

**"VICTOR BABES" UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
TIMISOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES**



DAVID VLĂDUȚ RĂZVAN

**DOCTORAL THESIS SUMMARY
BONE STRUCTURE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH
HIV/AIDS**

Scientific Coordinator
PROF. UNIV. DR. VLAD ADRIAN RADU

**Timisoara
2026**

THESIS SUMMARY

Introduction and Scientific Rationale

The introduction of combination antiretroviral therapy transformed HIV infection from a rapidly fatal condition into a manageable chronic disease, dramatically extending life expectancy and shifting the clinical focus toward long-term complications that emerge with aging [1–3]. Among these non-AIDS comorbidities, bone fragility has attracted increasing attention because people living with HIV (PLWH) experience higher rates of osteoporosis and fracture compared with the general population, even after adjustment for traditional risk factors [4–6]. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) remains the clinical standard for measuring bone mineral density (BMD) and diagnosing osteoporosis according to WHO T-score criteria, yet accumulating evidence indicates that DXA alone captures only one dimension of bone strength and may underestimate fracture risk in this population [7–10]. In HIV-positive individuals, fractures can occur at BMD values above the conventional osteoporosis threshold, suggesting that qualitative and microarchitectural deterioration contributes to skeletal vulnerability independently of mineral density [8–10].

The pathophysiology of bone disease in HIV infection is multifactorial and includes the direct effects of chronic immune activation, pro-inflammatory cytokine signaling through the RANK/RANKL/OPG axis, traditional risk factors such as low body weight and vitamin D deficiency, and the skeletal impact of antiretroviral drugs themselves, particularly tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and protease inhibitors [3,5,11–13]. These overlapping mechanisms may impair bone quality through pathways that are not fully reflected in areal BMD measurements, because DXA cannot assess trabecular microarchitecture, cortical porosity, bone material properties, or three-dimensional geometry [9,14,15]. Consequently, there has been growing interest in complementary and advanced techniques capable of evaluating bone quality beyond what DXA offers, including trabecular bone score (TBS), high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT), quantitative ultrasound (QUS), bone turnover markers (BTMs), microindentation, and morphometric vertebral fracture assessment (VFA) [7,10,14–16]. The recognition that sarcopenia frequently accompanies bone loss in PLWH has further expanded the concept of musculoskeletal fragility [16,20]. The present doctoral thesis addresses the gap

between conventional densitometric screening and comprehensive bone quality assessment in PLWH through three original studies presented in the special part.

Study 1: Bone Quality Beyond DXA in PLWH – A Systematic Review of HR-pQCT, TBS, Microindentation, and Vertebral Fractures

This systematic review was preregistered on the Open Science Framework (OSF registration vxkau) and conducted in adherence with PRISMA guidelines [101,115]. The research question evaluated bone quality in PLWH beyond areal BMD using HR-pQCT with finite element analysis, TBS, bone material strength index (BMSi) from impact microindentation, femoral QCT/MRI, and vertebral fracture imaging. The systematic search across PubMed, Scopus, and Web of Science identified 1,083 records, yielding 14 studies that met all inclusion criteria [116–129]. The included studies originated from Europe, North America, and China, with cohorts providing a triangulated assessment of bone quality across multiple modalities.

HR-pQCT studies consistently demonstrated that PLWH exhibit lower estimated failure loads alongside trabecular thinning and cortical deficits. Calmy et al. [116] reported decrements of approximately 5–15% across trabecular number, trabecular separation, and cortical thickness, accompanied by reduced finite element-derived strength. These findings were corroborated by Biver et al. [117] in elderly men on long-term ART, by Macdonald et al. [118] in mid-life women who showed reduced failure load with cortical deficits linked to TDF history, and by Foreman et al. [119] who found lower failure load and stiffness associated with protease inhibitor exposure and smoking. Tissue-level BMSi was consistently lower in PLWH across multiple Spanish cohorts: Guérri-Fernández et al. [120] reported 77.2 ± 6.9 versus 80.6 ± 6.2 in controls (-3.4 units; $p < 0.01$); Soldado-Folgado et al. [123] found similar differences of -3.6 units ($p < 0.01$); and Rins-Lozano et al. [124] documented BMSi of 76.7 ± 6.3 in immunologic non-responders versus 80.2 ± 6.1 in responders (-3.5 units; $p = 0.001$). Longitudinally, BMSi declined by -2.1 units after ART initiation [121] but improved by $+2.5$ units after switching from TDF to TAF [122].

TBS differences between PLWH and controls reached statistical significance: McGinty et al. [125] reported median TBS of 1.349 versus 1.380 in controls (adjusted $\beta = -0.037$; $p = 0.002$), while Sharma et al. [126] observed a 64% higher adjusted prevalence of degraded TBS among HIV-positive women. The vertebral fracture

burden was notable: Llop et al. [128] reported that approximately 25% of older PLWH harbored subclinical vertebral fractures, and Gazzola et al. [129] found 12.4% prevalence with approximately 70% occurring in individuals without densitometric osteoporosis. The cross-modality convergence of these findings, with HR-pQCT showing the largest deficits (cortical thickness -19.9%), BMSi showing moderate reductions (-4.2% to -4.4%), and TBS showing consistent but smaller decrements (-2.2%), demonstrates that bone fragility in PLWH is a multi-dimensional problem requiring multi-dimensional assessment [101,108,114,130,133].

