

OSTEOPOROZA DE POSTMENOPAUAZĂ ÎN ZONA GEOGRAFICĂ A TRANSILVANIEI

REZUMAT

Până în prezent, există relativ puține date privind frecvența osteoporozei în România, și mai ales nu sunt cunoscute suficiente date privind răspândirea geografică pe diverse teritorii ale țării.

Zbranca și colaboratorii (2005) au semnalat importanța ultrasonografiei în depistarea frecvenței osteoporozei. De asemenea, Barbu și colaboratorii (2004), într-un studiu efectuat, au atras atenția asupra unor factori de risc posibili. La acestea se adaugă și cunoașterea insuficientă a factorilor de risc, în special a celor variabili.

În acest sens, mi-am propus studierea frecvenței și variabilității osteoporozei în unele zone din Transilvania și, totodată, identificarea celor mai importanți factori de risc din zonele studiate. Pentru aceasta, am urmărit neselectat, frecvența osteoporozei și factorii de risc pe un eșantion de populație din Ardeal, cu posibili factori de risc. Un prim lot de studiu este evaluat prin ultrasonografie calcaneană. Dat fiind faptul că absorbtimetria bifotonică cu raze X (DXA) reprezintă la ora actuală « standardul de aur » în diagnosticul osteoporozei de postmenopauză, un alt studiu are ca scop evaluarea unui lot de paciente prin ambele metode de diagnostic (DXA și ultrasonografie) cu scopul de a realiza o comparație între cele două metode de diagnostic. La toate loturile de studiu anamneza cu ajutorul unui chestionar a reprezentat un element important, cu scopul de a avea un tablou cât mai corect și complet al factorilor de risc din zona geografică a Transilvaniei, care au constituit obiectul unui al treilea studiu.

De-a lungul timpului, au fost încercate numeroase metode de inducere rapidă a osteoporozei la animale de experiență cum ar fi: șoricei, pisici și șobolani. Cel mai bun model experimental și cel mai apropiat de cel uman, s-a dovedit a fi șobolanul.

În 1984, Minne și colab. au descris un model experimental de osteopenie generalizată asociată cu inflamația cronică. Avantajul major al acestei metode este că, pierderea de masă osoasă apare foarte rapid și este independentă de secreția de PTH sau de metabolismul vitaminei D. (158). Principiul simplu, ca și metoda rapidă de inducere a osteopeniei, m-au făcut să aleg acest model experimental pentru studiile următoare.

Dintre factorii de risc ai osteoporozei, se acordă o foarte mare importanță glucocorticoizilor. Un prim studiu a avut ca scop să stabilească în ce măsură administrarea de glucocorticoizi (GCS) înainte de declanșarea osteopeniei induse inflamator (IMO) la șobolani, agravează evoluția, precum și rapiditatea evoluției dacă GCS se administrează în timpul procesului inflamator.

Se pare că și la om, stresul cronic determină o perturbare a feedback-ului normal al axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian. În acest sens, Sapolsky și McEwen au demonstrat că, stresul repetat duce la o distrucție graduală a neuronilor hipocampici și la pierderea feedback-ului, fapt dovedit prin răspunsul negativ la testul de supresie cu dexametazonă efectuat la persoane depresive (160).

Din aceste motive mi-am propus să evidențiez -într-un al doilea studiu experimental- modificările histologice induse de terapia glucocorticoidă asupra corticosuprarenalei de șobolan și mai ales cele produse asupra corticosuprarenalei de șobolan cu osteopenie indusă inflamator, situație superpozabilă cu terapia glucocorticoidă administrată la femeii cu osteoporoză de postmenopauză.

Osteoporoza este considerată o problemă majoră de sănătate publică datorită particularităților ei evolutive și terapeutice, dar și complicațiilor sale. Odată cu perfecționarea mijloacelor de diagnostic a devenit o maladie mai frecventă, dar chiar și în prezent, este diagnosticată deseori tardiv abia în momentul apariției fracturilor. Din acest motiv, în societatea modernă se pune din ce în ce mai des problema costurilor deoarece e mai costisitor să tratezi o pacientă cu osteoporoză manifestă cu fracturi, frecvent invalidante, decât să se inițieze un tratament profilactic cu antiresorbitive la o pacientă cu osteopenie (13,15,17).

În acest context, studiul efectuat a demonstrat că, frecvența osteoporozei ținând cont de mai mulți parametri, confirmă importanța unor factori de risc inevitabili precum vârsta și sexul pacienților incluși în lot. Astfel, studiul de apreciere a incidenței osteoporozei de postmenopauză în zona geografică a Transilvaniei a arătat că vârsta medie de apariție a menopauzei în Transilvania s-a situat aproximativ la 46 de ani, mai mică decât în restul Europei, conform datelor din literatură-în jur de 51 de ani (14,17,166,167,168). Scorul T normal a apărut cu frecvență mai mare în județele limitrofe Clujului (Alba, Bihor, Sălaj, Mureș, Bistrița-Năsăud, Maramureș). Scorul T de osteopenie a fost mai des întâlnit în zona Cluj, iar osteoporoza a avut tendință de creștere și în alte județe din Ardeal (169). Procentele de osteopenie au fost

semnificativ mai mari la femeii după menopauză, mai ales la cele cu peste 5 ani de la instalarea acesteia (169).

Osteoporoza a fost depistată numai la grupele de paciente cu menopauză, existând o creștere semnificativă odată cu înaintarea în timp de la instalarea climacteriului, fără a se înregistra diferențe substanțiale între zonele geografice.

Datorită importanței lor covârșitoare, fracturile în antecedente au fost considerate factori de risc major, în timp ce climaxul chirurgical, proveniența din mediul urban sau rural, IMC, corticoterapia, bolile concomitente etc., au fost grupați ca factori de risc minori. Fracturile în antecedente au reprezentat un procent important din factorii de risc atât la femeile cu osteopenie, cât mai ales la grupul cu osteoporoză, în concordanță cu alte date din literatură (1,171). Totuși, nu au existat diferențe semnificative în funcție de zona geografică de unde au provenit pacientele examinate.

