

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

Școala Doctorală

Domeniul: Medicină



TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

Conducător științific:
PROF. UNIV. DR. ARAMĂ ȘTEFAN-SORIN

Student-doctorand:
NEGRU ANCA-RUXANDRA

BUCUREȘTI
2020

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

Școala Doctorală

Domeniul: Fiziopatologie

*Identificarea factorilor predictivi și a particularităților tulburărilor
metabolismului osos la pacienții cu infecție HIV din România*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător științific:

PROF. UNIV. DR. ARAMĂ ȘTEFAN-SORIN

Student-doctorand:

NEGRU ANCA-RUXANDRA

2020

CUPRINS

	Pagina
INTRODUCERE.....	12
I. PARTEA GENERALĂ.....	18
1. Infecția HIV.....	19
1.1 Scurt istoric al infecției HIV.....	19
1.2 Particularitățile infecției HIV în România.....	20
1.3 Infecția HIV – particularități virusologice.....	23
1.3.1. Taxonomie. Clasificare.....	23
1.3.2. Structura virală.....	23
1.3.3. Organizarea genomului viral.....	25
1.4. Fiziopatologia infecției HIV.....	26
1.4.1. Pătrunderea și diseminarea virusului în organism.....	26
1.4.2. Ciclul de replicare virală.....	27
1.5. Infecția HIV – particularități ale răspunsului imun.....	30
1.5.1. Barierele fizice.....	30
1.5.2. Răspunsul imun înnăscut.....	30
1.5.3. Răspunsul imun umoral.....	31
1.5.4. Răspunsul imun celular.....	32
1.6. Evoluția infecției HIV.....	34
1.6.1. Evoluția naturală a infecției HIV.....	34
1.6.2. Evoluția infecției HIV sub TARV.....	36
1.7. Infecția HIV și procesul de îmbătrânire accelerată.....	39
1.7.1. Conceptul de ”Inflamm-ageing”.....	40
1.7.2. Redistribuirea țesutului adipos.....	41
1.7.3. Afecțiunile cardiovasculare.....	41
1.7.4. Afectarea renală.....	42
1.7.5. Afectarea neuro-cognitivă.....	43
1.7.6. Afectarea metabolică.....	45
1.7.7. Afecțiunile neoplazice.....	45
1.7.8. Afecarea osoasă.....	46

2. Fiziologia și fiziopatologia țesutului osos.....	47
2.1. Structura țesutului osos.....	47
2.1.1. Matricea osoasă.....	47
2.1.2. Celulele țesutului osos.....	48
2.2. Sinteza și resorbția osoasă.....	50
2.3. Metode de evaluare a densității minerale osoase.....	53
2.3.1. Absorpțimetria duală cu raze X.....	53
2.3.2. Scorul osului trabecular.....	55
2.3.3. Tomografia computerizată cantitativă.....	55
2.3.4. Rezonanța magnetică nucleară.....	56
2.3.5. Ecografia cantitativă.....	56
2.3.6. Markerii biochimici specifici.....	56
2.4. Tulburările de mineralizare ale țesutului osos.....	58
2.4.1. Osteopenia.....	59
2.4.2. Osteoporoza.....	59
2.5. Managementul osteoporozei.....	60
2.5.1. Măsurile generale.....	60
2.5.2. Tratamentul farmacologic.....	61
3. Infecția HIV și tulburările metabolismului osos	64
3.1. Factorii de risc clasici pentru tulburările metabolismului osos.....	65
3.2. Factorii de risc asociați infecției HIV.....	68
3.3. Tratamentul antiretroviral și metabolismul osos.....	70
3.3.1. Inhibitorii nucleozidici ai reverstranscriptazei și metabolismul osos.....	72
3.3.2. Inhibitorii non-nucleozidici ai revers transcriptazei și metabolismul osos...	73
3.3.3. Inhibitorii de protează și metabolismul osos.....	74
3.4. Sindromul de reconstrucție imună și tulburările metabolismului osos.....	76
3.5. Monitorizarea densității minerale osoase la pacienții cu infecție HIV.....	76
3.6. Managementul tulburărilor de mineralizare osoasă la pacienții cu infecție HIV.....	77

II. CERCETAREA PERSONALĂ.....	78
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	79
4.1. Ipoteza de lucru.....	79
4.2. Obiectivele studiului.....	80
5. Metodologia cercetării.....	81
5.1. Planul studiului.....	81
5.2. Consimțământul informat.....	83
5.3. Fișa de colectare a datelor.....	83
5.4. Investigațiile de laborator efectuate pacienților.....	84
5.5. Evaluarea densității minerale ososase.....	86
5.6. Analiza statistică.....	88
5.7. Avizul comisiei de etică.....	89
5.8. Finanțare.....	89
6. Rezultate.....	90
6.1. Rezultatele obținute în urma analizării întregului lot de pacienți înrolați în studiu.....	90
6.1.1. Examinarea DEXA <i>whole body</i>	90
6.1.2. Examinarea DEXA a coloanei lombare.....	107
6.1.3. Examinarea DEXA a șoldurilor.....	115
6.2. Rezultatele obținute în urma analizării comparative a rezultatelor examinării DEXA în sublotul de bărbați versus sublotul de femei.....	124
6.2.1. Examinarea DEXA <i>whole body</i> la bărbați versus femei.....	124
6.2.2. Examinarea DEXA a coloanei lombare la bărbați versus femei.....	141
6.2.3. Examinarea DEXA a șoldurilor la bărbați versus femei.....	155
6.3. Analiza comparativă a sublotului de pacienți DMO scăzută versus sublotul de pacienți cu DMO normală, conform scorului T obținut la examinările DEXA.....	166
6.3.1. Analiza comparativă a subloturilor de pacienți cu DMO normală și cu DMO scăzută, conform scorului T obținut la examinarea DEXA <i>whole body</i>	166

6.3.2. Analiza comparativă a subloturilor de pacienți cu DMO normală și cu DMO scăzută, conform scorului T obținut la examinarea DEXA a coloanei lombare.....	169
6.3.3. Analiza comparativă a subloturilor de pacienți cu DMO normală și cu DMO scăzută, conform scorului T obținut la examinarea DEXA a șoldurilor.....	172
7. Discuții.....	175
7.1. Tulburările metabolismului osos în populația generală și la pacienții infectați cu HIV.....	175
7.1.1. Prevalența tulburărilor metabolismului osos.....	175
7.1.2. Potențialii factori predictivi pentru instalarea tulburărilor metabolismului osos.....	177
7.2. Rezultatele examinării DEXA <i>whole body</i> obținute în cercetarea doctorală în comparație cu rezultatele din literatura de specialitate.....	181
7.2.1. Prevalența tulburărilor metabolismului osos decelată în urma examinării DEXA <i>whole body</i>	181
7.2.2. Factorii care au influențat rezultatele examinării DEXA <i>whole body</i>	185
7.3. Rezultatele examinării DEXA a coloanei lombare obținute în cercetarea doctorală în comparație cu datele din literatura de specialitate.....	187
7.3.1. Prevalența tulburărilor metabolismului osos decelată în urma examinării DEXA a coloanei lombare.....	187
7.3.2. Factorii care au influențat rezultatele examinării DEXA a coloanei lombare.....	189
7.4 Rezultatele examinării DEXA a coloanei lombare obținute în cercetarea doctorală în comparație cu datele din literatura de specialitate.....	193
7.4.1. Prevalența tulburărilor metabolismului osos decelată în urma examinării DEXA a șoldurilor.....	194
7.4.2. Factorii care au influențat rezultatele examinării DEXA a șoldurilor în comparație cu datele din literatura de specialitate.....	196
8. Concluzii și implicații practice.....	200
8.1. Concluzii.....	200

8.1.1. Concluzii în urma analizării rezultatelor examinării DEXA <i>whole body</i> ..	200
8.1.2. Concluzii în urma analizării rezultatelor examinării DEXA a coloanei lombare.....	201
8.1.3. Concluzii în urma analizării rezultatelor examinării DEXA a șoldurilor..	203
8.2. Implicații practice. Propunerea unui algoritm de diagnostic și management a tulburărilor metabolismului osos la pacienții cu infecție HIV.....	205
Bibliografie.....	210
Anexe.....	237

1. Infecția HIV

Sindromul imunodeficienței umane dobândite (SIDA) este una dintre cele mai severe boli infecțioase din istoria omenirii. Până în prezent virusul imunodeficienței umane (HIV) este responsabil de infectarea a aproximativ 74.9 de milioane de persoane, iar de la începutul epidemiei și până în prezent au fost înregistrate aproximativ 32 de milioane de decese cauzate de afecțiuni asociate SIDA [1].

Termenul de sindrom al imunodeficienței umane dobândite (SIDA) a fost introdus în anul 1981 când, în Statele unite ale Americii (SUA), s-a observat o creștere a numărului de decese în rândul tinerilor homosexuali cauzate de boli oportuniste și diferite afecțiuni maligne. În 1983 a fost identificat HIV-1 ca fiind agentul etiologic al SIDA, iar în 1986 a fost desoperit HIV-2 responsabil pentru cazurile de SIDA din Africa de Vest [2]. În urma analizării genetice a acestor virusuri s-a stabilit că au la origine virusul imunodeficienței simiene (SIV), virus transmis omului de la cimpanzeii din Africa Centrală și de la mangabeii din Africa de Vest în timpul preparării cărnii pentru consum. SIV a suferit ulterior mutații care au determinat apariția HIV-1 și HIV-2 [3,4].

În ceea ce privește situația din România, infecția HIV ocupă un loc aparte la nivelul sistemului de sănătate publică, ”pacienții din cohortă” conferind României o situație unică în lume din punct de vedere epidemiologic. Conform datelor statistice, în decembrie 2019 în România trăiau 16486 de persoane infectate HIV, dintre mai mult de o treime (6562 persoane) aveau vârste cuprinse între 30 și 34 de ani [5].

Infecția HIV a fost diagnosticată pentru prima dată în România în anul 1985 în cazul unui pacient homosexual, însă epidemia HIV a debutat în România în 1989 când aproximativ 10.000 de copii au fost diagnosticați cu infecție HIV. Un procent covârșitor (97%) al acestor copii aveau sub vârsta de 3 ani la momentul diagnosticării. Acești copii au fost infectați cu subtipul F1 al HIV pe cale iatrogenă, prin intermediul instrumentelor medicale nesterilizate corespunzător (ace, seringi etc.) sau în urma transfuziilor de sânge. Acest grup aparte de pacienți, care erau copii la momentul diagnosticării infecției HIV și care au devenit adulți între timp, reprezintă ceea ce numim ”cohorta românească” [5, 6].

Cu toate că speranța de viață a pacienților infectați HIV a crescut semnificativ după introducerea tratamentului antiretroviral (TARV) eficient, nu este încă egală cu cea a populației HIV-negative. Studiile efectuate pe diferite cohorte de pacienți au demonstrat că diabetul zaharat

(DZ), hipertensiunea arterială (HTA), evenimentele cardiovasculare precum infarctul miocardic, fracturile osoase de fragilitate și anumite tipuri de cancere neasociate infecției HIV sunt diagnosticate la vârste mai tinere la pacienții cu infecție HIV [7,8]. Există numeroși factori care contribuie la îmbătrânirea prematură a pacienților cu infecție HIV. Pe de o parte a fost demonstrat că stilul de viață al acestei categorii de pacienți este unul care predispune la apariția diferitelor co-patologii. În comparație cu populația generală, fumatul, consumul excesiv de alcool sau consumul de droguri sunt mai frecvent întâlnite la pacienții seropozitivi HIV [9,10]. Pe de altă parte, nu trebuie ignorat nici rolul sindromului infamator cronic și a celui de activare imună și nici toxicitatea diferitelor clase de antiretrovirale [11,12].

În ceea ce privește metabolismul osos, fracturile osoase de fragilitate sunt mai frecvente la pacienții HIV pozitivi în comparație cu persoanele seronegative de aceeași vârstă și sex. Pe lângă factorii de risc clasici (fumatul, IMC scăzut, hipovitaminoza D) la afectarea osoasă contribuie și efectele HIV și ale inflamației cronice. În plus și anumite molecule antiretrovirale (ARV) pot avea un efect nefavorabil asupra metabolismului osos.

2. Fiziologia și fiziopatologia țesutului osos

Sistemul osos se află într-un proces continuu de remodelare, între formarea și resorbția osoasă existând un echilibru bine stabilit, iar înclinarea balanței în favoarea resorbției osoase va conduce la instalarea osteopeniei și ulterior a osteoporozei.

Osteopenia reprezintă scăderea DMO sub valorile normale, dar nu la un nivel atât de avansat ca în cazul osteoporozei [13].

Osteoporoza se caracterizază prin scăderea masei osoase și deteriorarea microarhitecturii țesutului osos, ceea ce conduce la creșterea fragilității osoase și a riscului de fracturi [14].

În copilăria și adolescența predomină procesul de sinteză osoasă [15]. După încetarea fazei de creștere procesul de sinteză osoasă scade în intensitate, dar continuă să fie mai intens decât resorbția osoasă, astfel încât la vârsta de 25-30 de ani se înregistrează nivelul maxim al densității minerale osoase (DMO), care se menține în platou în următorii ani [16]. Începând cu vârsta de 35 de ani procesul de resorbție osoasă devine predominant. După această vârstă atât persoanele de sex feminin cât și cele de sex masculin vor pierde anual 0.3-0.5% din DMO. În cazul femeilor, în următorii 7-8 ani după instalarea menopauzei, DMO scade rapid ca umare a

reducerii nivelului de hormoni estrogeni. Același proces se produce și în cazul bărbaților după vârsta de 65 de ani [17].

Densitatea minerală osoasă (DMO) este paramentru utilizat pentru aprecierea riscului de fractură și de osteoporoză, ce se exprimă în grame/centimetri pătrați (g/cm^2) [17].

Pentru determinarea DMO pot fi utilizate o serie de investigații imagistice și biologice. Dintre acestea, absorpțiomtria duală cu raze X (DEXA – dual energy X-ray absorptiometry) este considerată metoda de elecție pentru evaluarea DMO. Este o metodă rapidă, relativ ieftină și care presupune o iradiere scăzută. [17]

În urma examinării DEXA se obține un scor T care apreciază DMO a pacientului în funcție de media DMO a adultului tânăr din populația de referință. Scorul Z compară DMO a pacientului cu cea a unei populații similare ca vârstă, sex și etnie. În funcție de valorile acestor scoruri se stabilește diagnosticul de osteopenie sau osteoporoză.

În cazul pacienților cu vârste peste 50 de ani și a femeilor la menopauză, diagnosticul de osteopenie este stabilit la o valoare a scorului T între -2.49 și -1. Un scor T mai mic de -2.5 sau un scor Z mai mic de -2 stabilește diagnosticul de osteoporoză. Conform ultimelor ghiduri de diagnostic și tratament ale osteopeniei și osteoporozei, în cazul pacienților cu vârste sub 50 de ani sau a femeilor care nu sunt la menopauză, pentru diagnosticarea tulburărilor DMO se utilizează scorul Z. Un scor Z mai mic de -2 se interpretează ca fiind sub valorile așteptate și stabilește diagnosticul de osteoporoză [18].

3. Infecția HIV și tulburările metabolismului osos

Numeroase studii au dovedit că atât osteopenia cât și osteoporoza sunt mai frecvent întâlnite la pacienții HIV pozitivi în comparație cu populația HIV-negativă [19,20]. În cadrul unei meta-analize s-a dovedit că această categorie de pacienți are un risc de 6.4 ori mai mare de a înregistra valori scăzute ale DMO și de 3.7 ori mai mare de a dezvolta osteoporoză, în comparație cu populația generală [21].

La apariția acestor tulburări ale metabolismului osos contribuie o multitudine de factori. Pe lângă factorii de risc clasici pentru osteopenie și osteoporoză, în cazul pacienților HIV pozitivi intervin și o serie de factori specifici [22]. S-a demonstrat că pot fi infectate cu HIV, virusul stimulând diferențierea și activarea lor, ceea ce determină creșterea resorbția osoasă [23,24].

De asemenea, s-a observat, că gp120 și gag-55 reduc nivelul BMP-2 și BMP-7 (*Bone Morphogenic Proteins*), aceste proteine fiind implicate în stimularea funcției și dezvoltării osteoblastelor. Gp120 și gag-55 au fost asociate și cu nivele crescute ale RANK-L (ligandul receptorului activator al factorului nuclear $\kappa\beta$). RANK-L activează RANK de pe suprafața osteoclastelor și stimulează resorbția osoasă [25].

Pe lângă efectele benefice ale TARV asupra evoluției infecției HIV, unele dintre aceste molecule au printre efectele lor adverse și o serie de tulburări metabolice ce includ tulburări ale metabolismului osos. S-a observat că în primii doi ani după inițierea TARV, indiferent de regimul prescris, se pierde un procent semnificativ din masa osoasă (2 - 6%). Mecanismele responsabile pentru această scădere a DMO nu sunt pe deplin cunoscute, dar se pare că un rol important îl au modificările virusologice și imunologice ce apar după inițierea TARV [26].

