

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU CLUJ-NAPOCA**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT
OSTEOPOROZA ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ**

DOCTORAND: LAURA MIRELA MUNTEAN

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC: PROF. DR. HORAȚIU D. BOLOȘIU

CUPRINS

CUVÂNT ÎNAINTE	4
INDEX DE ABREVIERI	6
PARTEA GENERALĂ	8
Capitolul 1. Metode instrumentale și biochimice pentru evaluarea osteoporozei	8
1.1. Osteoporoza – considerații generale	8
1.1.1. Definiție și importanță medicală	8
1.1.2. Clasificare	9
1.1.3. Factori de risc	11
1.2. Metode instrumentale	11
1.2.1. Osteodensitometria (absorbțimetria) cu fascicul dual de raze X.	13
1.2.2. Radiografia convențională	21
1.2.3. Ultrasonometria osoasă	24
1.3. Metode biochimice – markerii metabolismului osos	27
1.3.1. Markerii de formare osoasă	28
1.3.1.1. Fosfataza alcalină	29
1.3.1.2. Osteocalcina	30
1.3.1.3. Propeptidele procologenului de tip I	31
1.3.2. Markerii de resorbție osoasă	32
1.3.2.1. <i>Crosslinks</i> -uri piridinolinice ale colagenului de tip I	34
1.3.2.2. Teloptidele colagenului de tip I	34
1.3.3. Aplicații clinice ale markerilor osoși	36
Capitolul 2. Tabloul clinic și diagnosticul spondilitei anchilozante	40
2.1. Tablou clinic	40
2.2. Diagnostic	43
Capitolul 3. Osteoporoza în spondilita anchilozantă: evaluare și considerații etiopatogenetice	47
3.1. Evaluarea statusului osos în spondilita anchilozantă	47
3.1.1. Metode instrumentale	47
3.1.2. Markerii biochimici ai metabolismului osos	52
3.1.3. Evaluarea fracturilor	57
3.2. Etiopatogeneza osteoporozei din spondilita anchilozantă	59
CERCETAREA PERSONALĂ	67
Capitolul 4. Densitatea minerală osoasă și frecvența osteoporozei la pacienții cu spondilită anchilozantă	67
4.1. Premise și scop	67
4.2. Pacienți și metode	70
4.3. Rezultate	82

4.4. Discuții	141
4.5. Concluzii	170
Capitolul 5. Evaluarea markerilor osoși și a parametrilor metabolismului fosfo-calcic la bărbații cu spondilită anchilozantă	172
5.1. Premise și scop	172
5.2. Pacienți și metode	175
5.3. Rezultate	178
5.4. Discuții	189
5.5. Concluzii	198
Capitolul 6. Acuratețea ultrasonometriei osoase calcaneene în evaluarea riscului de osteoporoză la pacienții cu spondilită anchilozantă	199
6.1. Premise și scop	199
6.2. Pacienți și metode	202
6.3. Rezultate	205
6.4. Discuții	222
6.5. Concluzii	226
Capitolul 7. Concluzii generale	228
Bibliografie	229

CUVINTE CHEIE: spondilita anchilozantă, osteoporoza, densitatea minerală osoasă, osteodensitometria cu fascicul dual de raze X, markerii *turnover*-ului osos, ultrasonometria osoasă

Cuvânt înainte

Dezvoltarea unor tehnici performante de măsurare a masei osoase, utilizarea markerilor biochimici ai *turnover*-ului osos, precum și descoperirea legăturii dintre osteoclaste și celulele inflamatorii au făcut ca osteoporoza (OP) să fie recunoscută ca o complicație frecventă a bolilor inflamatorii cronice. Spondilita anchilozantă (SA) este una dintre cele mai frecvente boli reumatismale inflamatorii cronice, cu un impact medical și socio-economic considerabil. Lucrarea de față își propune un subiect de actualitate, abordat pentru prima dată în țara noastră - evaluarea influenței pe care SA o are asupra masei osoase. Teza de doctorat este alcătuită din două părți: partea generală, în care este prezentat stadiul actual al cunoașterii și partea de contribuții personale. În aceasta din urmă, am urmărit să răspundem la următoarele întrebări: a). ce influență exercită SA asupra densității minerale osoase?; b). care este frecvența OP și a fracturilor vertebrale în rândul spondiliticilor?; c). cum contribuie factorii dependenți de boala de bază (în termeni de activitate și severitate a bolii) și factorii de risc general la OP din spondilita anchilozantă?; d). care este utilitatea clinică a markerilor osoși și a ultrasonometriei osoase calcaneene în evaluarea statusului osos la spondilitici?

Partea I. Stadiul actual al cunoașterii

Prima parte se constituie ca o sinteză a datelor din literatură, cu mențiunea că cercetările asupra unor aspecte ale relației dintre cele două boli sunt în număr redus, iar rezultatele obținute sunt contradictorii.

Capitolul 1. Metode instrumentale și biochimice pentru evaluarea osteoporozei

În capitolul 1 am trecut în revistă principalele metode paraclinice utilizate în evaluarea OP, definită ca „o boală scheletală sistemică caracterizată prin scăderea masei osoase și deteriorarea microarhitecturii țesutului osos, care determină creșterea fragilității și susceptibilitate la fractură”. Densitatea minerală osoasă (DMO) este parametrul surrogat al masei osoase și reprezintă principalul determinant al rezistenței mecanice a osului. Absorbțiomtria cu fascicul dual de raze X (*Dual x-Ray Absorptiometry, DXA*) este considerată „standardul de aur” pentru diagnosticul de OP la pacienții asimptomatici, înainte de apariția fracturilor. Conform criteriilor OMS, OP este definită ca scăderea DMO cu mai mult de 2,5 deviații standard (DS) față de masa osoasă de vârf a adultului tânăr (scor $T \leq -2,5$ DS). Rolul major pe care examenul radiologic îl joacă în evaluarea OP este legat de diagnosticul fracturilor osteoporotice. Ultrasonometria osoasă (USMO) reprezintă o metodă de măsurare a statusului scheletal bazată pe ultrasunete care are o serie de avantaje: lipsa radiațiilor ionizante, durata scurtă și simplitatea examinării, aparatura portabilă, costurile reduse și disponibilitatea largă. Markerii de *turnover* osos oferă indicații indirecte asupra calității osului și permit o evaluare dinamică a statusului osos, complementară măsurărilor statice ale DMO prin metoda osteodensitometrică.

Capitolul 2. Tabloul clinic și diagnosticul spondilitei anchilozante

SA, prototipul spondilartropatiilor seronegative, afectează predominant scheletul axial și se caracterizează prin inflamația entezelor și leziuni structurale progresive cu formarea de sindesmofite la nivelul coloanei vertebrale și anchiloza articulațiilor sacroiliace. Metodele imagistice sunt esențiale pentru diagnosticul și clasificarea SA. Pe baza criteriilor de la New York modificate diagnosticul pozitiv poate fi făcut dacă alături de manifestările clinice sugestive este prezentă sacroiliita radiologică, care este încă considerată markerul SA. Un grup de experți internaționali, *The Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group (ASAS)*, au definit un set de domenii și instrumente de măsurare

în SA, care pot fi utilizate pentru evaluarea activității și severității bolii. La pacienții cu SA se recomandă evaluarea următoarelor domenii: durerea spinală, durerea și tumefierea articulațiilor periferice, durerea la palparea punctelor entezitice, mobilitatea spinală, intensitatea și durata redorii matinale, oboseala, capacitatea funcțională, reactanții de fază acută și modificările radiologice spinale. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)* și *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)* sunt chestionare autoadministrate care evaluează activitatea bolii și respectiv impotența funcțională.

Capitolul 3. Osteoporoza în spondilita anchilozantă: evaluare și considerații etiopatogenetice

Deși sindesmofitoza reprezintă un proces de neoformare osoasă, în mod paradoxal, SA se caracterizează și printr-un proces de pierdere a masei osoase și creștere a riscului fracturar. Ultimul capitol din partea generală trece în revistă stadiul actual al cunoașterii în domeniul care va face obiectul analizei detaliate din partea specială: evaluarea metodelor de diagnostic a OP la pacienții cu spondilită anchilozantă și considerații etiopatogenetice asupra acestei forme particulare de OP.

Partea a II-a. Cercetarea personală

Partea a doua a lucrării este dedicată cercetării personale și cuprinde trei studii, care vizează diferite fațete ale relației dintre cele două boli.

Capitolul 4. Densitatea minerală osoasă și frecvența osteoporozei la pacienții cu spondilită anchilozante

În literatura recentă există mai multe studii care au demonstrat că pacienții cu SA au DMO scăzută în comparație cu martorii. Rămân însă controversate frecvența, distribuția anatomică, severitatea și patogeneza OP din SA. Acest prim capitol din cercetarea personală este un studiu osteodensitometric efectuat pe un lot mare de pacienți cu SA în comparație cu un lot martor.

