

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VII – MEDICINĂ INTERNĂ II**



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

privind lucrarea de doctorat

**BONE STRUCTURE IMPAIRMENT
IN PATIENTS WITH HIV/AIDS**

elaborată de **Drd. VLĂDUȚ-RĂZVAN DAVID**

Conducător de doctorat: **PROF. UNIV. DR. ADRIAN-RADU VLAD**

Timișoara

2026

Subsemnatul, **Prof. Univ. Dr. Adrian-Radu Vlad**, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, în calitate de conducător științific al tezei de doctorat intitulată **„Bone Structure Impairment in Patients with HIV/AIDS”**, elaborată de student-doctorand **Răzvan-Vlăduț David**, formulez următoarele aprecieri referitoare la această lucrare.

Motivația cercetării

Infecția cu HIV a devenit, în era terapiei anti-retrovirale combinate, o afecțiune cronică, iar prelungirea supraviețuirii a deplasat atenția către comorbiditățile non-SIDA care apar și se acumulează odată cu îmbătrânirea persoanelor care trăiesc cu HIV. Dintre acestea, afectarea osoasă are o importanță deosebită, prin prevalența crescută a osteopeniei și osteoporozei și prin riscul crescut de fracturi de fragilitate. Povara osoasă nu poate fi apreciată adecvat, însă, exclusiv prin densitatea minerală osoasă (BMD) determinată prin DXA, deoarece deteriorarea microarhitecturii, a proprietăților mecanice ale țesutului și apariția fracturilor vertebrale pot exista chiar în absența unei osteoporoze densitometrice.

În acest context, teza abordează problema afectării structurale osoase la persoanele care trăiesc cu HIV printr-o strategie multimodală, integrând date densitometrice cu informații privind microarhitectura trabeculară, compartimentul cortical, proprietățile materialului osos, turnover-ul osos, fracturile vertebrale și statusul muscular. Sunt analizate, între altele, TBS, HR-pQCT, QUS, biomarkerii turnover-ului osos, microindentarea și evaluarea morfometrică a fracturilor vertebrale. Demersul are caracter interdisciplinar și urmărește să reducă decalajul dintre riscul de fractură observat clinic și ceea ce poate fi explicat prin BMD.

Obiectivul general al lucrării este de a demonstra utilitatea unei evaluări extinse a calității osoase la persoanele cu HIV, dincolo de DXA, și de a identifica factori clinici și terapeutici asociați cu deteriorarea microarhitecturală și cu fragilitatea musculoscheletală. Teza urmărește, de asemenea, fundamentarea unei abordări practice, stratificate pe risc, care să poată fi integrată în îngrijirea de lungă durată a pacientului cu HIV.

Structura tezei de doctorat

Lucrarea este structurată în *partea introductivă, partea generală, partea specială* și un *capitol final dedicat concluziilor și contribuțiilor personale*.

Partea generală a tezei

Partea generală cuprinde patru capitole consacrate epidemiologiei pierderii osoase și riscului de fractură, fiziopatologiei modificărilor metabolismului osos în infecția HIV și sub tratament anti-retroviral, instrumentelor avansate de evaluare a calității osoase dincolo de DXA și implicațiilor clinice, strategiilor de screening și managementului fragilității osoase.

Primul capitol analizează epidemiologia pierderii osoase, a osteoporozei și a fracturilor la persoanele care trăiesc cu HIV. Sunt discutate prevalența crescută a densității minerale osoase scăzute, incidența mai mare a fracturilor de fragilitate și particularitățile populației HIV, inclusiv efectele vârstei, sexului, statusului hormonal, indicelui de masă corporală, deficitului de vitamină D, fumatului, consumului de alcool și expunerii la glucocorticoizi. Un accent important este pus pe faptul că fracturile, inclusiv cele vertebrale, pot apărea la valori ale BMD care nu îndeplinesc

criteriile convenționale de osteoporoză, ceea ce susține necesitatea unei definiții mai largi a fragilității scheletice.

