

RELAȚII ÎNTRE PROFILUL CLINIC, METABOLISMUL OSOS ȘI RISCUL DE FRACTURI DE FRAGILITATE ÎN PERIOADA POSTMENOPAUZALĂ

^{1,2}**Victor CAZAC** – student-doctorand, asist. univ.,

^{1,2}**Liliana GROPPA** – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

¹**Eugeniu RUSSU** – dr. șt. med. conf. univ.,

¹**Lia CHIȘLARI** – dr. șt. med. conf. univ.,

^{1,2}**Larisa ROTARU** – dr. șt. med., conf. univ.

¹Disciplina de reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicină Internă

¹IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

²Laboratorul de reumatologie, IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

tel.: 0782 28 313; victor.cazac@usmf.md

Rezumat

Menopauza este asociată cu schimbări metabolice, inclusiv modificări în metabolismul osos, mineral, cu posibila dezvoltare a osteoporozei. În dezvoltarea osteoporozei postmenopauzale au fost implicați mulți factori, așa ca vârsta, constituția astenică, sedentarismul sau deficitul vitaminei D. În cercetarea dată, indexul adipozității a corelat negativ cu riscul de fracturi majore și riscul de fracturi de col femural, spre deosebire de IMC care nu a oferit rezultate semnificative. Parathormonul (PTH) seric a corelat invers cu riscul de fracturi majore, calciul seric a fost asociat cu risc sporit de fracturi majore și de col femural, fosforul seric a fost asociat cu risc sporit de fracturi majore. Prin urmare, spre deosebire de indicele masei corporale (IMC), procentul de adipozitate, împreună cu calciul și fosforul seric s-au dovedit a fi asociat cu risc sporit de fracturi de fragilitate. Parathormonul seric a fost asociat cu risc redus de fracturi, posibil prin rolul osteoanabolic ale oscilărilor pulsatile ale PTH.

Cuvinte-cheie: index adipozitate; biomarker; fracturi

Summary: Relationships between the clinical profile, bone metabolism and fragility fracture risk in postmenopausal women.

Menopause is associated with metabolic changes, including changes in bone and mineral metabolism with possible development of osteoporosis. In the development of postmenopausal osteoporosis, multiple factors have been involved, such as age, asthenic constitution, low activity and vitamin D level. Adiposity index revealed a negative correlation with major fragility fracture risk as well as hip fracture risk, whereas BMI yielded non-significant results. Age of menarche or menopause, number of births and pregnancies, β -CTX, serum osteocalcin, and serum vitamin D did not reveal significant relationships. Serum parathormone (PTH) values correlated inversely with major fracture risk, while serum calcium was associated with increased major fracture risk as well as femoral hip fracture risk, and serum phosphate level was associated with increase major fracture risk. Unlike body mass index (BMI), adiposity index, together with serum calcium and phosphate have proven to be associated with a higher fragility fracture risk. Serum PTH values was associated with a reduced fracture risk, possibly due to the osteoanabolic effect of pulsatile PTH secretion.

Key-words: adiposity index; biomarker; fractures.

Резюме: Взаимосвязь между клиническим профилем, метаболизмом костной ткани и риском переломов у женщин в постменопаузе.

Менопауза связана с метаболическими изменениями, включая изменения костного и минерального обмена с возможным развитием остеопороза. В развитии постменопаузального остеопороза было задействовано множество факторов, таких как возраст, астеническое телосложение, низкая активность и уровень витамина D. Индекс ожирения показал отрицательную корреляцию с риском серьезного перелома, а также с риском перелома шейки бедра, тогда как индекс массы тела (ИМТ) не дал значимых результатов. Возраст менархе или менопаузы, количество рождений и беременностей, β -СТХ, сывороточный остеокальцин и сывороточный витамин D не выявили значимых взаимосвязей. Уровни паратгормона в сыворотке крови (ПТГ) обратно коррелировали с риском серьезного перелома, в то время как содержание кальция в сыворотке было связано с повышенным риском серьезного перелома, а также с риском перелома бедра, а уровень фосфата в сыворотке крови был связан с повышенным риском серьезного перелома. В отличие от ИМТ, индекс ожирения вместе с содержанием кальция и фосфата в сыворотке крови, как было доказано, связан с более высоким риском хрупких переломов. Уровни ПТГ в сыворотке были связаны со снижением риска переломов, возможно, из-за остеанаболического эффекта пульсирующей секреции ПТГ.

