fost format din 41 de pacienți, iar cel cu DMO scăzută, din 40 pacienți. Dintre cei din urmă, 17 au fost diagnosticați cu DMO scăzută pentru vârstă și sex (fîind femei în premenopauză și bărbați <50 ani), 12 cu osteopenie și 11 cu osteoporoză.

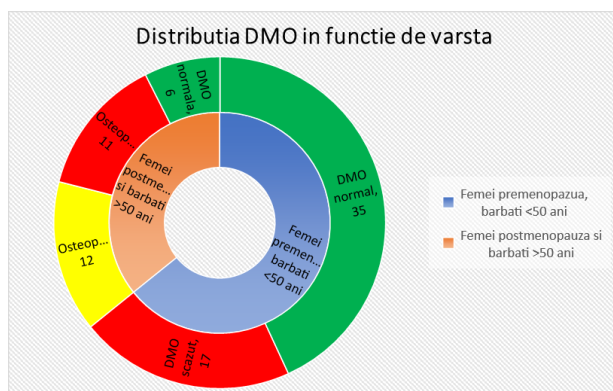
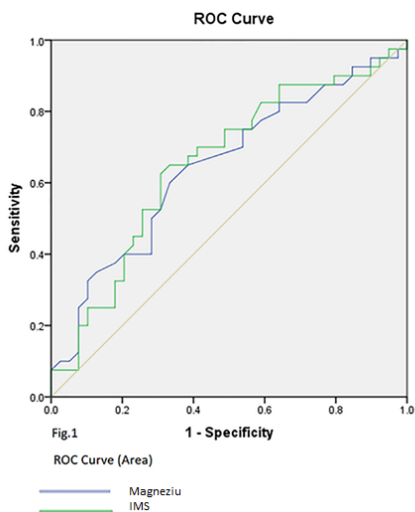


Figura 1. Distribuția frecvenței densității minerale osoase scăzute, în funcție de vârstă, la pacienții cu BII

Opt pacienți au fost diagnosticați cu fracturi de fragilitate, cinci dintre ei în urma evaluării (fracturi vertebrale), fără diagnostic anterior. Trei dintre pacienți suferiseră fracturi de fragilitate, înainte de evaluare (două de epifiză distală a radiusului și tasare vertebrală), dar fără a urma un tratament (intoleranță gastrointestinală, fără adresare la medicul specialist în vederea tratamentului).

De asemenea, s-a realizat o analiză amănunțită a factorilor de risc clinici, demografici, biochimici, hormonalți cu impact asupra apariției DMO scăzute, cu urmărire comparativă în funcție de tipul de boală și pe sexe. Pe lângă factorii clasici, precum vârstă crescută și expunerea la doze crescute de glucocorticoizi, au fost identificați și alți parametrii, ca nivelul scăzut de magneziu și masa musculară scăzută, în diferențierea între DMO scăzută și cea normală. Mai

mult, masa musculară și expunerea la glucocorticoizi au fost identificați ca fiind factori independenți pentru apariția DMO scăzute.



	AUROC	IC 95%	p
Indice de masă scheletală	0.654	0.524-0.768	0.01
Magneziu	0.645	0.526-0.769	0.02

Fig 2. Valoarea predictivă a valorii magneziului și a indicelui de masă scheletală pentru apariția densității minerale osoase scăzute

Tabel 2. Determinanți ai densității minerale osoase scăzute la pacienții cu boli inflamatorii intestinale

Variabilă dependentă	Variabile independente	Coefficient estandardizat	p	IC 95% inferior	IC 95% superior
DMO scăzută	vârsta	0.05	0.02	1.007	1.098
	Expunerea la glucocorticoizi	-1.45	0.02	0.06	0.88
	Indicele de masă scheletală	-0.939	0.03	0.177	0.94
	IMC	0.134	0.15	0.95	1.34
	Sex (feminin)	0.47	0.53	0.38	5.6

Ultima parte a inclus urmărirea prospectivă a pacienților care au primit terapie antiosteoporotică și caracterizarea răspunsului în funcție de tipul de tratament utilizat. S-a observat că, în ciuda frecvenței crescute a modificărilor DMO, pacienții nu urmau tratamente sau suplimente pentru restabilirea aportului necesar de vitamina D, calciu, magneziu, iar reacțiile adverse gastrointestinale ale tratamentului oral cu bisfosfonați scădeau complianța acestora la tratament. Răspunsul la tratament a fost bun atât în cazul administrării de bisfosfonați, cât și de teriparatidum.

Am efectuat o caracterizare amplă a frecvenței DMO scăzute, osteopeniei, osteoporozei și a prezenței fracturilor de fragilitate, comparativ pe tipul de boală (BC, CU) și pe sexe, cu studierea detaliată și identificarea factorilor predictor pentru modificările osoase. Am identificat factorii independenți pentru apariția DMO scăzute. Astfel, la bărbați, am identificat masa musculară scăzută ca fiind factor predictor, iar la femei vârsta și nivelul magneziului.

Ca și contribuții personale, acesta reprezintă primul studiu detaliat din România cu studiere amănunțită a factorilor clinici, paraclinici, ai metabolismului fosfo-calcic și hormonal la pacienții cu BII. Mai mult, reunește pacienți din trei centre terțiare din București, cumulând experiențe terapeutice diferite.

STUDIUL 2. MODIFICĂRILE PARAMETRILOR OSTEODENSITOMETRICI ÎN FUNCȚIE DE ACTIVITATEA CLINICĂ ȘI FENOTIPUL BOLII INFLAMATORII INTESTINALE. ROLUL SCORULUI TRABECULAR OSOS.

Obiectivul acestui studiu fost prezentarea impactului fenotipului și al activității bolii, asupra parametrilor osteodensitometrici. Pentru acest studiu, au fost incluși toți pacienții descriși anterior.