Cel de-al doilea capitol este dedicat fiziopatologiei afectării metabolismului osos în contextul infecției HIV și al terapiei anti-retrovirale. Sunt integrate mecanismele imunologice și inflamatorii, axa RANK/RANKL/OPG, efectele directe și indirecte ale infecției, rolul terapiei anti-retrovirale, cu atenție deosebită asupra tenofovir disoproxil fumarat (TDF), precum și influențele deficitului de vitamină D, hipogonadismului, modificărilor compoziției corporale și ale metabolismului. Teza evidențiază că aceste mecanisme pot afecta atât cantitatea de os, cât și calitatea acestuia, prin alterarea microarhitecturii, integrității corticale și proprietăților materialului osos.

Al treilea capitol prezintă instrumentele avansate de evaluare a calității osoase. Sunt discutate TBS, HR-pQCT, QUS, biomarkerii turnover-ului osos, microindentarea și evaluarea morfometrică a fracturilor vertebrale. Fiecare metodă este raportată la dimensiunea biologică pe care o explorează și la limitele DXA. Teza argumentează că nicio metodă nu poate descrie integral, de una singură, competența osoasă; în schimb, combinarea unor metode complementare poate furniza o caracterizare mai fidelă a riscului de fractură.

Al patrulea capitol discută implicațiile clinice, strategiile de screening și managementul fragilității osoase la persoanele cu HIV. Este susținută o abordare pragmatică, în care DXA poate fi completată cu TBS și evaluarea fracturilor vertebrale, în timp ce biomarkerii turnover-ului, QUS și testarea funcțională pot adăuga informații relevante, iar HR-pQCT și microindentarea își păstrează în principal rolul în cercetare sau în situații clinice complexe.

Partea generală demonstrează capacitatea doctorandului de a realiza o documentare amplă și critică, de a integra mecanisme fiziopatologice cu date epidemiologice și de a construi argumentația științifică necesară dezvoltării studiilor originale.

Partea specială

Partea specială este alcătuită din trei studii care se completează metodologic și conceptual. Primul studiu oferă sinteza dovezilor internaționale privind calitatea osoasă dincolo de DXA. Al doilea testează, într-un lot clinic, valoarea TBS, QUS și a markerilor turnover-ului osos pentru caracterizarea fracturilor vertebrale. Al treilea extinde modelul către o perspectivă musculoscheletală, prin integrarea screeningului pentru sarcopenie.

Prima direcție de cercetare – evaluarea calității osoase dincolo de DXA

Primul studiu, intitulat „*Bone Quality Beyond DXA in People Living with HIV: A Systematic Review of HR-pQCT, TBS, Microindentation, and Vertebral Fractures*”, reprezintă o revizuire sistematică. Obiectivul a fost sintetizarea dovezilor privind HR-pQCT cu sau fără analiză prin element finit, TBS, indicele de rezistență materială osoasă derivat prin microindentare, QCT/MRI femural și evaluarea fracturilor vertebrale, precum și relaționarea acestor rezultate cu expunerea la terapia anti-retrovirală și cu factorii convenționali de risc.

Sinteza demonstrează convergența rezultatelor între metode: persoanele care trăiesc cu HIV prezintă afectări ale microarhitecturii corticale și trabeculare, reduceri ale rezistenței mecanice estimate și alterări ale proprietăților materialului osos, precum și valori TBS mai mici. Un element important îl reprezintă caracterul predominant cortical al unora dintre modificările evidențiate prin HR-pQCT, cu reduceri raportate ale grosimii corticale de aproximativ 12-20% în unele cohorte. De asemenea, studiile de microindentare au evidențiat diferențe de aproximativ 3-4 unități BMSi între persoanele cu HIV și comparatorii lor.

Un alt rezultat relevant este evidențierea unei poveri clinice a fracturilor vertebrale care poate fi prezentă în absența unei densități minerale osoase aflate în intervalul osteoporotic. Astfel, sinteza susține existența unui „bone quality gap”, prin care afectarea calitativă a osului depășește ceea ce poate fi surprins prin BMD. TBS se conturează drept un instrument cu o bună fezabilitate clinică, deoarece poate fi derivat din imaginile DXA lombare fără expunere suplimentară la radiații, în timp ce HR-pQCT și microindentarea oferă informații mecanistice mai profunde, dar sunt mai puțin accesibile.

Studiul are puncte forte metodologice importante: pre-înregistrarea protocolului, utilizarea PRISMA, căutarea în PubMed/MEDLINE, Web of Science și Scopus, screening și extracție independente și evaluarea riscului de bias. În același timp, autorul recunoaște heterogenitatea metodologică a studiilor, limitarea generalizării prin predominanța cohortelor din țări cu venituri mari, datele incomplete pentru unele variabile și imposibilitatea de a formula concluzii cauzale din dovezile predominant observaționale.