În cazul inhibitorilor nucleozidici ai reverstranscriptazei (INRT) se pare că toxicitatea mitocondrială este responsabilă pentru scăderea DMO [27], iar în cazul Tenofovirului (TDF), molecula cu cea mai scăzută toxicitate mitocondrială din această clasă, toxicitatea renală a fost incriminată în instalarea tulburărilor metabolismului osos [28,29].

În ceea ce privește inhibitorii non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT), Metabolismul osos este afectat în mod indirect prin tulburările induse asupra metabolismului vitaminei D. EFV activează citocromul P450, crescând astfel metabolizarea 25-OH-vitaminei D sub acțiunea 24-hidroxilazei [30].

Referitor la inhibitorii protează, studiile au demonstrat că anumite molecule din această clasă stimulează osteoclastele [31], iar altele inhibă activitatea osteoblastelor [32]. S-a observat și că IP interferează cu metabolismul vitaminei D, scăzând sinteza formei active a acesteia [33].

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

După introducerea tratamentului antiretroviral eficient, infecția HIV s-a transformat dintr-o boală letală, într-o afecțiune cronică, pacienții seropozitivi având o speranță de viață nu cu mult diferită de cea a populației generale. Odată cu înaintarea în vârstă a persoanelor HIV pozitive, s-a observat că anumite afecțiuni asociate procesului de îmbătrânire printre care și tulburările metabolismului osos sunt diagnosticate la vârste mult mai tinere comparativ cu populația generală. În consecință, în prezent, se acordă o atenție deosebită îngrijirilor necesare acestor patologii [34,35].

Mai multe studii au observat că pacienții seropozitivi HIV au un risc mai crescut de a dezvolta tulburări ale metabolismului osos comparativ cu persoanele HIV negative de aceeași etnie, sex și vârstă [22]. În cazul acestor pacienți, la instalarea osteopeniei și osteoporozei contribuie, pe lângă factorii de risc clasici (vârsta înaintată, sexul feminin, fumatul, indicele de masă corporală (IMC) scăzut, sedentarismul, hipogonadismul) și factorii de risc asociați infecției precum statusul inflamator cronic, hipovitaminoza D, tratamentul antiretroviral (TARV), dar și prezența virusului în sine [36]. Având în vedere că majoritatea pacienților din România au vârste cuprinse între 30 și 34 de ani și ca mulți dintre aceștia au fost diagnosticați în copilărie, este extrem de importantă diagnosticarea și tratarea precoce a tulburărilor metabolismului osos.

Obiectivele studiului constau în:

- Evaluarea prevalenței osteopeniei și osteoporozei la pacienții infectați HIV din cohorta românească prin intermediul DEXA *whole body*, DEXA la nivelul coloanei lombare și a soldurilor bilateral.
- Identificarea parametrelor biochimici, imunologici, virusologici și farmacologici care pot influența metabolismul osos și pot constitui potențiali factori predictivi pentru scăderea DMO la pacienții cu infecție HIV din cohorta românească.
- Identificarea diferențelor între sexe în ceea ce privește:
 - Prevalența osteopeniei și osteoporozei la pacienții cu infecție HIV din cohorta românească
 - Potențialii factori predictivi pentru instalarea tulburărilor metabolismului osos la pacienții cu infecție HIV din cohorta românească

- Evaluarea diferențelor dintre caracteristicile antropometrice, biochimice, imunologice și virusologice la pacienții HIV pozitivi cu tulburări ale DMO comparativ cu pacienții HIV pozitivi fără tulburări ale DMO evaluate prin cele 3 tipuri de examinări DEXA.

- Elaborarea unui protocol specific de monitorizare a pacienților cu infecție HIV din cohorta românească în vederea diagnosticării precoce a tulburărilor metabolismului osos și în vederea prevenției fracturilor de fragilitate.

5. Metodologia cercetării

În cadrul cercetării doctorale am efectuat un studiu transversal, ce s-a desfășurat în perioada septembrie 2014 – septembrie 2017 în cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase Prof. Dr. Matei Balș (INBIMB), în care au fost incluși 97 de pacienți HIV pozitivi din cohorta românească, aflați în evidența INBIMB din București.

- Criteriile de includere în studiu au fost:
 - Pacienți cu vârsta peste 18 ani
 - Pacienți infectați HIV din cohorta românească aflați în evidența INBIMB
 - Pacienți ce au semnat consimțământul informat de participare la studiu
- Criteriile de excludere în studiu au fost:
 - Femeile gravide
 - Vârsta sub 18 ani
 - Pacienți cu înălțimea peste 195 cm sau greutatea peste 135 kg (limitele aparatului de măsurare a osteodensitometriei)
 - Lipsa discernământului documentată în acte medicale
 - Pacienții purtători premanenți de diverse implanturi metalice

În cadrul vizitei pacienții au completat și semnat consimțământul informat de participare la studiu, ulterior au fost completate fișele de studiu în care au fost notate date demografice (vârstă, sex), date legate de stilul de viață (fumat, consum de alcool peste echivalentul a 250ml vin cu o concentrație a alcoolului de 12% sau a 660ml bere cu o concentrație de alcool de 5%), date antropometrice (greutate, înălțime) pentru a calcula IMC, date legate de momentul diagnosticului infecției HIV și istoricul schemelor ARV urmate de către pacient: moleculele cu care a fost tratat și durata cât a fost expus la fiecare moleculă antiretrovirală în parte. Pentru a ne

asigura că datele furnizate sunt corecte s-au verificat și documentele medicale ale pacienților stocate în arhiva INBIMB.

Pacienților li s-au recoltat probe de sânge pentru determinarea numărului de limfocite T CD4, încărcăturii virale, glicemiei *a jeun*, insulinemiei *a jeun*, nivelului seric al 25-OH-vitaminei D și parathormonului (PTH).

În funcție de valorile glicemiei și insulinemiei *a jeun* am calculat scorul HOMA-IR pentru a evalua insulino-rezistența. Planul studiului este prezentat în figura 5.1.

DMO a fost evaluată prin examinarea DEXA *whole body*, a coloanei lombare și șoldurilor, cu aparatul *GE Lunar DPX-NT (General Electric Company, New-York, Connecticut, USA)* disponibil în departamentul de radiologie al INBIMB.

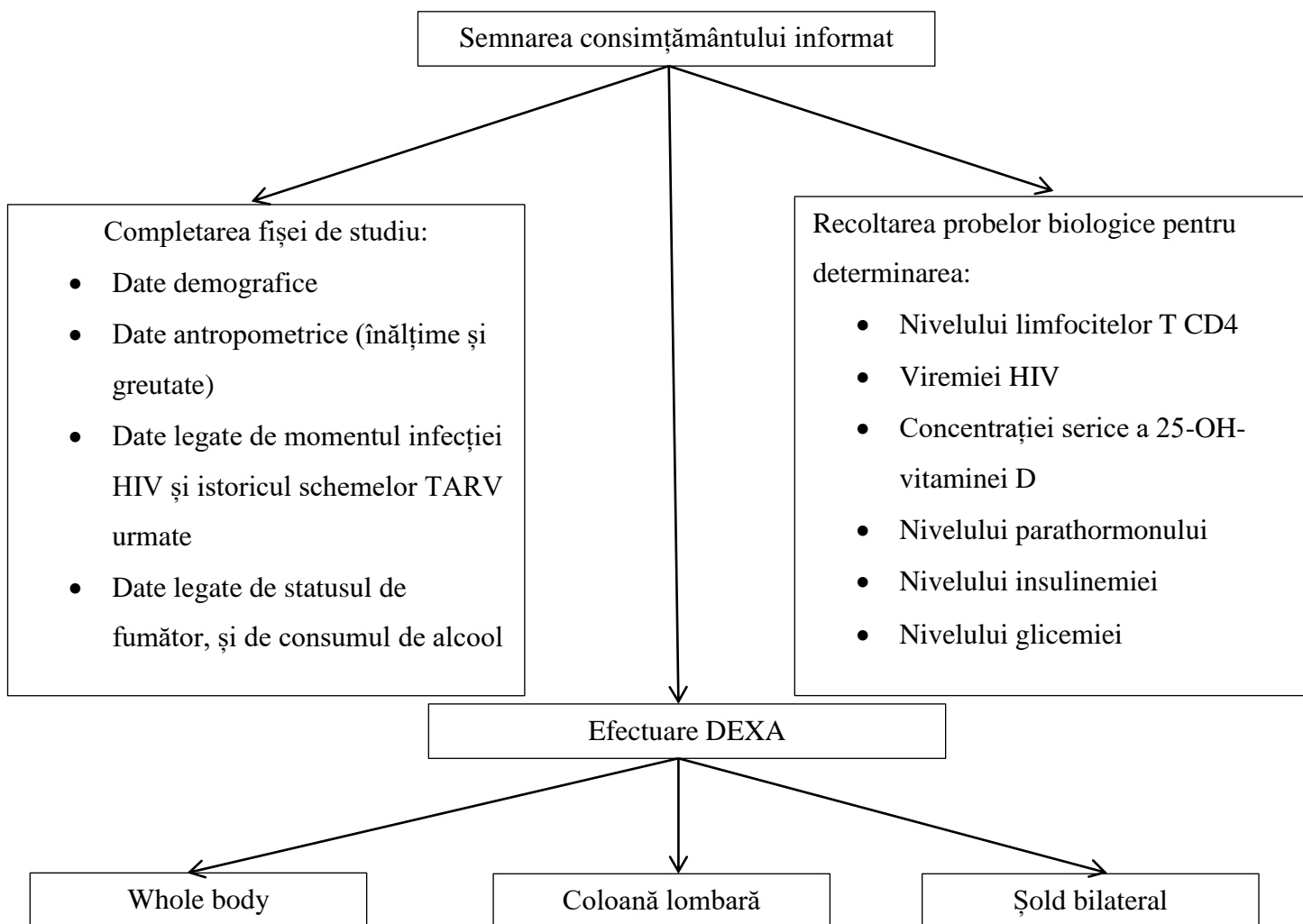


Figura 5.1. Planul studiului

6. Rezultate

6.1. Rezultatele obținute în urma analizării întregului lot de pacienți înrolați în studiu

6.1.1. Examinarea DEXA *whole body* a întregului lot de pacienți

DMO a fost evaluată prin DEXA *whole body* la toți cei 97 de pacienți înrolați, 45 (46.4%) de pacienți de sex masculin și 52 (53.6%) de pacienți de sex feminin (M/F = 0.86), cu mediana (IQR) vârstei de 26 (24-27) ani. Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților sunt prezentate în tabelul 6.1.

Tabelul 6.1. Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților înrolați

	Lotul total (n=97)
Mediana vârstei (IQR), ani	26 (24-27)
Sex ratio M/F	0.86
Etnie, nr (%)	
Caucasiană	97 (100%)
Non-caucasiană	0
Pacienți fumători, nr. (%)	34 (35.1)
Pacienți consumatori de alcool, nr (%)	0
Pacienți cu fracturi de fragilitate în antecedente, nr. (%)	0
Co-infecții, nr. (%)	
HBV	31 (32)
HCV	3 (3.2)
HBV + HDV	2 (2.1)
Mediana IMC (IQR), kg/m²	21.3 (18.5-23.5)
Statusul nutrițional, nr. (%)	
Subponderali	23 (23.7)
Supraponderali	12 (12.4)
Obezi	2 (2.1)

Abrevieri: IQR – interval intercuartilic, IMC – indicele de masă corporală

Valorie serice ale 25-OH-vitaminei D, insulinei și PTH-ului au fost dozate la 62 (63.91%) de pacienți, iar rezultatele sunt prezentate în tabelul 6.2.

Tabelul 6.2. Rezultate 25-OH-vitaminei D, insulinemiei și PTH-ului

	Lotul total (n=62)
Media valorilor serice ale 25-OH-vitaminei D ± DS, ng/ml	21.7 ± 11.2
Distribuția pacienților în funcție de valorile 25-OH-vitaminei D, nr (%)	
Valori normale	14 (22.58)
Valori suboptimale	39 (62.9)
Deficit	9 (22.6)
Mediana valorilor serice ale insulinei (IQR), μU/ml	7.95 (6.45 – 11.7)
Distribuția pacienților în funcție de valoarea insulinemiei, nr. (%)	
Insulinemie normală	57 (92)
Insulinemiei crescută	5 (8)
Mediana PTH-ului (IQR), pg/ml	34.5 (24.9 – 56.8)
Distribuția pacienților în funcție de valoarea PTH-ului, nr. (%)	
Valori normale	53 (85.5)
Valori crescute	9 (14.5)

Abrevieri: PTH – parathormon, DS – derivația standard, IQR – intervalul intercuartilic.

După obținerea valorilor insulinemiei și glicemiei am calculat scorul HOMA-IR. Mediana valorilor scorului HOMA-IR a fost de 1.68 (1.24 – 2.76). O insulino-rezistență ușoară a fost diagnosticată la 14 (22.5%) pacienți, iar o insulinorezistență severă la alți 14 (22.5%), în timp ce restul de 34 (54.83%) de pacienți nu au avut insulinorezistență.

Detaliile referitoare la statusul imuno-virusologic de la momentul înrolării sunt prezentate în tabelul 6.3.

Tabelul 6.3. Caracteristicile referitoare la infecția HIV și la TARV ale pacienților înrolați.

Lotul total (n=97)	
Clasificarea pacienților în funcție de valoarea viremiei HIV din momentul înrolării, nr. (%)	
Nedetectabilă	60 (61.9%)
< 200 copii/ml	17 (17.52%)
> 200 copii/ml	20 (20.61%)
Mediana numărului de limfocite T CD4 la momentul înrolării (IQR), cel/mm³	365 (299-746)
Clasificarea pacienților în funcție de valoarea limfocitelor T CD4 din momentul înrolării, nr. (%)	
> 500 cel/mm ³	53 (54.63%)
200 și 499 cel/mm ³	34 (35.05%)
< 200 cel/mm ³	10 (10.3%)
Mediana nr. de scheme ARV (IQR)	5 (3-6)
Mediana duratei de expunere la ARV (IQR), ani	15 (12-17)
Nr. (%) pacienți tratați cu IP	87 (89.7)
Mediana duratei de expunere IP (IQR), ani	9 (5-13)
Nr. (%) pacienți tratați cu EFV	57 (58.8%)
Mediana duratei de expunere la EFV, ani	2 (0-6)
Nr. (%) pacienți tratați cu TDF	13 (13.4%)

Abrevieri: ARV – antiretrovirale, IQR – interval intercuartilic, IP – inhibitori de protează, EFV – efavirenz, TDF – tenofovir

Conform scorului T, 18 (18.5%) dintre pacienți au fost diagnosticați cu ostopenie și 7 (7.2%) cu osteoporoză (Figura 6.1.), iar conform scorului Z 4 (4.1%) dintre pacienți au fost diagnosticați cu osteoporoză.

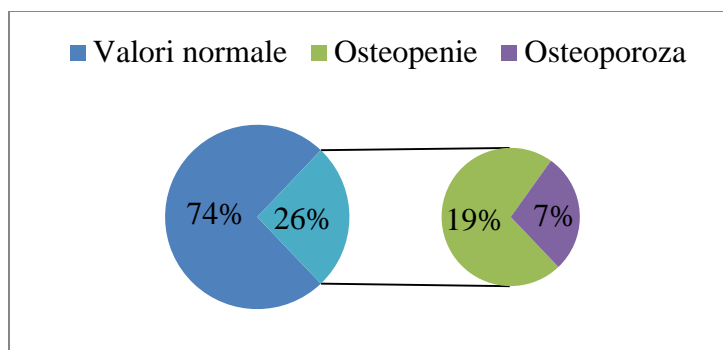


Figura 6.1. Procentul pacienților cu osteopenie și osteoporoză conform scorului T obținut la examinarea DEXA *whole body*

În ceea ce privește influența diversilor parametree asupra rezultatelor examinării DEXA *whole body*, **IMC** s-a corelat semnificativ statistic cu DMO ($p < 0.001$) și scorul T ($p < 0.001$) (Figura 6.2.).