Principalele rezultate

S-au urmărit comparativ factorii clinici, paraclinici, hormonalii asupra diferitelor fenotipuri de boală (în funcție de gradul de extindere/vârsta la diagnostic/fenotipul stricturizant).

Între scorul de activitate clinică a BC, indexul Harvey Bradshaw, s-a demonstrat o relație de corelație negativă cu TBS ($r=-0.300$, $p<0.05$), astfel un indice crescut de activitate a bolii se corelează cu un nivel scăzut al TBS. În cazul relației cu ceilalți parametrii DXA, nu s-au identificat corelații semnificativ statistice.

În cazul indicelui de masă scheletală, între acesta s-a demonstrat o relație de corelație pozitivă semnificativ statistică atât cu DMO de la nivelul coloanei lombare ($r=0.501$, $p<0.005$), a șoldului ($r=0.417$, $p<0.005$), cât și cu valoarea TBS ($r=0.498$, $p<0.005$) la pacienții cu BC.

Pentru pacienții cu CU, indicele de masă scheletală a avut corelație pozitivă semnificativă cu DMO a coloanei lombare.

Având în vedere impactul negativ al glucocorticoizilor asupra parametrilor osoși, s-a studiat efectul lor comparativ, în funcție de doza de expunere, după ajustare în funcție de durata bolii, vârsta la diagnostic, vârstă, sex. Astfel, toți parametrii osteodensitometrici din grupul 1 (cel fără expunere/o singură cură de glucocorticoizi) au fost semnificativ mai mari decât cei din grupul 3 (cu > 4 cure de glucocorticoizi), astfel DMO coloană lombară (1.14 ± 0.01 vs. 0.95 ± 0.01 g/cm², $p = 0.001$), a șoldului (0.95 ± 0.03 vs. 0.82 ± 0.03 g/cm², $p = 0.02$), dar și valoarea TBS (1.42 ± 0.02 vs. 1.31 ± 0.03 , $p = 0.005$). Singurul parametru statistic mai mic în grupul 3 față de grupul 2 este TBS (1.31 ± 0.03 vs. 1.39 ± 0.02 , $p = 0.012$).

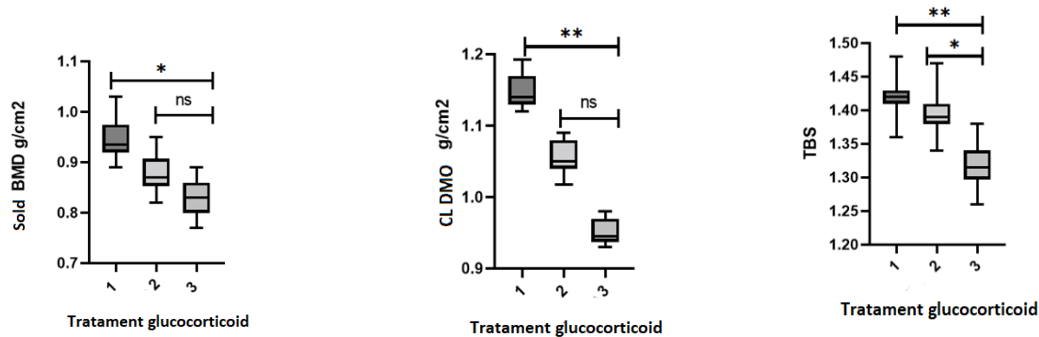


Fig 3 Diferențe ale parametrilor osteodensitometrici pe grupuri, în funcție de expunerea la glucocorticoizi, după realizarea unui model general liniar, ajustat în funcție de vârsta, sex, vârsta la diagnostic și durata bolii, Grupul 1- fără expunere/o singură cură de administrare de glucocorticoizi în doză mare (prednisonolone >7.5 mg/zi, maxim 3 luni), Grupul 2- între două și patru cure de administrare de glucocorticoizi în doză mare, Grupul 3- mai mult de patru cure de administrare * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$

În funcție de fenotipul bolii, non-stricturizant/non-penetrant sau stricturizant/penetrant, pacienții cu BC au fost împărțiți în două subgrupuri, cu studierea comparativă. Astfel, pacienții cu fenotip stricturizant au avut niveluri mai scăzute ale DMO la nivel lombar (0.92 ± 0.19 vs 1.07 ± 0.1 DS g/cm², $p = 0.01$) și ale TBS (1.32 ± 0.13 vs 1.40 ± 0.9 DS, $p = 0.03$).

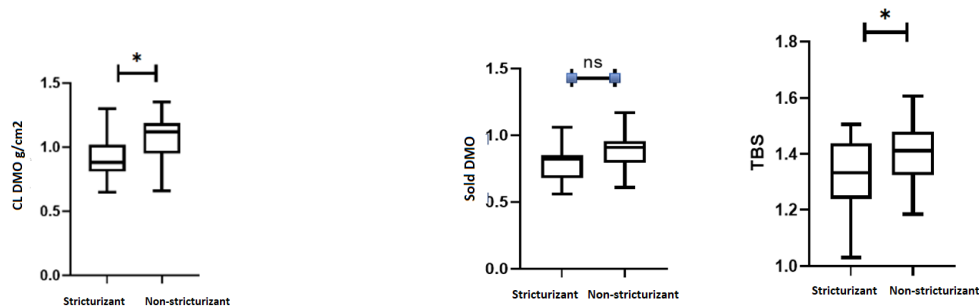


Fig 4. Analiza comparativă a parametrilor osteodensitometrici, în funcție de prezența fenotipului stricturizant, la pacienții cu boala Crohn, * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$