A doua direcție de cercetare – TBS, QUS și markerii turnover-ului osos

Al doilea studiu, „*Beyond DXA: Trabecular Bone Score, Quantitative Ultrasound and Bone Turnover Markers for Morphometric Vertebral Fracture Assessment in People Living with HIV*”, a inclus 87 de pacienți evaluați într-un singur centru terțiar. Aproape 40% dintre participanți au prezentat TBS degradat, inclusiv aproximativ 18% dintre cei cu BMD normală, evidențiind discordanța dintre densitatea minerală și microarhitectura trabeculară.

Analiza multivariată a identificat vârsta mai mare, indicele de masă corporală mai mic, durata mai mare a infecției HIV și un nadir CD4+ sub 200 celule/mm³ ca factori asociați independent cu TBS degradat. Expunerea la TDF a prezentat o asociere la limita semnificației statistice. În modelele ROC secvențiale pentru discriminarea fracturilor vertebrale, AUC a crescut de la 0,71 pentru variabilele clinice la 0,79 după adăugarea scorului T lombar și la 0,85 după adăugarea TBS; introducerea CTX a crescut suplimentar AUC la 0,87, fără semnificație statistică pentru această creștere.

Analiza de cluster a identificat trei fenotipuri scheletice distincte. Fenotipul „Low BMD/High Turnover” a avut cel mai nefavorabil profil, cu cel mai mic scor T lombar, cel mai mic TBS, cea mai mică valoare a vitezei ultrasunetelor calcaneene, cea mai mare expunere la TDF și cea mai mare prevalență a fracturilor vertebrale (40%). La polul opus, fenotipul „Near-Normal Bone” a prezentat o prevalență a fracturilor vertebrale de 3,3%. Aceste rezultate susțin ideea că persoanele cu HIV nu formează un grup omogen din punctul de vedere al riscului scheletic și că stratificarea multimodală poate identifica subgrupuri cu vulnerabilitate diferită.

QUS calcanean a adăugat informații complementare, valorile SOS și BUA fiind mai reduse în grupul cu BMD scăzută. Teza subliniază avantajul practic al QUS ca metodă portabilă, fără radiații, cu potențial de utilizare în contexte în care accesul la DXA este limitat. Markerii turnover-ului, în special CTX și PINP, oferă o dimensiune dinamică a remodelării osoase și pot contribui la interpretarea cazurilor în care BMD și TBS sunt la limită.

Limitările acestui studiu sunt reprezentate de caracterul transversal, lotul relativ redus numeric, proveniența dintr-un singur centru, posibila bias de selecție al pacienților indicați pentru DXA, evaluarea morfometrică a fracturilor la un singur moment și măsurarea incompletă a unor determinanți importanți precum vitamina D, funcția gonadală, activitatea fizică și aportul alimentar. Prin urmare, rezultatele susțin asocierea și utilitatea potențială a markerilor, dar nu permit stabilirea cauzalității.

A treia direcție de cercetare – profilarea multimodală a fragilității osoase și sarcopenia

Al treilea studiu, „*Multimodal Bone Fragility Profiling in People Living with HIV: Trabecular Bone Score, Calcaneal Quantitative Ultrasound, and Sarcopenia Screening*”, extinde paradigma de la evaluarea exclusiv osoasă la evaluarea musculoscheletală. Lotul a cuprins 98 de participanți, dintre care 28 au fost pozitivi la screeningul pentru sarcopenie. Participanții cu screening pozitiv au fost mai vârstnici, au avut durată mai mare a infecției HIV, nadir CD4+ mai mic și o proporție mai redusă de supresie virală.

În grupul cu screening pozitiv pentru sarcopenie, CTX a fost mai mare (0,6 față de 0,4 ng/ml; $p < 0,001$), TBS mai mic (123,8 față de 127,7; $p = 0,02$), iar SOS calcanean mai mic (1523,3 față de 1548,8 m/s; $p = 0,002$). Aceste date indică asocierea dintre deteriorarea funcțională musculară și alterarea calității osoase, sugerând un fenotip de vulnerabilitate musculoscheletală complexă.