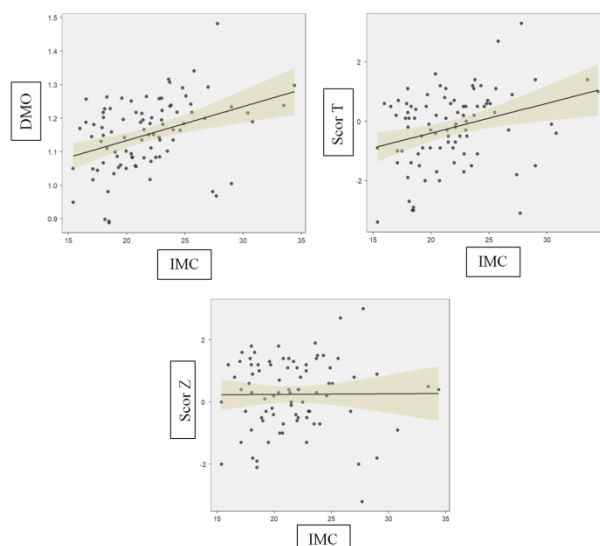


Figura 6.2. Corelațiile dintre IMC și rezultatele obținute la examinarea DEXA *whole body*

Nivelul PTH-ului și al insuinemiei, nu s-au corelat semnificativ statistic rezultatele DEXA *whole body*, iar între valorile serice ale 25-OH-vitaminei D, DMO ($p = 0.058$) și scorul Z ($p = 0.051$) s-au obținut corelații foarte aproape de semnificația statistică. **Scorul HOMA-IR** nu s-a corelat semnificativ statistic cu DMO, scorul T sau Z, dar cu toate acestea **rezultatul testului**

ANOVA a fost semnificativ statistic pentru influența pozitivă acestui scor asupra DMO ($p=0.001$).

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între subplotul pacienților fumători comparativ cu subplotul pacienților nefumători și nici între subplotul pacienților cu **co-infecții cu virusuri hepatitice B sau C** comparativ cu subplotul pacienților fără aceste co-infecții în ceea ce privește rezultatele DEXA *whole body*.

Dintre parametrii imuno-virusologici, **valoarea viremiei HIV** de la momentul înrolării și DMO ($p=0.009$) și scorul T ($p=0.009$) s-a obținut o relație de inversă proporționalitate (Figura 6.3.). În urma analizei de regresie liniară multiplă am observat valoarea predictivă negativă a viremiei asupra DMO, după ajustarea la sex, IMC și nivelul 25-OH-vitaminei D. Timpul scurs de la momentul diagnosticului și valoarea numărului de limfocite T CD4 de la momentul înrolării în studiu nu au influențat DMO, scorul T sau scorul Z obținute în urma acestui tip de examinare DEXA.

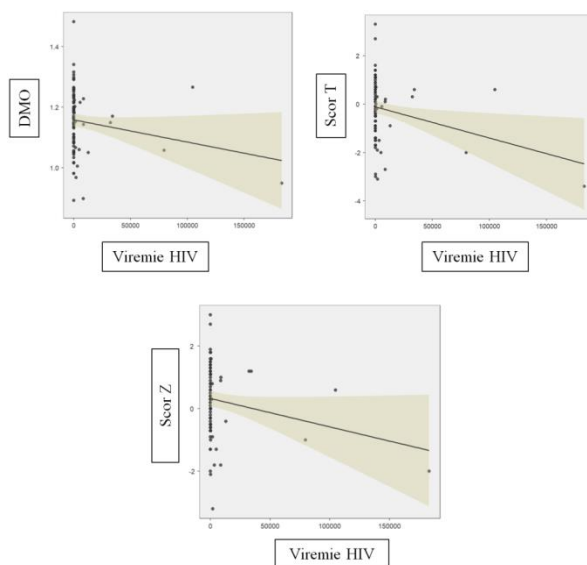


Figura 6.3. Corelațiile dintre viremie și DMO și scorul T obținute la examinarea DEXA *whole body*

Cu toate că durata expunerii la IP nu a influențat rezultatele DEXA *whole body*, în cazul pacienților care au primit **IP** s-au obținut valori semnificativ mai scăzute ale scorului T ($p=0.021$) și ale scorului Z ($p=0.026$) (Figura 6.4.). Durata de expunere și expunerea la TDF și EFV nu au influențat rezultatele DEXA.

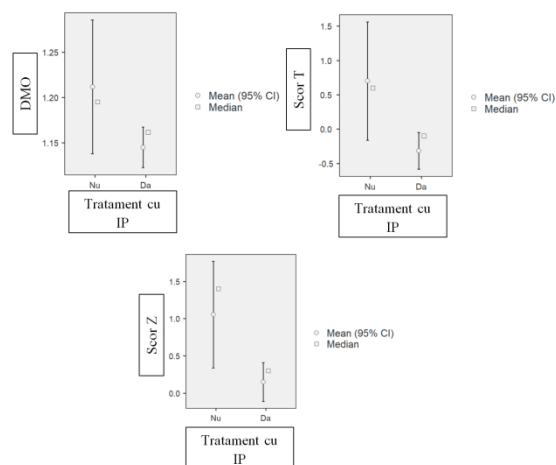


Figura 6.4. Distribuția rezultatelor examinării DEXA *whole body* la pacienți în funcție de expunerea la IP

6.1.2. Examinarea DEXA a coloanei lombare a întregului lot de pacienți

Din cei 97 de pacienți înrolați în studiu, DMO a fost evaluată prin examinare DEXA la nivelul coloanei lombare la 70 (72.16%) de pacienți. Dintre aceștia 31 (44.3%) erau bărbați și 39 (55.7%) femei, iar mediana vârstei a fost de 26 (25-27) ani.

Conform scorului T, 15 (21.4%) pacienți au fost diagnosticați cu osteopenie și la 6 (8.6%) pacienți au fost diagnosticați cu osteoporoză (Figura 6.5.). Conform scorului Z, 6 (8.6%) pacienți au fost diagnosticați cu osteoporoză (Figura 6.6.).

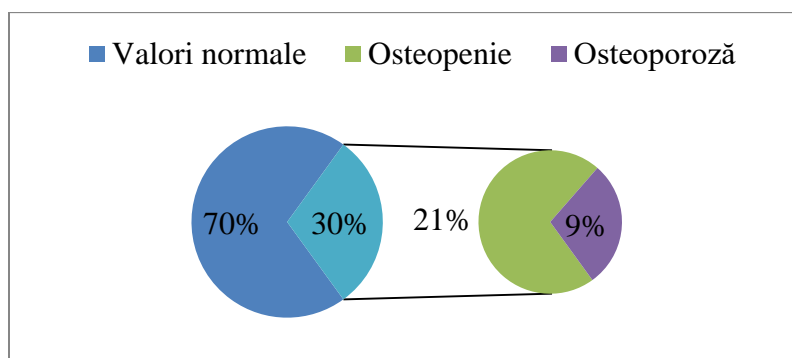


Figura 6.5. Procentul pacienților cu osteopenie și osteoporoză conform scorului T obținut la examinarea DEXA a coloanei lombare (n=70)

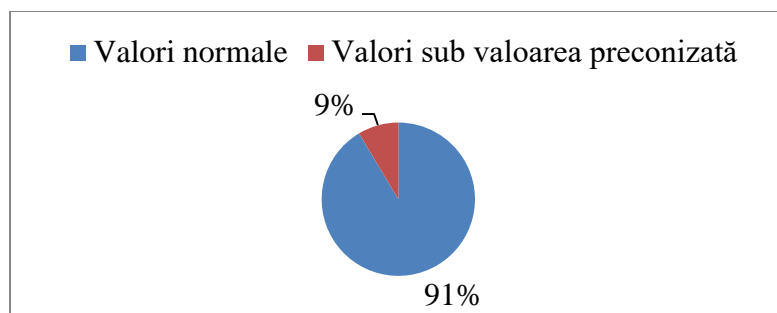


Figura 6.6. Distribuția pacienților în funcție de rezultatul scorului Z al examinării DXA coloană lombară

În cazul acestui tip de examinare DEXA, IMC, valorile serice ale PTH, insulinei sau 25-OH-vitaminei D și nici valorile serice ale scorului HOMA-IR, nu au influențat rezultatele DEXA a coloanei lombare.

S-a observat însă că pacienții *nefumători* au înregistrat valori semnificativ mai mari ale DMO ($p=0.037$) și ale scorului Z ($p=0.025$) (Figura 6.7.), dar nu s-au înregistrat diferențe semnificative între rezultatele examinării DEXA la nivelul coloanei lombare obținute de la pacienții cu co-infecții cu virusuri hepatitice comparativ cu cei fără co-infecții.

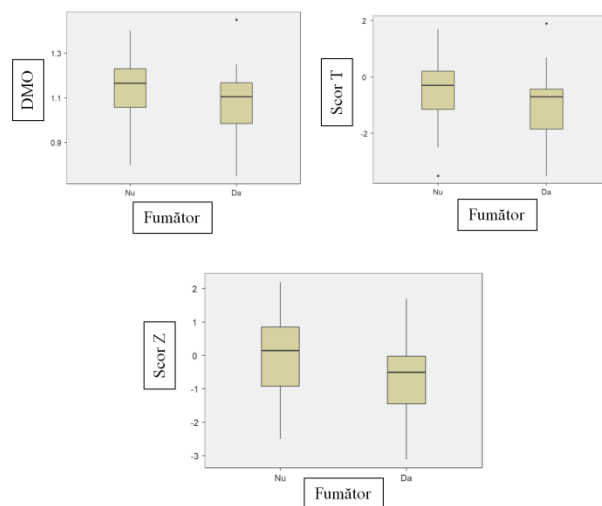


Figura 6.7. Distribuția rezultatelor examinării DEXA la nivelul coloanei lombare la pacienții fumători și nefumători

În ceea ce privește efectul parametrilor viruso-imunologici, nu am obținut corelații semnificative statistic între rezultatele examinării DEXA a coloanei lombare și numărul de limfocite T CD4 sau valoarea viremiei HIV din momentul înrolării în studiu.

Nici parametrii legați de TARV, precum durata totală de expunere la TARV, numărul de scheme de TARV la care pacienții au fost expuși, precum și nici durata tratamentului sau expunerea la scheme de tratament cu IP, EFV sau TDF nu au influențat DMO, scorul T sau scorul Z obținute la examinarea DEXA a coloanei lombare

6.1.3. Examinarea DEXA a șoldurilor a întregului lot de pacienți

DMO la nivelul șoldurilor a fost evaluată la 70 (72.16%) de pacienți din totalul celor 97 de pacienți înrolați.

Conform scorului T, au fost diagnosticați cu osteopenie 16 (22.85%) pacienți și cu osteoporoză 4 (5.71%) pacienți (Figura 6.8.). Conform scorului Z, 5 (7.14%) pacienți au fost diagnosticați cu osteoporoză.

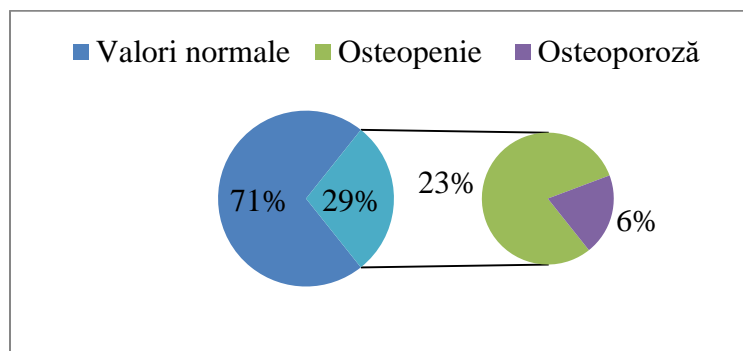


Figura 6.8. Procentul pacienților cu osteopenie și osteoporoză conform scorului T obținut la examinarea DEXA a șoldurilor (n=70)

S-a obținut o corelație directă între **IMC** și DMO și scorul T (Figura 6.9.). Valorile serice ale PTH-ului, insulinei și 25-OH-vitaminei D nu au influențat rezultatele examinării DEXA de la nivelul șoldurilor.

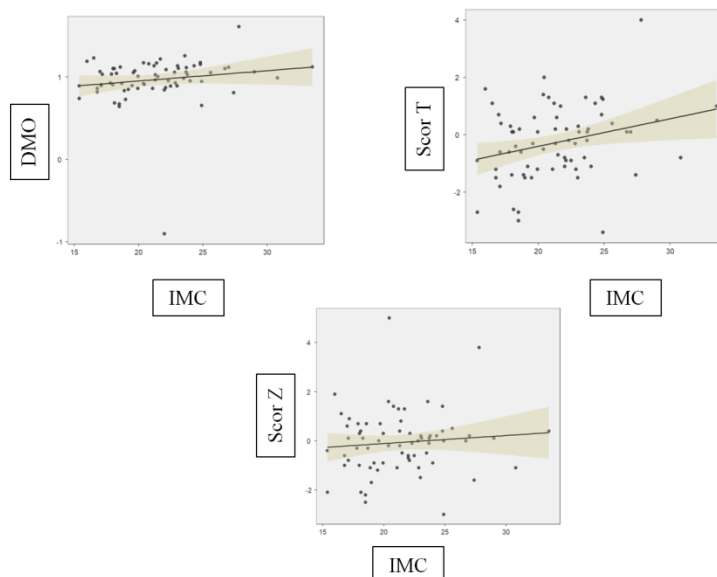


Figura 6.9. Corelațiile dintre IMC și rezultatele examinării DEXA a șoldurilor

Nu au fost înregistrate diferențe semnificative între rezultatele obținute în sublotul pacienților fumători în comparație cu sublotul pacienților nefumatori și nici între rezultatele pacienților co-infecțaiți cu virusuri hepatitice B sau C comparativ cu cele ale pacienților fără co-infecții cu virusuri hepatitice.

Rezultatele investigațiilor DEXA de la nivelul șoldurilor nu au fost influențate semnificativ statistic de timpul scurs de la diagnosticarea infecției HIV, nici de numărul de limfocite T CD4 și nici de valoarea viremiei HIV de la momentul înrolării

Referitor la TARV, **numărul de scheme TARV** pe care le-au urmat pacienții a influențat negativ scorul T ($p=0.049$) al examinării DEXA a șoldurilor, iar DMO de la acest nivel a fost afectată de **expunerea prelungită la TDF** ($p=0.015$). De asemenea, s-a observat că pacienții care au fost avuți în **tratament TDF** au înregistrat valori semnificativ mai scăzute ale DMO de la nivelul șoldurilor comparativ cu cei care nu au avut niciodată TDF în schema terapeutică ($p=0.001$), iar pacienții care nu au avut scheme de **tratament cu IP** au înregistrat valori mai crescute ale scorului T comparativ cu cei care au avut IP în schemele de TARV ($p=0.03$) (Figura 6.10). În cadrul regresiei liniare multiple s-a observat valoarea semnificativă predictivă negativă a expunerii la IP asupra scorului T obținut după examinarea DEXA a șoldului, după ajustarea la viremia HIV.

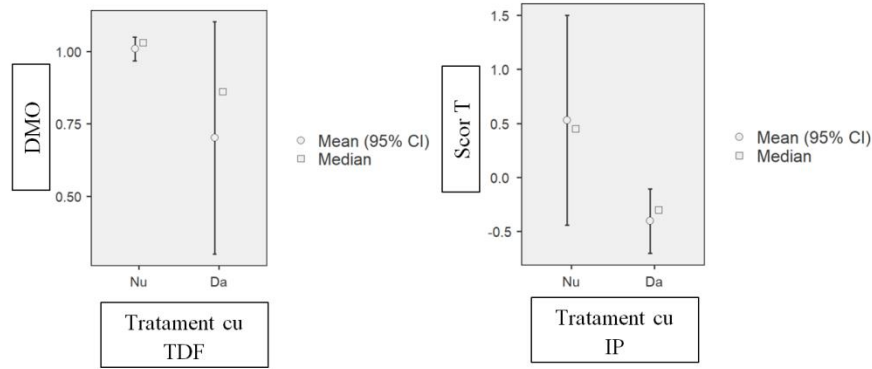


Figura 6.10. Distribuția rezultatelor obținute în urma examinării DEXA a șoldurilor funcție de expunerea la moleculele ARV

6.2. Rezultatele obținute în urma analizării comparative a rezultatelor examinării DEXA în sublotul de bărbați versus sublotul de femei

6.2.1. Examinarea DEXA *whole body* la bărbați versus femei

În studiu au fost înrolați 45 (46.4%) de pacienți de sex masculin și 52 (53.6%) de pacienți de sex feminin, raportul distribuției dintre sexe fiind (M:F) fiind 0.86. Mediana vârstei pacienților din cele două loturi a fost asemănătoare: 26 ani (25-27) în sublotul de bărbați și 25 ani (24-27) în sublotul de femei. Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților din cele două subloturi sunt prezentate în tabelul 6.4.

În ceea ce privește *nivelul seric al PTH-ului*, în sublotul de bărbați mediana valorilor serice ale PTH-ului a fost de 42.4 (22.3 – 40.3) pg/ml, cu mențiunea că 4 (13%) bărbați au avut valori crescute ale PTH, în restul cazurilor valorile fiind normale. În sublotul de femei, mediana valorilor PTH-ului a fost de 45.5 (31.8 – 61.1) pg/ml, cu mențiunea că la 5 (16%) femei s-au înregistrat valori crescute, în restul cazurilor valorile fiind normale.

Mediana valorilor *insulinemiei* a fost de 7.60 (6.75 – 11.2) μ U/ml în sublotul de bărbați și 8.35 (6.17 – 11.9) μ U/ml în sublotul de femei.