Tabel 3. Determinanți ai TBS la pacienții cu Boala Crohn

<i>Variabile independente</i>	Coefficienți nestandardizați (B)	95%CI minim	95%CI crescut	t	p
<i>Sex</i>	-0.003	-0.074	0.067	-0.09	0.9
<i>Fenotip (structurizant)</i>	-0.04	-0.123	0.041	-1.003	0.3
<i>Vârsta(ani)</i>	-0.064	-0.302	0.174	-0.551	0.5
<i>IMS (kg/m²)</i>	0.011	-0.02	0.043	0.741	0.4
<i>Expunere glucocorticoizi > 4 cure</i>	-0.03	-0.108	0.049	-0.765	0.4
<i>HBI</i>	-0.094	-0.183	-0.005	-2.165	0.03
<i>DMO coloană lombară (g/cm²)</i>	0.123	-0.092	0.339	1.171	0.2

IMS indice de masă scheletală, HBI Harvey Bradshaw Index, DMO densitate minerala osoasă

Ca și contribuții personale, este prima caracterizare amplă a relației dintre activitatea clinică a bolii, formelor complicate de boală în relație cu parametrii osteodensitometrici. Scopul acestui studiu a fost de a evidenția modificările care survin în aceste contexte, în vederea corectării și diminuării riscului de demineralizare crescută. Acest lucru poate sugera posibilitatea utilizării TBS ca și parametru precoce în aprecierea modificărilor osoase la pacienții în faza activă a bolii. Având în vedere ușurința utilizării și a accesului acestui parametru, putând fi determinat și retrospectiv în cazul datelor privind DMO la nivelul coloanei lombare, el poate fi important în caracterizarea modificărilor precoce în cazul pacienților cu BII. După cunoștințele autoarei, pentru prima dată, s-a identificat indexul de activitate al bolii ca factor independent

pentru calitatea osului, apreciată prin TBS. De asemenea, prin caracterizarea comparativă a fenotipului bolii, s-a observat că parametrii osteodensitometrici sunt semnificativ mai mici în fenotipul stricturizant al BC; fără a identifica modificări în cazul altor fenotipuri/extindere întinsă (pentru CU).

STUDIUL 3. MODIFICĂRILE ELEMENTELOR DE COMPOZIȚIE CORPORALĂ ȘI IMPACTUL LOR ASUPRA PARAMETRILOR OSTEODENSITOMETRICI LA PACIENȚII CU BOLI INFLAMATORII INTESTINALE

Obiectivul acestui studiu a fost de a se caracteriza profilului metabolic al pacienților cu boli inflamatorii intestinale, cu analiza comparativă a celor două entități (BC, CU). De asemenea, s-a studiat efectul compoziției corporale asupra parametrilor osteodensitometrici.

Aproximativ 40% dintre pacienții incluși în studiu s-au încadrat ca supraponderali sau obezi, în funcție de valoarea IMC, deși 62.4% dintre ei erau cu vârste < 50 ani.

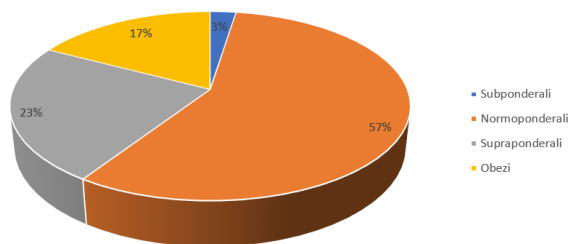


Fig 5. Distribuția în funcție de valoarea IMC la pacienții cu BII

Sindromul metabolic a fost prezent la 17 pacienți (20.9%), 10 dintre ei fiind cu CU (30.3%) și 7 cu BC (14.5%). Opt dintre pacienții cu sindrom metabolic au fost cu vârste < 50 ani.

De asemenea, în ciuda unei proporții mici de pacienți cu subponderalitate (doi dintre cei 81 de pacienți), masa musculară scăzută a fost prezentă la 33 de pacienți (40.7%), sugerând că IMC nu caracterizează eficient modificările compoziției corporale.

Dintre cei cu masă musculară scăzută, 22 pacienți au fost cu BC (45% dintre toți cei incluși) și 11 cu CU (33.3%). Dintre aceștia, 26 au fost normoponderali și subponderali, iar 7 au avut un $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$.

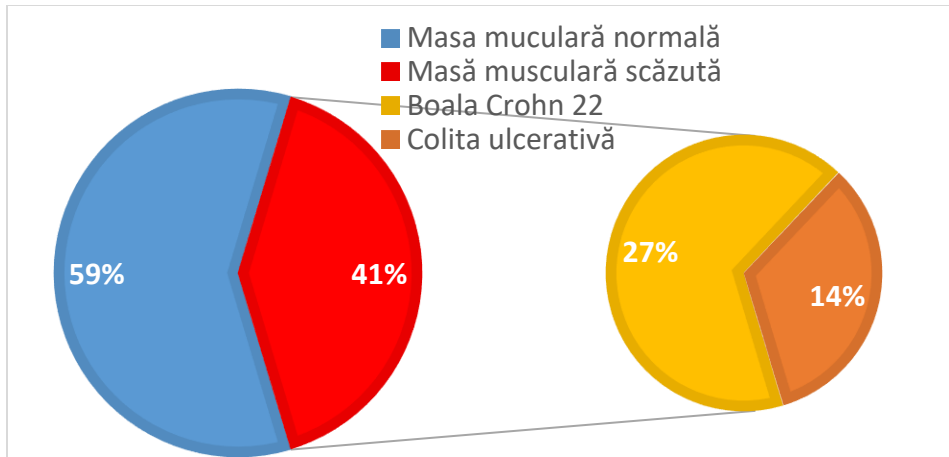


Fig 6 Distribuția masei musculare scăzute, în funcție de tipul de boală

Având în vedere că nivelul grăsimii viscerale este influențat de vârstă, sex și IMC, pentru stabilirea corelațiilor dintre acest factor și parametrii osteodensitometrici, s-a produs ajustarea în funcție de acești factori.