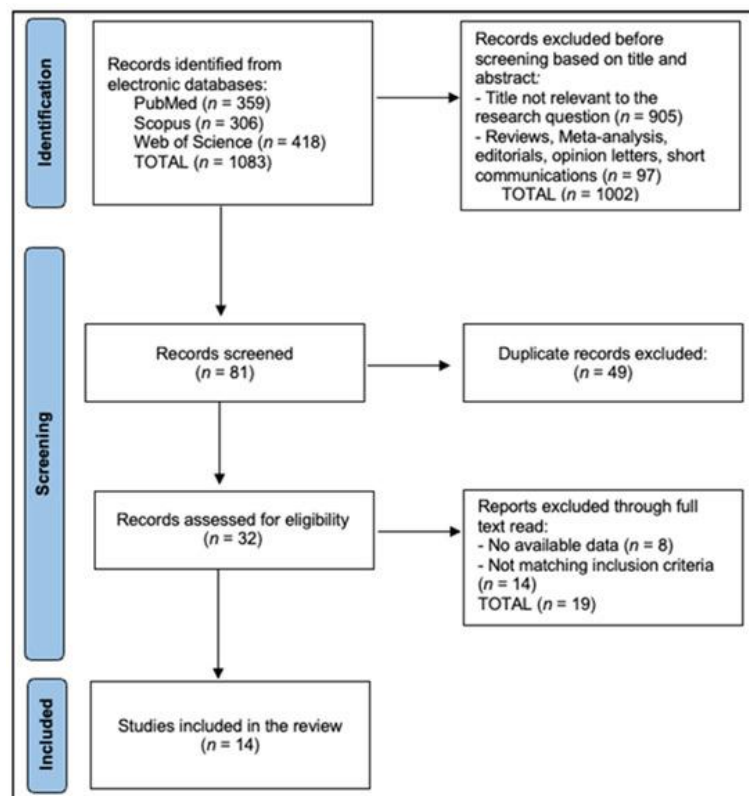


Figure I.1. PRISMA Flowchart Diagram depicting the study selection process.

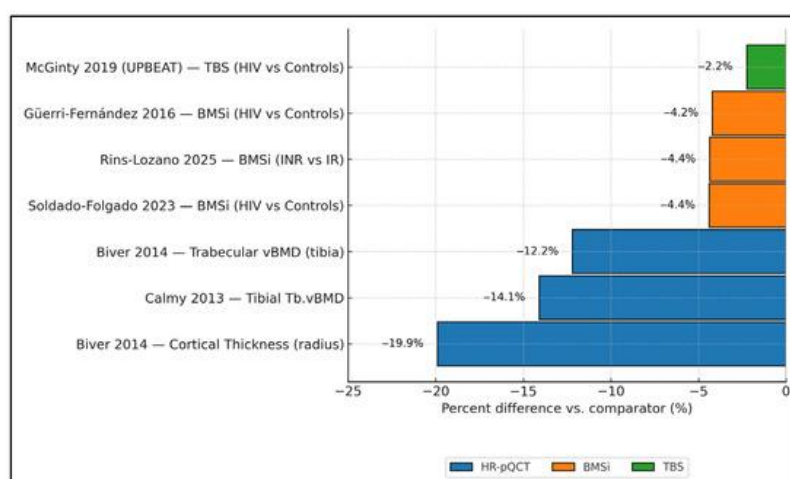


Figure 1.2. Cross-modality structural impairment in PLWH expressed as percent differences versus comparators.

Study 2: Beyond DXA – Trabecular Bone Score, Quantitative Ultrasound and Bone Turnover Markers for Morphometric Vertebral Fracture Assessment in PLWH

This cross-sectional study was conducted at the HIV outpatient clinic of Victor Babeş University of Medicine and Pharmacy Timișoara, Romania, enrolling 87 PLWH who underwent DXA with TBS computation, calcaneal QUS, morphometric VFA using Genant's semiquantitative method, and fasting bone turnover markers (P1NP and CTX) [140]. The cohort had a mean age of 44.8 ± 8.9 years, mean HIV duration of 10.9 ± 5.0 years, and 62% had prior TDF exposure. Among the key findings, 62% exhibited low BMD (osteopenia or osteoporosis), 37% had degraded TBS, and 17% had morphometric vertebral fractures.

A critical finding was the BMD-TBS discordance: 18% of individuals with normal BMD had degraded TBS, while no patient with osteoporosis had normal TBS. This demonstrates that trabecular microarchitectural deterioration can be present even when conventional densitometry appears reassuring, creating a bone quality gap that DXA alone cannot detect [140,145,148,156–158]. Patients with degraded TBS were significantly older (49.1 versus 39.7 years; $p = 0.002$), had longer HIV duration (12.7 versus 8.8 years; $p = 0.021$), lower nadir CD4+ counts (217.6 versus 294.7 cells/mm³; $p = 0.035$), and more frequent TDF exposure (66% versus 52%; $p = 0.039$). TDF-exposed individuals showed significantly lower TBS (1.25 versus 1.32 ; $p = 0.004$) and higher prevalence of degraded TBS (46% versus 21%; $p = 0.012$), extending the well-established BMD-centric evidence on TDF skeletal toxicity to the microarchitectural domain [145,152,153,167–169].