În sublotul de bărbați media valorilor *25-OH-vitaminei D* a fost de 21.3 ± 11.4 ng/ml, valori optime fiind înregistrate doar la 10 (32.25%) bărbați, în timp ce 3 (9.67%) bărbați prezentau deficit, iar 18 (58.06%) bărbați aveau nivel suboptimal de 25-OH-vitamina D. În sublotul de femei, mediana a fost de 19.8 ng/ml ± 10.8 . Numai 4 (13%) paciente au înregistrat valori optime ale 25-OH-vitaminei D, în timp ce 21 (67.74%) de femei prezentau valori

suboptimale ale nivelului 25-OH-vitaminei D, iar 6 (19.35%) paciente aveau deficit de 25-OH-vitamină D.

În subplotul de bărbați, *scorul HOMA-IR* a înregistrat o mediană de 1.80 (1.20 – 1.67). La 18 (40%) bărbați s-au înregistrat valori normale ale scorului HOMA-IR, în timp ce la 6 (13.33%) pacienți a fost diagnosticată insulinorezistență ușoară, iar la 7 (15.55%) bărbați a fost raportată insulinorezistență severă.

Mediana scorului HOMA-IR în subplotul de femei a fost de 1.67 (1.29 – 2.79). Valori normale ale scorului HOMA-IR s-au înregistrat la 16 (30.76%) paciente, insulinorezistență ușoară la 8 (15.38%) paciente și insulinorezistență severă la 7 (13.46%) paciente

Tabelul 6.4. Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților din cele două subploturi

	Bărbați	Femei	p
	(n=45)	(n=52)	
Mediana vârstei (IQR), ani	26 (25-27)	25 (24-27)	0.97
Etnie, nr. (%)			
Caucasiană	45 (100)	52 (100)	
Pacienți fumători, nr. (%)	20 (44.4)	14 (26.9)	0.071
Pacienți consumatori de alcool	0	0	
Mediana IMC (IQR), kg/m²	22.8 (19.5-24)	20.4 (18-22.4)	0.012
Statusul nutrițional, nr. (%)			
Subponderali	9 (20)	14 (26.9)	0.42
Supraponderali	7 (15.6)	5 (9.6)	0.34
Obezi	2 (4.4)	0	0.12
Pacienți cu co-infecții, nr. (%)			
VHB	10 (22.2)	21 (40.4)	0.056
VHC	2 (4.5)	1 (1.9)	0.47
VHB + VHD	2 (4.5)	0	0.12

Abrevieri: IQR – intervalul intercuartilic, IMC – indice de masă corporală, VHB – virusul hepatitis B, VHC – virusul hepatitic C, VHD – virusul hepatitic D, p – valoarea p (semnificativ statistic p < 0.05)

Un nivel al limfocitelor T CD4 peste 500 cel/mm³ s-a obținut în cazul a 26 (57.77%) de pacienți din subplotul de bărbați și a 27 (51.92%) de pacienți din subplotul de femei. Dintre pacientele înrolate în studiu, 23 (44.23%) aveau în momentul înrolării un număr de CD4 cuprins

între 200-499 cel/mm³ și numai 2 paciente (3.84%) aveau nivelul limfocitelor T CD4 sub 200cel/mm³. În subplotul de bărbați, 11 (24.44%) pacienți înregistrau valori ale limfocitelor T CD4 cuprinse între 200-499 cel/mm³ și 8 (17.77%) pacienți valori sub 200 cel/mm³

Referitor la valoarea viremiei din momentul înrolării în studiu, viremie nedetectabilă au avut 31 (59.61%) de pacienți din subplotul de femei și 28 (62.22%) de pacienți din subplotul de bărbați. Valori ale viremiei sub 200 copii/ml au fost înregistrate la 11 (21.15%) femei și 6 (13.33%) bărbați, iar valori înalte ale viremiei (peste 200 copii/ml) s-au înregistrat la 9 (17.3%) femei și la 11 (24.44%) bărbați.

Detaliile referitoare la TARV pentru cele două subploturi sunt detaliate în tabelul 6.5.

Tabelul 6.5. Caracteristicile referitoare la TARV ale pacienților înrolați în cele două subploturi.

	Bărbați n=45	Femei n=52	p
Mediana nr. de scheme ARV (IQR)	5 (2 – 7)	4.5 (3 – 6)	0.615
Mediana duratei de expunere la TARV (IQR), ani	15 (13 – 17)	14 (11.8 – 16.3)	0.210
Nr. pacienților tratați cu IP, (%)	42 (93.33)	45 (86.53)	0.27
Mediana duratei de expunere IP (IQR), ani	10 (8 – 14)	7.54 (4 – 13)	0.054
Nr. pacientilor tratați cu EFV (%)	26 (57.77)	31 (59.61)	0.85
Mediana duratei de expunere la EFV, ani	2 (0 – 5)	1 (0 – 7)	0.383
Nr. pacienților tratați cu TDF, (%)	3 (6.66)	20 (38.46)	0.07

Abrevieri: IQR – intervalul intercuartilic, TARV – tratament antiretroviral, IP – inhibitori de protează, EFV – evavirenz, TDF - tenofovir

Conform scorului T, din subplotul de bărbați, 10 (22.22%) pacienți au fost diagnosticați cu osteopenie și 3 (6.66%) cu osteoporoză. În subplotul de femei, 6 (11.53%) paciente au fost diagnosticate cu osteopenie și 3 (5.76%) cu osteoporoză. Conform scorului Z, cu osteoporoză au fost diagnosticați 2 (4.44%) din subplotul de bărbați și 2 (3.84%) din subplotul de femei.

În ceea ce privește paramentrii care au influențat rezultatele DEXA *whole body* în cele două subploturi de pacienți, s-a observat că, în subplotul de bărbați, **IMC** s-a corelat semnificativ statistic cu DMO (p=0.009) și scorul T (p=0.007), iar în subplotul de femei IMC s-a corelat

semnificativ statistic doar cu scorul T ($p=0.049$) (Figura 6.11). Tot în subplotul de femei nivelul seric crescut al *PTH*-ului s-a asociat cu valori scăzute ale scorului Z. Valorile serice ale *PTH*-ului, insulinei și 25-OH-vitaminei D nu au influențat rezultatele DEXA *whole body* în niciunul dintre cele două subploturi.

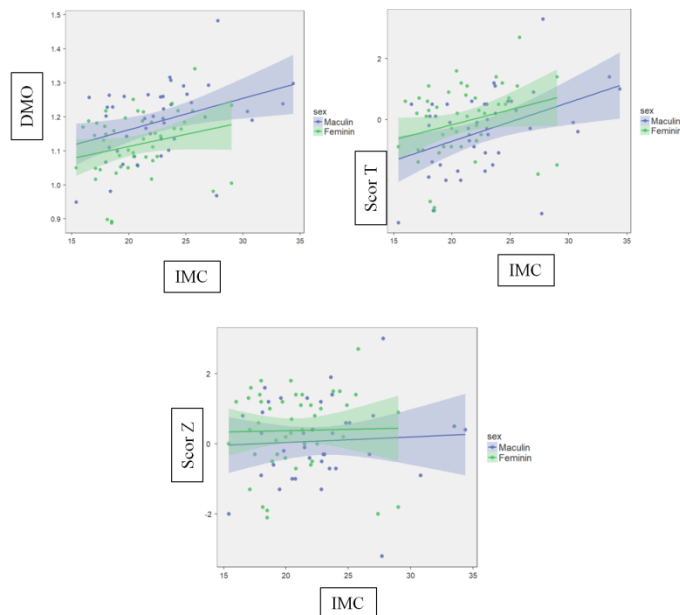


Figura 6.11. Reprezentarea grafică a corelațiilor dintre IMC și rezultatele DEXA *whole body* la bărbați versus femei

Dintre paramentrii imuno-virusologici și cei legați istoricul TARV al pacienților, în subplotul masculin, valorile crescute ale *viremiei HIV* au influențat negativ toate rezultatele examinării DEXA *whole body* (Figura 6.12), iar în subplotul de femei, *numărul schemelor TARV* a influențat negativ toate rezultatele acestui tip de examinare DEXA (Figura 6.13). Tot în cazul femeilor s-a observat că *durata lungă de expunere la IP* s-a asociat semnificativ statistic cu valori scăzute ale DMO. Valorile limfocitelor T CD4, durata de timp scursă de la momentul diagnosticului sau durata expunerii la TARV nu au infleuțat rezultatele DEXA *whole body* în cele două subploturi studiate. Nici expunerea sau durata expunerii la TDF sau EFV nu au afectat rezultatele DEXA *whole body* ale pacienților din cele două subploturi.

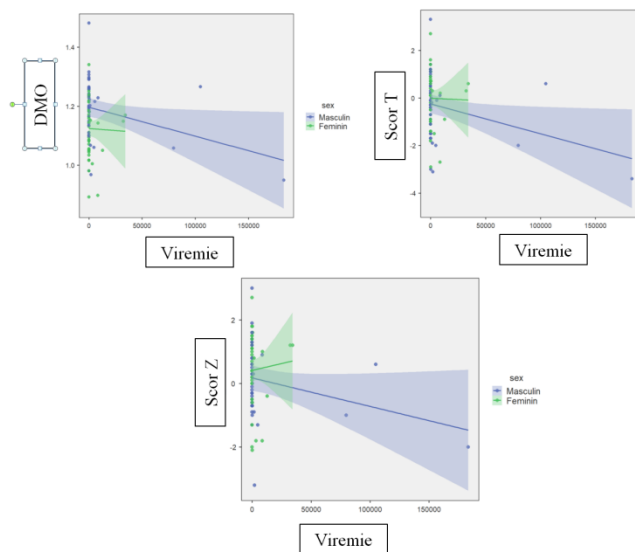


Figura 6.12. Reprezentarea grafică a corelațiilor dintre valoarea viremiei HIV și rezultatele examinării DEXA *whole body* în cele două subloturi de pacienți

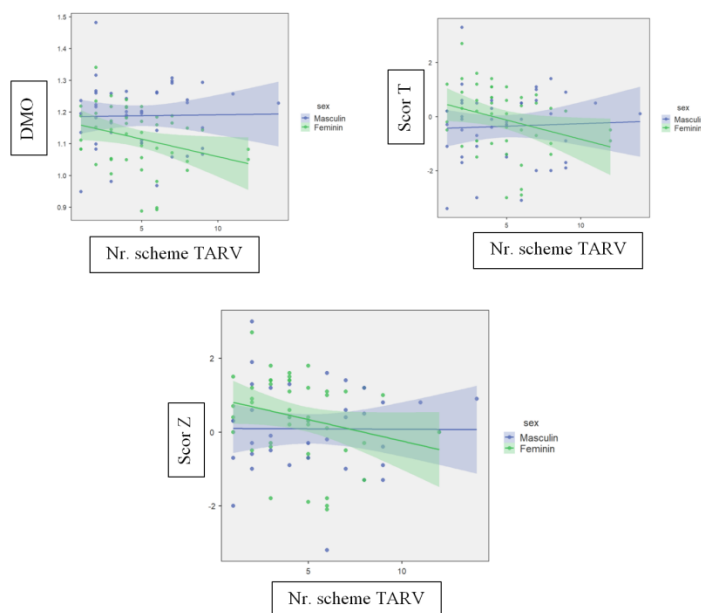


Figura 6.13. Reprezentarea grafică a corelațiilor dintre numărul de scheme TARV și rezultatele examinării DEXA *whole body* la femeii versus bărbați

6.2.2. Examinarea DEXA a coloanei lombare la bărbați versus femeii

Densitatea minerală osoasă de la nivelul coloanei lombare a fost evaluată la 70 (72.16%) de pacienți, 31 (68.88%) din sublotul de bărbați și 39 (75%) din sublotul de femeii.

Conform scorului T, în subplotul masculin, osteopenia a fost diagnosticată la 9 (29%) pacienți și osteoporoza la 3 (9.7%) pacienți. În subplotul de femei osteopenia a fost diagnosticată în 6 (15.4%) cazuri și osteoporoza în 3 (7.7%) cazuri. În subplotul de bărbați 3 (9.7%) pacienți au înregistrat valori ale scorului Z sub cele preconizate, iar în subplotul de femei tot 3 (7.7%) pacienți au înregistrat valori scăzute ale scorului Z.

În subplotul de bărbați IMC, valoarea serică a PTH-ului, insulinei și scorul HOMA-IR nu au influențat rezultatele examinării DEXA a coloanei lombare, dar valorile scăzute ale **25-OH-vitaminei D** s-au corelat cu valori scăzute ale scorului Z ($p=0.025$) al examinării DEXA a coloanei lombare (Figura 6.14.).

În subplotul de femei nu am găsit corelații semnificative statistic între IMC, valorile 25-OH-vitaminei D, PTH-ului, insulinemiei și ale scorului HOMA-IR și DMO, scorul T sau scorul Z obținute la examinarea DEXA a coloanei lombare. Cu toate acestea valoarea p rezultată în urma corelației dintre scorul T și IMC a fost aproape de semnificația statistică.

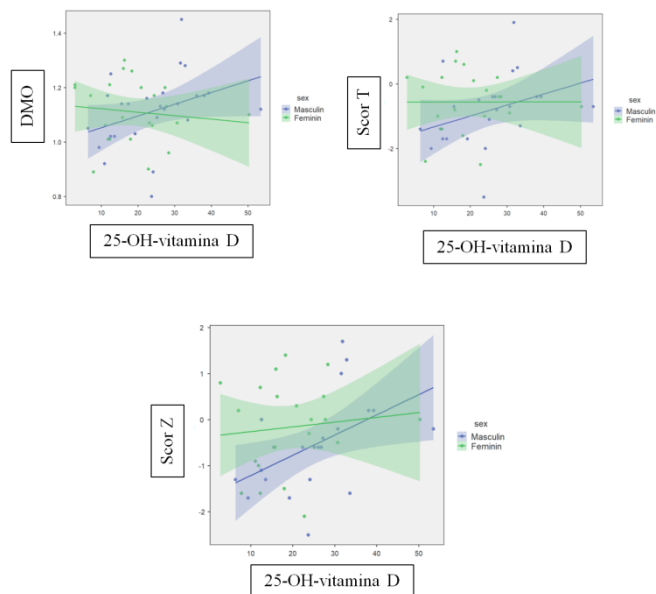


Figura 6.14. Reprezentarea grafică a corelațiilor dintre valorile 25-OH-vitaminei D și rezultatele examinării DEXA a coloanei lombare la bărbați versus femei

În subplotul de femei, **fumatul** s-a asociat cu valori scăzute ale DMO ($p=0.008$), scorului T ($p=0.006$) și ale scorului Z ($p=0.023$). În subplotul de bărbați fumatul nu a influențat rezultatele DEXA a coloanei lombare (Figura 6.15.).

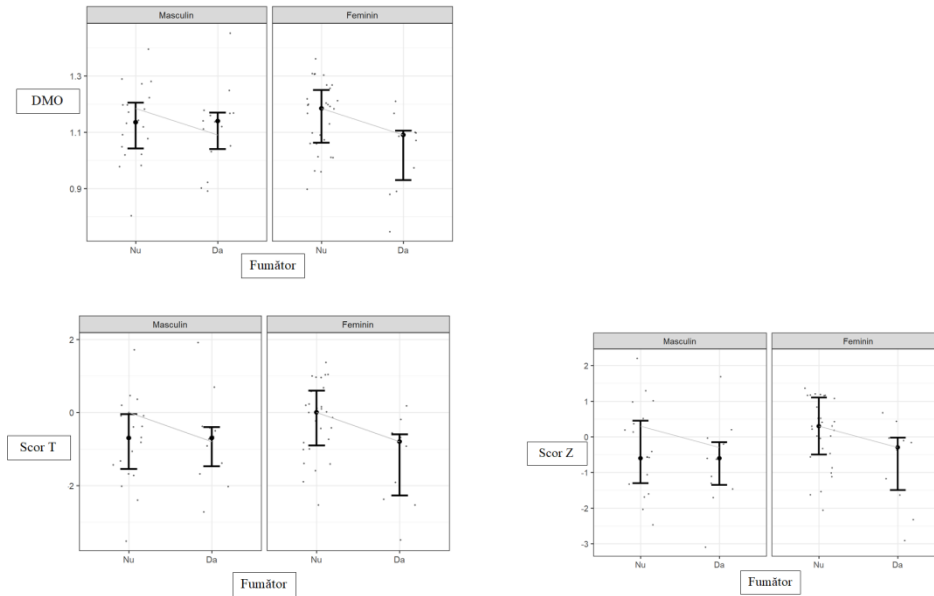


Figura 6.15. Distribuția valorilor rezultatelor DEXA coloană lombară ale pacienților fumători și nefumători din cele două subploturi (bărbați versus femei)

Nici în subplotul de bărbați, nici în subplotul de femei, pacienții cu ***co-infecții cu virusuri hepatitice*** nu au avut rezultate ale examinării DEXA de coloană lombară semnificativ diferite comparativ cu cele ale pacienților fără co-infecții

În ceea ce privește parametrii imuno-virusologici, în subplotul de bărbați, ***valoarea viremiei*** s-a corelat negativ cu rezultatele DMO. Timpul scurs de la momentul diagnosticului infecției HIV și ***nivelul limfocitelor T CD4*** nu au influențat rezultatele examinării DEXA la nivelul coloanei lombare.

