

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA

George Dorin Pop

ASPECTE ENDOCRINE ALE OSTEOPOROZEI
BĂRBATULUI

REZUMATUL
TEZEI DE DOCTORAT

Conducător științific
Prof. Dr. Ileana Duncea

CUPRINSUL TEZEI

Cuvânt înainte.....	5
Lista de abrevieri utilizate.....	7
Partea I-a: Sinteză bibliografică	
1. Date epidemiologice.....	11
2. Osteoporoza masculină de cauză endocrină.....	13
2.1. Osteoporoza din hipogonadism.....	13
2.2. Osteoporoza indusă de corticoizi.....	22
2.3. Osteoporoza din hiperparatiroidism.....	24
2.4. Osteoporoza din hipertiroidism.....	25
2.5. Osteoporoza din diabetul zaharat.....	26
2.6. Osteoporoza prin deficit de factor de creștere insulin-like/IGF1.....	27
2.7. Osteoporoza determinată genetic.....	28
3. Diagnosticul clinic și paraclinic al osteoporozei.....	30
3.1. Diagnosticul radiologic.....	30
3.1.1. Radiografia convențională.....	30
3.1.2. Densitometria osoasă.....	34
3.1.2.1. Populația de referință și unitățile de măsură.....	35
3.1.2.2. Criterii și strategii de diagnostic.....	36
3.1.2.3. Absorbțimetria bifonică cu raze X – DXA.....	40
3.1.2.4. Ultrasonografia cantitativă periferică – QUS.....	42
3.1.2.5. Tomografia computerizată.....	45
3.1.3. Scintigrafia osoasă.....	45
3.2. Diagnosticul biochimic și hormonal.....	46
3.2.1. Markerii remodelării osoase.....	46
3.2.1.1. Markerii de formare.....	46
3.2.1.2. Markerii de resorbție.....	48
3.2.1.3. Considerații clinice.....	52
3.2.2. Factorii electrolitici și hormonal.....	53
3.3. Diagnosticul microscopic.....	55
3.3.1. Analiza histologică microarhitecturală: histomorfometria și histodinamica osoasă.....	55
4. Tratamentul osteoporozei masculine.....	57
4.1. Tratamentul profilactic.....	57
4.2. Tratamentul medicamentos.....	58
Partea a II-a: Cercetări personale	
1. Aspecte endocrino-metabolice ale osteoporozei bărbatului vârstnic: implicarea clinică a nivelului de hormoni sexuali în determinarea densității minerale și a remodelării osoase.....	69
1.1. Obiective.....	70
1.2. Materiale și metode.....	70
1.2.1. Descrierea lotului de studiu.....	70
1.2.2. Criteriile de includere.....	70
1.2.3. Criteriile de excludere.....	71
1.2.4. Examenul clinic și anamnestice.....	71
1.2.5. Examenul paraclinic.....	71
1.2.6. Valori normale și abrevieri utilizate.....	74
1.2.7. Analiza statistică.....	75

1.3. Rezultate.....	76
1.3.1. Date generale.....	76
1.3.2. Densitometria osoasă.....	78
1.3.3. Factorii hormonalii.....	81
1.3.4. Markerii osoși.....	83
1.3.5. Vitamina D.....	86
1.3.6. Alți factori metabolici.....	90
1.3.7. Analiza multivariată.....	92
1.4. Discuții.....	94
1.5. Concluzii.....	106
2. Metabolismul osos în hipogonadismul secundar deprivării hormonale din terapia adenocarcinomului prostatic: microarhitectura osoasă, densitatea minerală osoasă și compoziția tisulară corporală pre- și post-tratament.....	108
2.1. Obiective.....	109
2.2. Materiale și metode.....	109
2.2.1. Descrierea lotului de studiu.....	109
2.2.2. Criteriile de includere.....	110
2.2.3. Criteriile de excludere.....	110
2.2.4. Examenul clinic și anamnestic.....	110
2.2.5. Examenul paraclinic.....	111
2.2.5.1. Marcajul osos cu tetraciclină și biopsia osoasă.....	111
2.2.5.2. Analiza microarhitecturală.....	115
2.2.5.3. Măsurarea densității minerale osoase.....	119
2.2.5.4. Măsurarea compoziției corporale.....	121
2.2.6. Analiza statistică.....	121
2.3. Rezultate.....	122
2.3.1. Date generale.....	122
2.3.2. Analiza datelor microarhitecturale și histodinamice.....	123
2.3.3. Analiza datelor densitometrice osoase.....	129
2.3.4. Analiza datelor compoziției corporale.....	131
2.3.5. Corelarea metodelor de investigare.....	132
2.4. Discuții.....	138
2.5. Concluzii.....	150
3. Compoziția tisulară corporală : influențe asupra densității minerale osoase la bărbat.....	152
3.1. Obiective.....	153
3.2. Materiale și metode.....	153
3.2.1. Descrierea lotului de studiu.....	153
3.2.2. Criteriile de includere.....	153
3.2.3. Criteriile de excludere.....	153
3.2.4. Examenul clinic și anamnestic.....	154
3.2.5. Examenul paraclinic.....	154
3.2.6. Analiza statistică.....	155
3.3. Rezultate.....	158
3.3.1. Date generale.....	158
3.3.2. Analiza bivariată.....	159
3.3.3. Analiza multivariată.....	167
3.4. Discuții.....	178
3.5. Concluzii.....	186

Concluzii generale	188
Bibliografie	191
Anexă: articole originale publicate din tematica tezei de doctorat	

Cuvinte cheie:

Osteoporoză masculină, hipogonadism, factori de risc, biopsie osoasă, compoziție corporală, vitamina D, markeri osoși

Sinteza părților principale ale tezei de doctorat

I. Sinteză bibliografică

Primul capitol este destinat încadrării în contextul științific actual a subiectelor abordate în partea de contribuții personale ale tezei. Ne-am referit într-un prim moment la descrierea principalelor cauze endocrine ale osteoporozei masculine și am insistat asupra mecanismelor osteoporozei din hipogonadism, etiologie mult dezbătută în ultimii ani și totodată incomplet înțeleasă.

Apoi, am descris și comentat principalele metode de măsurare a densității minerale osoase (DMO). Densitatea osoasă este criteriul actual principal de diagnostic al osteoporozei, în contextul în care masa osoasă este cel mai important determinant independent al rezistenței osoase și stă la baza a aproximativ 80% din variația acesteia. În stabilirea diagnosticului și a strategiei terapeutice este însă nevoie de evaluarea corectă atât a DMO, cât și a altor factori de risc ai osteoporozei, de aceea am prezentat și aspecte legate de aceștia, insitând asupra markerilor remodelării osoase. De asemenea, am descris metoda analizei microrhitecturale osoase, ce are la bază biopsia osoasă transilacă și care este destinată completării informațiilor clinice cu elemente privind calitatea materialului osos.

În incheierea părții teoretice, am descris mijloacele terapeutice actuale ale osteoporozei bărbatului și efectele lor în studiile clinice internaționale.

II.1. Aspecte endocrino-metabolice ale osteoporozei bărbatului vârstnic: implicarea clinică a nivelului de hormoni sexuali în determinarea densității minerale și a remodelării osoase

Studiul și-a propus să evalueze importanța clinică a dozării serice a hormonilor sexuali – testosteron și estradiol – în diagnosticul osteoporozei la bărbatul vârstnic fără altă patologie dismetabolică asociată. Secundar, să evalueze modificările markerilor umorali ai metabolismului osos o dată cu vârsta și ca elemente prognostice pentru osteoporoza la această categorie de bărbați.