Obiectivele urmărite au fost: 1). Determinarea DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare și șoldului și estimarea frecvenței OP în SA. 2). Evaluarea DMO la pacienții cu SA în funcție de două categorii de variabile: a). independente de boala de bază, dar care pot fi prezente la spondilitici ca eșantion de subiecți din populația generală; b).

dependente de boala de bază (severitatea, durata bolii, activitatea inflamatoare a bolii); 3). Stabilirea corelațiilor între DMO și parametrii antropometrici, manifestările clinice și radiologice ale bolii, precum și cu markerii de activitate a bolii; 4). Estimarea frecvenței fracturilor vertebrale osteoporotice și identificarea factorilor de risc de fractură la pacienții cu SA.

În acest studiu clinic observațional transversal a fost evaluată DMO și frecvența OP prin metoda *DXA* la 136 de pacienți cu SA primară comparativ cu un lot martor de 167 subiecți sănătoși corespunzători ca vârstă și sex. Pacienții au fost urmăriți în Clinica Reumatologică din Cluj Napoca în regim de ambulator și/sau spital în perioada ianuarie 2006 - iunie 2009. Măsurătorile instrumentale au fost efectuate în cadrul Centrului de Osteoporoză "Osart" din Cluj Napoca, cu un aparat Lunar Prodigy Advance (General Electric Healthcare, USA). Au fost excluși pacienții care aveau boli sau urmau tratamente ce pot determina scăderea masei osoase.

Rezultatele acestui studiu demonstrează că pacienții cu SA au DMO semnificativ scăzută la nivelul femurului proximal în comparație cu subiecții sănătoși de aceeași vârstă și sex. DMO lombară a fost de asemenea scăzută în formele precoce de boală, dar în SA avansată prezența sindesmofitelor determină o falsă creștere a DMO spinale. Masa osoasă a pacienților cu SA a fost scăzută în 73,5% din cazuri, iar în 27,2% pierderea de masă osoasă a atins nivelul compatibil cu diagnosticul de OP, fiind de 6,5 ori mai frecventă decât la martori. Pierderea de masă osoasă la nivel axial pe care au înregistrat-o bolnavii cu SA față de media lotului de control a fost cuprinsă între 5,2% și 9,5%, fiind mai accentuată la nivelul femurului proximal decât la segmentul spinal. Utilizând tehnica *total body* am demonstrat că în SA există și o alterare a compoziției corpului caracterizată prin scăderea semnificativă a masei slabe și o tendință de scădere a țesutului adipos, care ar putea contribui la pierderea de masă osoasă. OP în SA survine la pacienții de ambele sexe în mod aproape egal, cu precădere între 20 și 50 de ani. La bolnavii tineri, SA are o influență detrimentală atât asupra osului spongios, cât și asupra celui cortical, determinând o pierdere osoasă accelerată generalizată, precoce în evoluția bolii. După vârsta de 40 de ani, pierderea de masă osoasă interesează cu precădere osul cortical.

La pacienții cu SA, DMO a fost influențată atât de factorii de risc general pentru OP (indicele de masă corporală, vârsta, menopauza), cât și de variabilele legate de boala

de bază. În analiza univariată și de regresie liniară multiplă pierderea de masă osoasă s-a corelat cu gravitatea bolii, dedusă din indicatorii de cronicitate (durata bolii, testele de mobilitate spinală, gradul sacroiliitei, *BASFI*), dar nu și cu formele active de boală.

Prevalența fracturilor vertebrale înregistrată la pacienții cu SA a fost de 18%, jumătate din cazuri prezentând fracturi multiple. Acestea adaugă un factor suplimentar de invaliditate prin contribuția la patogeneza durerii și deformărilor spinale din SA. În plus, fracturile vertebrale din SA se pot asocia cu complicații neurologice. Pot apărea încă din etapa de osteopenie și se corelează mai mult cu durata și severitatea bolii decât cu activitatea inflamatoare a SA.

Capitolul 5. Evaluarea markerilor osoși și a parametrilor metabolismului fosfo-calcic la bărbații cu spondilită anchilozantă

În afara studiilor de osteodensitometrie și evaluare a prevalenței fracturilor, efectele negative ale SA asupra osului au fost demonstrate și prin studiul markerilor metabolismului osos. În plus, markerii *turnover*-ului osos pot fi utili pentru înțelegerea patogenezei, monitorizarea activității bolii, evaluarea riscului de pierdere osoasă și a eficienței tratamentului în SA. În prezent, literatura de specialitate include doar câteva studii care investighează markerii osoși în SA, care oferă rezultate contradictorii. Studii recente au sugerat existența unei interacțiuni între sistemul vitaminei D, citokine și os, care ar putea avea implicații diagnostice și terapeutice în SA. Prin urmare, am considerat că este de interes realizarea unei cercetări asupra markerilor metabolismului osos la pacienții cu SA.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost evaluarea următorilor parametri ai metabolismului osos: osteocalcina (OC), telopeptidul C-terminal al colagenului de tip I (*C-terminal crosslinked Telopeptide, CTX*), fosfataza alcalină (FAL), parathormonul (PTH), metabolismul vitaminei D (calcidiol și calcitriol), calcemia și fosfatemia la bărbații cu SA comparativ cu un lot martor. Obiectivele secundare au inclus determinarea statusului vitaminei D și stabilirea corelațiilor care există între markerii serici ai metabolismului osos, DMO și o serie de variabile dependente de boala de bază.

Am decis să includem numai bărbați cu SA care aveau vârsta sub 60 de ani pentru a elimina confuziile ce ar putea fi generate de alți factori care afectează metabolismul osos, cum ar fi vârsta sau menopauza. Lotul martor a fost constituit din 39 de bărbați

sănătoși, cu vârste corespunzătoare lotului de studiu. Tuturor subiecților li s-au recoltat probe de sânge dimineața, între orele 8.00 și 10:00, pe stomacul gol. Imediat după recoltare, probele au fost centrifugate și apoi stocate la -80°C . Specimenele înghețate au fost transportate cu gheață carbonică la Spitalul Universitar "Reina Sofia" din Cordoba, Spania, unde am beneficiat de o bursă EULAR și unde s-a efectuat analiza biomarkerilor metabolismului osos.

Nivelurile serice de OC s-au încadrat în limite normale și au avut valori similare la spondilitici și martori. În contrast, bolnavii noștri au avut FAL totală semnificativ crescută față de subiecții sănătoși din lotul martor. În cohorta studiată, 61,4% din spondilitici au avut valori crescute ale CTX. Valorile medii ale CTX la spondilitici au fost crescute față de cele ale subiecților din lotul martor, dar diferența nu a atins nivelul semnificației statistice. Aceasta se poate datora numărului mic de pacienți luați în studiu și nu exclude o posibilă semnificație clinică a acestor rezultate. De asemenea, am constatat că nivelurilor serice de CTX au fost mai crescute la pacienții cu SA activă, comparativ cu cei care aveau boală inactivă, dar nici în acest caz diferența nu a fost semnificativă statistic. Observațiile noastre conduc spre ideea, susținută și de alții, că în cursul episoadelor de inflamație activă are loc o decuplare temporară a resorbției și formării osoase, ceea ce duce la pierdere de masă osoasă. Valorile serice ale calciului și fosforului au fost semnificativ mai scăzute la spondilitici comparativ cu subiecții sănătoși, dar s-au încadrat în valorile de referință. Nu au existat diferențe semnificative statistice ale PTH între cele două grupuri. Pe seria noastră de bolnavi am constatat o scădere semnificativă a nivelurilor serice de calcidiol la pacienții cu SA comparativ cu martorii sănătoși. O tendință similară a fost observată și pentru calcitriol, fără însă să atingă pragul semnificației statistice. Deficitul de vitamina D, definit prin valori ale calcidiolului $< 20 \text{ ng/mL}$ a fost prezent la 52,4% din spondilitici, comparativ cu doar 23,5% din subiecții sănătoși. Nu am constatat nici o relație semnificativă între markerii de resorbție osoasă și indicatorii de activitate a bolii (VSH, proteina C-reactivă, BASDAI). De asemenea, markerii de resorbție osoasă nu s-au corelat cu valorile DMO lombare și femurale. Această discrepanță aparentă se explică prin faptul că excreția acestor componente colagenice reflectă degradarea osului în momentul evaluării, în timp ce DMO arată pierderea de masă osoasă produsă pe parcursul mai multor ani .

Capitolul 6. Acuratețea ultrasonometriei osoase calcaneene în evaluarea riscului de osteoporoză la pacienții cu spondilita anchilozantă

În literatură există puține studii în care s-a utilizat USMO calcaneană pentru evaluarea masei osoase la pacienții cu SA, iar rezultatele au fost contradictorii. Calcaneul are un conținut de os trabecular înalt, foarte activ metabolic, care are capacitatea de a reacționa rapid la modificările induse de boală. Prin urmare, această metodă ar putea fi utilă la pacienții cu risc fracturar crescut datorită alterării calității osului, cum este și cazul SA. În plus, are avantajul că evită interferențele produse de prezența sindesmofitelor în formele avansate de boală. Cel de-al treilea studiu a fost efectuat cu scopul de a răspunde la întrebarea dacă USMO este sau nu o metodă utilă în *screening*-ul OP la pacienții cu SA.