În cazul subplotului de femei, rezultatele obținute la examinarea DEXA a coloanei lombare nu au fost influențate de timpul scurs de la momentul diagnosticului infecției HIV, de numărul de limfocite T CD4 sau de nivelul viremiei HIV.

În ceea ce privește influența TARV asupra rezultatelor examinării DEXA a coloanei lombare, în subplotul de femei, ***numărul crescut de scheme TARV*** la care pacientele au fost expuse s-a asociat negativ cu toate rezultatele DEXA de la nivelul coloanei lombare. Durata expunerii la TARV, IP, EFV și TDF nu s-a corelat semnificativ statistic cu DMO, scorul T sau scorul Z obținute în urma acestui tip de examinare DEXA. În subplotul de bărbați nici unul dintre acești parametrii nu a influențat DMO de la nivelul coloanei lombare.

6.2.3. Examinarea DEXA a șoldurilor la bărbați versus femei

DMO de la nivelul șoldurilor a fost evaluată la 31 (68.88%) de pacienți din subplotul de bărbați și la 39 (52%) de paciente din subplotul de femei.

Conform scorului T, în subplotul de bărbați, osteopenia a fost diagnosticată la 6 (19.4%) pacienți și osteoporoza în cazul a 2 (6.5%) pacienți. În subplotul de femei, 9 (23.1%) paciente au fost diagnosticate cu osteopenie și 3 (7.7%) cu osteoporoză. În ceea ce privește rezultatele scorului Z, 2 (6.45%) pacienți de sex masculin și 3 (7.7%) de sex feminin au înregistrat valori ale scorului Z sub cele preconizate la examinarea DEXA a șoldurilor.

IMC, valoarea serică a 25-OH-vitaminei D, a insulinemiei, a PTH-ului sau de valoarea scorul HOMA-IR nu au influențat rezultatele DEXA de la nivelul șoldurilor nici în subplotul de femei, nici în subplotul de bărbați.

În subplotul de bărbați *fumatul* nu a influențat mineralizarea ososă din regiunea șoldurilor, dar pacientele fumătoare au înregistrat valori mai scăzute ale DMO ($p=0.011$) și scorului T ($p=0.021$) în comparație cu pacientele nefumătoare (Figura 6.16).

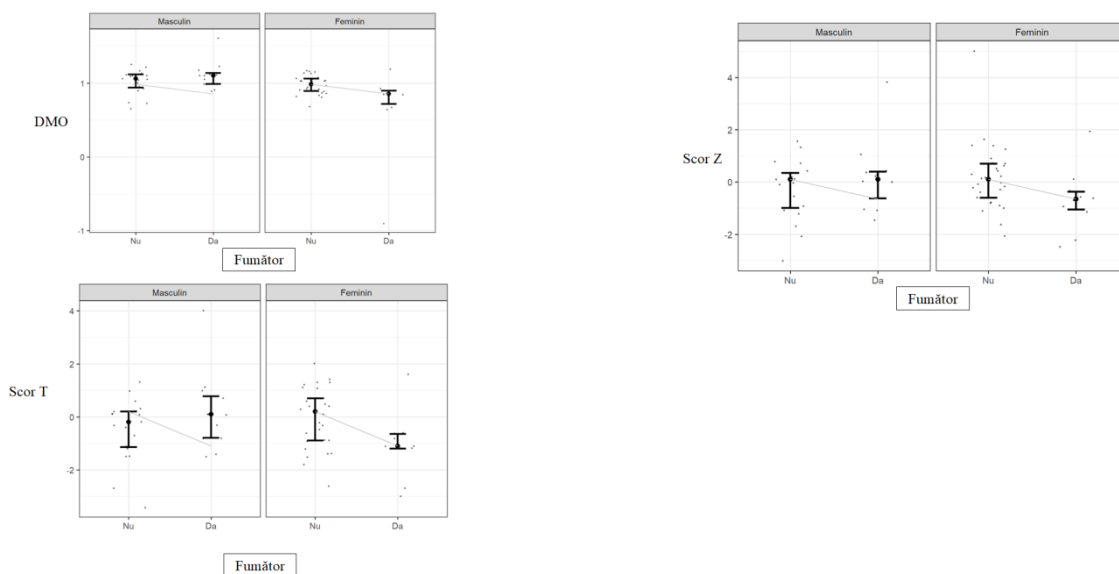


Figura 6.16. Rezultatele DEXA șold la pacienții fumători în comparație cu cei nefumători din cele două loturi

În nici unul dintre cele două subploturi nu s-au obținut diferențe semnificative între rezultatele pacienților cu co-infecții cu virusuri hepatitice comparativ cu cele ale pacienților fără co-infecții.

Timpul scurs de la momentul diagnosticului infecției HIV, numărul limfocitelor T CD4 din momentul înrolării sau valoarea viremiei HIV de la momentul înrolării, nu au influențat rezultatele examinării DEXA a șoldurilor nici la bărbați și nici la femei.

Rezultatele examinării DEXA a șoldurilor la bărbați nu au fost influențate de parametrii legați de TARV, dar în subplotul de femei, **numărul crescut de scheme de TARV** s-a corelat cu valori scăzute ale scorului T ($p=0.002$) și Z ($p=0.004$). Durata expunerii la tratament sau la diferite molecule ARV nu a influențat rezultatele acestui tip de examinare DEXA.

Tratamentul cu IP a influențat negativ rezultatele DMO ($p=0.049$) și ale scorului Z ($p=0.050$) ale pacienților din subplotul masculin, nu și pe cele din subplotul feminin (Figura 6.17). Tot în cazul bărbaților, **expunerea la TDF** s-a asociat cu valori mai scăzute ale scorului T ($p=0.036$) și scorului Z ($p=0.049$). Această asociere nu a fost observată în subplotul feminin (Figura 6.18.).

Expunerea la EFV nu a influențat rezultatele DEXA de la nivelul șoldurilor nici în subplotul de bărbați, nici în subplotul de femei.

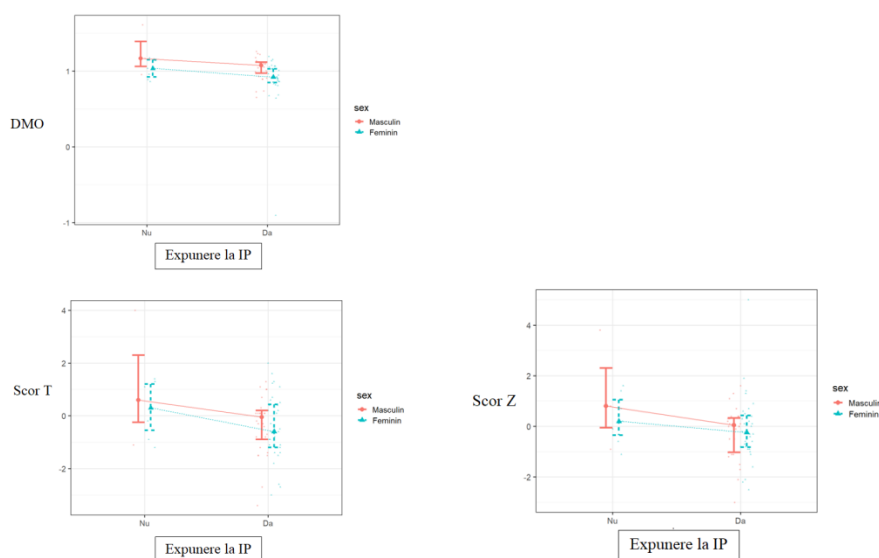


Figura 6.17. Rezultatele examinării DEXA șold ale pacienților din cele două subploturi în funcție de expunerea la IP

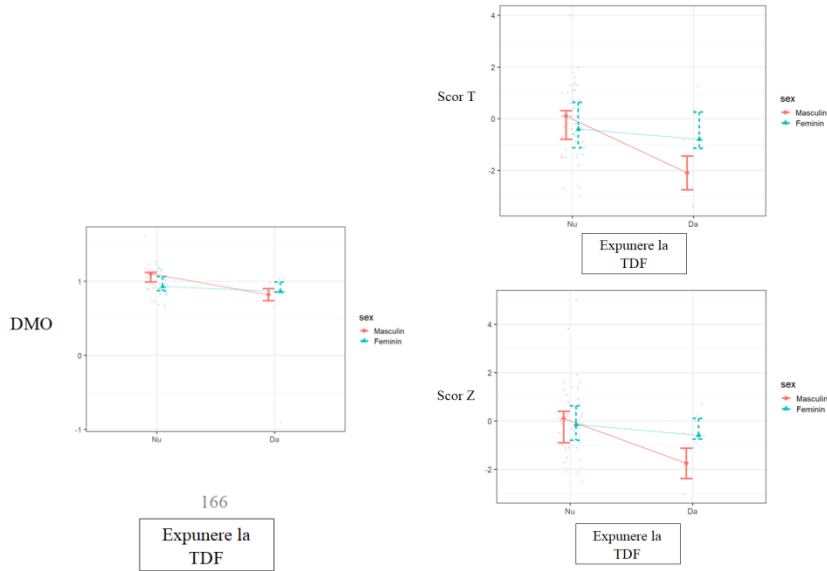


Figura 6.18. Rezultatele examinării DEXA a șoldurilor ale pacienților din cele două subloturi în funcție de expunerea la TDF

6.3. Analiza comparativă a sublotului de pacienți DMO scăzută versus sublotul de pacienți cu DMO normală, conform scorului T obținut la examinările DEXA

6.3.1. Analiza comparativă a subloturilor de pacienți cu DMO normală și cu DMO scăzută, conform scorului T obținut la examinarea DEXA *whole body*

În urma obținerii rezultatelor scorului T, din cei 97 de pacienți care au efectuat acest tip de investigație, 73 (75.2%) de pacienți au înregistrat valori normale ale DMO, iar 24 (24.8%) au fost diagnosticați fie cu osteopenie, fie cu osteoporoză.

În ceea ce privește parametrii antropometrici, nu s-au înregistrat diferențe semnificative între medianele IMC și nici între medianele vârstelor din cele două subloturi. De asemenea, nu s-au observat diferențe nici în ceea ce privește valorile serice PTH-ului, ale insulinei sau 25-OH-vitaminei D sau între valorile scorului HOMA-IR ale pacienților din cele două subloturi.

Timpul scurs de la momentul diagnosticului infecției HIV, numărul limfocitelor T CD4 sau valoarea viremiei HIV din momentul înrolării au fost similar între cele două subloturi de pacienți.

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între mediana duratei de expunere la TARV, cea a numărului de scheme TARV sau a duratei de expunere la EFV și IP.

6.3.2. Analiza comparativă a subloturilor de pacienți cu DMO normală și cu DMO scăzută, conform scorului T obținut la examinarea DEXA a coloanei lombare

Rezultate normale ale scorului T la acest tip de examinare DEXA au obținut 49 (70%) de pacienți din cei 70 de pacienți investigați cu DEXA la nivelul coloanei lombare, în timp ce 21 (30%) de pacienți au fost diagnosticați cu osteopenie sau osteoporoză.

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între medianele vârstelor și ale IMC obținute în cele două subloturi. De asemenea, nu am găsit diferențe semnificative statistic între medianele valorilor serice ale insulinemiei și PTH-ului și nici între valorile obținute în urma calculării scorului HOMA-IR.

În cazul examinării DEXA a coloanei lombare, în sublotul de pacienți cu DMO scăzută *valorile 25-OH-vitaminei D* au fost semnificativ mai mici în comparație cu cele obținute în sublotul pacienților cu DMO normală.

Timul scurs de la momentul diagnosticării infecției HIV, numărul de limfocite T CD4 și valoarea viremiei de la momentul examinării DEXA au fost similare între cele două subloturi de pacienți.

Între cele două subloturi de pacienți nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește duratăta expunerii totale la TARV, numărul de scheme TARV, durată expunerii la IP sau EFV în cele două subloturi de pacienți.

6.3.3. Analiza comparativă a subloturilor de pacienți cu DMO normală și cu DMO scăzută, conform scorului T obținut la examinarea DEXA a șoldurilor

Din cei 70 de pacienți care au efectuat acest tip de examinare DEXA, 50 (71.42%) au avut valori normale ale scorului T, iar 20 (28.57%) valori scăzute.

La evaluarea comparativă a celor două subloturi de pacienți în funcție de rezultatele scorurilor T ale examinării DEXA a șoldurilor nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele două subloturi de pacienți în ceea ce privește vârstele pacienților, IMC, valorile serice ale 25-OH-vitaminei D, insulinemiei sau PTH-ului sau între valorile scorurilor HOMA-IR. Cu toate acestea, valoarea p a fost aproape de semnificația statistică în cazul IMC ($p=0.062$).

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între cele două subloturi de pacienți nici în ceea ce privește timpul scurs de la momentul diagnosticării infecției HIV, numărul de limfocite T CD4 sau valoarea viremiei HIV de la momentul examinării..

Durata expunerii la TARV sau durata expunerii la IP și EFV au fost similare între cele două subloturi de pacienți, dar s-a observat că pacienții care au înregistrat valori scăzute ale scorului T la examinarea DEXA a șoldurilor au fost expuși pentru o durată mai îndelungată la *TDF* comparativ cu cei care au înregistrat DMO normală la acest nivel.

7. Discuții

Osteopenia și osteoporoza sunt tulburări ale metabolismului osos, care nediagnosticate și netratate la momentul oportun, pot duce la apariția fracturilor de fragilitate, complicație ce se asociază cu o morbiditate crescută, implicând de asemenea și costuri substanțiale.

În cazul pacienților seropozitivi HIV, conform datelor din literatura de specialitate, prevalența osteopeniei variază între 48-55%, iar cea a osteoporozei între 10-34%. Pe măsură ce pacienții cu infecție HIV înaintază în vârstă, riscul de osteopenie, osteoporoză și fracturi de fragilitate va crește substanțial [36]. Datele obținute în urma studiilor care au comparat pacienții HIV pozitivi cu cei din populația generală au arătat că cei din prima categorie au un risc de 2 până la 9 ori mai mare de a dezvolta fracturi de fragilitate [37–42].

Comparativ cu prevalența citată din literatura de specialitate, procentele obținute în acest studiu doctoral au fost mai mici, dar trebuie ținut cont că pacienții înrolați în această cercetare au avut vârste mult mai scăzute comparativ cu pacienții evaluați în majoritatea celorlalte studii. În această cercetare doctorală au fost incluși doar pacienți ce fac parte din cohorta românească, pacienți tineri (cu vârste cuprinse între 20 și 34 de ani), cu un istoric lung al infecției HIV. Având în vedere aceste aspecte și mai ales vârsta foarte tânără a pacienților, putem considera că prevalența tulburărilor de mineralizare osoasă obținută este totuși una semnificativă.

La ora actuală sunt cunoscuți numeroși factori de risc pentru instalarea tulburărilor de mineralizare osoasă, precum sedentarismul, etilismul cronic, tabagismul, indicele de masă corporală (IMC), tratamentul corticosteroid, tratamentul cronic cu inhibitori de pompă de protoni, unele medicamente antidepressiv, anxiolitice și neuroleptice [43 – 45].

Dintre factorii de risc enumerați anterior în cadrul acestei cercetări doctorale am luat în calcul consumul de alcool (toți pacienții au negat consumul cronic de alcool mai mare de 250 ml

de vin cu o concentrație a alcoolului de 12%, sau mai mare de 660ml de bere cu o concentrație de alcool de 5%), fumatul (35.1% dintre pacienți erau fumători activi în momentul înrolării în studiu) și IMC (23.7% dintre pacienți erau subponderali, 12.4% supraponderali și 2.1% obezi). De asemenea, pacienților înrolați le-a fost dozată valoarea serică a 25-OH-vitaminei D, parathormonului (PTH) și insulinei, iar în funcție de nivelul insulinemiei și al glicemiei, a fost calculat scorul HOMA-IR pentru diagnosticarea insulinorezistenței.

În numeroase studii din literatura de specialitate s-a observat că deficitul de 25-OH-vitamină D este mai frecvent întâlnit la pacienții HIV pozitivi în comparație cu populația generală.

Rezultatele acestei cercetări doctorale concordă cu datele din literatura științifică, arătând că 48 (85.5%) de pacienții cărora le-a fost dozată valoarea serică a 25-OH-vitaminei D au avut valori scăzute, iar 9 (22.6%) dintre aceștia având deficit al vitaminei D. Această prevalență a hipovitaminozei D a fost mai crescută în cercetarea doctorală comparativ cu rezultatele altor studii din literatura de specialitate în care s-a demonstrat că IMC scăzut, tratamentul cu EFV, rasa non-caucaziană și valorile înalte ale viremiei HIV s-au asociat cu valori scăzute ale 25-OH-vitaminei D [46, 47].