Cercetarea a fost de tip transversal, observațională. Lotul studiat a cuprins 69 de pacienți de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 50 și 70 ani. Osteodensitometria prin metoda DXA (DPX-NT, GE Lunar Corporation, Madison, WI, SUA) a fost efectuată la nivelul coloanei vertebrale lombare (L₁-L₄) și al șoldului stâng (regiunile de interes colul femural, trohanterul mare și șoldul total). Osteodensitometria prin metoda cantitativă ultrasonografică (QUS) a fost efectuată la nivelul calcaneului utilizând aparatul Achilles Express (GE-Lunar Corp. Madison, WI, SUA). Probele de laborator au constat din dozarea serică a 25(OH)vitaminei D, testosteronului total (T), estradiolului total (E), globulinei ce leagă hormonii sexuali (SHBG), osteocalcinei (OC) umane, telopeptidului C-terminal al colagenului de tip I seric (s-CTX), hormonului foliculostimulant, hormonului luteinizant, fosfatazei alcaline totale, calcemiei, magneziemiei, și din dozarea urinară a calciuriei și magneziuriei.

Pentru analiza statistică s-a folosit softul SPSS 9.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, SUA). Calculul concentrațiilor fracțiunilor testosteronului și estradiolului s-a efectuat utilizând formulele publicate de Vermeulen et al., folosind concentrația SHBG, constante specifice de asociere și o albuminemie asumată ca și constantă, de 43 g/l. Metodele statistice folosite au fost analiza bivariată parametrică (utilizând coeficientul de corelație al lui Pearson) sau nonparametrică (utilizând coeficientul de corelație al lui Spearman), testul ANOVA asociat corecției lui Bonferroni, testul Student pentru diferența dintre medii și regresia liniară simplă multivariată; pentru metodele paraclinice au fost calculate sensibilitatea (Se) și specificitatea (Sp), prin metoda curbei ROC (Receiver Operator Characteristics).

Studiul a urmărit corelarea valorilor T, E și fracțiunilor calculate ale acestora (FT – free testosterone – testosteron liber, FE – free estradiol – estradiol liber, BioT – testosteron biodisponibil, BioE – estradiol biodisponibil, FAI – free androgen index – indicele de androgeni liberi, FEI – free estradiol index – indicele estradiolului liber) cu valorile densitometrice, ale markerilor osoși și ale 25-hidroxi-vitaminei D serice. BioE, E și FEI sunt corelați cu OC, care la rândul ei este determinant independent al DMO femurale și trohanteriene. Din aceste relații putem specula că există o asociere a fracțiunii biodisponibile a estradiolului cu DMO, ceea ce nu a fost constatat pentru testosteron. Corelația simplă obținută în studiul nostru între sCTX și scorul T vertebral și între OC și densitatea femurală totală și trohanteriană, și concomitentă lipsă a corelației T și E cu DMO recomandă evaluarea inițială a metabolismului osos mai degrabă prin markeri osoși decât prin dozarea hormonilor sexuali la categoria de vârstă 50-70 ani. Studiul nu este în favoarea dozării de rutină a T, E, SHBG și a calculării fracțiunilor acestora în vederea prezicerii unei DMO joase.

În contextul opiniilor internaționale ce tind să crească pragul suficienței vitaminice D peste 30 ng/ml, rezultatele studiului susțin beneficiul deținut de nivelele serice ale 25(OH)D situate în segmentul superior al valorilor normale (>40 ng/ml) în menținerea unei remodelări osoase fiziologice. Vitamina D pare un factor mai important decât testosteronul liber în determinarea nivelului remodelării osoase și indirect a masei osoase la bărbatul trecut de 50 de ani.

Metoda QUS nu este o metodă eficientă pentru depistarea osteoporozei bărbatului, având Se și Sp prea scăzute.

II.2. Metabolismul osos în hipogonadismul secundar deprivării hormonale din terapia adenocarcinomului prostatic: microarhitectura osoasă, densitatea minerală osoasă și compoziția tisulară corporală pre- și post-tratament

Obiective studiului au fost evaluarea impactului deprivării androgenice complete asupra structurii arhitecturale osoase trabeculare și corticale, asupra celularității osului, vitezei de creștere și mineralizare; aprecierea vitezei și precocității impactului deprivării hormonale asupra osului; cercetarea modificărilor clinice precoce ale masei osoase, prin evaluarea schimbărilor în densitatea minerală osoasă măsurată prin metoda absorbtometriei bi-fotonice cu raze X (DXA) în diferite regiuni scheletale; evaluarea sensului și magnitudinii modificărilor compoziției tisulare corporale în contextul hormonal amintit.

Studiul este de tip transversal, caz-martor, intervențional. Lotul de studiu a fost alcătuit din 28 bărbați cu diagnosticul de adenocarcinom prostatic și cu indicație de castrare chirurgicală sau hormonală cu intenție paliativă. Vârsta medie a pacienților a fost de $73,77 \pm 6,37$ ani. Au fost excluși din studiu subiecții cu boli metabolice sau metastaze osoase. Lotul a fost împărțit în două categorii, una pre-tratament („0 luni”), alta post-tratament („6 luni”).

DMO și compoziția tisulară corporală a fost măsurată prin metoda DXA (Prodigy Advance, GE Lunar Corporation, Madison, WI, SUA), pentru regiunile osoase de interes (ROI) coloană vertebrală lombară L1-L4, șold total bilateral, col femural bilateral, radius ultradistal al membrului nondominant, corp total. 8 pacienți la „0 luni” și 6 pacienți la „6 luni” au fost supuși biopsiei osoase de tip bicortical, transiliac; aceasta a fost prelucrată în vederea analizei microscopice și binarizării imaginii pentru analiză computerizată a parametrilor histologici, histodinamici, microarhitecturali. Au fost măsurați și calculați 48 de parametri arhitecturali și celulari osoși.

Pentru compararea celor două loturi între ele, s-a folosit testul Mann-Whitney, unde a fost luată în considerare o semnificație statistică mai mică de 0,05. Pentru stabilirea relațiilor

de reciprocitate între variabile s-au folosit corelații ne-parametrice, calculându-se coeficientul de corelație al lui Spearman și semnificația lui statistică, stabilită tot la 0,05.

În cele 6 luni de hipogonadism, parametrii corticali nu s-au modificat. La nivel trabecular a existat o tendință de scădere a grosimii trabeculare (Tb.Th). Numărul de trabecule, volumul lor și distanța intertrabeculară nu au suferit modificări. Suprafețele osteoide trabeculare (OS/BS) au scăzut semnificativ, $p = 0,02$. Volumul osteoid (OV/BV) a avut tendință de scădere ($p = 0,081$). În ceea ce privește histodinamica, fracțiunea activă a suprafețelor osteoide (MS/OS) a crescut ($p = 0,001$), timpul de mineralizare osoasă (Mlt) a scăzut ($p = 0,005$), viteza de apozitie osteoidă (Aj.AR) a crescut ($p = 0,005$). Suprafețele în curs de mineralizare și rata de formare osoasă au rămas nemodificate. Numărului de osteoclaste și suprafețele de resorbție au rămas comparabile. Parametri descriptivi ai rețelei trabeculare au evoluat astfel: tendință de creștere a numărului de extremități libere (FEC) și de scădere a segmentelor implantate pe corticală (CXS). Numărul de noduri nu a fost afectat. Volumele stelare au avut o tendință de scădere (V*TRAB). Indicele de interconectivitate (ICI) a crescut puternic ($p = 0,043$). Numărul lui Euler-Poincaré a rămas nemodificat, la fel ca și dimensiunile fractale.

Între cele două loturi nu au existat diferențe semnificative ale DMO, ci doar o tendință a DMO vertebrală de a fi mai mică la lotul hipogonadic ($p=0,12$). Compartimentele compoziției tisulare nu au fost diferite între stadiul eugonadic și cel hipogonadic.

Datele studiului sunt în favoarea unei funcții osteoblastice păstrate, și a unei capacități de mineralizare a osului normală în primele 6 luni de hipogonadism. Tendința de scădere a grosimii trabeculare (Tb.Th), de creștere a numărul de extremități libere (FEC), de scădere a numărului segmentelor implantate pe corticală (CXS) sugerează o anumită dezorganizare a rețelei trabeculare la pacienții hipogonadici, fapt întărit de creșterea semnificativă a indicelui de interconectivitate (ICI). Prin urmare, alterarea microarhitecturii osoase în hipogonadismul masculin complet pare să urmeze aceleași reguli precum cele găsite la femeile aflate în menopauză. Modificările microarhitecturale sunt vizibile precoce (la 6 luni), înaintea decelării prin DXA, și afectează calitatea mecanică a osului înaintea afectării masei osoase propriu-zise; densitatea minerală osoasă nu se modifică, în primele 6 luni de hipogonadism, la nivelul niciunei zone de măsurare densitometrică. Nici compoziția tisulare nu se modifică în primele 6 luni.