Astfel, analiza relației dintre țesutul adipos visceral (VAT) și parametrii osoși a arătat o asociere negativă între nivelul TBS și VAT, după ajustarea în funcție de vârstă, sex, IMC ($r=-0.29$, $p=0.01$), dar și cu DMO șoldului ($r=-0.26$, $p=0.02$). Deși s-a observat o asociere negativă și între DMO coloana lombară și VAT, aceasta nu a fost semnificativ statistică ($r=-0.16$, $p=0.1$).

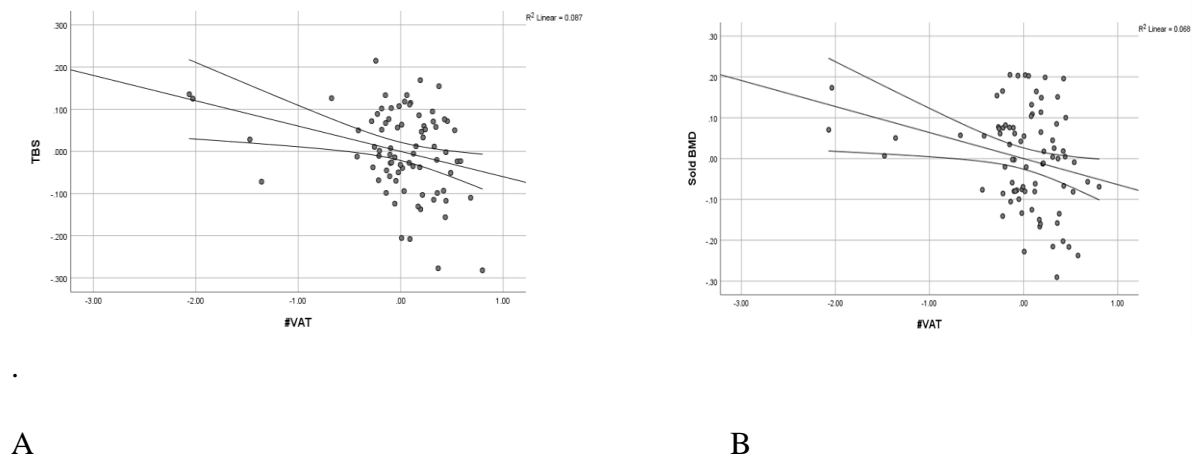


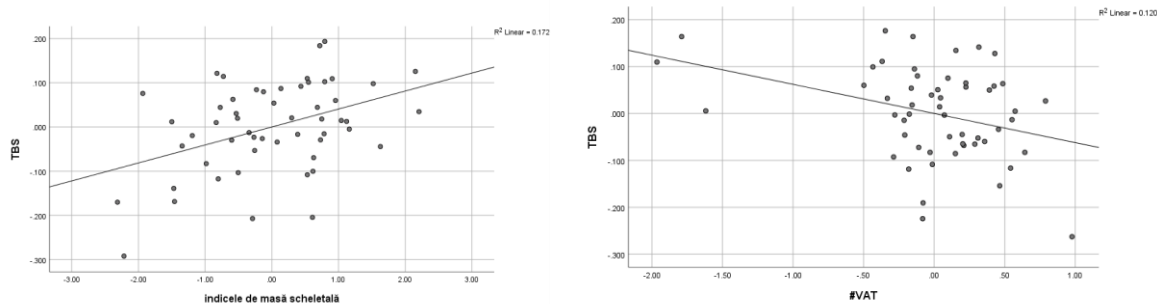
Fig. 7. Corelația parțială dintre nivelul țesutului visceral și TBS(A.) și densitatea minerală a șoldului (B) , după ajustarea în funcție de sex, vârstă, IMC

În urma analizei de regresie logistică a parametrilor asociați cu TBS, s-a identificat VAT ca fiind factor independent ($p=0.01$), alături de IMS ($p=0.04$), într-un model care a inclus sexul, vârsta, indicele HOMA-IR și indicele de masă grasă.

Tabel 4. Analiza de regresie liniară a parametrilor asociați cu TBS

Variabila dependentă	Variabile independente	Coefficienți nestandardizați (B)	95% CI mic	95% CI înalt	t	p
TBS $r^2=0.31$	#Vârsta (ani)	-0.107	-0.309	0.095	-1.062	0.2
	#VAT	-0.059	-0.106	-0.012	-2.543	0.01
	#adiponectina	-0.08	-0.222	0.062	-1.132	0.2
	#HOMA-IR	-0.051	-0.141	0.038	-1.149	0.2
	#IMG	0.179	-0.01	0.368	1.89	0.06
	IMS	0.042	0.018	0.067	3.435	0.001

#denotă factori logaritmați



A

B

Fig. 8. Relația independentă pozitivă a indicelui de masă scheletală (A) și negativă a țesutului visceral adipos (B) pentru scorul trabecular osos în urma analizei de regresie liniară multiplă.

Din punct de vedere al riscului pentru apariția masei musculare scăzute, administrarea de glucocorticoizi și fenotipul stricturizant în cazul BC au reprezentat factori importanți. Mai mult, nivelul crescut al calprotectinei fecale, marker al inflamației intestinale, acesta a fost semnificativ mai mare la pacienții cu masă musculară scăzută.

În urma analizei impactului compoziției corporale asupra parametrilor osoși, am identificat ca factori independenți, masa musculară scheletală pozitiv, respectiv țesutul adipos visceral, negativ pentru scorul trabecular osos, într-o analiză care a inclus indicele de masă grasă, insulinoresistența, vârsta, adiponectina.