In multivariable logistic regression, independent predictors of degraded TBS included older age (aOR 1.78 per 10-year increment; 95% CI 1.13–2.83; $p = 0.013$), BMI (protective; OR 0.91; $p = 0.031$), nadir CD4+ below 200 cells/mm³ (OR 2.29; 95% CI 1.06–4.97; $p = 0.035$), and HIV duration (OR 1.36 per 5 years; $p = 0.036$). Sequential ROC analysis demonstrated that adding lumbar spine T-score to a clinical model improved AUC from 0.71 to 0.79 (+0.08; $p = 0.041$), and incorporating TBS further enhanced performance to 0.85 (+0.06; $p = 0.031$; NRI 0.21), indicating that microarchitectural information meaningfully improves vertebral fracture risk

stratification beyond densitometry alone [140,143,159,160,170]. Cluster analysis identified three distinct skeletal phenotypes: a “Low BMD/High Turnover” cluster (n = 30) with 40% vertebral fracture prevalence, the lowest TBS (1.21), highest TDF exposure (83.3%), and lowest calcaneal SOS; an intermediate cluster; and a “Near-Normal Bone” cluster (n = 30) with only 3.3% fracture prevalence. These phenotypes demonstrate that PLWH are not homogeneous with respect to skeletal risk but comprise subpopulations with markedly different fragility profiles warranting individualized management [140,145,148,152,156–161].

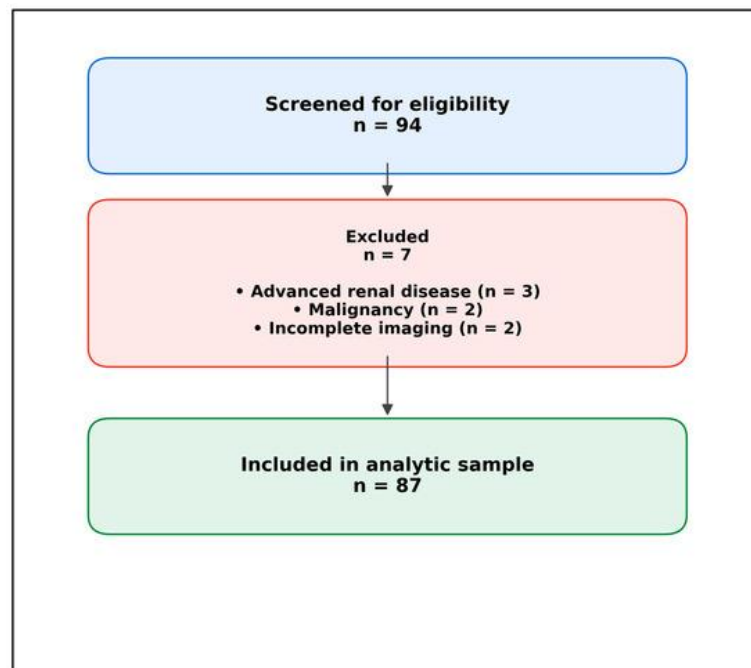


Figure II.1. Participant flowchart for the cross-sectional study.

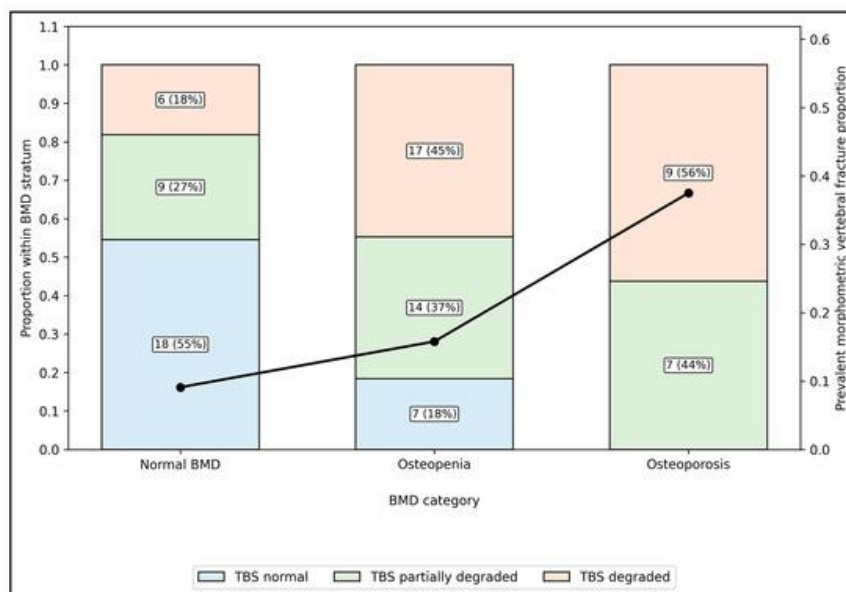


Figure II.2. Joint BMD–TBS phenotypes and prevalence of morphometric vertebral fractures.

Study 3: Multimodal Bone Fragility Profiling in PLWH – TBS, Calcaneal QUS, and Sarcopenia Screening

This cross-sectional study at the same Romanian tertiary HIV center evaluated 98 PLWH with DXA, TBS, calcaneal QUS, bone turnover markers (CTX, P1NP, 25(OH) vitamin D), and pragmatic sarcopenia screening using handgrip dynamometry with sex-specific cutoffs and 4-meter gait speed [171]. Sarcopenia screening identified 28.6% of participants as positive. These individuals were significantly older (53.4 versus 42.8 years; $p < 0.001$), had longer HIV duration (12.6 versus 10.3 years; $p = 0.03$), lower nadir CD4+ (206.3 versus 258.7 cells/mm³; $p = 0.029$), less frequent viral suppression (60.7% versus 85.7%; $p = 0.006$), and significantly elevated bone resorption (CTX 0.6 versus 0.4 ng/mL; $p < 0.001$). Their skeletal quality was worse across all measured domains: lower lumbar spine T-score (−1.7 versus −1.2; $p = 0.014$), lower TBS (123.8 versus 127.7; $p = 0.02$), and lower calcaneal SOS (1523.3 versus 1548.8 m/s; $p = 0.002$) [171]. The co-occurrence of sarcopenia with impaired bone quality suggests a compounded musculoskeletal fragility phenotype in which chronic inflammation, endocrine disruption, and reduced mechanical loading simultaneously impair both skeletal and muscular biology [171,182–185].