Evaluarea comparativă a două loturi înainte și precoce după tratament aduce elemente noi pentru clarificarea tipului și ritmului de deteriorare osoasă la pacienții cu hipogonadism

complet. Exemplul de hipogonadism ales poate fi folosit ca sursă de informație și în cazul altor boli ce implică hipogonadism, mai ales la bărbatul tânăr.

Biopsia osoasă transiliacă se efectuează cu complicații absente sau minime (ex: hematom local). Ea a fost practică pentru prima dată la bărbații din România de către colectivul nostru și trebuie folosită în continuare drept cea mai bună metodă pentru elucidarea fiziopatologiei osoase.

II.3. Compoziția tisulară corporală : influențe asupra densității minerale osoase la bărbat

Obiectivele acestui studiu au fost evaluarea importanței relative a cantității și a procentului de țesut gras și slab în determinismul masei osoase densitometrice, compararea efectelor compoziției corporale asupra diferitelor regiuni de interes (ROI) osoase; secundar, aprecierea relației DMO – compoziție corporală, în funcție de vârstă și de alți factori clinici asociați independent.

Studiul este de tip transversal, observațional; au fost reținuți 244 bărbați, cu vârste cuprinse între 20 și 87 ani. Criteriul de includere a fost vârsta peste 20 de ani. Au fost excluse persoanele cu antecedente de tratament osteoprotector sau alte afecțiuni metabolice putând influența masa osoasă.

Pentru densitometria osoasă și măsurarea compoziției corporale a fost folosită metoda DXA (Prodigy Advance, GE Lunar Corporation, Madison, WI, SUA) pentru ROI coloană vertebrală lombară L1-L4, șold total bilateral, col femural bilateral, radius ultradistal al membrului nondominant, corp total. Masa de țesut gras și masa tisulară slabă a corpului total au fost exprimate în procente din greutatea corporală și în valoare absolută (kg). Pacienților li s-a completat un chestionar anamnestic standardizat și un chestionar tipizat al aportului alimentar zilnic de calciu.

Pentru analiza statistică multiplă multivariată s-a folosit analiza factorială MANOVA, cu cuantificarea contribuției fiecărei variabile clinice calitative la DMO; ea a fost precedată de PCA – analiză în componente principale; variabilele independente au fost apoi controlate pentru covariatele cantitative prin testul MANCOVA (semnificație statistică data de testul Wilks' Lambda), calculandu-se printr-un test al efectelor inter-subiecți contribuția fiecărui factor la variația mărimilor dependente.

Rezultatele unei analize statistice simple au impus efectuarea unei analize multiple multivariate în 8 modele separate, luându-se în considerare, pentru fiecare dintre ele, DMO în fiecare regiune de interes osoasă plus factorii clinici care au fost asociați cu DMO în cel mai

bun model MANOVA (fracturile osteoporotice din antecedentele personale, activitatea fizică intensă/sportivă cu durată de cel puțin 1 oră/săptămână, tratamentul concomitent cu diuretic tiazidic, aportul de calciu, fumatul și vârsta), controlați succesiv pentru covariatele următoare: greutate; înălțime; masă slabă absolută; masă slabă procentuală; masă grasă absolută; masă grasă procentuală; greutate + masă slabă procentuală; greutate + masă grasă procentuală.

Rezultatele studiului arată că proporția de țesut gras crescută este un factor determinant independent negativ al densității minerale osoase, iar proporția de țesut slab crescută este un factor determinant independent pozitiv al densității minerale osoase. Greutatea este un determinant independent al DMO ce poate masca, în condiții clinice, efectul diferit al proporției de masă grasă și slabă; de aceea, în evaluarea clinică a factorilor de risc ai osteoporozei, greutatea corporală pare elementul preponderent de luat în seamă la bărbat, întotdeauna în contextul celorlalți factori de risc asociați, în mod special proporția de țesut gras și cea de țesut slab. Bărbații cu masă slabă procentual ridicată și masă grasă procentual scăzută manifestă cel mai scăzut risc osos. Masa grasă și masa slabă și distribuția lor în organism prezintă relații diferite cu masa osoasă regională, dependente de vârstă.

Masa grasă relativă pare să protejeze osul vertebral la o abordare simplă, prin analiză univariată, însă modelele complexe statistice demonstrează efectul ei negativ, cel puțin la nivelul colului femural. Coliniaritatea între greutate, înălțime, masa grasă absolută și cea slabă absolută ne permit să afirmăm că aceste mărimi, fiecare puternic pozitiv corelate cu DMO, sunt relativ interschimbabile când trebuiesc luate în considerare ca factori ce explică independent variabilitatea DMO.

Asocierea independentă a activității fizice sportive cu DMO este un factor ce întărește rolul masei musculare asupra menținerii integrității DMO. Prezența asocierii negative independente a DMO cu fracturile osteoporotice din antecedente întărește acest criteriu clinic esențial în stabilirea riscului de fractură. Studiul nostru a găsit și o asociere semnificativă independentă a tratamentului concomitent cu diuretice tiazidice cu DMO în anumite regiuni de interes osoase.

Abordarea DMO la bărbat prin analiza interdependenței factorilor de risc, măsurarea concomitentă a tuturor regiunilor osoase disponibile pentru aparatele DXA, evaluarea diferențiată a cantității și proporției tisulare corporale este o premieră pentru România și se încadrează în curentul abordării plurietiologice a osteoporozei, aducând elemente suplimentare pentru aprecierea riscului clinic la bărbat.

CURRICULUM VITAE

1. **Nume:** Pop
2. **Prenume:** George Dorin
3. **Data și locul nașterii:** 16.04.1978, Cluj-Napoca
4. **Cetățenie:** română
5. **Stare civilă:** necăsătorit
6. **Adresa:** str. Bucovina nr.1 sc.A ap.12, 400676 Cluj-Napoca
7. **e-mail:** georgedorinpop@yahoo.fr
8. **Tel:** 0723.278.914
9. **Studii:**

Instituția	Liceul „Gheorghe Șincai” Cluj-Napoca	Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Facultatea de Medicină	Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”	Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”
Perioada: de la (luna, anul) până la (luna, anul)	09/1993 – 06/1996	10/1996 – 07/2002	11/2002 – 10/2010 Doctorand	04/2003 – 03/2008 Rezidențiat endocrinologie
Grade sau diplome obținute	diplomă de bacalaureat Anul: 1996	Doctor medic - 2002	(doctorat în curs)	Medic specialist endocrinologie - 2008

10. Experiența profesională:

Perioada:	11/2002 – 04/2005 și 05/2006 – 04/2008	05/2005 – 04/2006
Locul:	Cluj-Napoca	Nancy (Franța)
Instituția:	Clinica de Endocrinologie	Centrul Spitalicesc Regional Universitar Brabois
Funcția:	Medic rezident specialitatea endocrinologie	FFI (faisant fonction d’interne)
Descriere:	Activitate clinică și de cercetare	Activitate clinică și consultații în spital de zi

11. Locul de muncă actual și funcția:

- Centrul Medical MEDSAN, Str. Ilie Măcelaru nr. 28 Cluj-Napoca, Tel. 0264.597.603 – medic specialist
- Centrul Medical MEDSTAR, Str. Mehedinți nr. 1-3 Cluj-Napoca, Tel. 0264.571.184 – medic specialist
- Centrul medical ASTECO, str. C-tin Brâncuși nr.105 Cluj-Napoca, tel. 0364.260.034 – medic specialist

12. Vechime la locul de muncă actual: 3 ani

13. Lucrări elaborate și/sau publicate:

a) articole:

- **Pop GD**, Petcu S, Iancu M, Chiroiu B, Duncea I. Adipose tissue as a risk factor in men’s osteoporosis. Clujul Medical 2010 ; 83(4):684-691
- **Pop GD**, Petcu S, Iancu M, Chiroiu B, Duncea I. Compoziția corporală ca determinant al masei osoase la bărbați, în funcție de vârstă și de regiunea osoasă examinată. Revista Română de Endocrinologie și Metabolism 2009; 8(4):43-52
- **Pop GD**, Duncea I, Georgescu C, Hazi G, Drăgotoiu G. Testosteronul, estradiolul total și fracțiunile lor libere sau biodisponibile nu sunt indicatori clinici individuali ai osteoporozei

densitometrice idiopatice la bărbații vârstnici. Revista Română de Endocrinologie și Metabolism 2008; 7(4):133-140

- **Pop GD**, Georgescu C, Hazi G, Drăgotoiu G, Ghervan C, Duncea I. 25-hydroxy-vitamine D et remodelage osseux chez l'homme: comment définir l'insuffisance vitaminique. in E.Zbranca, C.Preda: Actualités en Endocrinologie. Du génome à la pathologie endocrine. Editura „Gr.T.Popa”, 2008; 17-22

- **Pop GD**, Duncea I, Georgescu C, Hazi G, Drăgotoiu G, Leucuța D. Estimation of 25(OH)D levels required for maintaining a normal bone turnover in healthy aging men. Acta Endocrinologica (Buc), 2007; 3(1):31-43

- **Pop GD**, Ghervan C. L'influence de l'hypoestrogénisme péripubertaire sur l'acquisition du capital osseux: possibilités thérapeutiques actuelles. Archives of the Balkan Medical Union, 2007; 42(3):176-181

- Voina IM, Duncea I, **Pop GD**, Ghervan C, Georgescu EM, Valea A, Gozariu L. Short course cyclosporine treatment in Graves' ophthalmopathy. Clujul Medical 2010; 83(3): 513-518

- Voina IM, **Pop GD**, Ghervan C, Georgescu EM, Valea A, Stroe M, Duncea I. Efectul diferitelor scheme terapeutice în terapia oftalmopatiei Graves: studiu clinic comparativ. Revista Română de Endocrinologie și Metabolism 2009; 8(4):7-17

- Petcu S, **Pop GD**, Lazăr P, Mihăilă M, Barnea L, Duncea I. Cuantificarea probabilității fracturilor de tip osteoporotic la femei prin analiza factorilor de risc clinici și osteodensitometrici. Revista Română de Endocrinologie și Metabolism 2008; 7(4):123-132

- Jutea S, Duncea I, Gozariu L, Dospinescu P, **Pop G**, Voia C, Paul A. Influența unor factori de risc asupra apariției osteoporozei în zona Transilvaniei. Revista Română de Endocrinologie și Metabolism, 2005; 4(3):93-101

b) prezentări științifice:

- **Pop GD**, Duncea I, Iancu M, Petcu S. Compoziția tisulară corporală și factorii clinici de risc ai osteoporozei: influențe independente asupra densității minerale osoase la bărbat. Al V-lea congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România, 2010 ; Vol rez pag 20-21

- **Pop GD**, Petcu S, Duncea I, Georgescu C, Chiroiu B, Lazăr P, Mihăilă M, Iancu M. Compoziția corporală: influențe asupra densității minerale osoase la bărbat. Zilele UMF Cluj-Napoca 2009, Masă rotundă „Actualități în osteoporoză”

- **Pop GD**, Petcu S, Lazăr P, Mihăilă M, Chiroiu B, Duncea I, Masa grasă și masa slabă corporală se asociază cu densitatea osoasă în funcție de sex și de zona osoasă evaluată densitometric. Al IV-lea congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România, 2009 ; Vol rez pag 119-120

- **Pop GD**, Chappard D, Weryha G, Duncea I, Coman I, Petcu VG, Crișan N. Histomorfometria și histodinamica osoasă în evaluarea hipogonadismului masculin. Al III-lea congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România, 2009 ; Vol rez pag 7

- **Pop GD**, Georgescu C, Hazi G, Drăgotoiu G, Ghervan C, Duncea I. 25-hydroxy-vitamine D et remodelage osseux chez l'homme: comment définir l'insuffisance vitaminique. Al 13-lea simpozion francofon de endocrinologie, Iași, 3-4 mai 2007

- **Pop GD**, Duncea I, Georgescu C, Hazi G, Drăgotoiu G, Leucuța D. Relația dintre nivelele serice ale 25(OH)vitaminei D, markerii remodelării osoase și densitatea minerală osoasă la un grup de bărbați cu vârsta între 50 și 70 de ani. Congresul Societății Române de Endocrinologie, Sibiu, 2006

- **Pop G**, Lazar P, Mihăilă M, Istrate F, Barnea L, Chiroiu B, Petcu S. Studiu asupra factorilor de risc ai osteoporozei pe un lot de 2500 de pacienți. Zilele UMF Cluj-Napoca 2008, Masă rotundă „Influența factorilor de risc asupra diagnosticului și tratamentului osteoporozei”

- **Pop G**, Petcu S, Metode actuale de evaluare a riscului de osteoporoză. Zilele UMF Cluj-Napoca 2008, Masă rotundă „Influența factorilor de risc asupra diagnosticului și tratamentului osteoporozei”

- Iancu M, **Pop GD**, Petcu S. Aplicații în domeniul medical ale modelelor de regresie liniară. Zilele UMF Cluj-Napoca 2009

- Petcu S, **Pop GD**, Lazăr P, Mihăilă M, Barnea L, Georgescu C, Duncea I. Factori de risc ai fracturilor de tip osteoporotic în Transilvania. Al 3-lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România, 2008; Vol rez pag 7

- Petcu S, **Pop G**, Lazar P, Mihăilă M, Istrate F, Barnea L, Chiroiu B, Factorii de eroare prin metoda în diagnosticul imagistic a osteoporozei prin metoda DEXA. Zilele UMF Cluj-Napoca 2008, Masă rotundă „Influența factorilor de risc asupra diagnosticului și tratamentului osteoporozei”

c) postere medicale:

- **Pop GD**, Petcu S, Lazar P, Mihăilă M, Duncea I. A simple method for osteoporotic fracture risk assessment in women of all ages, using computed clinical and densitometrical data. European Congress of Endocrinology 2009, Istanbul. Endocrine Abstracts (2009) 20 P264

- **Pop GD**, Chappard D, Weryha G, Duncea I, Coman I, Ghervan C, Petcu S, Petcu VG, Crișan N. Osteoporoza androgenoprivă evaluată prin histomorfometrie osoasă: studiu prospectiv de caz. Al 3-lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România. 2008;Vol rez pag 14

- **Pop GD**, Duncea I, Georgescu CE, Hazi G, Drăgotoiu G, Mihăilă I, Faur I, Leucuța D. Aplicații clinice ale dozărilor hormonilor sexuali în osteoporoza bărbatului vârstnic. Al 3-lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România. 2008;Vol rez pag 14

- Petcu S, **Pop GD**, Lazăr P, Mihăilă M, Faur I, Mihăilă I, Barnea L, Chiroiu B. Obezitatea ca factor protector al masei osoase: studiu densitometric și al compoziției tisulare corporale. Al 3-lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România. 2008;vol rez pag 13-14

- Petcu S, **Pop GD**, Georgescu C. Precision of densitometric assessment of bone mass in men's age-related bone loss: a comparison between DXA, pQCT and QUS. European Congress of Radiology Vienna 2005, European Radiology, 15, Suppl 1, pp 544

- Georgescu C, Duncea I, Chiorean D, **Pop G**, Manaila I, Paul A. Ultrasono-osteodensitometria versus absorbtimetria duală cu raze X în aprecierea riscului de fracturi osteoporotice: studiu clinic. Congresul Societății Române de Endocrinologie, Sibiu, 2006