Ключевые слова: индекс ожирения; биомаркер; переломы.

Introducere

Menopauza este asociată cu schimbări metabolice, inclusiv modificări în metabolismul osos, mineral, cu posibila dezvoltare a osteoporozei. În cercetarea factorilor de risc pentru osteoporoză au fost depistate relații cu numeroși factori. Bunăoară, durata menopauzei și istoricul personal de fracturi au fost asociate negativ cu densitatea minerală osoasă (DMO). Pe de altă parte, valori mai înalte ale DMO au fost asociate cu pozitiv cu activitatea fizică, nivelul de educație, obezitatea, sindromul metabolic și valorile sporite ale feritinei serice. Cu toate acestea, există o variație mare a tipurilor, frecvenței și distribuției factorilor de risc responsabili de pierderea masei osoase, în funcție de populația cercetată de femei postmenopauzale¹.

Principalul factor implicat în densitatea osoasă este echilibrul dintre activitatea osteoblastică (osteoformatoare) și osteoclastică (osteoresorbtivă). Acest proces, numit remodelare osoasă, este necesar pentru acumularea țesutului osos în timpul creșterii, este implicat în homeostazia calciului și în repararea microleziunilor osoase. Remodelarea implică multiple evenimente moleculare, așa ca cooperarea între populațiile celulare osteoblastice, osteoclastice, celulelor imune și multiplilor hormoni așa ca parathormonul (PTH), vitamina D, calcitonina, hormonul creșterii, hormonii sexuali și alți factori de creștere și citokine. Activitatea sporită osteoclastică sau activitatea redusă osteoblastică pot duce la reducerea arhitecturală a masei osoase, cauzând osteoporoză și sporind riscul de fracturi².

Material și metodă

74 femei postmenopauzale, naive la tratament au fost evaluate clinic cu aprecierea factorilor de risc pentru dezvoltarea osteoporozei postmenopauzale, inclusiv cu aprecierea indicelui masei corporale

(IMC), cât și indexului adipozității Durnin & Womersley cu ajutorul caliperometriei și antropometriei³. Metabolismul osos a fost evaluat prin aprecierea valorilor serice ale markerului osteo-catabolic β -CTX, markerului osteo-anabolic osteocalcina, urmate de valorile serice ale 25-OH Vitaminei D3 și parathormonului intact.

Metabolismul mineral a fost evaluat prin dozarea serică a calciului, fosforului, cuprului, magneziului și zincului. Gradul de mineralizare a țesutului osos a fost evaluat prin densitometria prin absorbțimetrie a razelor X cu energie duală (DXA) la nivelul coloanei vertebrale lombare și colului femural bilateral. În final, a fost apreciat riscul de fracturi de fragilitate majore, și riscul de fracturi de fragilitate ale colului femural, utilizând indexul FRAX, calibrat pentru Moldova⁴. Au fost cercetați indici de corelare Pearson între parametrii clinici, metabolismul osos și mineral, și riscul de fracturi, utilizând programul de analiză statistic IBM SPSS Statistics V23.0.

Rezultate

Indexul adipozității (IA) a corelat negativ cu riscul de fracturi majore ($r=-0,579$, $p=0,000$) și riscul de fracturi de col femural ($r=-0,556$, $p=0,000$), spre deosebire de IMC care nu a prezentat relații semnificative cu riscul de fracturi. Vârsta menarhei și menopauzei, numărul nașterilor și sarcinilor, β -CTX, osteocalcina serică, vitamina D serică nu au fost asociate cu modificări semnificative a riscului de fracturi.

Parathormonul (PTH) seric a corelat invers cu riscul de fracturi majore ($r=-0,465$, $p=0,003$), calciul seric a fost asociat cu risc sporit de fracturi majore ($r=-0,426$, $p=0,006$) și de col femural ($r=0,330$, $p=0,037$), fosforul seric a fost asociat cu risc sporit de fracturi majore ($r=0,610$, $p=0,000$). Densitatea minerală osoasă, atât la nivelul coloanei lombare, cât și la nivelul colului femural, au avut relații inverse de

Tabelul 1.