În ceea ce privește factorii de risc pentru instalarea tulburărilor metabolismului osos ai pacienților HIV pozitivi, la factorii de risc clasici se adaugă și cei asociați infecției virale precum prezența sindromului inflamator cronic, însăși prezența HIV sau tratamentul cu anumite molecule ARV.

În cadrul cercetării doctorale am analizat influența valorilor limfocitelor T CD4 din momentul înrolării, a viremiei HIV din momentul înrolării în studiu, a duratei de timp de la momentul diagnosticării până în momentul înrolării, a duratei de expunere la TARV, a numărului de scheme ARV la care au fost expuși pacienții, a expunerii și duratei expunerii la IP, EFV și TDF asupra rezultatelor DEXA.

7.1. Discuții referitoare la rezultatele examinării DEXA *whole body* în comparație cu datele din literatura de specialitate

În această cercetare doctorală, toți cei 97 de pacienți înrolați au efectuat DEXA *whole body*. iar în urma aceste examinări, analizând scorul T, au fost diagnosticați cu osteopenie 18 (18.5%) pacienți și cu osteoporoză 7 (7.2%) pacienți. Conform scorului Z, 4 (4.1%) pacienți au

avut tulburări de mineralizare osoasă. În urma împărțirii lotului de pacienți în două subloturi în funcție de sexul pacienților, osteopenia a fost diagnosticată la 22.22% dintre pacienții de sex masculin și, într-un procent mai mic (11.53%) la femeile cu infecție HIV. Osteoporoza a fost diagnosticată la 6.66% dintre bărbați și la 5.76% dintre femei, conform scorului T și la 4.44% dintre bărbați și la 3.84% dintre femei conform scorului Z.

Comparativ cu rezultatele unui alt studiu efectuat în România în care au fost înrolați 56 de pacienți HIV pozitivi cu vârste apropiate de cele ale pacienților înrolați în această cercetare doctorală (mediana vârstei pacienților înrolați articolul citat a fost de 28 de ani), în care s-a observat că un procent de 16% dintre pacienți aveau osteopenie și 4% osteoporoză, prevalențele osteopeniei și osteoporozei din lucrarea doctorală au fost mai crescute, dar relativ apropiate [48].

Similar altor studii din literatura de specialitate am observat că acest tip de examinare DEXA are tendința de a subestima prevalența tulburărilor metabolismului osos, DEXA *whole body* nefiind recomandată pentru diagnosticul osteopeniei și osteoporozei [49, 50]. Cu toate acestea, DEXA *whole body* se efectuează la pacienții cu infecție HIV pentru evaluarea dispoziției țesutului adipos.

Referitor factorii care au influențat rezultatele DEXA *whole body*, în această cercetare doctorală, în urma analizării întregului sublot de pacienți, s-a observat că IMC scăzut s-a corelat semnificativ statistic cu valori scăzute ale DMO ($p < 0.001$) și scorului T ($p < 0.001$).

Există numeroase alte studii în care au fost înrolați atât pacienți HIV pozitivi cât și negativi, în care IMC scăzut a fost corelat atât cu valori scăzute DMO cât și cu un risc crescut pentru apariția fracturilor de fragilitate [51–53]. Sunt mai multe explicații pentru efectul IMC asupra DMO printre care efectul endocrinologic al țesutului adipos de a aromatiza hormonii androgeni produși de glanda suprarenală, precum și procentul mai scăzut al pacienților supraponderali diagnosticați cu deficit al vitaminei D [54,55]. De asemenea, sunt studii care sugerează că țesuturile moi pot interfera cu determinarea DMO efectuate de aparatele DEXA [56].

Cu toate că într-un articol publicat din datele parțiale obținute pe parcursul cercetării doctorale, în care au fost înrolați numai 46 de pacienți valorile scăzute ale 25-OH-vitaminei D s-au corelat semnificativ statistic cu scorul Z, în studiul doctoral nu am obținut același rezultat, valoarea serică a vitaminei D neinfluențând rezultatele acestui tip de examinare DEXA [57].

Similar rezultatelor mai multor studii din literatura de specialitate, în cadrul acestei cercetări doctorale valoarea viremiei HIV a influențat negativ DMO, cât și scorul T al examinării DEXA *whole body* [58]. Sunt necesare studii ulterioare care să explice această asociere, dar se pare că prezența sindromului inflamator cronic, precum și a anumitor proteine de pe suprafața virusului au un rol important în reducerea DMO. De asemenea, se pare că osteoclastele reprezintă unele dintre celulele țintă pentru HIV, în acest fel fiind inițiată resorbția osoasă [17].

Tratamentul cu IP a fost asociat în multe studii cu scăderea DMO, o parte dintre moleculele ce aparțin acestei clase stimulând osteoclastele, altele inhibând osteoblastele [31,32]. Și în cazul cercetării doctorale pacienții care au avut în tratament molecule din clasa IP au înregistrat valori semnificativ mai mici ale scorurilor T ($p=0.021$) și Z ($p=0.026$).

În subplotul masculin IMC s-a corelat cu DMO ($p=0.009$) și scorul T ($p=0.007$), iar valorile înalte ale viremiei HIV au influențat negativ rezultatele DMO ($p=0.007$), scorului T ($p=0.005$) și scorului Z ($p=0.011$).

Faptul că IMC scăzut a influențat negativ DMO a bărbaților infectați cu HIV obținută în urma examinării DEXA *whole body* a fost observat și într-un alt studiu efectuat din România pe pacienți cu vârste apropiate de cele ale pacienților înrolați în cercetarea doctorală [48].

IMC scăzut s-a corelat cu valori scăzute ale scorului T ($p=0.049$) și în subplotul de femei. În acest subplot și numărul crescut de scheme TARV și expunerea la IP au influențat negativ DMO obținută la examinarea DEXA *whole body*, iar valorile crescute ale PTH-ului s-au corelat negativ cu scorul Z ($p=0.015$).

Este cunoscut faptul că PTH-ul crește resorbția calciului și stimulează formarea și maturarea osteoclastelor, iar asocierea negativă dintre valoarea serică a PTH-ului și DMO de la nivelul diverselor regiuni a fost observată în mai multe studii [59–61].

7.2. Discuții referitoare la rezultatele examinării DEXA a coloanei lombare în comparație cu datele din literatura de specialitate

În studiul de față, din cei 97 de pacienți înrolați, 70 (72.16%) au efectuat și DEXA coloană lombară. Conform scorului T, 15 (21.4%) pacienți au fost diagnosticați cu osteopenie și 6 (8.6%) cu osteoporoză. Conform scorului Z, 6 (8.6%) pacienți au înregistrat valori ale DMO sub pragul normal.

Aceste procente sunt mai mici comparativ cu rezultatele altor studii în care au fost înrolați pacienți tineri cu infecție HIV din România, dar spre deosebire de pacienții înrolați în cercetarea doctorală, pacienții înrolați în studiile citate anterior aveau vârste mai înaintate, iar durata TARV era mai scăzută [62, 63].

În ceea ce privește rezultatele prevalenței tulburărilor metabolismului osos obținute după împărțirea pacienților înrolați în cercetarea doctorală în funcție de sex, în subplotul de bărbați, conform scorului T, 9 (29%) pacienți au fost diagnosticați cu osteopenie și 3 (9.7%) cu osteoporoză. În subplotul de femei, 6 (15.4%) paciente au fost diagnosticate cu osteopenie și 3 (7.7%) cu osteoporoză conform scorului T. Se poate observa că procentul pacienților de sex masculin diagnosticați cu osteopenie la acest nivel este aproape dublu față de cel obținut în subplotul de femei. De asemenea, prevalența osteoporozei la nivelul coloanei lombare a fost mai mare în subplotul de bărbați. Conform scorului Z, 3 (9.7%) pacienți din subplotul de bărbați și 3 (7.7%) din subplotul de femei au înregistrat valori sub cele preconizate.

În cazul pacienților de sex masculin prevalența osteopeniei și osteoporozei obținută în cercetarea doctorală a fost mai mică față de cea raportată în literatura de specialitate, dar în aceste studii au fost înrolați pacienți cu vârste mai înaintate [64, 65].

În ceea ce privește rezultatele obținute în subplotul de femei, prevalențe apropiate ale tulburărilor metabolismului osos au fost obținute într-un studiu care a înrolat 84 de femei seropozitive HIV cu media vârstelor de 41 de ani. În acest studiu 28% au fost diagnosticate cu osteopenie și 6% cu osteoporoză [66]. Un alt studiu în care au fost înrolate 50 de femei HIV pozitive cu media vârstei de 37 de ani s-a observat o prevalență a osteopeniei de 62%, iar a osteoporozei de 14%, aceste procente fiind mult mai mari comparativ cu cele obținute în cercetarea doctorală [67].

În urma analizării rezultatelor examinării DEXA a coloanei lombare a întregului lot de pacienți, am observat că pacienții *fumători* au înregistrat valori ale DMO și ale scorului Z semnificativ mai mici comparativ cu pacienții nefumători ($p=0.037$, respectiv $p=0.025$), iar în cazul scorului T valoarea indicelui p a fost foarte aproape de semnificația statistică ($p=0.057$).

Spre deosebire de rezultatele obținute de noi, unii autori au observat o corelație între valoarea limfocitelor T CD4 și DMO de la nivelul coloanei lombare [68], iar în alte articole valoarea nadir a limfocitelor T CD4 s-a corelat pozitiv cu DMO de la acest nivel [62].

În ceea ce privește rolul TARV în instalarea osteopeniei și osteoporozei, în literatura de specialitate există numeroase studii care asociază anumite molecule ARV (INRT, INNRT, IP) cu un declin mai rapid al DMO [69 - 75], cu toate că în această cercetare doctorală nu am obținut corelații semnificative statistic între paramentruu legați de TARV și rezultatele examinării DEXA a coloanei lombare.

În subplotul feminin fumatul s-a asociat cu valori scăzute ale DMO, scorului T și scorului Z, iar în ceea ce privește TARV, numărul crescut de scheme ARV a influențat negativ rezultatele DMO, scorului T și scorului Z.

În subplotul de bărbați valorile scăzute ale 25-OH-vitaminei D s-au corelat cu valori scăzute ale scorului Z ($p=0.025$), iar valoarea viremiei s-a corelat negativ cu valoarea DMO.

Spre deosebire de rezultatele acestei cercetări doctorale unde numărul de limfocite T CD4 nu a influențat rezultatele DEXA, mai multe studii au observat o influență negativă a numărului scăzut de limfocite T CD4 asupra DMO de la nivelul coloanei lombare a pacienților de sex masculin [76, 77].

De asemenea, în alte studii din literatură, fumatul, nivelul scăzut al estradiolului, IMC scăzut au fost asociate cu DMO scăzută la nivelul coloanei lombare, în cazul pacienților de sex masculin seropozitivi HIV [63, 77]. În cazul cercetării doctorale IMC nu a influențat rezultatele acestui tip de examinare DEXA în nici unul dintre loturile studiate, iar fumatul a influențat DMO de la nivelul coloanei lombare, dar în subplotul feminin.

Cu toate că în studiul nostru valorile serice scăzute ale 25-OH-vitaminei D au influențat negativ rezultatele examinării DEXA a coloanei lombare, *Santi et al*, în lucrarea sa în care a înrolat 1204 pacienți de sex masculin, nu a observat nici o influență a vitaminei D asupra DMO de la nivel lombar [64].

Similar rezultatelor noastre, un studiu în care au fost înrolați pacienți infectați cu HIV, VHC sau VHB, valorile viremiilor s-au corelat negativ cu rezultatele examinării DEXA a coloanei lombare [78].

7.4 Discuții referitoare la rezultatele examinării DEXA a șoldului în comparație cu datele din literatura de specialitate

În studiul nostru, la examinarea DMO a șoldurilor, din cei 70 de pacienți care au fost evaluați, 16 (22.85%) au fost diagnosticați cu osteoporoză și 4 (5.71%) cu osteopenie, conform

scorului T. Conform scorului Z 5 (7.14%) au înregistrat valori sub cele preconizate pentru vârsta pacienților.

Comparativ rezultatele examinării DEXA a coloanei lombare putem observa o prevalență ușor mai crescută a osteopeniei la nivelul șoldurilor (22.8% dintre pacienți au fost diagnosticați cu osteopenie la nivelul șoldurilor și 21.4% cu osteopenie la nivelul coloanei lombare). Prevalența osteoporozei a fost mai scăzută la nivelul șoldurilor comparativ cu cea de la nivelul coloanei lombare.

În cazul sublotului masculin, din cei 31 de pacienți care au efectuat DEXA la nivelul șoldurilor, 6 (19.4%) au fost diagnosticați cu osteopenie și 2 (6.5%) cu osteoporoză, conform scorului T. După analizarea scorului Z, 2 (6.45%) dintre pacienți au înregistrat valori sub cele preconizate.

În sublotul de femei înrolate în cercetarea doctorală, din cele 39 de paciente investigate, conform scorului T, 9 (23.1%) paciente au fost diagnosticate cu osteopenie și 3 (7.7%) cu osteoporoză. După analizarea scorului Z, 3 (7.7%) dintre paciente au înregistrat valori mai scăzute decât cele preconizate. Putem observa că, spre deosebire de rezultatele obținute în urma examinării DEXA a coloanei lombare unde procentul bărbaților diagnosticați cu osteopenie și osteoporoză a fost mai crescut decât cel al femeilor, în cazul examinării DEXA a șoldurilor, femeile au fost mai frecvent afectate de tulburările metabolismului osos.

Și în acest caz prevalențele obținute în cercetarea doctorală au fost mai scăzute comparativ cu cele raportate de alte studii, cu menținerea că majoritatea studiilor din literatura de specialitate au înrolat pacienți cu vârste mai înaintate [13, 58, 66, 77, 79].

În urma analizării întregului lot de pacienți am observat că IMC a influențat negativ atât DMO ($p=0.026$), cât și scorul T ($p=0.034$) obținute în urma examinării DEXA a șoldurilor. IMC scăzut a fost asociat în multe studii cu DMO scăzută, cu toate acestea, există și lucrări în care IMC nu a influențat rezultatele DEXA de la nivelul șoldurilor [58, 80].

În ceea ce privește influența TARV asupra rezultatelor examinării DEXA a șoldurilor obținute în urma analizării întregului lot de pacienți înrolați în cercetarea doctorală, am observat că numărul de scheme a influențat negativ scorul T ($p=0.049$), iar pacienții care au avut scheme TARV care conțineau TDF sau IP au înregistrat valori mai scăzute ale DMO ($p=0.001$) și respectiv, ale scorului T ($p=0.03$). În literatura de specialitate există numeroase studii care au demonstrat că după inițierea TARV, DMO scade accelerat mai ales în primii 2 ani. Conform unei

meta-analize care a analizat modificările longitudinale ale mineralizării osoase, DMO la nivelul șoldului a scăzut cu 1.66% în primul an după inițierea ARV, iar la 2 ani de la inițierea TARV s-au înregistrat modificări cu -2.51%. Peste această durată, DMO de la nivelul șoldului a continuat să scadă cu -2.03% după încă 2 ani. Dintre moleculele ARV, la pacienții aflați în tratament cu TDF, DMO de la acest nivel s-a modificat cu -3.14% după un an și cu -3.45% după 2 ani de la inițierea terapiei, iar după mai mult de 2 ani a scăzut cu -3.33% față de valoarea inițială [81].

Deși fumatul a influențat negativ DMO a pacienților seropozitivi HIV de sex masculin înrolați într-un alt studiu în care au fost incluși pacienți din România, în cazul acestui studiu doctoral rezultatele examinării DEXA a șoldurilor nu a fost influențată de fumat în subplotul masculin [79].

Într-un alt studiu ce a înrolat pacienți de sex masculin nou diagnosticați cu infecție HIV din Olanda, valori scăzute ale scorului T s-au corelat cu nivele crescute ale viremiei. Tot în acest studiu, IMC s-a corelat pozitiv cu valoarea scorului T [82]. În cazul examinării DEXA a șoldurilor în subplotul de bărbați înrolați în studiul nostru nu am observat nici o asociere în ceea ce privește IMC și valoarea viremiei HIV.

În ceea ce privește TARV, în subplotul masculin expunerea la IP și la TDF a influențat negativ rezultatele DMO ($p=0.049$) și scorului T ($p=0.05$) și, respectiv, scorul T ($p=0.036$) și scorul Z ($p=0.049$). Atât IP cât și TDF fiind frecvent asociate cu tulburările metabolismului osos în cazul pacienților HIV pozitivi.

În cazul subplotului de femei, rezultatele acestei cercetări doctorale au arătat că pacientele fumătoare au avut valori mai mici ale DMO ($p=0.011$) și scorului T ($p=0.021$), iar numărul crescut de scheme ARV s-a corelat negativ cu valorile scorului T ($p=0.02$) și Z ($p=0.04$). De asemenea, expunerea la TDF a influențat negativ DMO ($p=0.031$) de la nivelul șoldurilor a pacientelor cu infecție HIV.