- Georgescu C, Duncea I, Naumescu S, Filip I, Hazi G, **Pop G**, Mănăilă I. Modificări ale compoziției corporale și densității minerale osoase la femei în postmenopauză: relația cu unii parametri clinici și metabolici. Zilele UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca 2003, vol. rez. pp.95

d) altele:

- consultant lingvistic pentru C.Ghervan: Endocrinologie pour les étudiants francophones. Ed Med Univ „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2008

14. Membru al asociațiilor profesionale:

Membru al Societății Române de Psihoneuroendocrinologie din anul 2003

Membru al Societății Române de Endocrinologie din anul 2003

Membru al Societății Române de Endocrinologie Clinică din anul 2007

Membru al Uniunii Medicale Balcanice din anul 2007

15. Limbi straine cunoscute: franceză (diploma DALF), engleză, germană

16. Specializări și calificări:

Cursuri postuniversitare (cadru didactic):

- 2009: Diagnosticul radio-imagistic al osteoporozei – actualități. UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Cursuri postuniversitare (diplome):

1. În țară:

- 2003: curs postuniversitar: „Actualități în diagnosticul și tratamentul osteoporozei”, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca
- 2004: curs postuniversitar: „Andrologie urologică”, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca
- 2004: curs postuniversitar: „Metodologia cercetării științifice medicale”, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca
- 2007: cursul IOF (International Osteoporosis Foundation) de diagnostic al osteoporozei, cu certificare în osteodensitometrie, Cluj-Napoca
- 2007-2008: curs Ecografie Generala, modul I și II, Clinica Medicală III, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

2. În străinătate (cursuri internaționale):

- 2006 : Al 15-lea Curs Avansat de Formare în Osteoporoză al Fundației Internaționale a Osteoporozei (International Osteoporosis Foundation, IOF), Lyon, Franța
- 2006 : Diploma interuniversitară (DIU) „Osteopatii fragilizante”, Paris, Franța

17. Competențe:

- atestat de studii complementare în ecografie endocrină
- atestat de studii complementare în ecografie generală
- certificat în osteodensitometrie al Fundației Internaționale de Osteoporoză (IOF)
- biopsie osoasă transiliacă bicorticală pentru analiză histomorfometrică (prelevare și interpretare rezultate)

18. Experiența acumulată în programe/proiecte naționale/internaționale de cercetare:

Programul/Proiectul	Funcția	Perioada:
PN II 2007 - METRISKED	Cercetator/specialist	De la 15 sept. 2007 până în prezent
CEEX VIASAN 201/2006 - INFOSTEO	Cercetător/specialist	15 sept. 2006 - 15 oct 2008
Studiu internațional independent „Modificările hormonale și biochimice la pacienții orhiectomizați”	Coordonator studiu	De la 1 mai 2006 – în prezent
Studiu internațional multicentric de fază III pentru tratamentul osteoporozei	Investigator	De la 1 decembrie 2002 până în prezent

Data completării: 20 ianuarie 2011

Semnătura: George Dorin Pop

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA

George Dorin Pop

ENDOCRINE ASPECTS OF OSTEOPOROSIS
IN MEN

ABSTRACT OF
THE PhD THESIS

Scientific coordinator
Prof. Dr. Ileana Duncea

CONTENTS

Foreword	5
Abbreviation list	7
Chapter I: Bibliographic synthesis	
1. Epidemiologic data	11
2. Endocrine male osteoporosis	13
2.1. Osteoporosis in hypogonadism.....	13
2.2. Corticoid-induced osteoporosis.....	22
2.3. Osteoporosis in hyperparathyroidism.....	24
2.4. Osteoporosis in hyperthyroidism.....	25
2.5. Osteoporosis in diabetes mellitus.....	26
2.6. Osteoporosis in insulin-like growth factor 1/IGF1 deficit.....	27
2.7. Genetically-determined osteoporosis	28
3. Clinical and laboratory diagnosis of osteoporosis	30
3.1. Radiological diagnosis.....	30
3.1.1. Classic radiography.....	30
3.1.2. Bone densitometry.....	34
3.1.2.1. Reference population and measure units	35
3.1.2.2. Diagnostic criteria and strategy of diagnosis.....	36
3.1.2.3. Dual X-ray absorptiometry – DXA.....	40
3.1.2.4. Quantitative ultrasounds – QUS.....	42
3.1.2.5. Computed tomography.....	45
3.1.3. Bone scintigraphy.....	45
3.2. Biochemical and hormonal diagnosis.....	46
3.2.1. Bone turnover markers.....	46
3.2.1.1. Formation markers.....	46
3.2.1.2. Resorption markers.....	48
3.2.1.3. Clinical considerations.....	52
3.2.2. Electrolytic and hormonal factors.....	53
3.3. Microscopic diagnosis.....	55
3.3.1. Histological microarchitectural analysis: bone histomorphometry and histodynamics.....	55
4. Treatment of osteoporosis in men	57
4.1. Prophylaxy.....	57
4.2. Medical treatment.....	58
Chapter II: Personal research	
1. Endocrine and metabolic aspects of osteoporosis in aged men: Clinical involvement of sexual hormone level in bone mineral density and bone remodeling	69
1.1. Objectives.....	70
1.2. Material and methods.....	70
1.2.1. Study population description.....	70
1.2.2. Inclusion criteria.....	70
1.2.3. Exclusion criteria.....	71
1.2.4. Anamnesis and clinical examination.....	71
1.2.5. Complementary examination.....	71
1.2.6. Normal values and abbreviations.....	74
1.2.7. Statistical analysis.....	75

1.3. Results.....	76
1.3.1. General data.....	76
1.3.2. Bone densitometry.....	78
1.3.3. Hormonal factors.....	81
1.3.4. Bone markers.....	83
1.3.5. Vitamin D.....	86
1.3.6. Other metabolic factors.....	90
1.3.7. Multivariate analysis.....	92
1.4. Discussion.....	94
1.5. Conclusions.....	106
2. Bone metabolism in the hypogonadism secondary to hormonal deprivation therapy for prostate adenocarcinoma: Bone microarchitecture, bone mineral density, and body tissue composition before and after treatment	108
2.1. Objectives.....	109
2.2. Material and methods.....	109
2.2.1. Study population description.....	109
2.2.2. Inclusion criteria.....	110
2.2.3. Exclusion criteria.....	110
2.2.4. Anamnesis and clinical examination.....	110
2.2.5. Complementary examination.....	111
2.2.5.1. Tetracycline labeling and bone biopsy.....	111
2.2.5.2. Microarhitectural analysis.....	115
2.2.5.3. Bone mineral density measurement.....	119
2.2.5.4. Body tissue composition measurement.....	121
2.2.6. Statistical analysis.....	121
2.3. Results.....	122
2.3.1. General data.....	122
2.3.2. Microarhitectural and histodynamic data analysis.....	123
2.3.3. Bone densitometry data analysis.....	129
2.3.4. Body tissue composition data analysis.....	131
2.3.5. Assessment methods correlation	132
2.4. Discussion.....	138
2.5. Conclusions.....	150
3. Body tissue composition: influences on bone mineral density in men.....	152
3.1. Objectives.....	153
3.2. Material and methods.....	153
3.2.1. Study population description.....	153
3.2.2. Inclusion criteria.....	153
3.2.3. Exclusion criteria.....	153
3.2.4. Anamnesis and clinical examination.....	154
3.2.5. Complementary examination.....	154
3.2.6. Statistical analysis.....	155
3.3. Results.....	158
3.3.1. General data.....	158
3.3.2. Bivariate analysis.....	159
3.3.3. Multivariate analysis.....	167
3.4. Discussion.....	178
3.5. Conclusions.....	186
General conclusions.....	188
References.....	191

Annex: published original articles, from the PhD thesis thematic

Key words:

Osteoporosis in men, hypogonadism, risk factors, bone biopsy, body composition, vitamin D, bone markers

Synthesis of the thesis' main chapters

I. Bibliographic synthesis

The first chapter is directed towards providing the current scientific context for the subjects treated in the personal research chapter of the thesis. We described firstly the main causes of osteoporosis in men and we insisted upon the mechanisms of osteoporosis in hypogonadism, the latter being a much debated and incompletely understood etiology.