În ceea ce privește alți factori de risc ai osteoporozei, un studiu anterior efectuat în zona Arad (172) în care au fost incluse paciente cu vârste între 40 și 80 de ani, cu o vârstă medie de 50 de ani, a găsit un număr mai mare de paciente cu osteopenie sau osteoporoză în mediul urban față de cel rural, similar cu rezultatele noastre. Totodată, a existat o frecvență mai mare a diverșilor factori de risc ai osteoporozei la femeile din mediul urban, fără ca această diferență să poată fi observată în studiul prezent. Acest fapt se explică prin urmărirea și a altor factori de risc (mod de viață, factori nutriționali) care pot duce la diferențe.

În cel de-al doilea studiu efectuat am stabilit o comparație între eficacitatea celor două metode mai utilizate pentru diagnosticul osteoporozei : DXA și osteodensitometria calcaneană.

Rezultatele au arătat și de această dată că, la femeile din lotul studiat, majoritatea provenind din zona Cluj, vârsta medie de instalare a menopauzei a fost de 47,63 ani, mai mică decât cea din restul Europei-în jur de 51 de ani (14,166,167,168,169,178). Numărul mediu de ani scurși de la instalarea menopauzei a fost de 12,14 ani. Distribuția procentuală a scorului T vertebral obținut prin DXA a arătat că, majoritatea femeilor în menopauză au scor T de osteopenie sau osteoporoză, și doar o mică parte din ele (18,4 %) au scor T normal, fapt confirmat și de numeroase alte studii (14,166,167,168,169,178, 180).

Rezultatele obținute prin osteodensitometrie calcaneană au fost similare cu cele obținute prin DXA la nivelul șoldului și mai puțin cu cele de la nivelul coloanei vertebrale, similar datelor existente în literatură (17,64,65,171,178,179,180,182). Scorul T obținut la șold prin

DXA scade cu anii scurși de la instalarea menopauzei. Similar, și scorul T obținut prin osteodensitometrie calcaneană a fost mai scăzut odată cu anii scurși de la instalarea menopauzei.

Scorul T total obținut la șold prin DXA a fost cu atât mai scăzut cu cât pacientele au fost mai vârstnice. O altă corelație semnificativă, pozitivă de data asta, s-a obținut prin compararea scorului T la colul femural (DXA) cu scorul T obținut la ODM calcaneană, și o alta înalt semnificativă prin corelarea scorului T la ODM calcaneană cu indexul Stiffness ($r = 0,937$). Rezultatele obținute confirmă încă odată datele din literatură în care se precizează că menopauza, sexul și vârsta sunt principalii factori de risc inevitabili ai osteoporozei (19,50,51).

Numeroase studii existente în literatură menționează corelația pozitivă a scorului T obținut la osteodensitometrie calcaneană cu scorul T obținut la nivelul colului femural prin DXA și cu scorul T vertebral obținut prin DXA, fapt reconfirmat și de studiul nostru (178,179,180, 182, 184), dar și numeroase rezultate fals pozitive sau fals negative, ceea ce recomandă osteodensitometria cu ultrasunete ca metodă ieftină și utilă de screening al osteoporozei, dar inefficientă în monitorizarea tratamentului, unde DXA își pastrează supremația.

Mulți autori au menționat în studii de specialitate, importanța covârșitoare a factorilor de risc în apariția osteoporozei (1,3,16,17,30,50,51,56,171,172,181,185,186,187,188,189). Rezultatele noastre privind factorii de risc pentru osteoporoză s-au referit la antecedentele heredo-colaterale de osteoporoză, indicele de masă corporală (IMC), fracturile în antecedente, consumul de lactate, efortul fizic zilnic, perioadele de imobilizare în antecedentele personale, expunerea la soare, modificările coloanei vertebrale și scăderea în înălțime. Lotul studiat a cuprins mai multe femei în menopauză naturală (63%), în majoritate cu mai mult de 5 ani de la instalarea sa (81%) și provenind din mediul urban (83%).

În ceea ce privește corelația experimentală cu osteoporoza, metodologia osteopeniei induse inflamator (IMO) elaborată de Minne și colab., metodă practică și de noi, a evidențiat că, procedeul este perceput de organismul animalelor de experiență ca un factor de stres de durată, care duce rapid la modificarea echilibrului endocrino-metabolic.

Primul studiu experimental s-a axat pe studiul efectului negativ al glucocorticoizilor la om: cel de scădere a masei osoase și de creștere a riscului de fractură, mai ales în primele luni de tratament (18). Din acest motiv, glucocorticoizii sunt considerați factori majori de risc ai osteoporozei. În studiul nostru, greutatea animalelor cu IMO a scăzut semnificativ statistic

comparativ cu greutatea animalelor din grupul de control. Loturile cu IMO și tratament cu glucocorticoizi (GCS) au avut o greutate mai mică decât a celor din lotul martor. Tratamentul cu GCS singur, fără IMO nu a afectat greutatea animalelor (188). S-a demonstrat că IMO duce la pierderea osului trabecular (156,157,158).

Densitatea osoasă a fost semnificativ scăzută la grupurile cu IMO comparativ cu lotul martor), în timp ce grupul tratat doar cu GCS, fără IMO a avut o densitate osoasă similară cu cea de la lotul martor. O perioadă mai lungă de tratament cu GCS a determinat o scădere mai importantă a densității osoase, confirmând efectul negativ al glucocorticoizilor asupra evoluției IMO.

În concordanță cu alte date din literatură, în studiul nostru, calciul și magneziul seric au fost în limite normale (156,157,158,190,191), dar au existat diferențe statistic semnificative între loturile tratate cu GCS precum o scădere semnificativă a calciului seric la grupul IMO comparativ cu lotul martor și o creștere a calciului seric după o perioadă mai lungă de tratament cu GCS. Creșterea calciului seric s-a corelat cu scăderea densității osoase la lotul IMOPP ca rezultat al resorbției osoase accentuate la acest grup similar cu alte date din literatură (156, 157,158).

Magneziul seric a fost în limite normale, dar semnificativ mai mic la grupurile tratate GCS comparativ cu martorii, confirmând încă odată efectul negativ exercitat de glucocorticoizi asupra evoluției IMO.