Obiectivul principal a fost evaluarea acurateții USMO calcaneene pentru discriminarea pacienților cu SA care au masa osoasă anormal scăzută (osteopenie sau OP) de cei cu masa osoasă normală în comparație cu “standardul de aur” reprezentat de metoda *DXA*. În acest scop am efectuat analiza curbelor *ROC* (*Receiver Operator Characteristics*) și am calculat ariile asociate acestor curbe (*Area under the curve, AUC*) pentru fiecare parametru ultrasonometric (*BUA = Broad Band Ultrasound Attenuation, SOS = Speed of Sound, QUI = Quantitative Ultrasound Index* și scorul T USMO) la 58 de spondilitici. Pe baza acestor curbe, am calculat valorile-prag ale parametrilor ultrasonometrici pentru diagnosticul osteoporozei, precum și pentru un diagnostic combinat de osteopenie sau osteoporoză. În plus, am evaluat parametrii de USMO calcaneană la pacienții cu SA comparativ cu un lot de 72 de subiecți sănătoși și am analizat corelațiile între parametrii USMO și DMO evaluată prin *DXA*.

Parametrii din USMO calcaneană au fost semnificativ mai scăzuți la pacienții cu SA comparativ cu subiecții sănătoși de aceeași vârstă și sex. În ambele loturi, toți parametrii din USMO au fost semnificativ mai mici în grupul celor cu masa osoasă anormală scăzută (definită ca scor T < -1,0 DS la oricare din sediile axiale evaluate prin *DXA*) comparativ cu cei care aveau masa osoasă normală. Analizând relația parametrilor ultrasonometrici cu DMO evaluată prin *DXA* la diferite sedii, această diferență semnificativă a fost asociată doar cu DMO la nivelul femurului proximal. În contrast, nu au existat diferențe semnificative între parametrii din USMO în relație cu DMO lombară.

Toți parametrii ultrasonometrici au avut o bună capacitate de discriminare între spondiliticii care aveau OP și cei cu masa osoasă normală. La pacienții cu SA, parametrii din USMO s-au corelat slab cu DMO lombară și moderat cu DMO la nivelul femurului proximal evaluate prin *DXA*. Prin urmare, USMO calcaneană nu poate fi folosită în scopul predicției DMO axiale la acești pacienți.

Din câte știm, studiul nostru este primul în care s-a efectuat o analiză detaliată a capacității USMO calcaneene pentru diagnosticul OP, precum și pentru un diagnostic combinat de osteopenie sau OP, la pacienții cu SA. În studiul nostru, valorile *AUC* au fost cuprinse între 0,7 și 0,9, ceea ce indică o acuratețe moderată a parametrilor din USMO pentru predicția osteopeniei sau OP definită prin *DXA*. Parametrii ultrasonometrici au avut o sensibilitate și specificitate redusă pentru diagnosticul de OP în populația de spondilitici. Prin urmare, USMO calcaneeană nu poate fi folosită ca o alternativă la *DXA* pentru diagnosticul OP din SA. Valoarea predictivă negativă de 90% pentru *QUI* < 85,7, sugerează că USMO calcaneană poate fi utilizată ca metodă de *screening* pentru excluderea pacienților cu SA la care OP este puțin probabilă. Pe de altă parte, valoarea predictivă pozitivă scăzută de 44,7% arată că spondiliticii identificați prin USMO ca având risc crescut de OP necesită evaluare *DXA* adițională.

Capitolul 7. Concluzii generale.

În această lucrare am demonstrat că OP este o manifestare frecventă și potențial gravă în SA, care poate fi observată încă din stadiile precoce de boală. Etiopatogeneza OP din SA este multifactorială, DMO fiind influențată atât de factorii de risc general pentru OP, cât și de variabile legate de boala de bază. Acestea din urmă reflectă mai degrabă severitatea și cronicitatea bolii decât acutizările inflamatorii. Metabolismul osos la pacienții cu SA se caracterizează printr-un dezechilibru între formarea și resorbția osoasă în favoarea celei din urmă, care contribuie la creșterea fragilității osului. Alterarea metabolismului vitaminei D pare să intervină în patogeneza pierderii de masă osoasă din SA. USMO calcaneeană poate fi utilizată ca o metodă de *screening* în evaluarea statusului osos al bolnavilor cu SA.

Bibliografia cuprinde 245 de titluri.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU"

CLUJ-NAPOCA

ROMÂNIA



LAURA MIRELA MUNTEAN

Adresa: str. Pasteur nr.36, ap.20

400349 Cluj Napoca

telefon: 40-364-410181

mobil: 40-724-504997

Servici: Clinica medicala II și Clinica
Reumatologie

Str. Clinicilor nr. 2-4, 400006 Cluj Napoca

telefon: 40-64-591942 int. 480

fax 40-64-431040

E-mail: laura.muntean@umfcluj.ro

CURRICULUM VITAE

Date personale

- Nume: Muntean
- Prenume: Laura Mirela
- Nationalitate: romanian
- Data și locul nașterii: 13 aprilie 1970, Cluj Napoca, România
- Stare civilă: căsătorită, doi copii

Educație

- 1984-1988: Liceul de Matematică și Fizică „Gheorghe Șincai”, Baia Mare (diplomă bacalaureat)
- 1989-1995: Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca (diplomă doctor-medic)
- Din 2000: doctorand în reumatologie – titlul tezei: "Osteoporoza în spondilita anchilozantă"

Experiența profesională

- 1996-2001: Rezidențiat în medicină internă
- 1998-2001: Preparator la Catedra de Semiologie, Clinica Medicala II, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca
- From 2001: Asistent universitar la Catedra de Semiologie, Clinica Medicala II, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca
- 2001-2007: Specialist medicină internă
- 2001-2004: Rezidențiat în reumatologie la Clinica Reumatologie Cluj Napoca
- Din 2004: Specialist reumatolog la Clinica Reumatologie Cluj Napoca
- Din 2008: Medic primar medicină internă

Societăți științifice

- Societatea Română de Reumatologie
- Fundația Română de Osteoartrologie "Osart", afiliată la International Osteoporosis Foundation (IOF)
- Secretar de redacție la Revista Română de Reumatologie, ISSN 1843-0791, Cod CNCSIS 378/ CNCSIS Categoria B+, Editura Amaltea

Alte competențe

- Supraspecializare în patologia osoasă hormonală și metabolică
- Certificat de competență în osteodensitometrie acordat de IOF

Specializări și calificări - Cursuri, Workshop-uri

- “Teaching & Learning and Educational Media“, 22-25 March 1999, Cluj Napoca, Romania
- “Curriculum Planning for the Millennium“ 1-4 November 1999, Cluj Napoca, Romania
- “L’ Insegnamento post-laurea della Reumatologia“ Workshop, European Erasmus Socrates, 30 September 2000, Ferrara, Italy
- EULAR Course on Clinical Epidemiology, Including Clinical Trials and Selected Topics, 29 September-4 October 2001, Bucuresti, Romania
- 11th Advanced Training Course on Osteoporosis, 21 – 24 January 2002, Lyon, France
- International Musculo-skeletal Sonography Course, April 15th 2005, Cluj Napoca, Romania
- IOF Osteoporosis Diagnosis Course with Densitometry Certification, 14 April 2007, Cluj Napoca, Romania
- Medical Education Course, 2007-2008, University of Medicine and Pharmacy Cluj, Romania
- PRIME Course “Teaching and learning, a Course for Medical Educators“, 26-30 October 2009, Cluj Napoca, Romania

Granturi naționale

Membru în echipa de cercetare la următoarele granturi naționale:

- Grant CNCSIS 1418/2006 „Angiogeneza în artrite – marker de activitate a bolii”.
- Grant CNCSIS 1416/ 2006-2007 „Citokinele, Gla proteinele și metabolismul osos în bolile inflamatorii cronice reumatismale”.
- Grant CNCSIS PN II 42-107/2008, “Ateroscleroza și osteoporoza – de la observațiile clinice la studiile genetice. Evaluarea factorilor de risc comuni, statusului vitaminei K și genelor implicate în etiopatogeneza celor două boli”.
- Grant CNCSIS 1345/2008, “Ateroscleroza și osteoporoza – corelații între masa osoasă și calcificările vasculare. Efectul tratamentului cu bisfosofonați asupra calcificărilor vasculare la femeile în postmenopauză”.

Studii multicentrice internaționale

- Subinvestigator în 15 studii clinice multicentrice internaționale care s-au desfășurat la Clinica Reumatologie Cluj Napoca începând cu anul 2001

Participări la manifestări științifice - Congrese naționale și internaționale

- Congresul Național de Reumatologie 2000, 2001, 2002, 2005, 2006, 2008
- Conferința Națională „Osart” 2002, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2010
- Annual European Congress of Rheumatology 2005, 2008, 2009, 2010
- European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis 2005, 2006, 2008, 2009
- IOF World Congress on Osteoporosis 2006, 2010
- Annual Scientific Meeting ACR/ARHP, 16-21 October 2009, Philadelphia, USA

Premii acordate drept recunoaștere a rezultatelor activității profesionale/științifice

- 2005 – bursă de călătorie acordată de European League Against Rheumatism (EULAR) pentru cercetarea: „Bone density and calcanean ultrasound measurements in ankylosing spondylitis, prezentată ca și poster la Annual European Congress of Rheumatology, 8-11 June 2005, Vienna, Austria.
- 2006 – bursă de călătorie acordată de Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca pentru cercetarea: „Total body, regional bone mineral density and

body composition in early ankylosing spondylitis” prezentată ca și poster la IOF World Congress on Osteoporosis, 2-6 June, 2006, Toronto, Canada.