A clear dose-response relationship was observed between cumulative TDF exposure and skeletal deterioration. Compared with never-exposed patients, those with more than 5 years of TDF had substantially lower T-scores across all sites (lumbar spine −1.7 versus −0.9; total hip −1.3 versus −0.6; femoral neck −1.6 versus −0.9; all $p < 0.001$), stepwise decline in TBS (123.1 versus 129.8; $p < 0.001$), lower calcaneal SOS (1524.2 versus 1557.7 m/s; $p < 0.001$), and higher bone turnover markers (CTX 0.6 versus 0.4 ng/mL; $p < 0.001$). Degraded TBS was present in 82.1% of the prolonged TDF group versus 40.0% in never-exposed patients ($p = 0.001$), providing compelling evidence for a cumulative toxicity model [171,186–190]. In multivariable logistic regression, viral suppression emerged as the only statistically significant independent predictor of degraded TBS (aOR 0.3; 95% CI 0.1–0.9; $p = 0.034$), representing a 70% reduction in odds, which highlights the central role of immune and inflammatory control in preserving bone microarchitecture [171,175,195,196]. The BMD-TBS discordance was again confirmed, with more than one-quarter of individuals with normal BMD exhibiting degraded TBS, reinforcing the bone quality

gap observed in Study 2 [171,177,178,191,192]. Sequential discrimination models showed incremental AUC gains when adding TBS and sarcopenia to clinical variables and the lowest T-score, though individual gains did not reach statistical significance due to limited fracture events ($n = 15$), consistent with the multifactorial nature of fragility in HIV [171,182,194–196].

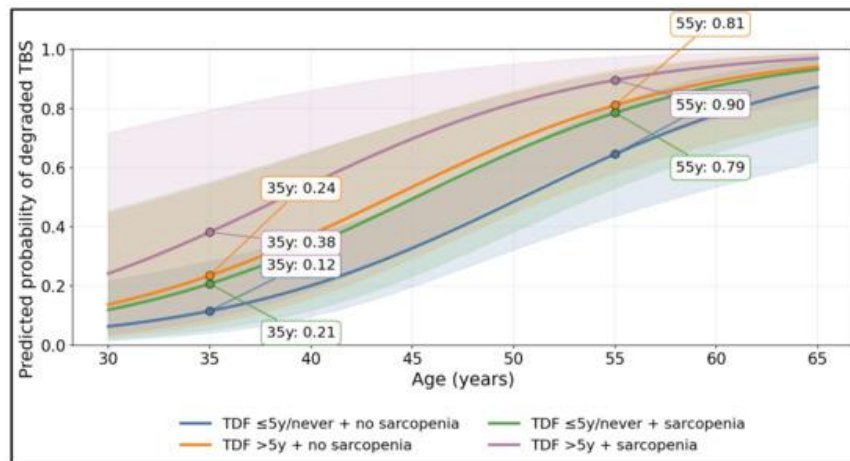


Figure III.1. Age-, TDF-, and Sarcopenia-Stratified Predicted Probability of Degraded Trabecular Microarchitecture.

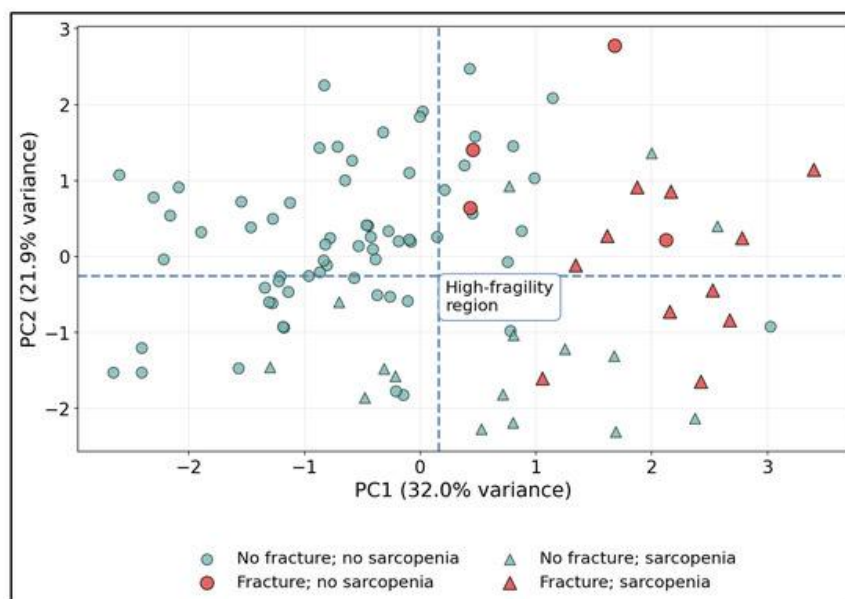


Figure III.2. PCA-Derived Skeletal-Functional Phenotype Space and High-Fragility Region by Fracture Status and Sarcopenia.