Conținutul osos de calciu și magneziu a fost scăzut la toate loturile de studiu comparativ cu lotul martor în concordanță cu rezultatele altor studii (156,157,158,190,191).

Studii care au urmărit efectele diferitelor tipuri de stres (chimic, imunologic, hiperbaric-hiperoxid și fizic) asupra morfologiei corticosuprarenalei, au demonstrat modificări importante ale structurii histologice a acesteia, diferite în faza acută sau cronică de stres (200). Rezultatele pe care le-am obținut utilizând metoda stresului cronic inflamator au fost în concordanță cu datele menționate. În esență, dinamica modificărilor corticosuprarenalei în diferite tipuri de stres, atestă o puternică implicare, uneori ireversibilă a corticosuprarenalelor.

Datele histochemice obținute în cel de-al doilea studiu experimental, au demonstrat că, grosimea medie a cortexului adrenal a fost maximă la lotul martor, scăzând la loturile tratate cu GCS, ajungând la o valoare minimă la lotul la care s-a administrat doar prednison fără a se induce IMO ceea ce susține că, a dominat factorul inhibitor confirmată prin scăderea grosimii

cortexului adrenal (19).

În ciuda tratamentului cortizonic aplicat, suprasolicitarea prin stres a corticosuprarenalei a menținut într-o oarecare măsură structura glandulară a acesteia. Aceasta reflectă probabil apariția unui mecanism de „down-regulation” cu anularea relațiilor normale de feedback între ACTH și corticosuprarenale.

În concluzie, vârsta medie de apariție a menopauzei în Transilvania s-a situat aproximativ la 46-47 de ani, mai mică decât în restul Europei. Acest fapt ar putea interveni asupra ritmului de apariție a osteoporozei și evoluției sale ulterioare.

Scorul T normal a apărut cu frecvență mai mare în județele limitrofe Clujului. Scorul T de osteopenie a fost mai des întâlnit în zona Cluj, iar osteoporoza a avut tendință de creștere și în alte județe din Ardeal. Procentele de osteopenie au fost semnificativ mai mari la femei după menopauză, mai ales la cele cu peste 5 ani de la instalarea acesteia.

Osteoporoza a fost depistată numai la grupele de paciente cu menopauză, existând o creștere semnificativă odată cu înaintarea în timp de la instalarea climacteriului, fără a se înregistra diferențe substanțiale între zonele geografice.

Fracturile în antecedente au constituit factori de risc importanți la pacientele cu osteopenie și osteoporoză, mai ales din zona Cluj, dar au lipsit din antecedentele pacientelor cu scor T normal, indiferent de zona de proveniență.

Datele obținute atrag atenția asupra complexității procesului de apariție a osteopeniei și evoluției sale către osteoporoză în perioada perimenopauzală, numeroși factori de risc putând fi implicați în precipitarea sa. Datorită acestui fapt, perimenopauza reprezintă cea mai indicată perioadă de aplicare a terapiei antiosteoporotice.

Aprecierea evoluției calității osului nu poate fi efectuată decât prin determinarea DXA, ultrasonografia calcaneană fiind utilă în schimb, ca metodă de screening.

Osteodensitometria calcaneană a fost utilizată în studiul nostru în aprecierea exactă a rezultatelor, demonstrând că, 45 % din cazurile studiate au avut osteopenie iar 10 % osteoporoză, date necunoscute până la determinările efectuate.

După vârsta de 60 de ani, am întâlnit o relație semnificativă între datele ultrasonografice și prevalența fracturilor și între cauzele secundare (corticoterapia).

S-a conturat o diferență între prevalența osteoporozei la femei din mediul rural și urban, ultimele fiind mai frecvent afectate.

Procentul femeilor cu osteoporoză care au avut fracturi până la efectuarea investigațiilor a fost de 54 %, valoare ce demonstrează o proporție inadecvată a evoluției și complicațiilor osteoporozei în zona Transilvaniei.

S-a evidențiat din nou importanța unei alimentații adecvate în copilărie ca primă măsură de prevenție a osteoporozei. Totodată, efortul fizic joacă de asemenea un rol foarte important în prevenirea acestei boli iar imobilizarea la pat reprezintă un factor de risc important.

Osteopenia indusă inflamator (IMO) propusă de Minne la șobolan reprezintă un model de osteopenie foarte apropiat de cel uman.

Ca și alte procese inflamatorii, IMO este un factor major de stres care induce scăderea greutății corporale și pierdere osoasă la animalele de experiență. Administrarea de glucocorticoizi înainte și simultan cu IMO accentuează scăderea densității osoase.

Pierderile de calciu și magneziu din os au fost semnificativ mai mari la animalele cu IMO indus. Rezultatele demonstrează că, glucocorticoizii sunt printre cei mai importanți factori de risc care pot influența negativ evoluția osteopeniei experimentale.

Datele histochemice au conturat o reducere importantă a volumului suprarenalelor la animalele IMO -mai accentuată după administrarea de cortizon- ceea ce a confirmat existența unui stress prelungit și cumulum de efecte negative ale corticoizilor nu numai asupra structurii osului ci și prin inhibarea volumetrică a zonelor hormonal funcționale ale suprarenalelor. Procesul inflamator aseptice indus experimental duce la modificări rapide complexe care au putut fi atestate prin studiul histologic prezent. În acest sens, în condiții de suprasolicitare prin stres cronic inflamator, structura histologică a suprarenalei indică o modificare evidentă în care administrarea de glucocorticoizi nu a dus la atrofia completă a corticosuprarenalei așa cum e indusă de glucocorticoizi singuri.

În concluzie generală, datele obținute prin cercetările efectuate au confirmat faptul că, osteoporoza de postmenopauză apare în zona Ardealului în procente similare cu celelalte zone cercetate. Diferențele obținute între rezultatele din zone urbane și rurale pot fi corelate cu factori diferiți legați de mediul extern.

Experimental, s-a putut dovedi că, glucocorticoizii au influență negativă asupra procesului evolutiv al osteoporozei.