- 2009 – Am câștigat prin concurs o bursă EULAR pentru proiectul: “Bone turnover markers and bone mineral density in ankylosing spondylitis“ și am urmat un stagiu de pregătire profesională și cercetare de trei luni (mai-august 2009) la Spitalul Universitar “Reina Sofia”, Cordoba, Spania.

Limbi străine cunoscute

- Engleză: avansat (Council of Europe level C1)
- Franceză: intermediar
- Spaniolă: începător

Activitate științifică

Publicații în volumele de rezumate, reviste medicale și cărți:

- Articole publicate *in extenso* în reviste internaționale indexate în baze de date internaționale: 1 (ca autor secundar).
- Articole publicate *in extenso* în reviste naționale acreditate de CNCSIS (Consiliul Național al Cercetării Științifice în Învățământul Superior): 12 (8 ca prim autor, 5 în reviste indexate în baze de date internaționale).
- Articole publicate în abstract în suplimentele congreselor internaționale: 13 (5 ca prim autor, 3 prezentate ca poster).
- Articole publicate în suplimentele congreselor naționale: 31 (8 ca prim autor).
- Capicole în volume colective: 7 (6 ca prim autor).

Lista publicațiilor:

- **Articole publicate în suplimentele congreselor și reviste medicale ca prim autor:**
 1. Modalități de debut în poliartrita reumatoidă. Supliment volum de rezumate a celei de-a IV-a Conferințe Naționale de Semiologie, Cluj Napoca, 5-6 noiembrie 1999:9.
 2. Evaluarea densității minerale osoase la pacienții cu spondilită anchilozantă. Supliment volum de rezumate a Conferinței Naționale de Reumatologie, Bălățești, 11-14 septembrie 2001:35.
 3. Factorii de risc pentru osteonecroza aseptică. Rev Reumatol. 2002;3(Supl.X):70.
 4. Aspecte clinice, paraclinice și evolutive în sclerodermia sistemică. Supliment volum de rezumate a Primei Conferințe Naționale “OSART” cu participare internațională, Cluj Napoca, 4-6 aprilie 2002:39.
 5. Manifestări reumatologice în afecțiunile maligne. Supliment volum de rezumate a Primei Conferințe Naționale “OSART” cu participare internațională, Cluj Napoca, 4-6 aprilie 2002:64.
 6. Endocardita bacteriană debutată prin artrită la o femeie cu sindrom Marfan. Rev Reumatol. 2004;2:96-9.
 7. Bone density and calcanean ultrasound measurements in ankylosing spondylitis. Poster FRI0363 in Ann Rheum Dis. 2005;64(Supl III):366.
 8. Compararea densității minerale osoase la bolnavii cu spondilită anchilozantă precoce și avansată. Rev Rom Reumatol. 2005;4(XIV):234-8.
 9. Bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. Maedica J Clin Med. 2006;1:7-12.

10. Asocierea osteoporozei cu factorii de risc și bolile cardiovasculare la femeile în postmenopauză. Supliment volum de rezumate a celei de-a IV-a Conferințe Naționale "Osart" Sibiu, 24-26 mai 2006
11. Bone mineral density in patients with mild and advanced ankylosing spondylitis. Poster P6555SA in Osteoporos Int. 2006;17 (Suppl 2):S 193.
12. Total body, regional bone mineral density and body composition in early ankylosing spondylitis. Poster FRI0460 in Ann Rheum Dis. 2006;65 (Suppl II):424.
13. Markerii biochimici ai metabolismului osos. I. Noțiuni de biochimie. Rev Rom Reumatol. 2006;4(XV):148-58.
14. Markerii biochimici ai metabolismului osos. II. Aplicații Clinice. Rev Rom Reumatol. 2007;2(XVI):69-75.
15. Association of low bone mineral density with cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases in postmenopausal women. Ann Rheum Dis. 2008;67(Suppl. II):634.
16. Inflammatory osteoporosis – the influence of ankylosing spondylitis on bone mass. Rev Rom Reumatol. 2009;4(XVIII):217-23.
17. Bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: Incidence and correlation with demographic and clinical variables. Applied Medical Informatics. 2009;25(3-4):84-90.
18. Osteoporoza în spondilita anchilozantă. I. Evaluare. Ro J Rheumatol. 2010;XIX(2):84-91.
19. Osteoporoza în spondilita anchilozantă. II. Considerații etiopatogenetice. Ro J Rheumatol. 2010:in press.
20. Densitatea minerală osoasă și compoziția corpului la pacienții cu spondilită anchilozantă: studiu observațional transversal. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 19-22 octombrie 2010:33.

• **Articole publicate în suplimentele congreselor și reviste medicale ca autor secundar:**

21. Supralicitarea diagnosticului clinic de tromboflebită profundă a membrelor inferioare în serviciul de urgență. Supliment volum de rezumate a celei de-a IV-a Conferințe Naționale de Semiologie Medicală, Cluj Napoca, 5-6 noiembrie 1999:49.
22. Profilul clinic și paraclinic în polimiozita și dermatomiozita la adult. Rev Reumatol. 2000;2 (Supl.VIII):95.
23. Antibodies to oxidized low-density lipoproteins in rheumatoid vasculitis. Ann Rheum Dis. 2000;59(Suppl. 1):75.
24. Ateroscleroza coronariană în poliartrita reumatoidă. Rev Reumatol. 2002;3(Supl.X):38.
25. Deficitul de alfa-1 antitripsină în vasculita reumatoidă. Rev Reumatol. 2002; 3(Supl.X):48.
26. Proteina C reactivă la pacienții cu lupus eritematos sistemic:corelații clinice. Rev Reumatol. 2002;3(Supl.X):67.
27. Boli cardiace concomitente la pacienții cu gută. Supliment volum de rezumate a celei de-a II-a Conferințe Naționale "OSART", Baile Felix, 13-15 martie 2003:9.
28. Afectarea articulară în sarcoidoză. Supliment volum de rezumate a celei de-a II-a Conferințe Naționale "Osart", Baile Felix, 13-15 martie 2003:12.
29. A longitudinal study of patients with secondary antiphospholipid syndrome in vasculitis. Ann Rheum Dis. 2003;62 (Suppl 1):452.

30. Boala Lyme. Rev Reumatol. 2003;1-2(XI):124-9.
31. Densitatea minerală osoasă la nivelul femurului proximal în coxartroză. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Craiova, 15-18 sept 2004:28.
32. Ultrasound evaluation of skin involvement in systemic sclerosis. Poster FRI0130 in Ann Rheum Dis. 2005;64(Supl III):296.
33. Relația densității minerale osoase locale și a geometriei externe a femurului proximal cu fractura de șold. Rev Rom Reumatol. 2005;1(XIV):25-9.
34. Monitorizarea răspunsului la terapia cu infliximab a pacienților cu poliartrită reumatoidă activă. Supliment volum de rezumate a Conferinței Naționale de Reumatologie cu participare internațională, Poiana Brașov, 14-17 septembrie 2005:21.
35. Pulmonary functional abnormalities in asymptomatic patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2005;64(Supl III):570.
36. Afectarea cardio-pulmonară la pacienții simptomatici cu sclerodermie sistemică. Rev Rom Reumatol. 2006;164-7.
37. Ventilatory dysfunction in patients with ankylosing spondylitis: correlations with disease activity and severity, Ann Rheum Dis. 2005;64(Supl III):572.
38. Association of systemic lupus erythematosus with other autoimmune diseases. Ann Rheum Dis. 2006;65 (Suppl II): 634.
39. Artrita psoriazică – particularități clinico-biologice. Rev Rom Reumatol 2006;2-3(XV):99.
40. Monitorizarea auto-anticorpilor apăruti în cursul terapiei biologice anti-TNF (Infliximab) la pacienții cu poliartrita reumatoidă activă. Rev Rom Reumatol 2006;2-3(XV):102.
41. Aspecte ale utilizării scorurilor de activitate în evaluarea poliartritei reumatoide. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 14-17 noiembrie 2007:164.
42. Metotrexatul în tratamentul artrozei erosive. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 14-17 noiembrie 2007:192.
43. Fractura vertebrală osteoporotică recentă sau veche ? Posibilitatea existenței unui pattern densitometric specific. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 14-17 noiembrie 2007.
44. Densitatea minerală osoasă și compoziția corpului la bolnavii cu spondilită anchilozantă precoce. Rev Rom Reumatol. 2007;3(XVI):144-9.
45. Afectarea pulmonară la pacienții cu sclerodermie. Supliment volum de rezumate al Congresului Național "Osart", Iași, 14-17 mai 2008:21.
46. Bone mineral density and osteoporotic vertebral fracture in postmenopausal women with abdominal aortic calcification. Poster SAT0348 în Ann Rheum Dis. 2008;67(Suppl. II):542.
47. Markers of endothelial injury, endothelial dysfunction and clinical correlation in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2008;67(Suppl. II):614.
48. Prevalența infecțiilor la pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu agenți anti-TNF aflați în evidența Clinicii Reumatologie Cluj Napoca. Clujul Medical. 2008;LXXXI(Supl.):156.