Final Conclusions and Personal Contributions

The three studies presented in this doctoral thesis collectively establish that bone fragility in people living with HIV extends well beyond what areal bone mineral

density measured by dual-energy X-ray absorptiometry can capture, and that a multimodal assessment approach is both feasible and clinically informative.

First, PLWH exhibit consistent and quantifiable deficits in cortical and trabecular microarchitecture, tissue-level mechanical properties, and bone texture, as demonstrated across multiple imaging modalities including HR-pQCT, BMSi, and TBS. These deficits are present even when BMD does not meet the threshold for osteoporosis, creating a clinically important bone quality gap that standard densitometry alone fails to identify [101,116–129]. Second, TBS represents a pragmatic and scalable adjunctive tool that significantly improves vertebral fracture risk discrimination beyond clinical variables and lumbar spine T-score, supporting its integration into routine HIV bone health evaluation. Calcaneal QUS further complements these findings as a portable, radiation-free screening option particularly suited to resource-constrained settings [140,152,171]. Third, tenofovir disoproxil fumarate exposure, particularly prolonged cumulative exposure exceeding 5 years, is consistently associated with worse densitometric and microarchitectural outcomes, higher bone turnover, and a greater prevalence of degraded TBS, reinforcing guideline recommendations to consider TDF-sparing regimens in patients with elevated skeletal risk [140,171,186–190]. Fourth, sarcopenia screen-positive status co-occurs with worse bone quality parameters and higher bone resorption, suggesting a compounded musculoskeletal fragility phenotype. Brief functional assessments including grip strength and gait speed can identify higher-vulnerability patients and should be considered as part of integrated bone health pathways in HIV care [171,182–185]. Fifth, viral suppression shows an independent protective association with microarchitectural integrity, supporting the principle that sustained virologic control, beyond its established immunologic and survival benefits, may confer measurable skeletal advantages [171,195,196]. Taken together, these findings advocate for a paradigm shift from purely densitometric bone screening toward a multimodal musculoskeletal assessment framework that captures the full complexity of fracture risk in this increasingly long-lived population.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABEȘ"
TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL DE BOLI INFECȚIOASE**



DAVID VLADUȚ RĂZVAN

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**APECTAREA STRUCTURII OSOASE LA PACIENȚII CU INFECȚIE
HIV/SIDA**

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. VLAD ADRIAN RADU

**Timișoara
2026**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Introducere și Motivație Științifică

Introducerea terapiei antiretrovirale combinate a transformat infecția cu HIV dintr-o afecțiune rapid fatală într-o boală cronică gestionabilă, prelungind dramatic speranța de viață și mutând atenția clinică către complicațiile pe termen lung care apar odată cu îmbătrânirea [1–3]. Printre aceste comorbidități non-SIDA, fragilitatea osoasă a atras o atenție crescută deoarece persoanele care trăiesc cu HIV (PLWH) experimentează rate mai ridicate de osteoporoză și fracturi comparativ cu populația generală, chiar și după ajustarea pentru factorii de risc tradiționali [4–6]. Absorptiometria cu raze X cu două energii (DXA) rămâne standardul clinic pentru măsurarea densității minerale osoase (BMD) și diagnosticarea osteoporozei conform criteriilor T-score ale OMS, însă dovezile acumulate indică faptul că DXA singură surprinde doar o dimensiune a rezistenței osoase și poate subestima riscul de fractură în această populație [7–10]. La persoanele HIV-pozitive, fracturile pot apărea la valori BMD peste pragul convențional de osteoporoză, sugerând că deteriorarea calitativă și microarhitecturală contribuie la vulnerabilitatea scheletică independent de densitatea minerală [8–10].

Patofiziologia bolii osoase în infecția HIV este multifactorială și include efectele directe ale activării imune cronice, semnalizarea prin citokine proinflamatorii prin axa RANK/RANKL/OPG, factorii de risc tradiționali precum greutatea corporală scăzută și deficitul de vitamina D, precum și impactul scheletic al medicamentelor antiretrovirale, în special tenofovir disoproxil fumarat (TDF) și inhibitorii de protează [3,5,11–13]. Aceste mecanisme suprapuse pot afecta calitatea osoasă prin căi care nu sunt pe deplin reflectate în măsurătorile BMD areale, deoarece DXA nu poate evalua microarhitectura trabeculară, porozitatea corticală, proprietățile materialului osos sau geometria tridimensională [9,14,15]. În consecință, a existat un interes crescând pentru tehnici complementare și avansate capabile să evalueze calitatea osoasă dincolo de ceea ce oferă DXA, inclusiv scorul trabecular osos (TBS), tomografia computerizată cantitativă periferică de înaltă rezoluție (HR-pQCT), ultrasonografia cantitativă (QUS), markerii de turnover osos (BTM), microindentația și evaluarea fracturilor vertebrale morfometrice (VFA) [7,10,14–16]. Recunoașterea că sarcopenia însoțește frecvent pierderea osoasă la PLWH a extins conceptul de fragilitate musculoscheletică [16,20]. Prezenta teză de doctorat abordează decalajul

dintre screeningul densitometric convențional și evaluarea comprehensivă a calității osoase la PLWH prin trei studii originale.