Ca și contribuții personale, este primul studiu care a caracterizat relația dintre compoziția corporală și parametrii osteodensitometrici, cu studiere detaliată a impactului tipurilor de țesut adipos asupra scorului trabecular osos, pentru prima dată pe pacienții cu boală inflamatorie intestinală din România.

STUDIUL 4. FRECVENȚA DENSITĂȚII MINERALE OSOASE SCĂZUTE LA PACIENȚII CU BII, FEMEII PREMENOPAUZĂ ȘI BĂRBAȚI < 50 ANI. EFECTUL DIFERITELOR TERAPII ASUPRA OSULUI

Obiectivul acestui studiu a fost caracterizarea frecvenței densității minerale osoase scăzute la femeile în premenopauză și bărbații < 50 ani, cu identificarea factorilor de risc implicați în apariția acesteia.

Au fost incluși în acest studiu bărbați cu vârstă sub 50 ani și femei în premenopauză, 52 de pacienți din lotul total. DMO scăzută a fost definită conform recomandărilor Societății internaționale de Densitometrie Clinică, prin prezența unui scor $Z < -2DS$ (Anderson et al., 2019).

Pentru definirea activității clinice a bolii, au fost folosite scorurile descrise în capitolul de METODOLOGIE GENERALĂ, scorul Harvey-Bradshaw pentru pacienții cu BC și scorul parțial Mayo pentru CU.

Din punct de vedere al DMO scăzute, pentru a analiza factorii de risc în apariția acestei complicații, pacienții au fost împărțiți în două grupuri, astfel:

- Pacienții cu DMO scăzută, cu scor $Z < -2DS$
- Pacienții cu DMO normală, cei cu scor $Z \geq -2DS$

De asemenea, pentru studierea efectului terapiei utilizate la pacienți asupra parametrilor osteodensitometrici, au fost împărțiți în:

Grupul 1, cei cu expunere crescută la glucocorticoizi (2-4 cure de glucocorticoizi în doze mai mari de 7.5 mg prednisolone, pentru o perioadă de timp mai mare de trei luni sau administrarea continuă pentru șase luni (14 pacienți).

Grupul 2, cei cu terapie biologică (anti-TNF α), fără o expunere prealabilă la glucocorticoizi sau cu administrare maxim 3 luni (24 pacienți).

Grupul 3, lot martor selectat din grupul subiecților controlți (29 de pacienți)

Principalele rezultate

52 de pacienți au fost incluși în studiu (33 cu BC și 19 cu CU), 29 de bărbați și 23 de femei, cu IMC median de 22.2 (IQR 5.4) kg/m², vârstă mediană de 33 (17) ani și o durată medie de 5 (7) ani, vârsta medie la diagnostic fiind de 26.9 ± 10.3 DS. 53 de subiecți martori, asemănători din punct de vedere al IMC, vârstă, sex.

Dintre pacienții studiați, 17 (32.69 %) dintre ei au fost diagnosticați cu DMO scăzută pentru vârstă și sex, 14 dintre ei având BC și trei CU (42.4 % vs 15.7 %, $\chi = 3.88$, $p = 0.04$). În grupul subiecților controlți, 5 au fost diagnosticați cu DMO scăzută pentru vârstă și sex, iar frecvența ei a fost semnificativ mai crescută în rândul pacienților cu BII (32.6% vs 9.4 %, $\chi = 8.5$, $p = 0.003$). Doi dintre pacienți aveau fracturi de fragilitate vertebrale, în timp ce în cazul subiecților martori niciunul dintre ei nu a prezentat această complicație.

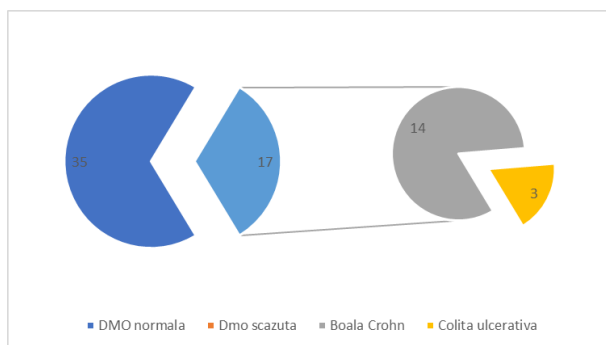


Fig 9. Distribuția densității minerale osoase scăzute, în funcție de tipul de boală

Din punct de vedere al parametrilor osteodensitometrici, toți parametrii au fost semnificativ mai mici la cei cu BII, atât DMO de la nivelul coloanei lombare (1.07 ± 0.17 vs 1.16 ± 0.16 , $p = 0.005$), cât și a șoldului (0.91 ± 0.13 vs 0.98 ± 0.13 , $p=0.014$), dar și a TBS (1.40 ± 0.1 vs 1.45 ± 0.099 , $p = 0.011$).

Nivelul 25 OH vitamina D a fost scăzut la pacienții cu BII, doar șase dintre pacienți având un nivel normal al vitaminei D. Deficitul de vitamina D a fost prezent în procent de 48 %, în timp ce nivelul insuficient a fost prezent la 40.3% dintre ei. Însă, la evaluarea comparativă între pacienții cu DMO normală vs scăzută, nivelul nu a fost semnificativ diferit între cele două subgrupuri (20.6 ± 8.9 vs 21.6 ± 6.9 ng/ml, $p=0.46$).

Dintre parametrii studiați, capacitatea IMS de a prezice prezența DMO scăzute pentru vârstă și sex la pacienții tineri cu BII a fost confirmată prin analiza curbei ROC, AUROC=0.735, $p=0.006$. Evaluarea comparativă între cele două subgrupuri a evidențiat diferențe semnificativ statistice între nivelul de calprotectină fecală (150 (402) vs 30 (105) mcg/g, $p < 0.005$), astfel că un nivel crescut al inflamației intestinale se asociază cu prezența DMO scăzute pentru vârstă și sex.