49. Accuracy of quantitative ultrasound parameters in the diagnosis of osteoporosis. Central European Journal of Medicine 2009;4(5):478-85.
50. Vitamin K and bone metabolism. Revista Română de Medicină de Laborator. 2009;4(17):7-16.
51. Artrita reumatoidă precoce. Este necesară o abordare diferită în funcție de sex ? Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 19-22 octombrie 2010:20.
52. Lupus eritematos sistemic cu debut tardiv: O entitate benignă sau dimpotrivă ? Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 19-22 octombrie 2010:24.
53. Calitatea vieții și depresia în poliartrita reumatoidă. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 19-22 octombrie 2010:30.
54. Influența spondilitei anchilozante asupra capacității de muncă și calității vieții. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 19-22 octombrie 2010:34.
55. Boala Still a adultului – Mod de evoluție și pronostic. Studiu pe un lot de 39 pacienți. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 19-22 octombrie 2010:43.
56. Siguranța terapiei biologice – O perspectivă reumatologică extinsă. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 19-22 octombrie 2010:52.
57. Dilema biologicelor în poliartrita reumatoidă. Experiența Clinicii Reumatologice Cluj. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 19-22 octombrie 2010:53.

• **Capitole de cărți:**

1. Boloșiu HD, **Muntean L.** Osteoporoza. În Boloșiu HD "10 Teme Alese de Reumatologie", Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca, 2003:275-318.
2. **Muntean L.** Inflammatory osteoporosis – the influence of ankylosing spondylitis on bone mass. In Alexandra Crăciun editor. Bone health and vascular health in chronic inflammation. Ed Dacia, Cluj Napoca, 2007:22 – 8.
3. **Muntean L.** Cavitory pulmonary syndrome. In Medical Semiology. Respiratory syndromes. Renal syndromes. Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 2008:47-50.
4. **Muntean L.** Respiratory failure syndrome. In Medical Semiology. Respiratory syndromes. Renal syndromes. Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 2008:72-77.
5. **Muntean L.** Glomerular syndromes. In Medical Semiology. Respiratory syndromes. Renal syndromes. Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 2008:78-94.
6. **Muntean L.** Vascular nephropathies. In Medical Semiology. Respiratory syndromes. Renal syndromes. Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 2008:103-109.
7. **Muntean L.** Chronic renal insufficiency syndrome. In Medical Semiology. Respiratory syndromes. Renal syndromes. Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 2008:114-119.

Cluj Napoca
03.11.2010

IULIU HAȚIEGANU
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
CLUJ-NAPOCA

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION
OSTEOPOROSIS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

DOCTORAL CANDIDATE: LAURA MIRELA MUNTEAN

MENTOR: PROF. DR. HORAȚIU D. BOLOȘIU

CONTENTS

FOREWORD	4
ABBREVIATION INDEX	6
GENERAL PART	8
Chapter 1. Instrumental and Biochemical Methods for the Assessment of Osteoporosis	8
1.1. Osteoporosis – general considerations	8
1.1.4. Definition and medical relevance	9
1.1.5. Classification	11
1.1.6. Risk factors	11
1.2. Instrumental methods	13
1.2.1. Dual X-ray osteodensitometry (absorptiometry).	21
1.2.2. Conventional X-ray	24
1.2.3. Bone ultrasonometry	27
1.3. Biochemical methods – markers of bone metabolism	28
1.3.1. Markers of bone formation	29
1.3.1.1. Alkaline phosphatase	30
1.3.1.2. Osteocalcin	31
1.3.1.3. Propeptides of type I procollagen	32
1.3.2. Markers of bone resorption	34
1.3.2.1. Pyridinoline <i>Crosslinks</i> of type I collagen	34
1.3.2.2. Telopeptides of type I collagen	36
1.3.3. Clinical applications of bone markers	
Chapter 2. Clinical Picture and Diagnosis of Ankylosing Spondylitis	40
2.1. Clinical picture	40
2.2. Diagnosis	43
Chapter 3. Osteoporosis in Ankylosing Spondylitis: Assessment and Etiopathogenic Considerations	47
3.1. Bone status assessment in ankylosing spondylitis	47
3.1.1. Instrumental methods	47
3.1.2. Biochemical markers of bone metabolism	52
3.1.3. Fracture assessment	57
3.2. Etiopathogenesis of osteoporosis in ankylosing spondylitis	59
PERSONAL RESEARCH	67
Chapter 4. Bone Mineral Density and Osteoporosis Incidence in Patients with Ankylosing Spondylitis	67
4.1. Background and objectives	67

4.2. Patients and methods	70
4.3. Results	82
4.4. Discussions	141
4.5. Conclusions	170
Chapter 5. Assessment of Bone Markers and Parameters of Phospho-Calcium Metabolism in Men with Ankylosing Spondylitis	172
5.1. Background and objectives	172
5.2. Patients and methods	175
5.3. Results	178
5.4. Discussions	189
5.5. Conclusions	198
Chapter 6. Precision of Calcaneal Ultrasonometry in Assessing the Osteoporosis Risk in Patients with Ankylosing Spondylitis	199
6.1. Background and objectives	199
6.2. Patients and methods	202
6.3. Results	205
6.4. Discussions	222
6.5. Conclusions	226
Chapter 7. General Conclusions	228
Bibliography	229

KEY WORDS: ankylosing spondylitis, osteoporosis, bone mineral density, dual-energy X-ray osteodensitometry, bone turnover markers, quantitative ultrasound.

Foreword

Osteoporosis (OP) was acknowledged as a recurrent complication of chronic inflammatory diseases with the development of efficient techniques of measuring bone mass, the use of biochemical turnover markers as well as the discovery of the connection between osteoclasts and inflammatory cells. Ankylosing spondylitis (AS) is one of the most common rheumatoid chronic inflammatory diseases with a significant medical and socio-economic impact. The present work aims at dealing with a most stringent topic, for the first time approached in our country – the assessment of the influence of AS on bone mass. The thesis includes two parts: a general part that presents the current state of knowledge and a personal research part. In the latter we have tried to answer the following questions: a). what is the influence of AS on bone mineral density ?; b). what is the the incidence of OP and vertebral fractures in patients with spondylitis ? c). which is the contribution of factors depending on the disease (in terms of disease activity and severity) and of the general risk factors to OP in ankylosing spondylitis ?; d). what is the clinical value of bone markers and bone ultrasonometry of the heel in assessing the bone status in patients with spondylitis ?

Part I. The Current State of Knowledge

The first part is a synthesis of the data included in the literature in the field, with a special stress on the fact that the research on certain aspects of the relation between the two diseases is quite limited and the results are inconsistent.

Chapter 1. Instrumental and Biochemical Methods for the Assessment of Osteoporosis

In chapter 1 we have reviewed the main paraclinical methods employed in the assessment of OP defined as a “systemic bone disease characterized by decrease in bone mass and deterioration of the microarchitecture of the bone tissue leading to bone fragility and increased susceptibility to fractures”. Bone mineral density (BMD) is the surrogate parameter of bone mass and the main determinant of bone mechanical resistance. Dual x-ray absorptiometry (DXA) is regarded as the “gold standard” for diagnosing OP in asymptomatic patients, before the occurrence of fractures. According to the WHO criteria, OP is defined as a BMD of 2.5 standard deviations (SD) below the peak bone mass of the young adult (T-score $\leq -2,5$ DS). The major part played by radiological examination in the OP assessment is related to the diagnosis of osteoporotic fractures. Quantitative ultrasound (QUS) is a technique for measuring bone status based on ultrasound, displaying a series of advantages: free of ionizing radiation, simple and short time examination, portable equipment, low costs and large scale availability. The bone turnover markers offer direct information on bone quality and enable a dynamic assessment of bone status, adjacent to the BMD static measurements by means of osteodensitometry.

Chapter 2. Clinical Picture and Diagnosis of Ankylosing Spondylitis

AS, the prototype of seronegative spondyloarthropathies, predominantly affects the axial skeleton and is characterized by enthesal inflammation and progressive structural lesions with syndesmophyte formation on the spine and ankylosis of the sacroiliac joints. Imagistic methods are essential for the AS diagnosis and classification. According to the modified New York criteria, positive diagnosis can be made if radiological sacroiliitis, still viewed as the hallmark of SA, is present side by side with the relevant clinical manifestations. The Ankylosing Spondylitis Assessment Study

Group (ASAS) has defined a set of domains and measurement tools in AS, which can be used for the assessment of the disease activity and severity. The measurement of the following core domains are recommended in the case of AS patients: spinal pain, pain and inflammation of peripheral joints, pain when palpating the site of an enthesis, spinal mobility, intensity and duration of morning stiffness, fatigue, physical function, acute-phase reactants, and radiological spinal alterations. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) are self-administered questionnaires assessing the disease activity and the functional impairment.