Studiul 1: Calitatea Osoasă Dincolo de DXA la PLWH – Revizuire Sistematică a HR-pQCT, TBS, Microindentație și Fracturi Vertebrale

Această revizuire sistematică a fost preînregistrată pe Open Science Framework (OSF, înregistrare vxkau) și realizată conform ghidurilor PRISMA [101,115]. Căutarea sistematică în PubMed, Scopus și Web of Science a identificat 1.083 de înregistrări, rezultând 14 studii care au îndeplinit toate criteriile de includere [116–129]. Studiile proveneau din Europa, America de Nord și China, cu cohorte care au permis o evaluare triangulată a calității osoase prin multiple modalități.

Studiile HR-pQCT au demonstrat constant că PLWH prezintă sarcini de eșec estimate mai scăzute alături de subțierea trabeculară și deficite corticale. Calmy et al. [116] au raportat diminuări de aproximativ 5–15% în numărul trabecular, separația trabeculară și grosimea corticală, însoțite de rezistență scheletică redusă. Aceste constatări au fost coroborate de Biver et al. [117] la bărbați vârstnici pe ART de lungă durată, de Macdonald et al. [118] la femei care au prezentat deficite corticale legate de istoricul TDF, și de Foreman et al. [119] care au găsit rezistență scăzută asociată cu expunerea la inhibitori de protează și fumatul. BMSi la nivel tisular a fost constant mai scăzut la PLWH: Guérri-Fernández et al. [120] au raportat $77,2 \pm 6,9$ versus $80,6 \pm 6,2$ la martori ($-3,4$ unități; $p < 0,01$); Soldado-Folgado et al. [123] au găsit diferențe similare de $-3,6$ unități ($p < 0,01$); iar Rins-Lozano et al. [124] au documentat BMSi de $76,7 \pm 6,3$ la non-răspunzătorii imunologici versus $80,2 \pm 6,1$ la răspunzători ($-3,5$ unități; $p = 0,001$). Longitudinal, BMSi a scăzut cu $-2,1$ unități după inițierea ART [121] dar s-a îmbunătățit cu $+2,5$ unități după trecerea de la TDF la TAF [122].

Diferențele de TBS au atins semnificație statistică: McGinty et al. [125] au raportat TBS mediană de 1,349 versus 1,380 la martori (β ajustat = $-0,037$; $p = 0,002$), iar Sharma et al. [126] au observat o prevalență cu 64% mai mare a TBS degradat la femeile HIV-pozitive. Aproximativ 25% din PLWH în vârstă aveau fracturi vertebrale subclinice [128], iar aproximativ 70% au apărut la indivizi fără osteoporoză densitometrică [129]. Convergența cross-modalitate a demonstrat că fragilitatea

osoasă la PLWH este o problemă multidimensională care necesită evaluare multidimensională [101,108,114,130,133].

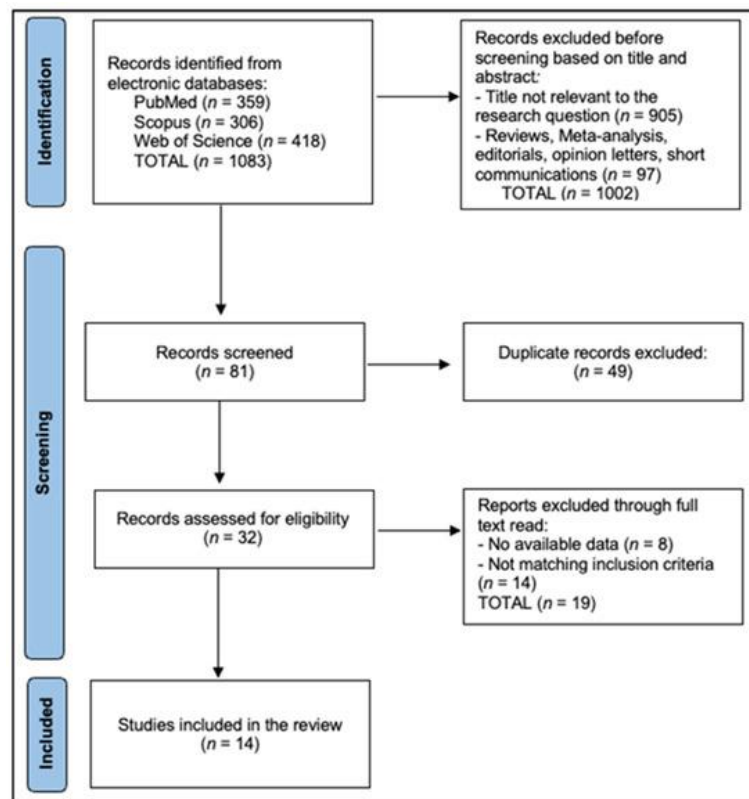


Figura I.1. Diagrama de flux PRISMA ilustrând procesul de selecție a studiilor.