Bibliografia cuprinde 200 de titluri.

CURRICULUM VITAE

NUME ȘI PRENUME : **JUTEA SIMONA**

CNP : 2720206120691

ADRESA : B-dul Nicolae Titulescu nr. 8 ap.26 Cluj-Napoca

TELEFON : 0722867360; 0364-104386; E-MAIL: simonajutea@yahoo.com

DATA ȘI LOCUL NAȘTERII : 6 februarie 1972, Oradea, jud. Bihor

PARINȚII : MAMA-ECATERINA

TATA-MIHAI

NECĂSĂTORITĂ

FĂRĂ COPII

STUDII :

1987-1991 -Liceul “Emil Racoviță” Cluj-Napoca, profil matematică-fizică

-Bacalaureat 1991

1991-1997 -Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca-

Facultatea de Medicină - profil medicină generală

-Licență-1997

Ianuarie-februarie 2001 - Curs de ecografie generală partea I pentru competență, organizat de Centrul de pregătire în ultrasonografie al UMF “Iuliu Hațieganu” afiliat la “Jefferson Ultrasound Research and Educational Institute” Philadelphia USA

Ianuarie-februarie 2002 - Curs de ecografie generală partea a II-a pentru competență, organizat de Centrul de pregătire în ultrasonografie al UMF ”Iuliu Hațieganu” afiliat la “Jefferson Ultrasound Research and Educational Institute” Philadelphia USA

Aprilie 2002 - Competența în ecografie generală.

Martie 2003 - medic specialist medicină de familie.

Octombrie 2006 – medic specialist endocrinologie.

ACTIVITATEA PROFESIONALĂ :

- Începând cu septembrie 2008: medic specialist endocrinologie la Cabinet Medical Individual „Dr. Simona Jutea” nr.1696.01, str. Dunării nr. 52 ap. 29, Cluj-Napoca
- Din aprilie 2008: efectuez garzi la Clinica Endocrinologie Cluj-Napoca in calitate de medic specialist endocrinolog
- Din mai 2006: medic rezident endocrinologie ultimul an, apoi din octombrie 2006, medic specialist endocrinologie cu practică in sistem privat - Centrul Medical „Dr. Horia Crețeanu” Câmpia Turzii, jud.Cluj
- Din decembrie 2007: medic specialist endocrinologie cu practică in sistem privat - Centrul Medical Diasan - Cluj-Napoca, jud.Cluj

- Octombrie 2006-decembrie 2007: medic specialist endocrinologie cu practică în sistem privat - Promedical Center Cluj-Napoca, jud. Cluj
- De la 1 noiembrie 2002 - doctorand la UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Catedra de Endocrinologie, sub îndrumarea științifică a d-nei Prof. dr. Ileana Duncea. (Tema de doctorat: „Osteoporoza de postmenopauză în zona geografică a Transilvaniei”).
- Noiembrie 2002 – noiembrie 2006: medic rezident în specialitatea endocrinologie, Clinica Endocrinologie Cluj, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca.
- 1999-2002 : medic rezident medicină de familie, Spitalul Clinic de Adulți Cluj-Napoca.
- 1998-1999: medic stagiar, Spitalul Clinic de Adulți Cluj-Napoca.

ACTIVITATEA ȘTIINȚIFICĂ :

Publicații

1. **SIMONA JUTEA: Teza de doctorat (în curs de elaborare):**
Osteoporoza de postmenopauză în zona geografică a Transilvaniei
2. **SIMONA JUTEA, P.ORBAI, CRISTINA GHERVAN, ILEANA DUNCEA, L. GOZARIU : Glucocorticoids increase inflammation-mediated osteopenia in the rat;** articol publicat în *Acta Endocrinologica-The International Journal of the Romanian Society of Endocrinology* Vol. II, No. 1, January-March, 2006, pag. 11-18.
3. **SIMONA JUTEA, P. ORBAI, CRISTINA GHERVAN, CARMEN GEORGIU, ILEANA DUNCEA, L.GOZARIU: Influența glucocorticoizilor asupra structurii corticosuprarenalei în stresul indus inflamator;** articol publicat în revista *Clujul Medical* Vol.LXXIX, No. 1, 2006, pag. 88-94.
4. **SIMONA JUTEA, ILEANA DUNCEA, L. GOZARIU, PAULA DOSPINESCU, G. POP, C.VOIA, A. PAUL : Influenta unor factori de risc asupra aparitiei osteoporozei în zona Transilvaniei ;** articol publicat în *Revista Romana de Endocrinologie si Metabolism*, vol. 4, nr. 3, 2005, pag. 93-101.
5. **SIMONA JUTEA, ILEANA DUNCEA, C. IANCU, GEORGETA HAZI, AL. SERBAN, L.GOZARIU : Insulinom-prezentare de caz;** articol in *Infomedica Bucuresti* nr.10, octombrie 2004, pag. 45-48.
6. **SIMONA JUTEA : Dinamica modificarilor calciului si magneziului in boala Basedow-Graves si hipotiroidism inainte si dupa tratament ;** lucrare de diploma, Cluj-Napoca 1997.

Lucrari sustinute la conferinte/ simpozioane stiintifice

1. **SIMONA JUTEA, P. ORBAI, ILEANA DUNCEA, L. GOZARIU : Glucocorticoids increase inflammation-mediated osteopenia in the rat ;** comunicare orală prezentată la *Al XIII-lea Congres Balcanic de Endocrinologie* – București, 19-22 octombrie 2005 ; abstract publicat în volumul de *Rezumate- Acta Endocrinologica, Endocrine Abstracts*, octombrie 2005, pag.51.
2. **SIMONA JUTEA, ILEANA DUNCEA, L. GOZARIU, PAULA DOSPINESCU, G. POP, C. VOIA, A. PAUL : Influenta unor factori de risc asupra aparitiei osteoporozei ;** comunicare stiintifica prezentata la *Masa Rotunda Aspecte*

interdisciplinare in osteoporoza de postmenopauza organizata in 7 decembrie 2004 la Cluj-Napoca in cadrul *Simpozionului Zilele Universitatii de Medicina si Farmacie "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca*, 6-10 decembrie 2004.