Chapter 3. Osteoporosis in Ankylosing Spondylitis: Assessment and Etiopathogenic Considerations

Paradoxically, although syndesmophytosis is a process of new bone formation, AS is also characterized by a process of bone mass loss and an increase in fracture risk. The last chapter of the general part reviews the state of knowledge in the field that will become the subject of a detailed analysis in the next part: an assessment of the methods for diagnosing OP in the patients with ankylosing spondylitis and etiopathogenic considerations on this particular form of OP.

Part II. Personal Research

The second part of the work is dedicated to the personal research and includes three studies related to different aspects of the relation between the two diseases.

Chapter 4. Bone Mineral Density and Osteoporosis Incidence in Patients with Ankylosing Spondylitis

The most recent literature in the field includes several studies demonstrating that AS patients have a decreased BMD as compared to controls. Nevertheless, there is still a controversy about the OP incidence, anatomical distribution, severity and pathogenesis in AS. The first chapter of our personal research is an osteodensitometric study on a large group of AS patients compared to a control group.

Our aims were: 1). To measure BMD in the lumbar spine and hip and assess the OP incidence in AS; 2). To assess the BMD in AS patients according to two categories of variables: a). independent of the disease, but that can be present in AS patients as sample subjects of the general population; b). dependent of the disease (severity, duration,

inflammatory activity of the disease); 3). To determine the correlations between BMD and anthropometrical parameters, clinical and radiological manifestations of the disease as well as the activity markers of the disease; 4). To assess the incidence of osteoporotic vertebral fractures and identify the fracture risk factors in the AS patients.

In this cross-sectional clinical study, the DXA technique was employed to assess the BMD and OP incidence in 136 patients with primary AS as compared to a control group of 167 healthy people matching in age and sex. The patients were investigated at the Rheumatology Clinic of Cluj Napoca between January 2006 - June 2009 as inpatients and/or outpatients. The measurements were performed at “Osart” Osteoporosis Center of Cluj Napoca, with Lunar Prodigy Advance equipment (General Electric Healthcare, USA). Patients with diseases or treatments that could determine the decrease in the bone mass were excluded.

The results of the study demonstrated that AS patients had a BMD substantially lower at the femoral neck as compared to same age and sex healthy controls. The BMD in the lumbar area was also low in the early stages of the disease, but in advanced AS the presence of syndesmophytes indicated a false decrease of the spinal BMD. The bone mass of AS patients was lower in 73,5% of the cases and in 27,2% the bone mass loss amounted to a level indicating OP, being 6.5 more frequent than in controls. As compared to the average control group, the axial bone mass loss in the AS patients ranged between 5,2% and 9,5%, being higher at the femoral neck than at the spinal segment. By using the *total body* technique we managed to prove that AS also displays an alteration of the body composition characterized by a considerable loss in the lean body mass and a tendency to decrease in the adipose tissue which could contribute to the loss in bone mass. OP in AS affects patients of both sexes almost equally, especially between 20 and 50 years of age. In the case of young patients, AS has a negative impact both on the trabecular and on the cortical bone, leading to an accelerated generalized bone loss early in the evolution of the disease. After 40, the bone loss chiefly involves the cortical bone.

In AS patients, the BMD was influenced both by OP general risk factors (body mass index, age, menopause) and by variables related to the main disease. Both univariate and multiple linear regression analysis revealed that bone mass loss is correlated to the severity of the disease inferred from the chronicity indexes (duration of

the disease, spinal mobility tests, sacroiliitis stage, BASFI), but not to the active forms of the disease.

The incidence of vertebral fractures manifested by AS patients was 18%, half of the cases displaying multiple fractures. They added an extra invalidity factor, contributing to the pathogenesis of pain and spinal deformation in AS. Moreover, vertebral fractures in AS could be accompanied by neurological complications. They could emerge in the osteopenic stage and are chiefly correlated to the duration and severity of the disease rather than with the inflammatory activity of the AS.

Chapter 5. Assessment of Bone Markers and Parameters of Phospho-Calcium Metabolism in Men with Ankylosing Spondylitis

Side by side with the studies of osteodensitometry and assessment of fracture incidence, the negative effects of AS on the bone have been demonstrated by investigating the markers of bone metabolism. Moreover, bone turnover markers can be useful for understanding the pathogenesis, for monitoring the activity of the disease, for assessing the risk of bone loss and the efficiency of the treatment in AS. The literature in the field includes at present only a few studies dedicated to the bone markers in AS, whose results are quite controversial. Recent studies have suggested an interaction between the vitamin D system, cytokines and bone, which could have a diagnostic and therapeutic impact in AS. Consequently, we deemed that a research on the markers of bone metabolism in AS patients could be of interest.

The main target of the study was the assessment of the following parameters of the bone metabolism: osteocalcin (OC), C-terminal crosslinked Telopeptide (CTX), alkaline phosphatase (ALP), parathormone (PTH), vitamin D metabolites (calcidiol and calcitriol), calcemia and phosphatemia in AS men as compared to a control group. The secondary aims included assessing the vitamin D status and determining correlations between serum markers of bone metabolism, BMD and a series of variables depending on the main disease.

We have decided to include only AS men less than 60 years of age in order to eliminate any confusion generated by other factors that influence bone metabolism, such

as age or menopause. The control group included 39 healthy men, matching the age of the investigated group. Blood samples were collected in the morning between 8.00 and 10.00, on an empty stomach. After collection the samples were processed by centrifugation and then stored at -80°C . The frozen samples were transported in dry ice at "Reina Sofia" University Hospital in Cordoba, Spain, where I have been granted a EULAR scholarship and where the biomarkers of bone metabolism were analyzed.

The OC serum levels were within normal limits and similar in AS and controls. In contrast, our patients had the ALP substantially higher than the healthy men in the control group. In the investigated cohort, 61,4% of the AS patients had higher levels of the CTX. The average CTX levels in AS patients were higher than in the control group, but the difference did not amount to statistical significance. This can be due to the small number of investigated patients and does not exclude a possible clinical significance of these results. At the same time, we have noticed that the CTX serum levels were higher in active AS patients than in those with inactive AS, but neither in this case the difference was statistically relevant. Our observations lead to the idea, supported by others as well, that a temporary uncoupling of bone resorption and formation occurs during active inflammation episodes, which leads to a loss in bone mass. The serum values of calcium and phosphorus were considerably lower in AS patients as compared to the healthy men, but they were within normal range. There were no statistically significant differences in the PTH of the two groups. We noticed a considerable decrease in the calcidiol serum levels in the AS patients as compared to the controls. A similar tendency was noted in the case of calcitriol, but without reaching to statistical significance. In our cohort, 52,4% of the AS patients displayed a vitamin D deficiency, defined by calcidiol levels $< 20 \text{ ng/mL}$, as compared to 23,5% of the healthy men. We did not notice any significant correlation between the markers of bone resorption and the disease activity indexes (ESR, C-reactive protein, BASDAI). At the same time, the bone resorption markers were not correlated to the lumbar and femoral BMD values. The apparent discrepancy can be explained by the fact that the excretion of these collagenic constitutive elements mirrors the bone degradation at the time of the evaluation, whereas the BMD shows the loss of bone mass occurred throughout several years.

Capitolul 6. Precision of Calcaneal Ultrasonometry in Assessing the Osteoporosis Risk in Patients with Ankylosing Spondylitis

There are a few studies in the literature in the field in which calcaneal QUS was used for assessing the bone mass in AS patients and their results are inconsistent. The calcaneus has a high content of trabecular bone, quite active metabolically, endowed with the ability to quickly react to the changes generated by the disease. Consequently, the method could be useful for patients with high fracture risk due to alteration of bone quality, as it is the case with AS. Moreover, its advantage is that it prevents interference caused by the presence of syndesmophytes in later stages of the disease. The third study was carried on in order to answer the question whether QUS is or isn't a useful technique for screening the OP in AS patients.

The main objective was to assess the precision of calcaneal QUS for discriminating AS patients who have an abnormally low bone mass (osteopenia or OP) from those with a normal bone mass as compared to the "gold standard" represented by DXA. With this view we have performed the analysis of ROC curves (Receiver Operator Characteristics) and calculated the areas associated with the curves (Area under the curve, AUC) for each ultrasonometric parameter (BUA = Broad Band Ultrasound Attenuation, SOS = Speed of Sound, QUI = Quantitative Ultrasound Index and T-score US) in the case of 58 AS patients. On the basis of these curves we have calculated the standard deviations of the ultrasonometric parameters for diagnosis of osteoporosis as well as for a mixed diagnosis of osteopenia or osteoporosis. Furthermore, we have assessed the calcaneal QUS parameters in AS patients in contrast to a control group of 72 healthy subjects and analyzed the correlations between QUS and BMD measured by DXA

The calcaneal QUS parameters were considerably lower in AS patients as compared to healthy subjects of same age and sex. In both cohorts, all QUS parameters were by far lower in the group of those with abnormally low bone mass (defined as T-score < -1,0 SD at any axial site assessed through DXA) as compared to those with a normal bone mass. When analyzing the relation between QUS parameters and the BMD measured by DXA in various areas the significant difference was only associated with the BMD in the femoral neck. On the contrary, there was no major difference between QUS

parameters and the BMD in the lumbar area. All ultrasonometric parameters were quite useful for discriminating from among the patients with spondylitis those with OP from those with normal bone mass. In the case of AS patients, US parameters were slightly correlated with lumbar BMD and moderately with BMD in the femoral neck assessed by DXA. In conclusion, calcanean QUS cannot be used to assess the axial BMD in these patients.