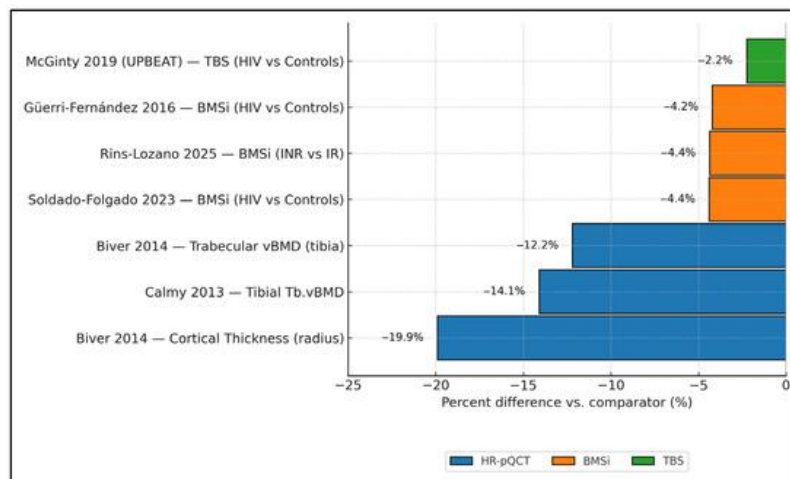


Figura I.2. Afectarea structurală cross-modalitate la PLWH exprimată ca diferențe procentuale versus comparatori.

Studiul 2: Dincolo de DXA – TBS, QUS și Markeri de Turnover Osos pentru Evaluarea Fracturilor Vertebrale Morfometrice la PLWH

Acest studiu transversal a fost realizat la clinica ambulatorie HIV a Universității de Medicină și Farmacie Victor Babeș Timișoara, România, incluzând 87 de PLWH care au efectuat DXA cu calculul TBS, QUS calcanean, VFA morfometrică utilizând metoda semicantitativă Genant, și markeri de turnover osos à jeun (P1NP și CTX) [140]. Cohorta a avut o vârstă medie de $44,8 \pm 8,9$ ani, durata medie a infecției HIV de $10,9 \pm 5,0$ ani, iar 62% au avut expunere anterioară la TDF. Dintre constatările cheie, 62% au prezentat BMD scăzută, 37% TBS degradat și 17% fracturi vertebrale morfometrice.

O constatare critică a fost discordanța BMD-TBS: 18% din indivizii cu BMD normală aveau TBS degradat, în timp ce niciun pacient cu osteoporoză nu a avut TBS normal. Aceasta demonstrează că deteriorarea microarhitecturală trabeculară poate fi prezentă chiar și când densitometria convențională pare liniștitoare [140,145,148,156–158]. Pacienții cu TBS degradat au fost semnificativ mai în vârstă (49,1 versus 39,7 ani; $p = 0,002$), au avut durata mai lungă a infecției HIV (12,7 versus 8,8 ani; $p = 0,021$), CD4+ nadir mai scăzut (217,6 versus 294,7 celule/mm³; $p = 0,035$) și expunere mai frecventă la TDF (66% versus 52%; $p = 0,039$). Indivizii expuși la TDF au prezentat TBS semnificativ mai scăzut (1,25 versus 1,32; $p = 0,004$) și prevalență mai mare a TBS degradat (46% versus 21%; $p = 0,012$), extinzând dovezile privind toxicitatea scheletică a TDF în domeniul microarhitectural [145,152,153,167–169].

În regresia logistică multivariabilă, predictorii independenți ai TBS degradat au inclus vârsta mai înaintată (aOR 1,78 per increment de 10 ani; IC 95% 1,13–2,83; $p = 0,013$), IMC (protector; OR 0,91; $p = 0,031$), CD4+ nadir sub 200 celule/mm³ (OR 2,29; IC 95% 1,06–4,97; $p = 0,035$) și durata HIV (OR 1,36 per 5 ani; $p = 0,036$). Analiza ROC secvențială a demonstrat că adăugarea T-score-ului coloanei lombare la un model clinic a îmbunătățit AUC de la 0,71 la 0,79 (+0,08; $p = 0,041$), iar incorporarea TBS a crescut performanța la 0,85 (+0,06; $p = 0,031$; NRI 0,21), indicând că informația microarhitecturală îmbunătățește semnificativ stratificarea riscului de fractură vertebrală [140,143,159,160,170]. Analiza cluster a identificat trei fenotipuri scheletice distincte: un cluster cu BMD scăzută și turnover ridicat ($n = 30$) cu prevalență de fracturi vertebrale de 40%, cel mai scăzut TBS (1,21), cea mai mare expunere la TDF (83,3%) și cel mai scăzut SOS calcanean; un cluster

intermediar; și un cluster aproape normal ($n = 30$) cu prevalența fracturilor de doar 3,3% [140,145,148,152,156–161].

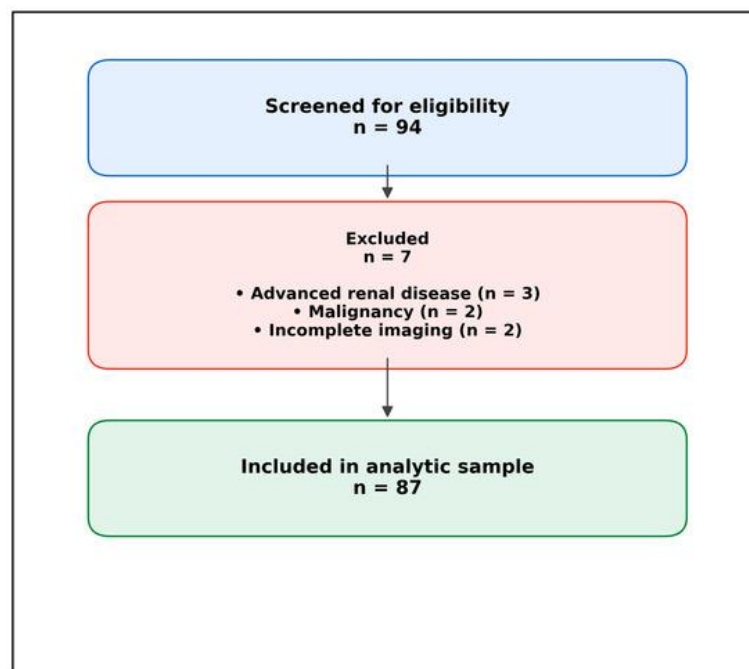


Figura II.1. Diagrama de flux a participanților în studiul transversal.