Subsequently, we described and commented on the main bone mineral density (BMD) measurement methods. Bone density is, at the present, the major diagnostic criterion for osteoporosis, knowing that bone mass is the most important independent predictor of bone resistance, and that it stands for approximately 80% of its variance.

Nevertheless, for a diagnosis and therapeutic strategy ascertainment a correct assessment of both BMD and other risk factors of osteoporosis is needed, therefore we also presented elements related to those factors, insisting on bone turnover markers. Also, we described the method of bone microarchitectural analysis, based on bone transiliac biopsy and pointed to the completion of clinical information with elements regarding bone quality.

Closing the bibliographic synthesis, we described the current means of men's osteoporosis treatment, and their outcomes in international clinical studies..

II.1. Endocrine and metabolic aspects of osteoporosis in aged men: Clinical involvement of sexual hormone level in bone mineral density and bone remodeling

The study pointed towards ascertaining the clinical importance of sexual hormones – testosterone and oestradiol – biochemical assessment for the diagnosis of osteoporosis in aged men without other associated metabolic disorder. Secondarily, it aimed at ascertaining age-related changes in serum markers of bone metabolism, as prognostic elements for osteoporosis in this population category.

This observational study had a cross-sectional design. Study population included 69 men, aged 50-70. Bone densitometry, using the DXA method (dual X-ray absorptiometry, DPX-NT, GE Lunar Corporation, Madison, WI, USA), was performed at the lumbar spine (L₁-L₄) and left femur (regions of interest femoral neck, greater trochanter, and total hip). Bone densitometry, using the quantitative ultrasonographic method (QUS), was performed at the left calcaneus site, using Achilles Express device (GE-Lunar Corp. Madison, WI, USA). Laboratory assessment included serum 25(OH)vitamin D, total testosterone (T), total oestradiol (E), sex hormone binding globulin (SHBG), human osteocalcin (OC), C-terminal telopeptide of type I collagen (sCTX), folliculostimulant hormone, luteinizing hormone, total alkaline phosphatase, calcemia, magnesemia, calciuria, magnesuria.

Statistic analysis was performed using SPSS 9.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) software. Calculation of T and E fractions was carried out through formulae published by Vermeulen et al., which used SHBG concentration, specific association constants and an assumed albumin concentration of 43 g/l. Statistical methods comprised the parametric bivariate analysis (Pearson's correlation coefficient) or the non-parametric bivariate analysis (Spearman's correlation coefficient), the ANOVA test with Bonferroni correction, the Student test for difference between means, and the simple multivariate linear regression; for bone densitometry methods, sensitivity (Se) and specificity (Sp) were calculated, using the ROC (Receiver Operator Characteristics) curve method.

The study analyzed the correlation of T, E, and their calculated fractions (FT – free testosterone, FE – free estradiol, BioT – bioavailable testosterone, BioE – bioavailable oestradiol, FAI – free androgen index, FEI – free oestradiol index) to bone densitometry, bone markers and 25-hydroxi-vitamin D. BioE, E, and FEI are correlated to OC, which in turn is an independent predictor of femoral and trochanteric BMD. Therefore, we can speculate on the existence of an association between bioavailable oestradiol and BMD, association not found when testosterone was taken into account. The correlation found between sCTX and lumbar T-score, and between OC and trochanteric and femoral total BMD, together with concomitant lack of association between T, E, and BMD, recommends that the initial evaluation of the bone metabolism be made, for the age category 50-70, preferably by assessing bone markers instead sex hormones. The study does not support the routine assessment of T, E, SHBG, or of calculating their respective fractions in order to predict a low BMD.

In the context of international tendencies toward the augmentation of vitamin D sufficiency threshold above 30 ng/ml, our study results are supporting the benefits of serum 25(OH)D values that are located in the upper range of normal values (>40 ng/ml), benefits on a

physiologic bone remodeling upholding. Vitamin D seems a more important factor than free testosterone in establishing the bone remodeling level, and indirectly the bone mass in men aged over 50.

The QUS method is not an effective method for osteoporosis detection, having too low Se and Sp.

II.2. Bone metabolism in the hypogonadism secondary to hormonal deprivation therapy for prostate adenocarcinoma: Bone microarchitecture, bone mineral density, and body tissue composition before and after treatment

The aims of the study were: the evaluation of the impact of complete androgen deprivation on bone trabecular and cortical architectural structure, on bone cellularity, on the growth and mineralization speed; the ascertaining of the rate and the precocity of bone changes, by means of bone mineral density measurement using dual X-ray absorptiometry (DXA) at different skeletal regions of interest (ROIs); the assessment of the type and magnitude of body tissue composition, secondary to the specified hormonal context

The study is a case-control transversal one. The study population comprised 28 men diagnosed with prostate adenocarcinoma and having an indication of palliative surgical orchidectomy or hormonal deprivation therapy. The mean age of the patients was $73,77 \pm 6,37$. They were split into two categories: pre-treatment (“0 months”), and post-treatment (“6 months”). Patients with metabolic bone disorders or bone metastases were excluded from the study.

BMD and bone composition were assessed using DXA (Prodigy Advance, GE Lunar Corporation, Madison, WI, USA), at lumbar spine L1-L4, bilateral total hip, bilateral femoral neck, non-dominant ultradistal radius, and total body ROIs. 8 patients at “0 months” and 6 patients at “6 months” were subjected to a bicortical transiliac bone biopsy; the biopsy was prepared for microscopic assessment and image binarization for computed analysis of histological, histodynamical, and microarchitectural parameters. 48 bone parameters were consecutively measured or calculated.

For comparing the two study patients categories, the Mann-Whitney test was used, considering a statistic significance less than 0,05. To establish the reciprocity of variable interrelation non-parametric correlation tests were used, the Spearman correlation coefficient and its statistical significance, set at 0,05, being computed accordingly.

After 6 months of hypogonadism, cortical parameters underwent no changes. At the trabecular level, a tendency towards a decrease in trabecular thickness (Tb.Th) was noted. The trabecular number, the trabecular volume and the inter-trabecular distance were not modified. The trabecular osteoid surfaces (OS/BS) decreased significantly, $p = 0,02$. Osteoid volume (OV/BV) had a trend to decreasing ($p = 0,081$). Regarding histodynamics, the active fraction of osteoid surfaces (MS/OS) increased ($p = 0,001$), the mineralization lag time (Mlt) diminished ($p = 0,005$), and the osteoid apposition rate (Aj.AR) increased ($p = 0,005$). Mineralizing surfaces and the bone formation rate were unmodified. Osteoclast number and resorption surfaces remained also comparable. The descriptive parameters of the trabecular network evolved as following: tendency to augmentation of free end count (FEC) and to decrease of cortical implanted segments (CXS). Node number was unaffected. Star volumes (V*TRAB) had a trend of diminution. The interconnectivity index (ICI) strongly increased ($p = 0,043$). The Euler-Poincaré number was unchanged, as were fractal dimensions.

Between the two categories of patients, no significant changes of BMD were noticed, excepting a trend for lumbar BMD to be lower in the hypogonadic subgroup ($p=0,12$). Tissue composition compartments weren't different between eugonadic and hypogonadic patients.

Study data are in favor of maintained osteoblastic functionality and of abnormal bone mineralization ability in the first 6 months of hypogonadism. The tendency towards a diminution of trabecular thickness (Tb.Th), towards an increase of free end count (FEC), and towards a diminution of cortical implanted segments (CXS) suggests a disorganization of the trabecular network in hypogonadic men, this observation being strengthened by the significant augmentation of the interconnectivity index (ICI). Thus, the disruption of bone microarchitecture in men's hypogonadism seems to follow the same rules as those applied to postmenopausal women. The microarchitectural changes are noticeable as soon as after 6 months, before being detected by DXA, meaning that bone quality is concerned before bone mass is; bone mineral density is not modified after 6 months at any densitometrical region of interest. Body composition is also unaffected after 6 months.