As far as we know, our study is the first to carry on a detailed analysis on whether calcanean QUS is useful or not for the diagnosis of OP or for a combined diagnosis of osteopenia or OP in the case of AS patients. In our study, AUC varied between 0.7 and 0.9, which indicates a moderate precision of the QUS parameters for identifying osteopenia or OP defined by DXA. Ultrasonometric parameters also displayed a low sensitivity and specificity for the diagnosis of OP in the spondylitis population. Consequently, calcanean QUS cannot be used as a substitute for DXA for the diagnosis of OP in AS. The 90% negative predictive value of $QUI < 85,7$ suggests that calcanean QUS can be used as screening method for excluding the AS patients with a less probable OP. On the other hand, the 44,7% low predictive value shows that spondylitis patients identified by QUS with high OP risk require an additional DXA assessment.

Chapter 7. General Conclusions.

Our dissertation demonstrates that OP is a recurrent and potentially serious manifestation of AS, which can be observed already in the early stages of the disease. The etiopathogenesis of OP in AS is multifactorial, BMD being influence both by OP general risk factors and by the variables of the disease. The latter rather mirror the severity and chronicity of the disease than the inflammatory episodes. The bone metabolism in AS patients is characterized by unbalance between bone formation and resorption, in favor of the latter, which contributes to the increase of bone fragility. The alteration of vitamin D metabolism seems to play a part in the pathogenesis of bone mass loss in AS. Calcaneal QUS can be used as a screening technique for assessing the bone status of AS patients.

The Bibliography includes 245 titles.

UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY "IULIU HAȚIEGANU"

CLUJ-NAPOCA

ROMANIA



LAURA MIRELA MUNTEAN

Address: str. Pasteur nr.36, ap.20

400349 Cluj Napoca

phone: 40-364-410181

cell phone: 40-724-504997

Work: 2nd Internal Medicine Clinic and
Rheumatology Clinic

2-4 Clinicilor Steet, 400006 Cluj Napoca

phone: 40-64-591942 int. 480

fax 40-64-431040

E-mail: laura.muntean@umfcluj.ro

CURRICULUM VITAE

Personal Data

- Surname: Muntean
- Name: Laura Mirela
- Nationality: romanian
- Date and place of birth: April 13,1970, Cluj Napoca, Romania
- Marital status: married, two children

Education

- 1984-1988: Highschool of Mathematics and Physics „Gheorghe Șincai”, Baia Mare (Bachelor’s Degree)
- 1989-1995: University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu " Cluj Napoca (MD degree)
- From 2000: PhD student in rheumatology - thesis title: "Osteoporosis in Ankylosing Spondylitis"

Work experience

- 1996-2001: Residency in internal medicine
- 1998-2001: Preparator at Semiology Department, 2nd Internal Medicine Clinic, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj Napoca
- From 2001: Assistant professor at Semiology Department, 2nd Internal Medicine Clinic, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj Napoca
- 2001-2007: Internal medicine specialist
- 2001-2004: Residency in rheumatology at Rheumatology Clinic Cluj Napoca
- From 2004: Rheumatology specialist at Rheumatology Clinic Cluj Napoca
- From 2008: Internal medicine consultant

Membership of Medical Societes

- Romanian Society of Rheumatology
- Romanian Foundation of Osteoarthrology "Osart", affiliated to International Osteoporosis Foundation (IOF)
- Executive secretary of Romanian Journal of Rheumatology, ISSN 1843-0791, Cod CNCISIS 378/ CNCISIS Categoria B+, Amaltea Publishing

Other competences

- Supraspecialization in hormonal and metabolic bone diseases
- International Osteoporosis Foundation (IOF) Certification in Osteodensitometry

Professional qualifications and specializations - Courses and Workshops

- “Teaching & Learning and Educational Media“, 22-25 March 1999, Cluj Napoca, Romania
- “Curriculum Planning for the Millennium“ 1-4 November 1999, Cluj Napoca, Romania
- “L’ Insegnamento post-laurea della Reumatologia“ Workshop, European Erasmus Socrates, 30 September 2000, Ferrara, Italy
- EULAR Course on Clinical Epidemiology, Including Clinical Trials and Selected Topics, 29 September-4 October 2001, Bucuresti, Romania
- 11th Advanced Training Course on Osteoporosis, 21 – 24 January 2002, Lyon, France
- International Musculo-skeletal Sonography Course, April 15th 2005, Cluj Napoca, Romania
- IOF Osteoporosis Diagnosis Course with Densitometry Certification, 14 April 2007, Cluj Napoca, Romania
- Medical Education Course, 2007-2008, University of Medicine and Pharmacy Cluj, Romania
- PRIME Course “Teaching and learning, a Course for Medical Educators“, 26-30 October 2009, Cluj Napoca, Romania

National grants

Member in the research team of the following national grants:

- Grant CNCSIS 1418/2006 „Angiogenesis in arthritis – marker of disease activity”.
- Grant CNCSIS 1416/ 2006-2007 „Cytokines and Gla proteins in bone metabolism of chronic inflammatory rheumatic diseases”.
- Grant CNCSIS PN II 42-107/2008, “Atherosclerosis and osteoporosis – from the clinical observation to genetic studies. Evaluation of common risk factors, vitamin K status and genes implicated in etiopathogenesis of both diseases“.

International multicentric studies

- Subinvestigator in 15 international multicentric clinical trials that have taken place in the Rheumatology Clinic Cluj Napoca since 2001

Participation at scientific manifestations - National and International congresses

- National Congress of Rheumatology 2000, 2001, 2002, 2005, 2006, 2008
- National Conference of „Osart” 2002, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2010
- Annual European Congress of Rheumatology 2005, 2008, 2009, 2010
- European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis 2005, 2006, 2008, 2009
- IOF World Congress on Osteoporosis 2006, 2010
- Annual Scientific Meeting ACR/ARHP, 16-21 October 2009, Philadelphia, USA

Bursary, prizes awarded in recognition of professional/scientific activity

- 2005 – European League Against Rheumatism (EULAR) travel bursary for the research: „Bone density and calcaneal ultrasound measurements in ankylosing spondylitis, presented as poster at Annual European Congress of Rheumatology, 8-11 June 2005, Vienna, Austria.
- 2006 – University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca travel bursary for the research: „Total body, regional bone mineral density and body composition in early ankylosing spondylitis” presented as poster at IOF World Congress on Osteoporosis, 2-6 June, 2006, Toronto, Canada.

- 2009 - I was awarded a EULAR travel bursary for the research project: “Bone turnover markers and bone mineral density in ankylosing spondylitis“ and I had a professional and research training for three months (May 2009-August 2009) at University Hospital “Reina Sofia”, Cordoba, Spain.

Foreign Languages

- English: advanced (Council of Europe level C1)
- French: intermediate
- Spanish: beginner

Scientific activity

Publications in supplements volumes, medical journals, books:

- Full-text articles published in international journals indexed in international databases: 1 (as secondary author)
- Full-text articles published in national journals accredited by CNCSIS (University Research National Council): 12 (8 as first author, 5 in journals indexed in international databases)
- Abstracts published in supplements volumes of international congresses: 13 (5 as first author, 3 poster presentation)
- Abstracts published in supplements volumes of national congresses: 31 (8 as first author)
- Chapters in collective volumes: 7 (6 as first author)

Publications list:

- **Papers published in supplements volumes and medical journals as first author:**
 1. Modalități de debut în poliartrita reumatoidă. Supliment volum de rezumate a celei de-a IV-a Conferințe Naționale de Semiologie, Cluj Napoca, 5-6 noiembrie 1999:9.
 2. Evaluarea densității minerale osoase la pacienții cu spondilită anchilozantă. Supliment volum de rezumate a Conferinței Naționale de Reumatologie, Bălățești, 11-14 septembrie 2001:35.
 3. Factorii de risc pentru osteonecroza aseptică. Rev Reumatol. 2002;3(Supl.X):70.
 4. Aspecte clinice, paraclinice și evolutive în sclerodermia sistemică. Supliment volum de rezumate a Primei Conferințe Naționale “OSART” cu participare internațională, Cluj Napoca, 4-6 aprilie 2002:39.
 5. Manifestări reumatologice în afecțiunile maligne. Supliment volum de rezumate a Primei Conferințe Naționale “OSART” cu participare internațională, Cluj Napoca, 4-6 aprilie 2002:64.
 6. Endocardita bacteriană debutată prin artrită la o femeie cu sindrom Marfan. Rev Reumatol. 2004;2:96-9.
 7. Bone density and calcanean ultrasound measurements in ankylosing spondylitis. Poster FRI0363 in Ann Rheum Dis. 2005;64(Supl III):366.
 8. Compararea densității minerale osoase la bolnavii cu spondilită anchilozantă precoce și avansată. Rev Rom Reumatol. 2005;4(XIV):234-8.
 9. Bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. Maedica J Clin Med. 2006;1:7-12.
 10. Asocierea osteoporozei cu factorii de risc și bolile cardiovasculare la femeile în postmenopauză. Supliment volum de rezumate a celei de-a IV-a Conferințe Naționale “Osart” Sibiu, 24-26 mai 2006