3. **SIMONA JUTEA, ILEANA DUNCEA, C. IANCU, GEORGETA HAZI, AL. SERBAN, L.GOZARIU** : **Hiperinsulinism organic. Particularitati evolutive** ; poster prezentat la *Simpozionul Zilele Universitatii de Medicina si Farmacie "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca*, 6-10 decembrie 2004; abstract publicat in volumul de *Rezumate*, pag.89.
4. **CARMEN GEORGESCU, ILEANA DUNCEA, SIMONA JUTEA, C. VOIA**: **Quantitative ultrasound (QUS)-assessment of bone status in climacteric women** ; poster prezentat la *XVI European Congress of Ultrasound in Medicine and Biology* Zagreb, Croația, 5-8 iunie 2004; abstract publicat în *Final Programme and Abstract Book*, pag.159.
5. **SIMONA JUTEA, ILEANA DUNCEA, C. IANCU, GEORGETA HAZI, AL. SERBAN, L.GOZARIU** : **Tumora pancreatica secretanta de insulina** ; poster prezentat la *Al 12-lea Congres cu participare internationala al Societatii Romane de Endocrinologie* - Timisoara, 13-16 octombrie 2004 ; abstract publicat in volumul de *Rezumate*, pag.97.

Membru grant : „Statusul vitaminic K la nivel extrahepatic în boli genetice și în deficiențe nutriționale” **Grant Viasan Nr. 281 / 28.10.2003**

Subinvestigator într-un studiu multicentric de fază 3 în perioada 2002-2006

ACTIVITATEA DIDACTICĂ:

- Am predat endocrinologie clinică (teoretică și practică), în perioada februarie 2004 - iunie 2006, studenților la medicină din anul V, studenților la stomatologie din anul IV și studenților de la Colegiul de Nursing din cadrul UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca.
- De asemenea, am mai predat în anul 2001, cursuri de neurologie studenților Școlii Private de Asistente Medicale “Universitaria XX ” din Cluj-Napoca.

LIMBI STRĂINE :

- Engleza: citit, scris, vorbit
- Franceza: citit, scris, vorbit

DIVERSE :

- Sport: automobilism, înot
- Hobbies: călătoriile, lectura, muzica
- Permis de conducere categoria B

Cluj-Napoca
15.01.2009

Dr. Simona Jutea

POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS IN THE GEOGRAPHICAL AREA OF TRANSYLVANIA

SUMMARY

So far there has been relatively little information regarding the frequency of osteoporosis in Romania. Moreover, there isn't sufficient information regarding the geographical spreading in different areas of the country.

Zbranca and collaborators (2005) have pointed out the importance of ultrasonography in discovering the frequency of osteoporosis. Also, Barbu and collaborators (2004) in a study they have made, they called attention over some possible risk factors. In addition to these, the insufficient knowledge of risk factors, especially the variable ones, must be considered.

In this respect, I have proposed myself to study the frequency and variability of osteoporosis in some areas in Transylvania and, at the same time, the identification of the most important risk factors in those areas. For this, I studied, without making any selections, the frequency of osteoporosis and the risk factors on a group of people in Ardeal, with possible risk factors. One first group of study is evaluated through calcaneal ultrasonography. Due to the fact that the biphotonic absorptiometry with X-rays (DXA) currently represents "the golden standard" in the diagnosis of post-menopause osteoporosis, the purpose of another study is to evaluate a group of patients through both diagnosis methods (DXA and ultrasonography), in order to make a comparison between the two methods. At all groups of study, the anamnesis made through a questionnaire represented an important element, in order to have a correct and complete image of the risk factors in the geographical area of Transylvania, this being the object of a third study.

Over years, several methods have been tried for the rapid induction of osteoporosis in animals used in experiments, such as: mice, cats, rats. The best experimental model and also the closest to the human one has proved to be the rat.

In 1984, Minne and collaborators described an experimental model of generalized osteopenia associated with chronic inflammation. The major advantage of this method is that the loss of bone mass occurs very rapidly and does not depend on the secretion of

PTH or the metabolism of vitamin D (158). The simple principle, as well as the quick method of inducing the osteopenia determined me to choose this experimental model for my next studies.

Among the risk factors of osteoporosis, great importance is given to glucocorticoids. The purpose of one first study was to establish to what extent the administration of glucocorticoids (GCS) before the release of inflammation-mediated osteopenia (IMO) at rats, increases the gravity of the evolution, as well as its rapidity, if GCS is administered during the inflammatory process.

It appears that at humans too, the chronic stress determines a perturbation of the normal feedback of the hypothalamo-hypophyse-cortical-suprarenal axis. In this respect, Sapolsky and McEwen proved that repeated stress leads to a gradual destruction of hippocampic neurons and to the loss of feedback, a fact proved by the negative response at the suppression test with dexamethasone made at depressive people (160).

For these reasons I intended to point out – in a second experimental study – the histological changes induced by the glucocorticoid therapy on the cortical-suprarenal gland at rats with inflammatory induced osteopenia, which is a situation overlapping with glucocorticoid therapy administered to women with post-menopause osteoporosis.

Osteoporosis is considered a major problem of public health due to its evolutionary and therapeutic peculiarities, but also due to its complications. While perfecting the means of diagnosis, it has become a more frequent disease, but even in the present time, it is often diagnosed late, only when fractures occur. For this reason, in modern society, the problem of costs is more and more often considered, as it is more expensive to treat a patient with osteoporosis manifested with fractures, frequently disabling, than to initiate a prophylactic treatment with antiresorbative drugs at a patient with osteopenia (13, 15, 17).

In this context, the study proved that, considering more parameters, the frequency of osteoporosis confirms the importance of some risk factors that are inevitable, such as the age and sex of patients included in the studied group. Thus, the study of appreciation of post-menopausal osteoporosis incidence in the geographical area of Transylvania has shown that the average age when menopause occurs in Transylvania is 46 years, smaller than in the rest of Europe, which is 51 years according to information in the literature (14, 17, 166, 167, 168). The normal T score appeared with a greater frequency in the

coterminous counties of Cluj (Alba, Bihor, Sălaj, Mureş, Bistriţa-Năsăud, Maramureş). The T score of osteopenia has been more often found in Cluj County, while osteoporosis also had a tendency of increase in other counties in Ardeal (169).