Spre deosebire de rezultatele obținute în cercetarea doctorală unde IMC nu a influențat rezultatele DEXA ale șoldurilor în subplotul de femei, acest parametru s-a corelat cu DMO de la nivelul șoldurilor într-un studiu alt studiu în care au fost înrolate 84 de paciente seropozitive. În acest articol tratamentul cu IP, INRT sau INNRT nu a influențat rezultatele DEXA de la nivelul șoldurilor [66].

8. Concluzii

Studiul prezentat în această teză doctorală a evaluat prevalența tulburărilor de densitate minerală osoasă și a factorilor care influențează metabolismul osos, într-o populație de adulți tineri, diagnosticați în copilărie cu infecție HIV. Lotul de pacienți cuprinde pacienți cu vârste cuprinse între 20 și 34 de ani, cu o distribuție relativ echilibrată a sexelor. Vechimea diagnosticului de infecție HIV a fost cuprinsă între 8 și 28 de ani. Toți pacienții se aflau în TARV la momentul înrolării, iar mediana expunerii la TARV a fost de 15 ani. La momentul examinării DEXA majoritatea pacienților aveau un status imuno-virusologic bun. Aceste caracteristici ale pacienților dau unicitate lucrării, iar acest grup omogen de adulți tineri este reprezentativ pentru populația HIV pozitivă din România și este un model ideal pentru analizarea metabolismului osos, deoarece nu intervin și factori asociați înaintării în vârstă.

Prevalența osteopeniei și osteoporozei obținută în această cercetare doctorală este una mai mică comparativ cu datele din literatura de specialitate, dar este totuși semnificativă ținând cont de vârstele tinere ale pacienților.

Cu toate că în cazul pacienților tineri (femei care nu se află la menopauză, bărbați sub 65 de ani) se preferă analizarea scorului Z, în cazul examinărilor DEXA ale coloanei lombare și șoldurilor, procentele pacienților diagnosticați cu osteoporoză au fost similare atât conform scorului T cât și a scorului Z.

Analizând procentele pacienților diagnosticați cu osteopenie și osteoporoză obținute după efectuarea celor 3 tipuri de examinări DEXA, se poate observa ca examinarea DEXA *whole body* subestimează prevalența acestor afecțiuni. Ca urmare, oricărui pacient HIV pozitiv care la examinarea DEXA *whole body* prezintă valori scăzute ale DMO, trebuie obligatoriu să i se recomande efectuarea DEXA a coloanei lombare și a șoldurilor, pentru a nu omite diagnosticul de osteopenie sau osteoporoză și pentru a lua măsurile necesare corectării acestor tulburări.

Asemănător rezultatelor altor studii, am observat că IMC, concentrația serică a 25-OH-vitaminei D și tabagismul cronic, au influențat rezultatele examinărilor DEXA.

În ceea ce privește statusul imuno-virusologic, mulți dintre pacienți înregistrau valori crescute ale nivelului de limfocite T CD4 la momentul înrolării. De asemenea, mulți dintre pacienți aveau viremiei HIV nedetectabilă sau au înregistrat valori scăzute ale acestia. Cu toate acestea, am observat ca valoarea viremiei a influențat negativ rezultatele examinărilor DEXA. Deși nivelul limfocitelor T CD4 s-a corelat în multe studii cu DMO, în cazul această lucrare nu

am găsit nici o corelație între nivelul limfocitelor T CD4 din momentul examinării și rezultatele DEXA.

Referitor la TARV, în această lucrare am observat că numărul crescut de scheme TARV, precum și expunerea și durata crescută a expunerii la IP și TDF s-au asociat cu valori scăzute ale rezultatelor examinărilor DEXA. Spre deosebire de rezultatele altor cercetări, în cazul acestui studiu tratamentul cu EFV și durata expunerii la EFV a influențat DMO din regiunile examinate.

În urma analizării separate a subplotului se pacienți de sex masculin și de sex feminin s-a observat că prevalența osteopeniei și osteoporozei a fost mai ridicată în subplotul de bărbați atât în cazul examinării DEXA *whole body* cât și în cazul DEXA coloană lombară. În cazul examinării DEXA a șoldurilor prevalența tulburărilor de mineralizare osoasă a fost mai crescută în subplotul de femei.

Viremia HIV a influențat predominant rezultatele DEXA obținute în subplotul de bărbați, spre deosebire de tabagism care s-a asociat cu modificări ale DMO mai ales în subplotul de femei. Numărul de scheme TARV a influențat mai ales rezultatele DEXA ale femeilor incluse în această cercetare doctorală.

Din păcate, în studiul nostru au fost înrolați doar 97 de pacienți, un număr relativ scăzut, deoarece fac parte dintr-o categorie aparte, respectiv categoria pacienților tineri, infectați HIV în copilărie. Acesta este unul dintre principalele dezavantaje ale studiului doctoral. În plus, aflându-se vârsta fertilă, o parte dintre pacienții care ar fi îndeplinit criteriile de includere în studiu, nu au fost de acord cu investigațiile radiologice. Din același motiv pacienții au fost evaluați DEXA numai o singură dată pe durata studiului, deși pentru o mai bună înțelegere a factorilor care contribuie la instalarea osteopeniei și osteoporozei la această categorie de pacienți este necesară urmărirea în dinamică a DMO și a influenței diversilor parametri asupra DMO.

Un alt dezavantaj este reprezentat de faptul că în cazul unor pacienți lipsesc date din istoricul bolii. Pacienții au fost diagnosticați la începutul anilor '90, o mare parte din rezultate nefiind înregistrate într-o baza de date digitală nu au mai fost disponibile, astfel încât nu am avut detalii referitoare la valoarea viremiei și a numărului de limfocite T CD4 din momentul diagnosticului (în cazul unui procent semnificativ de pacienți primele date disponibile referitoare la viremia HIV și la nivelul limfocitelor T CD4 disponibile în documentele medicare erau recoltate la mai mulți ani după diagnostic, astfel încât am considerat că acestea nu mai sunt

relevante) (valoarea viremiei și nivelul limfocitelor T CD4 din momentul diagnosticării infecției HIV).

Un alt punct slab al studiului este faptul că nu am avut un lot de pacienți seronegativi ca și lot martor, pentru a putea compara rezultatele. Dată fiind vârsta tânără a pacienților seropozitivi înrolați am fi avut nevoie de pacienți de vârste apropiate pentru a forma lotul martor, iar la această vârstă pacienții seronegativi nu au indicație pentru a efectua DEXA, investigație ce presupune și expunerea la radiații. Cu toate că iradierea este scăzută în cazul DEXA multe persoane aflate la vârsta fertilă nu sunt de acord investigația.

În urma observațiilor menționate anterior și coroborat cu recomandările ghidurilor internaționale [83,84] propun ca pacienților diagnosticați de multă vreme cu infecție HIV, multi-experimentați terapeutic care au oricare dintre următorii factori de risc: sunt fumători sau consumatori cronici de etanol, au avut în antecedente fracturi de fragilitate, au avut în antecedente tratament cortizonic de lungă durată, au IMC scăzut, au valori serice scăzute ale 25-OH-vitaminei D, au valori serice crescute ale PTH-ului, se află în eșec virusologic înregistrând valori mari ale viremiei HIV, au urmat tratament cu IP sau TDF, să li se efectueze screening imagistic pentru diagnosticarea osteopeniei sau osteoporozei (DEXA la nivelul coloanei lombare și șoldurilor). Dacă în urma acestor investigații imagistice se stabilește diagnosticul de osteopenie sau osteoporoză pacientul va fi adresat medicului endocrinolog pentru investigarea și altor cauze ale demineralizării osoase (hipertiroidism, hiperparatiroidism, hipogonadism, amenoree, diabet, boală hepatică cronică, boală renală cronică) și stabilirea tratamentului adecvat. În cazul pacienților HIV pozitivi diagnosticați cu osteoporoză ghidurile recomandă tratamentul cu bisfosfonați (*Alendronat* po 70mg/săpt, *Risedronate* po 35mg/săpt, *Ibandronat* po 150mg/lună, sau iv 3g la 3 luni, *Acid zoledronic* iv 5mg/an) a pacienților cu osteoporoză și reevaluarea DEXA la 2 ani distanță. În cazul pacienților cu rezultate în limite normale la aceste examinări, femeile aflate la menopauză, bărbații cu vârste peste 50 de ani și pacienții cu risc crescut de cădere vor repeta DEXA după 3-5 ani (Figura 8.1.). Este de menționat că în cazul pacienților HIV pozitivi aflați în TARV este obligatorie verificarea interacțiunilor medicamentoase între moleculele TARV și tratamentul anti-osteoporotic recomandat.

Așa cum am menționat anterior, ținând cont de faptul că examinarea DEXA *whole body* subestimează prevalența osteopeniei și osteoporozei, în cazul pacienților la care în urma

examinării DEXA *whole body* au fost diagnosticați cu ostopenie sau osteoporoză, este obligatoriu să li se recomande efectuarea DEXA a coloanei lombare și șoldurilor.

Acest algoritm va fi pus la dispoziția comisiilor de specialitate din Ministerul Sănătății (Comisia de Boli Infecțioase, Comisia HIV/SIDA, Comisia de Endocrinologie, Comisia de Diabet și Nutritie, Comisia de Imagistică) în vederea elaborării unui protocol multidisciplinar de management al tulburărilor metabolismului osos la pacienții cu infecție HIV, care să fie ulterior avizat de aceste comisii și finanțat de către Ministerul Sănătății prin Programul adresat pacienților HIV/SIDA.

Pacient tânăr, cu infecție HIV diagnosticată în copilărie, multi-experimentat terapeutic

+

Factori de risc pentru osteopenie și osteoporoză

Factori de risc clasici:

- Femeie la menopauză; bărbat ≥ 50 ani
- Sedentarism
- Tabagism cronic
- Consumator cronic de etanol
- Indice de masă corporală scăzut
- Hipovitaminoză D
- Antecedente de fracturi de fragilitate
- Tratament cortizonic îndelungat (minim 5 mg/zi de Prednison sau doze echivalente pentru mai mult de 3 luni consecutive)

Factori de risc asociați infecției HIV:

- Nivel scăzut al limfocitelor T CD4
- Viremie HIV crescută
- Multiple scheme TARV
- Tratament cu IP, TDF sau EFV

Examinare DEXA a coloanei lombare și șoldurilor

DA

Osteopenie sau osteoporoză
Scor T ≤ -1 sau scor Z ≤ -2

NU

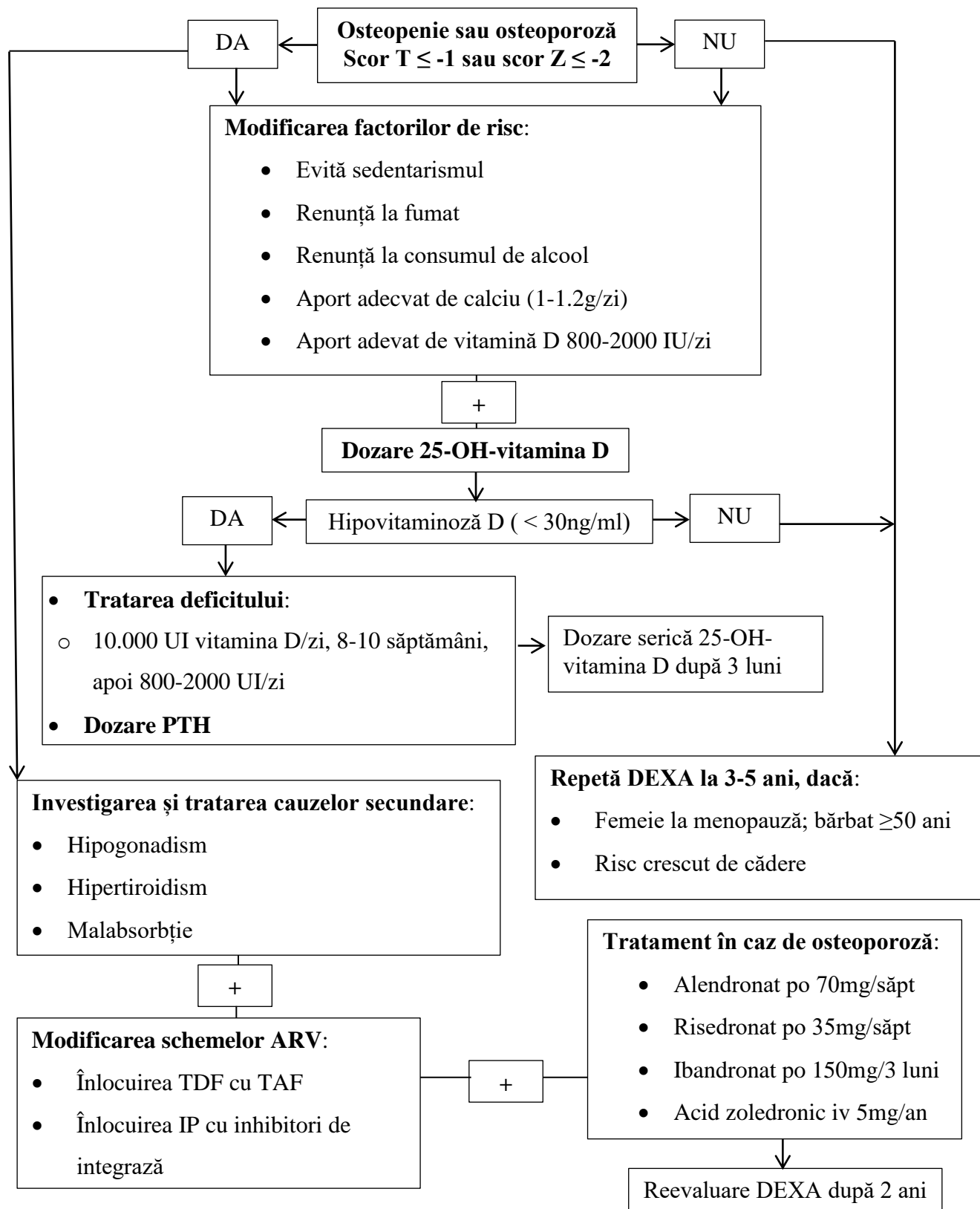


Figura 8.1. Propunere de algoritm de monitorizare a DMO a pacienților cu infecție HIV

BIBLIOGRAFIE

1. Global HIV & AIDS statistics — 2019 fact sheet [Internet]. [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
2. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2011 Sep [cited 2020 May 23];1(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234451/>
3. hivbook.com | HIV 2015/2016 – a textbook freely available [Internet]. [cited 2020 Apr 24]. Available from: <https://www.hivbook.com/>
4. Korber B, Muldoon M, Theiler J, Gao F, Gupta R, Lapedes A, et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science*. 2000 Jun 9;288(5472):1789–96.
5. Comisia Nationala de Lupta Anti-SIDA - Date statistice [Internet]. [cited 2020 Apr 22]. Available from: http://cnlas.ro/com_jce/date-statistice.html
6. Guimarães ML, Vicente ACP, Otsuki K, da Silva RFFC, Francisco M, da Silva FG, et al. Close phylogenetic relationship between Angolan and Romanian HIV-1 subtype F1 isolates. *Retrovirology*. 2009 Apr 22;6:39.
7. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Dec;53(11):1120–6.
8. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Dec;53(11):1130–9.
9. Green TC, Kershaw T, Lin H, Heimer R, Goulet JL, Kraemer KL, et al. Patterns of drug use and abuse among aging adults with and without HIV: a latent class analysis of a US Veteran cohort. *Drug Alcohol Depend*. 2010 Aug 1;110(3):208–20.
10. Edelman EJ, Tetrault JM, Fiellin DA. Substance use in older HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014 Jul;9(4):317–24.
11. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011;62:141–55.
12. Wada NI, Jacobson LP, Margolick JB, Breen EC, Macatangay B, Penugonda S, et al. The effect of HAART-induced HIV suppression on circulating markers of inflammation and immune activation. *AIDS Lond Engl*. 2015 Feb 20;29(4):463–71.