Indici de corelare Pearson între parametri clinici, markeri ai metabolismului osos, densitatea minerală osoasă și riscul de fracturi în lotul cercetat.

	r	p		r	p
IA – risc fracturi majore	0,579*	0,000	IMC – risc fracturi majore	0,050	0,745
IA – risc fracturi col	0,556*	0,000	IMC – risc fracturi col	0,172	0,258
PTH – risc fracturi majore	-0,465*	0,003	Fosfor – risc fracturi majore	0,610*	0,000
Calciu – risc fracturi majore	0,426*	0,006	Calciu – risc fracturi col	0,330**	0,037
DMO lombar – risc fracturi majore	-0,843*	0,000	DMO col femural – risc fracturi majore	-0,711*	0,000
DMO lombar – risc fracturi col	-0,663*	0,000	DMO col femural – risc fracturi col	-0,677	0,000

* - relații statistic semnificative cu interval de confidență de 99%

** - relații statistic semnificative cu interval de confidență de 95%

corelare strânse cu riscul de fracturi de fragilitate majore și fracturi de col femural (tabelul 1).

Discuții și concluzii

Indexul Durnin & Womersley este un potențial instrument clinic de apreciere a gradului de adipozitate al pacientului. În cercetarea dată, indexul s-a dovedit a fi un instrument superior indicelui de masă corporală, în cuantificarea riscului de fracturi de fragilitate. O posibilă explicație ale datelor obținute ar fi faptul că deși masa corporală, prin efectul mecanic al său, indus de gravitație, asupra unităților de remodelare osoasă, reprezintă un factor de protecție în scăderea densității minerale osoase și a riscului de fracturi, probabil, componența masei corporale joacă un rol aparte. Bunăoară, ar fi utilă separarea țesutului moale corporal în țesut adipos și țesut non-adipos. Prin exemplul proteinelor din familia Wnt și căii Wnt de semnalizare, cât și a inhibitorilor acestei căi, pot fi descrise relațiile între procesele de adipogeneză și osteogeneză. Ambele își au originea de la celula stem mezenchimală multipotentă și sub controlul molecular discutat anterior, duc la trecerea celulei stem din statut inactiv în unul activ. Conexiunile complexe între adipogeneză și osteogeneză ar putea avea un rol în dezvoltarea obezității și osteoporozei⁵, și demonstrează că în contextul osteoporozei, un indice al masei corporale crescute nu ar trebui privit doar drept un stimul mecanic asupra sistemului osos, ci ar trebui luat în considerație impactul biologic al țesutului adipos și adipogenezei asupra metabolismului osos.

Valorile parathormonului seric, contra-intuitiv, au fost asociat cu risc redus de fracturi de fragilitate majore. Acest fenomen ar putea fi explicat prin rolul osteoanabolic ale oscilațiilor pulsatile ale PTH. Astfel, parathormonul posedă atât efecte benefice metabolismului osos, așa ca stimularea 1- α hidroxilazei

în tubul contort proximal, necesare pentru activarea vitaminei D, sau stimularea activității osteoblastice, cât și efecte orientate spre catabolismul osos, așa ca inhibiția reabsorbției fosforului în tubii renali sau stimularea resorbției minerale osoase prin sporirea activității osteoclastice. Valorile sporite constante ar favoriza efectele osteocatabolice, pe când oscilațiile pulsatile favorizează statul osteoanabolic, posibil întâlnit în cercetarea dată.

Nu în ultimul rând am apreciat că valorile sporite ale calciului și fosforului seric, care probabil au reflectat gradul de resorbție a componentului mineral osos, au fost asociate cu un risc sporit al fracturilor de fragilitate.

Bibliografie

1. Heidari B, Hosseini R, Javadian Y, Bijani A, Sateri MH, Nouroddini HG. Factors affecting bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Osteoporos*. 2015;10(1):15. doi:10.1007/s11657-015-0217-4
2. Locantore P, Del Gatto V, Gelli S, Paragliola RM, Pontecorvi A. The Interplay between Immune System and Microbiota in Osteoporosis. Piccirillo CA, ed. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:3686749. doi:10.1155/2020/3686749
3. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 Years. *Br J Nutr*. 1974;32(1):77-97. doi:-DOI: 10.1079/BJN19740060
4. Zakroyeva A, Lesnyak O, Cazac V, et al. Epidemiology of osteoporotic fracture in Moldova and development of a country-specific FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):13. doi:10.1007/s11657-019-0669-z
5. Colaianni G, Brunetti G, Faienza MF, Colucci S, Grano M. Osteoporosis and obesity: Role of Wnt pathway in human and murine models. *World J Orthop*. 2014;5(3):242-246. doi:10.5312/wjo.v5.i3.242