Expunerea mai lungă la TDF a fost asociată cu un profil osos progresiv mai nefavorabil, iar supresia virală a apărut ca un factor protector independent pentru integritatea microarhitecturală. În modelele de discriminare a fracturilor vertebrale, AUC a crescut de la 68,3% pentru variabilele clinice la 72,5% după adăugarea celui mai mic T-score, 74,0% după TBS și 75,6% după sarcopenie; creșterile suplimentare nu au atins semnificație statistică, în contextul numărului redus de evenimente vertebrale.

Contribuții științifice și relevanță clinică

Rezultatele cumulate ale celor trei studii susțin în mod coerent ipoteza centrală conform căreia fragilitatea osoasă la persoanele care trăiesc cu HIV este o problemă deopotrivă de cantitate și de calitate a osului. HR-pQCT, BMSi și TBS evidențiază componente ale afectării structurale și materiale care nu sunt reflectate integral de BMD. În acest sens, lucrarea propune o schimbare de paradigmă: de la o evaluare predominant densitometrică spre o caracterizare multidimensională a riscului de fractură.

Un rezultat cu relevanță clinică deosebită este demonstrarea discordanței BMD – TBS: o parte importantă dintre pacienții cu BMD normală prezintă totuși microarhitectură trabeculară degradată. Acest aspect justifică utilizarea TBS ca metodă adjuvantă, în special la pacienții cu factori suplimentari de risc. QUS calcanean poate reprezenta un instrument de screening accesibil, care nu supune pacientul la radiații, în timp ce evaluarea fracturilor vertebrale poate identifica afectarea structurală deja instalată.

Expunerea la TDF, în special expunerea cumulată prelungită, se asociază în teză cu rezultate densitometrice și microarhitecturale mai nefavorabile și cu un profil de turnover osos crescut. Aceste observații susțin principiul utilizării unor scheme anti-retrovirale cu potențial mai redus de toxicitate osoasă la pacienții cu risc scheletic crescut, fără ca studiile prezentate să permită, prin designul lor observațional, atribuirea unei relații cauzale definitive.

Integrarea screeningului pentru sarcopenie reprezintă o contribuție originală suplimentară, deoarece mută evaluarea de la „os” la „sistemul musculoscheletal”. Asocierea dintre forța de prindere, viteza mersului, TBS, QUS și CTX conturează un profil de fragilitate în care riscul de fractură poate rezulta atât din diminuarea competenței osoase, cât și din creșterea susceptibilității la cădere. Această abordare poate fundamenta stratificarea individualizată a riscului.

Din perspectiva implementării rezultatelor sale, teza susține o cale multimodală fezabilă în practica HIV: evaluarea clinică a factorilor de risc și a expunerilor medicamentoase, DXA completată de TBS și, după caz, evaluarea fracturilor vertebrale, utilizarea QUS și a markerilor de turnover în situații selecționate și includerea unor teste funcționale scurte pentru identificarea vulnerabilității musculare. Studiul al treilea arată că aceste evaluări pot fi realizate într-o singură vizită sau în cadrul unui circuit clinic apropiat de îngrijirea de rutină.

Lista lucrărilor științifice

Rezultatele cercetărilor au fost diseminate prin publicarea a **trei articole științifice** în reviste internaționale indexate Web of Science, cu un factor de impact cumulat de 10, fapt ce atestă valoarea științifică, actualitatea și vizibilitatea internațională a contribuțiilor realizate de doctorand.

1. David VR, Roșca O, Bratosin F, Predescu V, Vlad SV, Vlad A. Bone quality beyond DXA in people living with HIV: a systematic review of HR-pQCT, TBS, microindentation, and vertebral fractures. *J Clin Med* 2025; 14: 7669 (IF 3,3, doi: 10.3390/jcm14217669).
2. David VR, Roșca O, Bogdan IG, Stângă L, Laitin SMD, Vlad A. Beyond DXA: trabecular bone score, quantitative ultrasound and bone turnover markers for morphometric vertebral fracture assessment in people living with HIV. *Diagnostics* 2026; 16: 277 (IF 3,8, doi: 10.3390/diagnostics16020277).
3. David VR, Pătrașcu JM Jr., Roșca O, Bogdan IG, Stângă L, Vlad A, Gurban CV. Multimodal bone fragility profiling in people living with HIV: trabecular bone score, calcaneal quantitative ultrasound, and sarcopenia screening. *Medicina* 2026; 62(3): 603 (IF 2,9 în 2025, doi: 10.3390/medicina62030603).