13. Karaguzel G, Holick MF. Diagnosis and treatment of osteopenia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 Dec;11(4):237–51.
14. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993 Jun;94(6):646–50.
15. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2001 Feb;12(1):22–8.
16. Baxter-Jones ADG, Faulkner RA, Forwood MR, Mirwald RL, Bailey DA. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: an estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2011 Aug;26(8):1729–39.
17. Kruger MJ, Nell TA. Bone mineral density in people living with HIV: a narrative review of the literature. *AIDS Res Ther*. 2017 Jul 26;14(1):35.
18. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, Engelke K, Leslie WD. Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2015 Sep;18(3):274–86.
19. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehsen N, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS Lond Engl*. 2008 Jan 30;22(3):395–402.
20. Jones S, Restrepo D, Kasowitz A, Korenstein D, Wallenstein S, Schneider A, et al. Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in the elderly. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2008 Jul;19(7):913–8.
21. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS Lond Engl*. 2006 Nov 14;20(17):2165–74.
22. Güerri-Fernández R, Villar-García J, Díez-Pérez A, Prieto-Alhambra D. HIV infection, bone metabolism, and fractures. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Jul;58(5):478–83.
23. Borderi M, Gibellini D, Vescini F, De Crignis E, Cimatti L, Biagetti C, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 2009 Jul 17;23(11):1297–310.
24. Gohda J, Ma Y, Huang Y, Zhang Y, Gu L, Han Y, et al. HIV-1 replicates in human osteoclasts and enhances their differentiation in vitro. *Retrovirology*. 2015 Feb 7;12:12.
25. Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, Powderly WG, Doran PP. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent

potential implications for osteoblast function and development. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Dec;23(12):1521–30.

26. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2009 Aug 15;51(5):554–61.

27. Carr A, Miller J, Eisman JA, Cooper DA. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 2001 Apr 13;15(6):703–9.

28. Perazella MA. Tenofovir-induced kidney disease: an acquired renal tubular mitochondriopathy. *Kidney Int*. 2010 Dec;78(11):1060–3.

29. Barrios A, García-Benayas T, González-Lahoz J, Soriano V. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS Lond Engl*. 2004 Apr 9;18(6):960–3.

30. Mouly S, Lown KS, Kornhauser D, Joseph JL, Fiske WD, Benedek IH, et al. Hepatic but not intestinal CYP3A4 displays dose-dependent induction by efavirenz in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Jul;72(1):1–9.

31. Jain RG, Lenhard JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Biol Chem*. 2002 May 31;277(22):19247–50.

32. Fakruddin JM, Laurence J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk. *J Biol Chem*. 2003 Nov 28;278(48):48251–8.

33. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS Lond Engl*. 2003 Mar 7;17(4):513–20.

34. Langkilde A, Petersen J, Klausen HH, Henriksen JH, Eugen-Olsen J, Andersen O. Inflammation in HIV-infected patients: impact of HIV, lifestyle, body composition, and demography - a cross sectional cohort study. *PloS One*. 2012;7(12):e51698.

35. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Top Antivir Med*. 2012 Sep;20(3):101–5.

36. Moran CA, Weitzmann MN, Ofotokun I. Bone Loss in HIV Infection. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2017 Mar;9(1):52–67.

37. Prieto-Alhambra D, Güerri-Fernández R, De Vries F, Lalmohamed A, Bazelier M, Starup-Linde J, et al. HIV infection and its association with an excess risk of clinical fractures: a nationwide case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2014 May 1;66(1):90–5.
38. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture Prevalence among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Versus Non-HIV-Infected Patients in a Large U.S. Healthcare System. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3499–504.
39. Güerri-Fernandez R, Vestergaard P, Carbonell C, Knobel H, Avilés FF, Castro AS, et al. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2013 Jun;28(6):1259–63.
40. Young B, Dao CN, Buchacz K, Baker R, Brooks JT, HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000-2006. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Apr 15;52(8):1061–8.
41. Womack JA, Goulet JL, Gibert C, Brandt C, Chang CC, Gulanski B, et al. Increased Risk of Fragility Fractures among HIV Infected Compared to Uninfected Male Veterans. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 Feb 16 [cited 2020 Apr 13];6(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3040233/>
42. Sharma A, Shi Q, Hoover DR, Anastos K, Tien PC, Young MA, et al. Increased fracture incidence in middle-aged HIV-infected and uninfected women: updated results from the Women’s Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2015 Sep 1;70(1):54–61.
43. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2947–53.
44. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2008 Aug 12;179(4):319–26.
45. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006;17(6):807–16.

46. Lerma E, Molas ME, Montero MM, Guelar A, González A, Villar J, et al. Prevalence and Factors Associated with Vitamin D Deficiency and Hyperparathyroidism in HIV-Infected Patients Treated in Barcelona. *Isrn Aids*. 2012;2012:485307.
47. Cervero M, Agud JL, García-Lacalle C, Alcázar V, Torres R, Jurdado JJ, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its related risk factor in a Spanish cohort of adult HIV-infected patients: effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Sep;28(9):963–71.
48. Munteanu D, Negru A, Mih R, Tili L, Tudor A-M, Laz M, et al. EVALUATION OF BONE MINERAL DENSITY AND CORRELATIONS WITH INFLAMMATION MARKERS IN ROMANIAN HIV-POSITIVE PATIENTS UNDERGOING COMBINED ANTIRETROVIRAL THERAPY. 2017;65:6.
49. Graat-Verboom L, Spruit MA, van den Borne BEEM, Smeenk FWJM, Wouters EFM. Whole-Body versus Local DXA-Scan for the Diagnosis of Osteoporosis in COPD Patients. *J Osteoporos*. 2010 Feb 7;2010:640878.
50. Arlot ME, Sornay-Rendu E, Garnero P, Vey-Marty B, Delmas PD. Apparent pre- and postmenopausal bone loss evaluated by DXA at different skeletal sites in women: the OFELY cohort. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1997 Apr;12(4):683–90.
51. Fawzy T, Muttappallymyalil J, Sreedharan J, Ahmed A, Alshamsi SOS, Al Ali MSSHBB, et al. Association between Body Mass Index and Bone Mineral Density in Patients Referred for Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Scan in Ajman, UAE. *J Osteoporos [Internet]*. 2011 May 22 [cited 2020 Mar 22];2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135277/>
52. van der Voort DJ, Brandon S, Dinant GJ, van Wersch JW. Screening for osteoporosis using easily obtainable biometrical data: diagnostic accuracy of measured, self-reported and recalled BMI, and related costs of bone mineral density measurements. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2000;11(3):233–9.
53. van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2001;12(8):630–8.

54. Liel Y, Edwards J, Shary J, Spicer KM, Gordon L, Bell NH. The effects of race and body habitus on bone mineral density of the radius, hip, and spine in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Jun;66(6):1247–50.
55. Bjarnason NH, Christiansen C. The influence of thinness and smoking on bone loss and response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):590–6.
56. Steinschneider M, Hagag P, Rapoport MJ, Weiss M. Discordant effect of body mass index on bone mineral density and speed of sound. *BMC Musculoskelet Disord.* 2003 Jul 16;4:15.
57. Negru A. IDENTIFYING THE RISK FACTORS FOR LOW BONE MINERAL DENSITY DISORDERS IN HIV-POSITIVE PATIENTS UNDERGOING ANTIRETROVIRAL THERAPY FROM THE ROMANIAN COHORT. *FARMACIA.* 2019 May 19;67(3):383–91.
58. Aydın OA, Karaosmanoglu HK, Karahasanoglu R, Tahmaz M, Nazlıcan O. Prevalence and risk factors of osteopenia/osteoporosis in Turkish HIV/AIDS patients. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis.* 2013 Dec;17(6):707–11.
59. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev.* 2005 Feb;26(1):78–113.
60. Das S, Bopitya S, Taha H, David L. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, bone mineral density, fracture and antiretroviral therapy in HIV patients. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc.* 2014;9(1):6–13.
61. Bañon S, Palacio MD, Elías MP, Moreno A, Moreno S, Dronda F, et al. Secondary hyperparathyroidism in HIV-infected patients: relationship with bone remodeling and response to vitamin D supplementation. *J Int AIDS Soc.* 2012;15(S4):18319.
62. Streinu-Cercel A, Săndulescu O, Ceapraga G, Manolache D, Stoica MA, Preoteşcu LL, et al. Prevalence of osteo-renal impairment in the Romanian HIV cohort. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 Mar 8 [cited 2020 Mar 25];16(Suppl 1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4896252/>
63. Chițu-Tișu C-E, Barbu E-C, Lazăr M, Ion DA, Bădărău IA. Low bone mineral density and associated risk factors in HIV-infected patients. *Germes.* 2016 Jun 1;6(2):50–9.

64. Santi D, Madeo B, Carli F, Zona S, Brigante G, Vescini F, et al. Serum total estradiol, but not testosterone is associated with reduced bone mineral density (BMD) in HIV-infected men: a cross-sectional, observational study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2016 Mar;27(3):1103–14.
65. Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoin C, N’Guyen T, Lajeunie E, et al. BMD Is Reduced in HIV-Infected Men Irrespective of Treatment. *J Bone Miner Res*. 2004;19(3):402–9.
66. Dolan SE, Huang JS, Killilea KM, Sullivan MP, Aliabadi N, Grinspoon S. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS Lond Engl*. 2004 Feb 20;18(3):475–83.
67. Teichmann J, Stephan E, Lange U, Discher T, Friese G, Lohmeyer J, et al. Osteopenia in HIV-infected Women Prior to Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Infect*. 2003 May 1;46(4):221–7.
68. Carmo FB, Terreri MT, Succi RC de M, Beltrão SV, Gouvea A de FTB, Paulino ERC, et al. Bone mineral density and vitamin D concentration: the challenges in taking care of children and adolescents infected with HIV. *Braz J Infect Dis*. 2017 Jun;21(3):270–5.
69. Grund B, Peng G, Gibert CL, Hoy JF, Isaksson RL, Shlay JC, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS Lond Engl*. 2009 Jul 31;23(12):1519–29.
70. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, Perez-Alvarez N, Rosales J, del Rio L, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS Lond Engl*. 2010 Nov 27;24(18):2827–33.
71. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy RL, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS Lond Engl*. 2009 Apr 27;23(7):817–24.
72. Stellbrink H-J, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010 Oct 15;51(8):963–72.
73. Dave JA, Cohen K, Micklesfield LK, Maartens G, Levitt NS. Antiretroviral Therapy, Especially Efavirenz, Is Associated with Low Bone Mineral Density in HIV-Infected South

- Africans. PLoS ONE [Internet]. 2015 Dec 3 [cited 2020 Apr 1];10(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4669137/>
74. Nylén H, Habtewold A, Makonnen E, Yimer G, Bertilsson L, Burhenne J, et al. Prevalence and risk factors for efavirenz-based antiretroviral treatment-associated severe vitamin D deficiency. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Aug 26 [cited 2020 Apr 1];95(34). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5400328/>
75. Habtewold A, Amogne W, Makonnen E, Yimer G, Nylén H, Riedel K-D, et al. Pharmacogenetic and pharmacokinetic aspects of CYP3A induction by efavirenz in HIV patients. *Pharmacogenomics J*. 2013 Dec;13(6):484–9.
76. Kwak MK, Lee EJ, Park JW, Park SY, Kim B-J, Kim TH, et al. CD4 T cell count is inversely associated with lumbar spine bone mass in HIV-infected men under the age of 50 years. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2019 Jul;30(7):1501–10.
77. Paccou J, Viget N, Drumez E, Cortet B, Robineau O. Prevalence and risk factors for low bone mineral density in antiretroviral therapy-naive HIV-infected young men. *Med Mal Infect*. 2018 Oct;48(7):442–8.
78. Dalla Grana E, Rigo F, Lanzafame M, Lattuada E, Suardi S, Mottes M, et al. Relationship Between Vertebral Fractures, Bone Mineral Density, and Osteometabolic Profile in HIV and Hepatitis B and C-Infected Patients Treated With ART. *Front Endocrinol* [Internet]. 2019 [cited 2020 May 14];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00302/full#F1>
79. Chițu-Tișu CE, Barbu EC, Lazăr M, Bojincă M, Tudor A-M, Hristea A, et al. Body composition in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Acta Clin Belg*. 2017 Feb;72(1):55–62.
80. Carr A, Grund B, Neuhaus J, Schwartz A, Bernardino JI, White D, et al. Prevalence and risk factors for low bone mineral density in untreated HIV infection: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment trial. *HIV Med*. 2015 Apr;16(0 1):137–46.
81. Starup-Linde J, Rosendahl SB, Storgaard M, Langdahl B. Management of Osteoporosis in Patients Living With HIV-A Systematic Review and Meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2020 Jan 1;83(1):1–8.

82. Grijzen ML, Vrouwenraets SME, Steingrover R, Lips P, Reiss P, Wit FWNM, et al. High prevalence of reduced bone mineral density in primary HIV-1-infected men. *AIDS Lond Engl*. 2010 Sep 10;24(14):2233–8.
83. EACS Guidelines [Internet]. [cited 2018 Sep 13]. Available from: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
84. Brown TT, Hoy J, Borderi M, Guaraldi G, Renjifo B, Vescini F, et al. Recommendations for Evaluation and Management of Bone Disease in HIV. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Apr 15;60(8):1242–51.

LISTA CU LUCRĂRILE PUBLICATE

I. Articole in extenso

1. IDENTIFYING THE RISK FACTORS FOR LOW BONE MINERAL DENSITY DISORDERS IN HIV-POSITIVE PATIENTS UNDERGOING ANTIRETROVIRAL THERAPY FROM THE ROMANIAN COHORT

Autori: **Anca Negru**, Cătălin Tilișcan, Ana-Maria Tudor, Cristiana Oprea, Irina Ianache, Mihai Lazăr, Daniela Munteanu, Mariana Mărdărescu, Adrian Streinu-Cercel, Victoria Aramă, Ștefan-Sorin Aramă

Articol publicat în revista **Farmacia**, An 2019, Volum 67, Număr 3, Pagini 383-391

Revistă indexată **ISI Thomson-Reuters cu IF = 1.507**

ISSN: 0014-8237 (Print), e-ISSN: 1065-0019 (Online).

Link către publicație:

http://www.revistafarmacia.ro/201903/2019-03-art-01-Negru_Tiliscan_Arama_383-391.pdf

2. BONE QUALITY IN A YOUNG COHORT OF HIV-POSITIVE PATIENTS

Autori: **Anca Negru**, Cătălin Tilișcan, Ana-Maria Tudor, Daniela Ioana Munteanu, Cristina Popescu, Adrian Streinu-Cercel, Victoria Aramă, Ștefan-Sorin Aramă

Articol publicat în ActaEndocrinologica, An 2019, Volum 15, Număr 4, Pagini 447-453

Revistă indexată **ISI Thomson-Reuters cu IF = 0.441**

ISSN: 1841-0987 (Print), e-ISSN: 1843-066X (Online).

Link către publicație:

<https://acta-endo.ro/Archive/Abstract?doi=2019.447>

3. EVALUATION OF BONE MINERAL DENSITY AND CORRELATIONS WITH INFLAMMATION MARKERS IN ROMANIAN HIV-POSITIVE PATIENTS UNDERGOING COMBINED ANTIRETROVIRAL THERAPY

Autori: Daniela Ioana Munteanu, **Anca Ruxandra Negru**, Raluca Mihăilescu, Cătălin Tilișcan, Ana-Maria Tudor, Mihai Lazăr, Ștefan-Sorin Aramă, Daniela Ion, Cristina Popescu, Victoria Aramă

Articol publicat în revista **Farmacia**, An 2019, Volum 67, Număr 3, Pagini 383-391

Revistă indexată **ISI Thomson-Reuters** cu **IF = 1.507**

ISSN: 0014-8237 (Print), e-ISSN: 1065-0019 (Online).

Link către publicație:

http://www.revistafarmacia.ro/201701/art-18-Munteanu_Arama_114-119.pdf

II. Lucrări prezentate la manifestări științifice

1. VITAMIN D STATUS IN HIV INFECTED PATIENTS FROM ROMANIAN COHORT

Autori: **A. Negru**, V. Aramă, C. Tilișcan, R. Catană, S. Aramă

Titlul manifestării: **Congresul Național al Societății Române de Fiziopatologie, Iași, 7-10 Mai 2015.**

Rezumat publicat în volumul de rezumate al manifestării ”Clasic și modern în Fiziopatologie, O abordare integrativă în educație și cercetare ”

ISBN 978-606-544-311-2

2. RISK FACTORS FOR LOW BONE MINERAL DENSITY IN HIV INFECTED MALES FROM ROMANIAN COHORT

Autori: **A. Negru**, D. Munteanu, R. Mihăilescu, C. Tilișcan, A.M. Tudor, R. Catană, I. Diaconu, M. Rădulescu, C. Popescu, A. Orfanu, I. Lăpădat, L. Ionescu, V. Aramă, S. Aramă.

Titlul manifestării: **Zilele Științifice ale Institutului Național de Boli Infecțioase Prof. Dr. Matei Balș**, București, 2015

Rezumat publicat în volumul de rezumate al manifestării

3. PREVALENCE OF LOW BONE MINERAL DENSITY ÎN HIV INFECTED PATIENTS FROM ROMANINA COHORT

Autori: **A. Negru**, D. Munteanu, V. Aramă, R. Catană, C. Tilișcan, R. Mihăilescu, C. Popescu, A. Orfanu, I. Diaconu, A.M. Tudor, V. Molagic, S. Aramă.

Titlul manifestării: **35^e Reunion Interdisciplinaire de Chimiotherapie Anti-Infecțioase**, Paris, Franța, 14-15 Decembrie 2015

Rezumat publicat în volumul de rezultate al manifestării