The percents of osteopenia have significantly been greater at women after menopause, especially those having more than 5 years over the age of menopause installment (169).

Osteoporosis has been discovered only at groups of patients at menopause, increasing significantly once with the establishment of the climacterium, without registering substantial differences among geographical areas.

Due to their overwhelming importance, fractures in antecedents have been considered factors of major risk, while the surgery climax, origin of urban or rural areas, BMI, cortico-therapy, simultaneous diseases etc., have been grouped as factors of lesser risk. Fractures in antecedents represented an important percent of the risk factors, both at women with osteopenia and also at the group with osteoporosis, in accordance with other data in literature (1,171). However, there have not been any significant differences depending on the geographical area where the examine patients came from.

As to what regards other risk factors of osteoporosis, a previous study made in Arad County (172), where patients aged between 40 and 80 have been included, with an average age of 50 years, discovered a greater number of patients with osteopenia or osteoporosis in the urban area, rather than the rural area, which is similar with our results. Also, there was a greater frequency of various risk factors for osteoporosis at women in the urban area, although this difference is not observed in the current study. This is explained by the observation of other risk factors (lifestyle, nutritional factors) that may lead to differences.

In my second study I established a comparison between the efficiency of the two methods mostly used in the diagnosis of osteoporosis: DXA and calcaneal osteodensitometry.

Results have shown one more time that, at women within the group of study, the majority coming from Cluj County, the average age for the appearance of menopause was 47.63 years, less than in the rest of Europe – around 51 years (14, 166, 167, 168, 169, 178). The average number of years that passed after the beginning of the menopause was 12.14 years. The distribution of percents of the vertebral T score obtained through DXA

has shown that the majority of women at menopause have an osteopenia or osteoporosis T score and only a small part of them (18.4%) have a normal T score, a fact confirmed by many other studies (14, 166, 167, 168, 169, 178, 180).

Results obtained through calcaneal osteodensitometry were similar to those obtained through DXA at the level of the hips and less similar with those at the level of the vertebral column, which were similar with the data existing in the literature (17, 64, 65, 171, 178, 179, 180, 182).

The T score obtained at the hips through DXA was lower as the patients were older. Another significant correlation, but positive this time, was obtained through comparison of the T score at the femoral cervix (DXA) with the T score obtained at the calcaneal ODM, and another one, highly significant, through correlation of the T score at the calcaneal ODM with the Stiffness Index ($r=0.937$). Results obtained confirm once again the data in the literature which specify that menopause, sex and age are the main inevitable risk factors of osteoporosis (19, 50, 51).

Many studies existing in literature mention the positive correlation of the T score obtained at calcaneal osteodensitometry with T score obtained at the level of femoral cervix through DXA and with the vertebral T score obtained through DXA, a fact that was also reconfirmed by our study (178, 179, 180, 182, 184), but also many results which are falsely positive or falsely negative, which recommends osteodensitometry with ultrasounds as a cheap and useful screening method for osteoporosis, but inefficient in monitoring the treatment, where DXA holds supremacy.

Many authors mentioned in specialty studies about the overwhelming importance of risk factors in the appearance of osteoporosis (1, 3, 16, 17, 30, 50, 51, 56, 171, 172, 181, 185, 186, 187, 188, 189). Our results regarding risk factors for osteoporosis referred to heredo-collateral antecedents of osteoporosis, the body mass index (BMI), fractures in antecedents, consumption of dairy products, daily physical effort, periods of immobilization in personal antecedents, exposure to sun, modification of the vertebral column and decreasing height. The studied group included more women at natural menopause (63%), the majority with more than 5 years over its installment (81%) and coming from the urban environment (83%).

Concerning the experimental correlation with osteoporosis, the methodology for inflammation-mediated osteopenia (IMO) elaborated by Minne and collaborators, also practiced by us, has pointed out that the method is perceived by the organism of the tested animals as a factor of lasting stress, which leads rapidly to the modification of the endocrine-metabolic balance.

The first experimental study was based on studying the negative effect of glucocorticoids at human beings: that of decreasing the bone mass and increasing the risk for fractures, especially during the first months of treatment (18). For this reason, the glucocorticoids are considered major risk factors in osteoporosis.

In our study, the weight of animals with IMO has statistically decreased significantly in comparison with the weight of animals in the control group. The groups with IMO and treatment with glucocorticoids (GCS) had a smaller weight than those in the witness group. The treatment with GCS alone, without IMO, did not affect the animals' weight (188).

It has been proved that the IMO leads to loss of trabecular bone (156, 157, 158).

The bone density has been significantly decreased at groups with IMO, as compared to the witness group, while the group treated with GCS alone, without IMO, had a bone density similar with that found at the witness group. A longer period of treatment with GCS has determined a more important decrease of bone density, thus confirming the negative effect of glucocorticoids over the evolution of IMO.

In accordance with other data in the literature, in our study, the seric calcium and magnesium were within the normal limits (156, 157, 158, 190, 191), but there have been differences statistically significant among the groups treated with GCS, as well as a significant decrease of seric calcium at the IMO group, as compared to the witness group and an increase of seric calcium after a longer period of treatment with GCS. The increase of seric calcium has been correlated with the decrease of the bone density at the group IMOPP as a result of accentuated bone resorption at this group, which is similar to other data in the literature (156, 157, 158).

The seric magnesium was within the normal limits, but significantly lower at groups treated with GCS, as compared to the witnesses, thus confirming once again the negative effect produced by the glucocorticoids on the evolution of IMO.

The bone content of calcium and magnesium has been low at all the groups of study, as compared to the witness group, in accordance with the results of other studies (156, 157, 158, 190, 191).