Comentariu critic

Teza prezintă un demers științific coerent, actual și bine articulat, care pornește de la o problemă clinică relevantă și construiește progresiv argumentația de la epidemiologie și fiziopatologie la metode avansate de evaluare și, ulterior, la studii originale cu aplicabilitate clinică. Punctul forte major îl reprezintă convergența rezultatelor obținute prin metode care explorează dimensiuni diferite ale competenței osoase.

În același timp, lucrarea discută în mod adecvat limitele proprii. Revizuirea sistematică este afectată de heterogenitatea populațiilor și a platformelor imagistice și de caracterul predominant observațional al dovezilor. Studiile clinice originale sunt realizate într-un singur centru, au design transversal și, în special pentru analiza fracturilor vertebrale, un număr limitat de evenimente. Screeningul pentru sarcopenie este pragmatic și nu echivalează cu o evaluare completă a masei musculare. Aceste aspecte impun prudență în extrapolarea rezultatelor și justifică validarea multicentrică și prospectivă.

În pofida acestor limitări, rezultatele sunt relevante prin faptul că reproduc, într-o populație din România, semnalele privind discordanța BMD – TBS, asocierea expunerii la TDF cu deteriorarea calității osoase și coexistența fragilității osoase cu vulnerabilitatea musculară. Teza nu propune înlocuirea DXA, ci poziționează DXA într-un model mai larg, în care informația densitometrică este completată de date despre microarhitectură, turnover, fracturi și funcție musculară.

Concluzii

Teza are un caracter original și o importantă aplicabilitate clinică, deoarece demonstrează că evaluarea fragilității osoase la persoanele care trăiesc cu HIV trebuie să depășească aprecierea BMD. Cele trei studii contribuie împreună la definirea unui model multimodal de evaluare, capabil să identifice pacienți cu afectare microarhitecturală sau musculoscheletală care ar putea rămâne nerecunoscuți prin DXA exclusiv.

Elementele de originalitate și contribuție ale tezei sunt reprezentate de:

- integrarea într-un cadru unitar a datelor privind BMD, microarhitectura, proprietățile materialului osos, turnover-ul osos, fracturile vertebrale și funcția musculară;
- sinteza sistematică a dovezilor privind HR-pQCT, TBS, BMSi, QCT/MRI și fracturile vertebrale la persoanele cu HIV;
- demonstrarea utilității TBS ca instrument complementar DXA și a QUS ca metodă de screening practică și fără expunere la radiații;
- evidențierea asocierii dintre expunerea la TDF și deteriorarea microarhitecturală, precum și identificarea supresiei virale ca factor protector independent pentru integritatea microarhitecturală în studiul multimodal;
- integrarea screeningului pentru sarcopenie în evaluarea fragilității osoase, cu identificarea unui fenotip musculoscheletal cu vulnerabilitate crescută;
- formularea unei perspective clinice orientate spre stratificarea individualizată a riscului și spre integrarea evaluării osoase în îngrijirea de lungă durată a persoanelor cu HIV.

Prin caracterul interdisciplinar, prin utilizarea unor metode moderne de evaluare a calității osoase, prin contribuțiile originale și prin relevanța clinică a rezultatelor, consider că teza de doctorat elaborată de doctorandul Vlăduț-Răzvan David reprezintă o contribuție valoroasă la cunoașterea afectării scheletice asociate infecției HIV și la dezvoltarea unei abordări moderne, multimodale, a riscului de fragilitate osoasă. Teza răspunde unei probleme clinice reale și oferă premise pentru dezvoltarea unor strategii de screening și intervenție adaptate riscului individual.

În consecință, consider că teza de doctorat intitulată „Bone Structure Impairment in Patients with HIV/AIDS” îndeplinește criteriile de calitate științifică și de redactare necesare cercetării doctorale și recomand admiterea acesteia pentru susținerea publică și acordarea titlului de Doctor în științe medicale, domeniul Medicină, autorului tezei, doctorandului Vlăduț-Răzvan David.

Conducător de doctorat,
Prof. Univ. Dr. Adrian-Radu Vlad

Timișoara, 1.09.2026

David Vlăduț Răzvan
David

Vlad