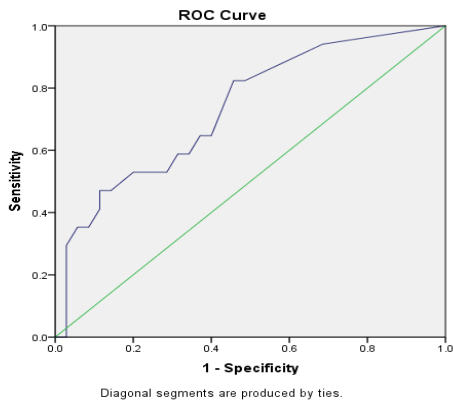


Fig 10. Valoarea predictivă a IMS asupra prezenței DMO scăzute pentru vârstă și sex la pacienții tineri cu BII

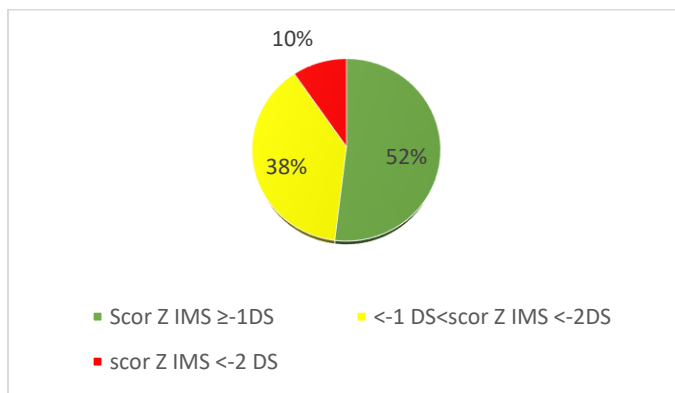


Fig 11. Distribuția masei musculare, în funcție de scorul Z al indicelui de masă scheletală, la pacienții tineri cu BII

De asemenea, în ciuda faptului că miopenia este prezentă mai ales la vârstnici, scăderea masei musculare fiind accelerată cu vârsta, aproximativ jumătate din tinerii incluși în studiu (48%), au prezentat această complicație.

Din grupul de pacienți cu BII, femei în premenopauză și bărbați, au fost selectați pacienții cu control bun al bolii, pe baza scorurilor Harvey-Bradshaw în cazul pacienților cu BC și scorul parțial Mayo pentru CU, așa cum este descris în Material și Metodă.

Grupul 1 (pacienții cu istoric de doze mari de glucocorticoizi) a inclus 14 pacienți, vârstă mediană de 33 (IQR 9) ani, IMC median de 22.3 (6) kg/m².

Grupul 2 (pacienții cu terapie biologică și fără istoric de administrare de glucocorticoizi în doze mari) a fost format din 24 de pacienți cu o vârstă mediană de 31(13) ani și IMC 22.3 (IQR 6) kg/m²

Pacienții din grupul 1 au avut DMO semnificativ mai mică decât cei din grupul 2, atât la nivelul coloanei lombare (0.9 ± 0.13 vs 1.09 ± 0.17 g/cm², p=0.01), cât și a șoldului (0.85 ± 0.11 vs 0.95 ± 0.14 g/cm², p=0.04).

La evaluarea comparativă dintre grupul 1 și grupul control, s-au observat valori semnificativ mai mici la nivelul DMO coloană lombară (0.94 ± 0.13 vs 1.22 ± 0.11 g/cm², p < 0.001), scorul Z coloana lombară (-2.2 ± 1.1 vs 0.03 ± 0.98 g/cm², p < 0.001), dar și la nivelul DMO șoldului (0.85 ± 0.11 vs 0.99 ± 0.1 g/cm², p < 0.001). Scorul TBS a fost semnificativ mai mare în grupul control față de pacienții tineri cu expunere la glucocorticoizi (1.49 ± 0.06 vs 1.34 ± 0.14 , p < 0.001).

Analiza comparativă între grupul 2 și grupul control, a evidențiat diferențe semnificativ statistice la nivelul tuturor parametrilor osteodensitometrici studiați, valorile au fost semnificativ mai mici la pacienți, DMO coloană lombară (1.2 ± 0.11 vs 1.09 ± 0.17 g/cm², p = 0.002), scorul Z coloană lombară (0.03 ± 0.98 vs -0.8 ± 1.1 , p = 0.003), DMO șold (0.99 ± 0.1 vs 0.95 ± 0.14 g/cm², p = 0.188), TBS (1.49 ± 0.06 vs 1.42 ± 0.08 , p = 0.003)

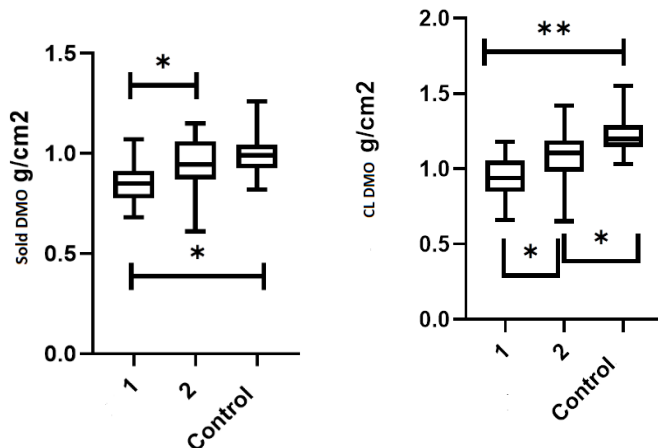


Fig 12 Parametrii osteodensitometrici, pe grupuri Grupul 1-terapie cu glucocorticoizi, grupul 2- terapie biologică, CL DMO densitatea minerală osoasă coloana lombară, * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$