Studies that have observed the effects of different types of stress (chemical, immunological, hyperbaric-hyperoxic and physical) on the morphology of the cortical-suprarenal gland have shown significant changes of its histological structure, different in the acute or chronic phase of stress (200). The results that we obtained using the method of chronic inflammatory stress were in accordance with the mentioned data. In fact, the dynamics of the modifications of the cortical-suprarenal gland in different types of stress certify a strong involvement of cortical-suprarenal glands, sometimes irreversible.

Histochemical data obtained in the second experimental study proved that the average thickness of the adrenal cortex at maximum value at the witness group, decreasing at the groups treated with GCS, reaching a minimum value at the group with prednisone administered alone, without inducing IMO, which supports the domination of the inhibitory factor confirmed by the decrease of the adrenal cortex thickness (19).

Despite the cortisone treatment applied, the over-solicitation through stress of the cortical-suprarenal gland has maintained, to some extent, its glandular structure. This probably reflects the appearance of a down-regulation mechanism, with the cancellation of normal relations of feedback between the ACTH and the cortical-suprarenal glands.

In conclusion, the average age for the beginning of the menopause in Transylvania is around 46-47 years, which is less than in the other countries in Europe. This fact could interfere with the rhythm of occurrence of osteoporosis and its further evolution.

The normal T score appeared with a greater frequency in the coterminous counties of Cluj. The T score for osteopenia was more often found in Cluj County, while osteoporosis had a tendency of increasing in other counties in Ardeal too.

The percents of osteopenia were significantly greater at women after menopause, especially at those having more than 5 years over the age of menopause installment.

Osteoporosis has been discovered only at groups of patients at menopause, increasing significantly once with the establishment of the climacterium, without registering substantial differences among geographical areas.

Fractures in antecedents represented important risk factors at patients with osteopenia and osteoporosis, especially in Cluj County, but were also present in the antecedents of patients with normal T score, not dependent on their origin area.

Data obtained call attention on the complexity of the process of occurrence of osteopenia and its evolution towards osteoporosis in the period before the menopause. Many risk factors can make it hurry. Due to this fact, the perimenopause represents the most indicated period for the application of anti-osteoporotic treatment.

The appreciation of the evolution of the bone quality cannot be made otherwise than by DXA determination, calcaneal ultrasonography being useful only as a screening method.

Calcaneal osteodensitometry was used in our study in the exact appreciation of results, proving that 45% of the cases studied had osteopenia and 10% osteoporosis, this data being unknown before the test made.

After the age of 60, we found a significant relation among the data offered by ultrasonography and the prevalence of fractures and the secondary causes (corticotherapy).

There has been established a difference between the prevalence of osteoporosis at women in the rural and urban environment, the latter being more frequently affected.

The percent of women with osteoporosis which had fractures before the investigations had taken place was 54%, a value that proves an inadequate proportion of the evolution and complications of osteoporosis in Transylvania.

Once again, the importance of an adequate food diet during the childhood proved to be the first measure in preventing osteoporosis. At the same time, physical effort plays a very important part too, in preventing this disease and immobilization in bed represents a great risk factor.

Inflammation-mediated osteopenia (IMO) proposed by Minne at rats represents a model of osteopenia which is very close to that of the human.

As other inflammation processes, the IMO is a major stress factor inducing the decrease of the body weight and bone loss at tested animals. Administration of glucocorticoids before and simultaneously with the IMO accentuates the decrease of bone density.

Loss of calcium and magnesium from the bones has been significantly greater at animals with induced IMO. Results show that glucocorticoids are among the most important risk factors that can negatively influence the evolution of experimental osteopenia.

Histochemical data presented an important reduction of the suprarenal glands volume at IMO animals – more accentuated after the administration of cortisone – which confirmed the existence of an extended stress and augmentation of negative effects of corticoids not only on the bone structure but also by volume inhibition of areas of the suprarenal glands that are functional from the point of view of hormones. The experimental process of induced aseptic inflammation leads to rapid and complex changes that could not be certified through the current histological study. In this respect, in conditions of supra-solicitation through chronic inflammatory stress, the histological structure of the suprarenal gland indicates a clear modification in which the administration of glucocorticoids did not lead to the complete atrophy of the cortical-suprarenal gland as it is induced by glucocorticoids alone.

As a general conclusion, the data obtained through the research made have confirmed that post-menopause osteoporosis appears in the area of Ardeal in similar percents with the other studied areas. The differences obtained between the results for the urban and rural areas can be correlated with various factors connected to the external environment.

Experimentally, it could be proved that glucocorticoids have a negative influence on the process of evolution of osteoporosis.

The bibliography includes 200 papers.

CURRICULUM VITAE

FULL NAME: **SIMONA JUTEA**

CNP: 2720206120691

HOME ADDRESS: 8 N. Titulescu Street, Bl. P3, Apt. 26, Cluj-Napoca, Romania

E-MAIL ADDRESS: simonajutea@yahoo.com

TELEPHONE: 0040 364 104 386

MOBILE PHONE: 0040 722 867 360

NATIONALITY: Romanian

DATE OF BIRTH: 6.02.1972

PLACE OF BIRTH: Oradea, Bihor County

PARENTS: -MOTHER: ECATERINA

-FATHER: MIHAI

MARITAL STATUS: unmarried

CHILDREN: no

SPECIALTY: Endocrinologist specialist

Family Medicine Doctor specialist

Competency in General Ultrasonography

Attending doctorate in Endocrinology

STUDIES:

1987-1991 - "Emil Racoviță" College Cluj-Napoca, mathematics-physics section.
- School-leaving examination 1991

1991-1997 - "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Faculty of
Medicine, Cluj-Napoca, Romania
- Medical Doctor 1997

January-February 2001: General Ultrasonography Lecture-the first part-for Competency,
organized by Ultrasonography Training Center of "Iuliu
Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca,
Romania, joined to "Jefferson Ultrasound Research and
Educational Institute" Philadelphia USA

January-February 2002: General Ultrasonography Lecture-the second part-for
Competency, organized by Ultrasonography Training Center of
"Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-
Napoca, Romania, joined to "Jefferson Ultrasound Research
and Educational Institute" Philadelphia USA

April 2002: Competency in General Ultrasonography

March 2003: Specialist in Family Medicine

October 2006: endocrinologist specialist

EMPLOYMENT HISTORY:

- From September 2008: endocrinologist specialist at Individual Medical Office “Dr Jutea Simona” no 1696.01, Cluj-Napoca, 52 Dunarii Street, apt. 29, Cluj County, Romania
- From April 2008: I’m performing guards at Endocrinology Clinic Cluj-Napoca, Cluj County, as endocrinologist specialist.
- From May 2006: last year resident doctor of Endocrinology and then, from October 2006, endocrinologist specialist in private system at Medical Center “Dr. Creteanu Horia” Campia Turzii, Cluj County
- From December 2007: endocrinologist specialist in private system at Medical Center Diasan Cluj-Napoca, Cluj County
- October 2006-December 2007: endocrinologist specialist in private system at Promedical Center Cluj-Napoca, Cluj County
- From 1 November 2002- Attending Doctorate in medical sciences (Endocrinology) at “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy, Faculty of Medicine, Cluj-Napoca, Romania, under scientific coordination of Prof Dr Ileana Duncea (THEME: POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS IN GEOGRAPHICAL AREA OF TRANSYLVANIA).
- November 2002- November 2006: resident doctor of Endocrinology, Endocrinology Clinic Cluj-Napoca, “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy, Faculty of Medicine, Cluj-Napoca, Romania.
- 1999-2002: Resident doctor of Family Medicine Clinical Hospital of Adults Cluj-Napoca, Cluj County
- 1998-1999: intern at Clinical Hospital of Adults Cluj-Napoca, Cluj County.

SCIENTIFIC ACTIVITY:

List of publications:

1. **SIMONA JUTEA:** Attending doctorate in Medical Sciences (Endocrinology) at “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania.
Theme: Postmenopausal Osteoporosis in Geographical Area of Transylvania
2. **SIMONA JUTEA, P.ORBAI, CRISTINA GHERVAN, ILEANA DUNCEA, L. GOZARIU:** **Glucocorticoids increase inflammation-mediated osteopenia in the rat;** article published in *Acta Endocrinologica-The International Journal of the Romanian Society of Endocrinology* Vol. II, No. 1, January-March, 2006, page. 11-18.
3. **SIMONA JUTEA, P. ORBAI, CRISTINA GHERVAN, CARMEN GEORGIU, ILEANA DUNCEA, L.GOZARIU:** **The Influence of Glucocorticoids over Adrenal Cortex Structure in Inflammatory-Induced Stress;** article published in *Clujul Medical* Vol.LXXIX, No.1, 2006, page 88-94.
4. **SIMONA JUTEA, ILEANA DUNCEA, L. GOZARIU, PAULA DOSPINESCU, G. POP, C.VOIA, A. PAUL:** **The Influence of Some Risk Factors over the Apparition of Osteoporosis in Transylvania;** article published in *Revista Romana de Endocrinologie si Metabolism, (Romanian Journal of Endocrinology and Metabolism)* vol.4, no.3, 2005, page 93-101.
5. **SIMONA JUTEA, ILEANA DUNCEA, C. IANCU, GEORGETA HAZI, AL.**

SERBAN, L.GOZARIU: **Insulinoma**-case presentation; article in *Infomedica Bucuresti* no.10, October 2004, page 45-48.

6. SIMONA JUTEA: **The Dynamic of Calcium and Magnesium Changes in Basedow-Graves Disease and Hypothyroidism Before and After the Treatment**; graduation paper of Faculty of Medicine, "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca 1997.

Papers sustained at conferences / scientific symposiums

1. SIMONA JUTEA, P. ORBAI, ILEANA DUNCEA, L. GOZARIU : **Glucocorticoids increase inflammation-mediated osteopenia in the rat ;** oral presentation at *The XIIIth Balcanique Congress of Endocrinology* – Bucharest, 19-22 October 2005 ; abstract published in *Acta Endocrinologica, Endocrine Abstracts*, October 2005, page 51.
2. SIMONA JUTEA, ILEANA DUNCEA, L. GOZARIU, PAULA DOSPINESCU, G. POP, C. VOIA, A. PAUL: **The Influence of Some Risk Factors over the Apparition of Osteoporosis in Transylvania;** oral presentation at **The days of the "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy Symposium** in 6-10 December 2004, Cluj-Napoca
3. SIMONA JUTEA, ILEANA DUNCEA, C. IANCU, GEORGETA HAZI, AL. SERBAN, L.GOZARIU: **Organic hiperinsulinism. Evolutive particularities;** poster presented at **The days of the "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy Symposium** in 6-10 December 2004, Cluj-Napoca; abstract published in *Abstracts*, page 89.
4. CARMEN GEORGESCU, ILEANA DUNCEA, SIMONA JUTEA, C. VOIA: **Quantitative ultrasound (QUS)-assessment of bone status in climacteric women;** poster presented at XVI *European Congress of Ultrasound in Medicine and Biology* Zagreb, Croatia, 5-8 June 2004; abstract published in *Final Programme and Abstract Book*, page 159.
5. SIMONA JUTEA, ILEANA DUNCEA, C. IANCU, GEORGETA HAZI, AL. SERBAN, L.GOZARIU: **Insulin secreting tumor of pancreas;** poster presented at *The 12-th Congress with international participations of Romanian Society of Endocrinology* - Timisoara, 13-16 October 2004; abstract published in *Abstracts*, page 97.

Grant member : „K Vitamin status on extrahepatic level in genetical diseases and nutritional deficiencies” **Grant Viasan Nr. 281 / 28.10.2003**

Subinvestigator in multicentric study of phase 3 between 2002 and 2006

TEACHING RESPONSIBILITIES:

- I have taught Clinical Endocrinology (theoretical and practical) between February 2004 and June 2006 to medical students of fifth year, dental students of fourth year and to students of Nursing College of "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania.
- I also had activity of teaching in 2001 when I have had lectures of Neurology for the students of nursing at private school "Universitaria XX" Cluj-Napoca.

LANGUAGES KNOWN: English: fluent
French: fluent

PERSONAL INTERESTS:
Travelling, music, literature, driving license.

Cluj-Napoca
15.01.2009

Dr. Simona Jutea