11. Bone mineral density in patients with mild and advanced ankylosing spondylitis. Poster P6555SA in Osteoporos Int. 2006;17 (Suppl 2):S 193.
12. Total body, regional bone mineral density and body composition in early ankylosing spondylitis. Poster FRI0460 in Ann Rheum Dis. 2006;65 (Suppl II):424.
13. Markerii biochimici ai metabolismului osos. I. Noțiuni de biochimie. Rev Rom Reumatol. 2006;4(XV):148-58.
14. Markerii biochimici ai metabolismului osos. II. Aplicații Clinice. Rev Rom Reumatol. 2007;2(XVI):69-75.
15. Association of low bone mineral density with cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases in postmenopausal women. Ann Rheum Dis. 2008;67(Suppl. II):634.
16. Inflammatory osteoporosis – the influence of ankylosing spondylitis on bone mass. Rev Rom Reumatol. 2009;4(XVIII):217-23.
17. Bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: Incidence and correlation with demographic and clinical variables. Applied Medical Informatics. 2009;25(3-4):84-90.
18. Osteoporoza în spondilita anchilozantă. I. Evaluare. Ro J Rheumatol. 2010;XIX(2):84-91.
19. Osteoporoza în spondilita anchilozantă. II. Considerații etiopatogenetice. Ro J Rheumatol. 2010:in press.
20. Densitatea minerală osoasă și compoziția corpului la pacienții cu spondilită anchilozantă: studiu observațional transversal. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 19-22 octombrie 2010:33.

- **Papers published in supplements volumes and medical journals as secondary author:**
- 21. Supralicitarea diagnosticului clinic de tromboflebită profundă a membrelor inferioare în serviciul de urgență. Supliment volum de rezumate a celei de-a IV-a Conferințe Naționale de Semiologie Medicală, Cluj Napoca, 5-6 noiembrie 1999:49.
- 22. Profilul clinic și paraclinic în polimiozita și dermatomiozita la adult. Rev Reumatol. 2000;2 (Supl.VIII):95.
- 23. Antibodies to oxidized low-density lipoproteins in rheumatoid vasculitis. Ann Rheum Dis. 2000;59(Suppl. 1):75.
- 24. Ateroscleroza coronariană în poliartrita reumatoidă. Rev Reumatol. 2002;3(Supl.X):38.
- 25. Deficitul de alfa-1 antitripsină în vasculita reumatoidă. Rev Reumatol. 2002; 3(Supl.X):48.
- 26. Proteina C reactivă la pacienții cu lupus eritematos sistemic:corelații clinice. Rev Reumatol. 2002;3(Supl.X):67.
- 27. Boli cardiace concomitente la pacienții cu gută. Supliment volum de rezumate a celei de-a II-a Conferințe Naționale “OSART“, Baile Felix, 13-15 martie 2003:9.
- 28. Afectarea articulară în sarcoidoză. Supliment volum de rezumate a celei de-a II-a Conferințe Naționale “Osart“, Baile Felix, 13-15 martie 2003:12.
- 29. A longitudinal study of patients with secondary antiphospholipid syndrome in vasculitis. Ann Rheum Dis. 2003;62 (Suppl 1):452.
- 30. Boala Lyme. Rev Reumatol. 2003;1-2(XI):124-9.
- 31. Densitatea minerală osoasă la nivelul femurului proximal în coxartroză. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Craiova,15-18 sept

- 2004:28.
32. Ultrasound evaluation of skin involvement in systemic sclerosis. Poster FRI0130 in Ann Rheum Dis. 2005;64(Supl III):296.
 33. Relația densității minerale osoase locale și a geometriei externe a femurului proximal cu fractura de șold. Rev Rom Reumatol. 2005;1(XIV):25-9.
 34. Monitorizarea răspunsului la terapia cu infliximab a pacienților cu poliartrită reumatoidă activă. Supliment volum de rezumate a Conferinței Naționale de Reumatologie cu participare internațională, Poiana Brașov, 14-17 septembrie 2005:21.
 35. Pulmonary functional abnormalities in asymptomatic patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2005;64(Supl III):570.
 36. Afectarea cardio-pulmonară la pacienții simptomatici cu sclerodermie sistemică. Rev Rom Reumatol. 2006;164-7.
 37. Ventilatory dysfunction in patients with ankylosing spondylitis: correlations with disease activity and severity, Ann Rheum Dis. 2005;64(Supl III):572.
 38. Association of systemic lupus erythematosus with other autoimmune diseases. Ann Rheum Dis. 2006;65 (Suppl II): 634.
 39. Artrita psoriazică – particularități clinico-biologice. Rev Rom Reumatol 2006;2-3(XV):99.
 40. Monitorizarea auto-anticorpilor apăruți în cursul terapiei biologice anti-TNF (Infliximab) la pacienții cu poliartrita reumatoidă activă. Rev Rom Reumatol 2006;2-3(XV):102.
 41. Aspecte ale utilizării scorurilor de activitate în evaluarea poliartritei reumatoide. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 14-17 noiembrie 2007:164.
 42. Metotrexatul în tratamentul artrozei erosive. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 14-17 noiembrie 2007:192.
 43. Fractura vertebrală osteoporotică recentă sau veche ? Posibilitatea existenței unui pattern densitometric specific. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 14-17 noiembrie 2007.
 44. Densitatea minerală osoasă și compoziția corpului la bolnavii cu spondilită anchilozantă precoce. Rev Rom Reumatol. 2007;3(XVI):144-9.
 45. Afectarea pulmonară la pacienții cu sclerodermie. Supliment volum de rezumate al Congresului Național “Osart“, Iași, 14-17 mai 2008:21.
 46. Bone mineral density and osteoporotic vertebral fracture in postmenopausal women with abdominal aortic calcification. Poster SAT0348 în Ann Rheum Dis. 2008;67(Suppl. II):542.
 47. Markers of endothelial injury, endothelial dysfunction and clinical correlation in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2008;67(Suppl. II):614.
 48. Prevalența infecțiilor la pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu agenți anti-TNF aflați în evidența Clinicii Reumatologie Cluj Napoca. Clujul Medical. 2008;LXXXI(Supl.):156.
 49. Accuracy of quantitative ultrasound parameters in the diagnosis of osteoporosis. Central European Journal of Medicine 2009;4(5):478-85.
 50. Vitamin K and bone metabolism. Revista Română de Medicină de Laborator. 2009;4(17):7-16.

51. Artrita reumatoidă precoce. Este necesară o abordare diferită în funcție de sex ?
Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 19-22 octombrie 2010:20.
52. Lupus eritematos sistemic cu debut tardiv: O entitate benignă sau dimpotrivă ?
Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 19-22 octombrie 2010:24.
53. Calitatea vieții și depresia în poliartrita reumatoidă. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 19-22 octombrie 2010:30.
54. Influența spondilitei anchilozante asupra capacității de muncă și calității vieții.
Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 19-22 octombrie 2010:34.
55. Boala Still a adultului – Mod de evoluție și pronostic. Studiu pe un lot de 39 pacienți.
Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 19-22 octombrie 2010:43.
56. Siguranța terapiei biologice – O perspectivă reumatologică extinsă. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 19-22 octombrie 2010:52.
57. Dilema biologicelor în poliartrita reumatoidă. Experiența Clinicii Reumatologice Cluj. Supliment volum de rezumate al Congresului Național de Reumatologie, Brașov, 19-22 octombrie 2010:53.

- **Book chapters:**

1. Boloșiu HD, **Muntean L.** Osteoporoza. În Boloșiu HD "10 Teme Alese de Reumatologie", Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca, 2003:275-318.
2. **Muntean L.** Inflammatory osteoporosis – the influence of ankylosing spondylitis on bone mass. In Alexandra Crăciun editor. Bone health and vascular health in chronic inflammation. Ed Dacia, Cluj Napoca, 2007:22 – 8.
3. **Muntean L.** Cavitory pulmonary syndrome. In Medical Semiology. Respiratory syndromes. Renal syndromes. Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 2008:47-50.
4. **Muntean L.** Respiratory failure syndrome. In Medical Semiology. Respiratory syndromes. Renal syndromes. Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 2008:72-77.
5. **Muntean L.** Glomerular syndromes. In Medical Semiology. Respiratory syndromes. Renal syndromes. Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 2008:78-94.
6. **Muntean L.** Vascular nephropathies. In Medical Semiology. Respiratory syndromes. Renal syndromes. Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 2008:103-109.
7. **Muntean L.** Chronic renal insufficiency syndrome. In Medical Semiology. Respiratory syndromes. Renal syndromes. Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 2008:114-119.

Cluj Napoca
November 3, 2010