Concluzii

- Frecvența DMO scăzute și a fracturilor de fragilitate este mai mare la pacienții cu BII, comparativ cu subiecții control
- Frecvența crescută a nivelului inadecvat de vitamina D în cazul pacienților cu BII
- Vârsta, expunerea la glucocorticoizi și indicele de masă scheletală scăzut sunt factori independenți pentru apariția DMO scăzute la pacienții cu BII
- Osteoporoza și fracturile de fragilitate sunt frecvent nediagnosticsate, iar complianța la tratament este redusă din cauza tolerabilității scăzute
- Formele complicate de boală, forma activă și fenotipul stricturizant al bolii Crohn se asociază cu scăderea parametrilor osteodensitometrici, mai ales prin modificări la nivelul microarhitecturii osoase, evaluate cu ajutorul scorului trabecular
- Indicele de activitate a bolii reprezintă factor independent pentru nivelul scăzut al scorului trabecular osos la pacienții cu BC, într-o analiză care a inclus și factori precum expunerea la glucocorticoizi, vârsta, DMO coloană lombară.
- Supraponderalitatea și obezitatea este prezentă într-un procent de 40% la pacienții cu BII
- În ciuda unui IMC normal sau crescut, frecvența masei musculare scăzută este mare (aproximativ 41%)
- Scăderea masei musculare se asociază cu expunerea la glucocorticoizi și cu fenotipul stricturizant în cazul BC

- Țesutul mezenteric are un impact negativ asupra calității osului (cuantificată prin TBS), dar și al cantității osoase (cuantificat prin DMO), la nivelul șoldului, în timp ce masa musculară are un efect pozitiv
- Femeile în premenopauză și bărbații < 50 ani, au un risc mai mare de a prezenta scăderea DMO și fracturi față de subiecții martori de vârste și IMC asemănători
- Nivelul calprotectinei fecale crescute (marker pentru inflamație intestinală) și al indicelui de masă scheletală scăzut sunt factori de risc pentru apariția DMO scăzute la adulții tineri
- În ciuda bolii controlate, pacienții tineri cu BII aflați în tratament cu terapie biologică, au avut niveluri semnificativ mai mici ai tuturor parametrilor osteodensitometrici comparativ cu subiecții control cu aceeași vârstă, sex, IMC.

Plusurile/limitările acestei cercetări

Prezenta cercetare doctorală reprezintă prima analiză detaliată a modificărilor DMO și a factorilor de risc asociați, în cazul BII din România, care a inclus pacienți din trei centre terțiare gastroenterologice. Mai mult, includerea pacienților urmăriți în centre gastroenterologice a permis includerea pacienților cu un fenotip mai agresiv, cu o formă complicată a bolii, cu perioade de activitate mai frecvente. În țara noastră, nu există o abordare integrată a urmăririi și a tratamentului modificărilor osoase asociate acestei boli.

Deși relația dintre activitatea bolii și masa osoasă scăzută a mai fost prezentată în literatură, nu am regăsit date privind indicele de activitate clinică Harvey-Bradshaw și scorul trabecular osos la pacienții cu BC. Mai mult, studiul prezent caracterizează detaliat efectele compoziției corporale asupra parametrilor osteodensitometrici. Studiarea adiponectinei în relație cu osul la pacienții cu BII, din cunoștințele autoarei, nu a mai fost studiat în literatură.

Mai mult, având în vedere diagnosticul bolii încă din copilărie sau înainte de atingerea capitalului maxim de masă osoasă, este primul studiu concentrat pe studierea modificărilor densității minerale osoase la femeile în premenopauză și la bărbații < 50 ani.

Limitările studiului constau în numărul relativ mic de pacienți incluși, însă trebuie luată în considerare și incidența bolii, redusă în România. De asemenea, heterogenitatea crescută a pacienților incluși considerăm ca e un alt factor care a putut interfera cu rezultatele obținute. Referitor la designul studiului, deși inițial a fost conceput ca un studiu transversal, cu urmărire longitudinală, nu au putut fi urmăriți toți pacienții, fiind incluși la evaluare cei diagnosticați cu osteoporoză, care au primit tratament și cei cu boală activă la distanță de evaluarea primară. De

asemenea, urmărirea prospectivă ne-ar fi ajutat să formulăm o concluzie privind modul în care nivelul inadecvat al vitaminei D și indexul crescut de activitate al bolii are impact asupra parametrilor osteodensitometrici. O altă limitare a studiului este faptul că nu s-a evaluat forța musculară, pentru caracterizarea sarcopeniei.

Direcțiile viitoare de cercetare

La finalul prezentului studiu, identificăm mai multe direcții de cercetare viitoare:

- Includerea unui lot mai mare de pacienți
- Urmărirea prospectivă a pacienților incluși în studiu
- Studierea modificărilor funcției reproductive la pacienții tineri cu BII
- Completarea studiului cu markeri ai turnoverului osos (osteocalcina, PINP, beta cross laps) și ai inflamației sistemice (TNF α , IL6)
- Creșterea adresabilității pacienților cu BII pentru evaluarea osteodensitometrică, dar și a celorlalte disfuncții endocrine și crearea unei echipe multidisciplinare pentru tratamentul modificărilor osoase. Studierea calității vieții la pacienții cu BII prin prisma efectului pe masa musculară și pe compoziția corporală

ARTICOLE

Soare I, Sirbu A, Diculescu MM, Mateescu BR, Tieranu C, Martin S, Barbu CG, Ionescu M, Fica S. Lean mass, magnesium, faecal calprotectin and glucocorticoid exposure as risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients. *Endocrine Connect.* 2021 Aug 9;10(8):918-925. *Impact Factor 3.33*, <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/10/8/EC-21-0138.xml>