The comparative assessment of two subject groups, before and after treatment, brings new elements in order to the type and the rhythm of bone weakening in hypogonadic patients to be clarified. The chosen model of hypogonadism can be used as a reference for other diseases that imply hypogonadism, mostly for young men.

Bone transiliac biopsy is done with absent or minimal medical complications (i.e. local haematoma). It was performed for the first time on Romanian men by our team, and it should continue to be used as the best technical method for explaining bone physiopathology.

II.3. Body tissue composition: influences on bone mineral density in men

The aims of this study were the evaluation of the respective influences of the quantity and the proportion of fat and lean tissues on densitometrical bone mass, and the comparison of body composition effects on different bone ROIs; secondarily, the ascertainment of the relationship between BMD and body composition while taking into account the patient's age and other clinical independently associated factors.

The study is cross-sectional, observational; 244 men aged 20-92 were enlisted. The inclusion criterion was age above 20. Subjects having history of bone treatments or conditions affecting bone metabolism were excluded from the study.

Bone densitometry and body composition measurements were performed using the DXA method (Prodigy Advance, GE Lunar Corporation, Madison, WI, USA), targeting lumbar spine L1-L4, bilateral total hip, bilateral femoral neck, non-dominant ultradistal radius, and total body ROIs. Fat tissue mass and lean tissue mass of the total body were expressed in percentages of total body weight and in absolute values (kilograms). The patients were subjected to a standardized anamnesis questionnaire and to a dietary calcium intake questionnaire.

The multiple multivariate statistical analyses used the MANOVA factorial analysis, including the computation of individual clinical quantitative variable contribution to BMD; this analysis was preceded by PCA – principal component analysis; independent variables were consecutively controlled for quantitative covariates using the MANCOVA test (statistical significance given by the Wilks' Lambda test), and the contribution of each clinical variable to the variation of dependent variables was calculated using an inter-subject effect test.

The preliminary statistics rendered mandatory a multiple multivariate analysis consisting of 8 separate models, which took into account, individually, BMD at each ROI together with the clinical factors best associated to BMD in the best suited MANCOVA model (history of osteoporotic fractures, intense physical activity/sports performed at least 1 hour/week, concomitant thiazide diuretic treatment, calcium intake, smoker status, and age), successively controlled for the following covariates: weight, height, lean absolute mass, lean mass percentage, fat absolute mass, fat mass percentage, weight + lean mass percentage, weight + fat mass percentage.

The results of the study show that increased fat mass percentage is an independent negative determinant of BMD, while increased lean mass is an independent positive determinant of BMD. Body total weight is also an independent determinant of BMD which can hide, in a clinical setting, the distinctive effect of fat and lean mass percentages; consecutively, in the clinical assessment of osteoporosis risk factors, body weight is the main factor to be taken into account in men, always having in mind the other associated risk factors, especially the fat and lean mass proportions. Men with greater percent of lean mass and lesser percent of fat mass exhibit the most favorable bone profile. Also, the distribution of fat and lean masses in the body presents different and age-dependent relationships with regionally measured BMD.

If viewed through a univariate simple statistical analysis, body fat percent seems to be protective for the vertebral bone, but complex statistical methods demonstrate its negative effect, at least at the femoral neck level. The collinearity between weight, height, fat total mass and lean total mass allows us to state that these variables, each of which being strongly correlated to BMD, are fairly interchangeable when taken into account as factors which explain BMD variation.

The independent association between intense physical activity and BMD is consolidating the role played by the lean muscle mass in BMD quality preservation. The independent association of BMD and osteoporotic fractures strengthens the importance of the fracture criterion in the clinical estimation of fracture risk. Our study also found a significant independent association between the concomitant thiazide diuretic treatment and BMD in a number of bone ROIs.

The ascertainment of BMD through risk factor interdependence in men, the concomitant measurement of all bone areas available for clinical DXA assessment, the separate evaluation of tissue quantity and proportion, are a premiere for Romania and are consistent with the trend of multietiological assessment of osteoporosis, bringing supplementary information for clinical osteoporosis risk in men.

CURRICULUM VITAE

1. **First name:** George Dorin
2. **Last name:** Pop
3. **Date and place of birth:** 16.04.1978, Cluj-Napoca
4. **Citizenship:** Romanian
5. **Civil status:** single
6. **Address:** str. Bucovina nr.1 sc.A ap.12, 400676 Cluj-Napoca
7. **E-mail:** georgedorinpop@yahoo.fr
8. **Tel:** 0723.278.914

9. Studies:

<u>Institution</u>	Lyceum „Gheorghe Șincai” Cluj-Napoca	University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Faculty of Medicine	University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu”	University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu”
Period: from (month, year) until (month, year l)	09/1993 – 06/1996	10/1996 – 07/2002	11/2002 – 10/2010 PhD thesis	04/2003 – 03/2008 Internship in endocrinology
Obtained diplomas	baccalaureate diploma	license in medicine - medical doctor		specialist in endocrinology

10. Professional experience:

Period:	11/2002 – 04/2005 și 05/2006 – 04/2008	05/2005 – 04/2006
Place:	Cluj-Napoca	Nancy (Franța)
Institution:	Endocrinology Department	Regional University Hospital Centre Brabois
Function:	Medical resident in endocrinology	FFI (faisant fonction d’interne)
Description:	Clinical and research activity	Clinical activity

11. Present day employer:

- Centrul Medical MEDSAN, Str. Ilie Măcelaru nr. 28 Cluj-Napoca, tel. 0264.597.
- Centrul Medical MEDSTAR, Str. Mehedinți nr. 1-3 Cluj-Napoca, tel. 0264.571.184
- Centrul Medical ASTECO, str. C-tin Brâncuși nr.105 Cluj-Napoca, tel. 0364.260.034

12. Experience at present work place: 3 years

13. Published or presented material:

a) articles:

- **Pop GD**, Petcu S, Iancu M, Chiroiu B, Duncea I. Adipose tissue as a risk factor in men’s osteoporosis. Clujul Medical 2010; 83(4):684-691
- **Pop GD**, Petcu S, Iancu M, Chiroiu B, Duncea I. Compoziția corporală ca determinant al masei osoase la bărbați, în funcție de vârstă și de regiunea osoasă examinată. Revista Română de Endocrinologie și Metabolism 2009; 8(4):43-52

- **Pop GD**, Duncea I, Georgescu C, Hazi G, Drăgotoiu G. Testosteronul, estradiolul total și fracțiunile lor libere sau biodisponibile nu sunt indicatori clinici individuali ai osteoporozei densitometrice idiopatice la bărbații vârstnici. *Revista Română de Endocrinologie și Metabolism* 2008; 7(4):133-140
- **Pop GD**, Georgescu C, Hazi G, Drăgotoiu G, Ghervan C, Duncea I. 25-hydroxy-vitamine D et remodelage osseux chez l'homme: comment définir l'insuffisance vitaminique. in E.Zbranca, C.Preda: *Actualités en Endocrinologie. Du génome à la pathologie endocrine*. Editura „Gr.T.Popa”, 2008; 17-22
- **Pop GD**, Duncea I, Georgescu C, Hazi G, Drăgotoiu G, Leucuța D. Estimation of 25(OH)D levels required for maintaining a normal bone turnover in healthy aging men. *Acta Endocrinologica (Buc)*, 2007; 3(1):31-43
- **Pop GD**, Ghervan C. L'influence de l'hypoestrogénisme péripubertaire sur l'acquisition du capital osseux: possibilités thérapeutiques actuelles. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2007; 42(3):176-181
- Voina IM, Duncea I, **Pop GD**, Ghervan C, Georgescu EM, Valea A, Gozariu L. Short course cyclosporine treatment in Graves' ophthalmopathy. *Clujul Medical* 2010; 83(3): 513-518
- Voina IM, **Pop GD**, Ghervan C, Georgescu EM, Valea A, Stroe M, Duncea I. Efectul diferitelor scheme terapeutice în terapia oftalmopatiei Graves: studiu clinic comparativ. *Revista Română de Endocrinologie și Metabolism* 2009; 8(4):7-17
- Petcu S, **Pop GD**, Lazăr P, Mihăilă M, Barnea L, Duncea I. Cuantificarea probabilității fracturilor de tip osteoporotic la femei prin analiza factorilor de risc clinici și osteodensitometrici. *Revista Română de Endocrinologie și Metabolism* 2008; 7(4):123-132
- Jutea S, Duncea I, Gozariu L, Dospinescu P, **Pop G**, Voia C, Paul A. Influența unor factori de risc asupra apariției osteoporozei în zona Transilvaniei. *Revista Română de Endocrinologie și Metabolism*, 2005; 4(3):93-101

b) presentations:

- **Pop GD**, Duncea I, Iancu M, Petcu S. Compoziția tisulară corporală și factorii clinici de risc ai osteoporozei: influențe independente asupra densității minerale osoase la bărbat. Al V-lea congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România, 2010 ; Vol rez pag 20-21
- **Pop GD**, Petcu S, Duncea I, Georgescu C, Chiroiu B, Lazăr P, Mihăilă M, Iancu M. Compoziția corporală: influențe asupra densității minerale osoase la bărbat. *Zilele UMF Cluj-Napoca 2009, Masă rotundă „Actualități în osteoporoză”*.
- **Pop GD**, Petcu S, Lazăr P, Mihăilă M, Chiroiu B, Duncea I, Masa grasă și masa slabă corporală se asociază cu densitatea osoasă în funcție de sex și de zona osoasă evaluată densitometric. Al IV-lea congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România, 2009 ; Vol rez pag 119-120
- **Pop GD**, Chappard D, Weryha G, Duncea I, Coman I, Petcu VG, Crișan N. Histomorfometria și histodinamica osoasă în evaluarea hipogonadismului masculin. Al III-lea congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România, 2009 ; Vol rez pag 7
- **Pop GD**, Georgescu C, Hazi G, Drăgotoiu G, Ghervan C, Duncea I. 25-hydroxy-vitamine D et remodelage osseux chez l'homme: comment définir l'insuffisance vitaminique. Al 13-lea simpozion francofon de endocrinologie, Iași, 3-4 mai 2007
- **Pop GD**, Duncea I, Georgescu C, Hazi G, Drăgotoiu G, Leucuța D. Relația dintre nivelele serice ale 25(OH)vitaminei D, markerii remodelării osoase și densitatea minerală osoasă la un grup de bărbați cu vârsta între 50 și 70 de ani. *Congresul Societății Române de Endocrinologie, Sibiu*, 2006

- **Pop G**, Lazar P, Mihăilă M, Istrate F, Barnea L, Chiroiu B, Petcu S. Studiu asupra factorilor de risc ai osteoporozei pe un lot de 2500 de pacienți. Zilele UMF Cluj-Napoca 2008, Masă rotundă „Influența factorilor de risc asupra diagnosticului și tratamentului osteoporozei”
- **Pop G**, Petcu S, Metode actuale de evaluare a riscului de osteoporoză. Zilele UMF Cluj-Napoca 2008, Masă rotundă „Influența factorilor de risc asupra diagnosticului și tratamentului osteoporozei”
- Iancu M, **Pop GD**, Petcu S. Aplicații în domeniul medical ale modelelor de regresie liniară. Zilele UMF Cluj-Napoca 2009
- Petcu S, **Pop GD**, Lazăr P, Mihăilă M, Barnea L, Georgescu C, Duncea I. Factori de risc ai fracturilor de tip osteoporotic în Transilvania. Al 3-lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România, 2008; Vol rez pag 7
- Petcu S, **Pop G**, Lazar P, Mihăilă M, Istrate F, Barnea L, Chiroiu B, Factorii de eroare prin metoda în diagnosticul imagistic a osteoporozei prin metoda DEXA. Zilele UMF Cluj-Napoca 2008, Masă rotundă „Influența factorilor de risc asupra diagnosticului și tratamentului osteoporozei”

c) medical posters:

- **Pop GD**, Petcu S, Lazar P, Mihăilă M, Duncea I. A simple method for osteoporotic fracture risk assessment in women of all ages, using computed clinical and densitometrical data. European Congress of Endocrinology 2009, Istanbul. Endocrine Abstracts (2009)20;P264
- **Pop GD**, Chappard D, Weryha G, Duncea I, Coman I, Ghervan C, Petcu S, Petcu VG, Crișan N. Osteoporoza androgenoprivă evaluată prin histomorfometrie osoasă: studiu prospectiv de caz. Al 3-lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România. 2008; Vol rez pag 14
- **Pop GD**, Duncea I, Georgescu CE, Hazi G, Drăgotoiu G, Mihăilă I, Faur I, Leucuța D. Aplicații clinice ale dozărilor hormonilor sexuali în osteoporoza bărbatului vârstnic. Al 3-lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România. 2008; Vol rez pag 14
- Petcu S, **Pop GD**, Lazăr P, Mihăilă M, Faur I, Mihăilă I, Barnea L, Chiroiu B. Obezitatea ca factor protector al masei osoase: studiu densitometric și al compoziției tisulare corporale. Al 3-lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România. 2008; Vol rez pag 13-14
- Petcu S, **Pop GD**, Georgescu C. Precision of densitometric assessment of bone mass in men's age-related bone loss: a comparison between DXA, pQCT and QUS. European Congress of Radiology Vienna 2005, European Radiology, 15, Suppl 1, pp 544
- Georgescu C, Duncea I, Chiorean D, **Pop G**, Mănilă I, Paul A. Ultrasono-osteodensitometria versus absorbtionometria duală cu raze X în aprecierea riscului de fracturi osteoporotice: studiu clinic. Congresul Societății Române de Endocrinologie, Sibiu, 2006
- Georgescu C, Duncea I, Naumescu S, Filip I, Hazi G, **Pop G**, Mănilă I. Modificări ale compoziției corporale și densității minerale osoase la femei în postmenopauză: relația cu unii parametri clinici și metabolici. Zilele UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca 2003; Vol. rez. pp.95

d) other:

- linguistic consultant for C.Ghervan: Endocrinologie pour les étudiants francophones. Ed Med Univ „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2008

14. Member of professional associations:

- Romanian Society of Psychoneuroendocrinology since 2003
- Romanian Society of Endocrinology since 2003
- Romanian Society of Clinical Endocrinology since 2007
- Medical Balkan Union since 2007

15. Foreign languages: French (DALF certificate), English, German

16. Specializations:

Postuniversity courses (taught):

- 2009: Diagnosticul radio-imagistic al osteoporozei – actualități. UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Postuniversity courses (attended):

1. in Romania:

- 2003: „Actualities in the diagnosis and treatment of osteoporosis”, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca
- 2004: „Urologic andrology”, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca
- 2004: „Methodology of medical research”, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca
- 2007: IOF (International Osteoporosis Foundation) course for osteoporosis diagnosis, with attestation in bone densitometry, Cluj-Napoca
- 2007-2008: General Ultrasounds, module I and II, Medicală III Hospital, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

2. international courses:

- 2006 : The 15th International Osteoporosis Foundation Advanced Course of Formation in Osteoporosis, Lyon, France
- 2006 : Inter-university Diploma (DIU) „Fragilizing Osteopathies”, Paris, France

17. Competences:

- diploma of endocrine ultrasonography
- diploma of general ultrasonography
- International Osteoporosis Foundation bone densitometry certification
- bicortical bone transiliac biopsy for histomorphometric analysis (maneuver performance and result interpretation)

18. Experience in national/international research projects:

Project	Function	Period:
PN II 2007 - METRISKED	investigator/specialist	Since 15.10.2007
CEEX VIASAN 201/2006 - INFOSTEO	investigator/specialist	15.10.2006 - 15.10.2008
International independent study „Hormonal and biochemical alterations in orchidectomized men”	Study coordinator	since 1.05.2006
Phase III multicentric international study	Investigator	Since december 2002

Date: 20 of january 2011

Signature: George Dorin Pop