Soare I, Sirbu A, Martin S, Diculescu M, Mateescu B, Tieranu C, Fica S. Assessment of bone quality with trabecular bone score in patients with inflammatory bowel disease. *Sci Rep.* 2021 Oct 13;11(1):20345. *Impact Factor 4.37*, <https://www.nature.com/articles/s41598-021-99669-z>

PREZENTĂRI

I Soare, A Sirbu, M Diculescu, BR Mateescu, C Tieranu, S Martin, S Fica, Modificările densității minerale osoase la pacienții cu BII – Congresul National de Endocrinologie, 2020

POSTERE

1.I Soare, Anca Sirbu, C Tieranu, M Ionescu & S Fica, Low bone mass in young patient with Crohn disease: to treat or not to treat? *Endocrine Abstracts* (2018) 59 EP36

2. I Soare, A Sirbu, BR Mateescu, S Martin, C Tieranu, M Diculescu & S Fica, Association between lean mass and bone mass density in patients with inflammatory bowel disease, *Endocrine Abstracts* (2019) 65 P82

3.I Soare, A Sirbu, BR Mateescu, LN Cima & S Fica" Trabecular bone score -a more sensible indicator in predicting negative change than bone mass density? *Endocrine Abstracts* (2019) 63 P478

4.I Soare, A Sirbu, L Cima, BR Mateescu, S Fica Bone mass density variability in activity vs remission of the disease in young patients with inflammatory bowel disease: Case series- *Bone Reports*, 2020

5.I Soare, A Sirbu, BR Mateescu, S Fica, Management of low bone mass in young patients with Crohn disease after bisphosphonates: what`s next? *Journal of gastrointestinal and liver diseases Supplement*, Volume 27, Supplement 3, September 2018

6. **I Soare**, A Sirbu, C Meianu, M Diculescu, S Fica, Low bone mass density in a patient with Crohn disease after 3 months of glucocorticoid therapy, *Journal of gastrointestinal and liver diseases Supplement*, Volume 27, Supplement 3, September 2018
7. **I Soare**, A Sirbu, BR Mateescu, S Fica, Bone mass improvement after glucocorticoid withdrawal and disease control in Crohn`s disease , *Osteoporos Int* 30, 121–152 (2019)
8. **I. Soare** , A. E. Sirbu , C. Tieranu , B. R. Mateescu , M. Diculescu , S. Fica, Single vs. multiple high-dose exposure to glucocorticoids effect on bone mass density in young patients with inflammatory bowel disease, *Osteoporosis International* volume 31, pages133–621 (2020)
9. **I. Soare**, A. Sirbu, B. Mateescu , L. Cima, S. Fica, Bone mass density and disease activity in a young patient with Crohn Disease, *Osteoporosis International* volume 31, pages133–621 (2020)
10. **I Soare**, A Sirbu, M Diculescu, B Mateescu, C Tieranu, L Cima, S Fica, Trabecular bone score in young Crohn disease patients: case control study, *IOF Regional -8th Asia-Pacific Osteoporosis Conference*
11. **I Soare**, A Sirbu, M Diculescu, B Mateescu, C Tieranu, L Cima, S Fica, Low trabecular bone score and inflammation in Crohn disease patients –WCO-IOF-ESCEO congress
12. **I Soare**, A Sirbu, M Diculescu, B Mateescu, C Tieranu, L Cima, S Fica - Vitamin D and inflammation in IBD patients, *Endocrine Abstracts*, 10.1530/endoabs.77.P34

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med.* 2009; 122:599–604. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.01.022

Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012 Mar 6; 156(5):350-9.

Cravo M, Guerreiro CS, dos Santos PM, Brito M, Ferreira P, Fidalgo C, Tavares L, Pereira AD. Risk factors for metabolic bone disease in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Dec;16(12):2117-24.

Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S. The obesity of bone. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015 Dec;6(6):273-86.

Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet.* 1980 Mar 8;1(8167):514.

Ilich-Ernst J, Brownbill RA, Ludemann MA, Fu R. Critical factors for bone health in women across the age span: how important is muscle mass? *Medscape Womens Health.* 2002 May-Jun;7(3):2.

Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One.* 2009 Sep 15; 4(9):e7038

Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990–2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol* 2006; 12:75–81

Lima CA, Lyra AC, Mendes CMC, Lopes MB, Coqueiro FG, Rocha R, Santana GO. Bone mineral density and inflammatory bowel disease severity. *Braz J Med Biol Res.* 2017 Oct 19;50(12):e6374.

Lima CA, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Risk factors for osteoporosis in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015 Nov 15;6(4):210-8.

Liu G, Wu X, Li Y, Rui Y, Stocchi L, Remzi FH, Shen B. Postoperative excessive gain in visceral adipose tissue as well as body mass index are associated with adverse outcomes of an ileal pouch. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017 Feb;5(1):29-35.

Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ 3rd, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:254–261

Olivier I, Théodorou V, Valet P, Castan-Laurell I, Guillou H, Bertrand-Michel J, Cartier C, Bezirard V, Ducroc R, Segain JP, Portier G, Kirzin S, Moreau J, Duffas JP, Ferrier L, Eutamène H. Is Crohn's creeping fat an adipose tissue? *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Mar;17(3):747-57.

Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987 Dec 24;317(26):1625-9.

Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019 Oct-Dec;22(4):453-471.

Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A.

Sheth , Capecomorin, S Pitchumoni, Kiron MD, Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease: a revisit in search of immunopathophysiological mechanisms *J Clin Gastroenterol* 2014 Apr;48(4):308-17.