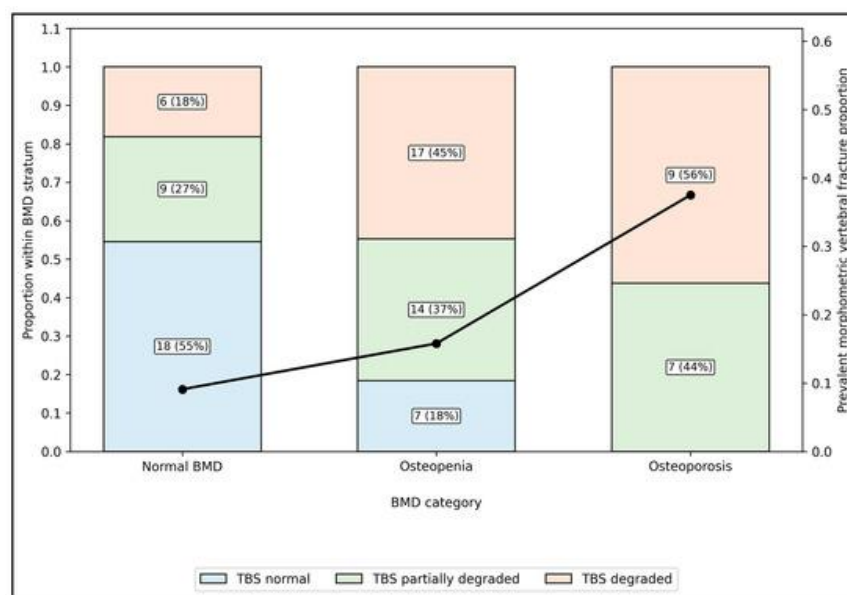


Figura II.2. Fenotipurile combinate BMD–TBS și prevalența fracturilor vertebrale morfometrice.

Studiul 3: Profilarea Multimodală a Fragilității Osoase la PLWH – TBS, QUS Calcanean și Screening de Sarcopenie

Acest studiu transversal de la același centru terțiar HIV românesc a evaluat 98 de PLWH cu DXA, TBS, QUS calcanean, markeri de turnover osos (CTX, P1NP,

25(OH) vitamina D) și screening pragmatic de sarcopenie utilizând dinamometria de prehensiune cu praguri specifice sexului și viteza mersului pe 4 metri [171]. Screeningul de sarcopenie a identificat 28,6% din participanți ca pozitivi. Acești indivizi au fost semnificativ mai în vârstă (53,4 versus 42,8 ani; $p < 0,001$), au avut durată mai lungă a infecției HIV (12,6 versus 10,3 ani; $p = 0,03$), CD4+ nadir mai scăzut (206,3 versus 258,7 celule/mm³; $p = 0,029$), supresia virală mai puțin frecventă (60,7% versus 85,7%; $p = 0,006$) și resorbție osoasă semnificativ crescută (CTX 0,6 versus 0,4 ng/mL; $p < 0,001$). Calitatea lor scheletică a fost mai proastă în toate domeniile: T-score lombar mai scăzut (-1,7 versus -1,2; $p = 0,014$), TBS mai mic (123,8 versus 127,7; $p = 0,02$) și SOS calcanean mai scăzut (1523,3 versus 1548,8 m/s; $p = 0,002$) [171]. Co-apariția sarcopeniei cu calitatea osoasă afectată sugerează un fenotip compus de fragilitate musculoscheletică [171,182–185].

O relație doză-răspuns clară a fost observată între expunerea cumulativă la TDF și deteriorarea scheletică. Comparativ cu pacienții neexpuși, cei cu peste 5 ani de TDF au avut T-score-uri substanțial mai scăzute la toate siturile (coloană lombară -1,7 versus -0,9; șold total -1,3 versus -0,6; col femural -1,6 versus -0,9; toate $p < 0,001$), scădere progresivă a TBS (123,1 versus 129,8; $p < 0,001$), SOS calcanean mai scăzut (1524,2 versus 1557,7 m/s; $p < 0,001$) și markeri de turnover osos mai ridicați (CTX 0,6 versus 0,4 ng/mL; $p < 0,001$). TBS degradat a fost prezent la 82,1% din grupul cu TDF prelungit versus 40,0% la cei neexpuși ($p = 0,001$) [171,186–190]. În regresia logistică multivariabilă, supresia virală a fost singurul predictor independent semnificativ statistic al TBS degradat (aOR 0,3; IC 95% 0,1–0,9; $p = 0,034$), reprezentând o reducere de 70% a riscului, subliniind rolul central al controlului imun și inflamator în preservarea microarhitecturii osoase [171,175,195,196]. Discordanța BMD-TBS a fost confirmată din nou, cu peste un sfert din indivizii cu BMD normală prezentând TBS degradat [171,177,178,191,192]. Modelele de discriminare secvențială au arătat câștiguri incrementale ale AUC la adăugarea TBS și sarcopeniei la variabilele clinice și cel mai scăzut T-score, deși câștigurile individuale nu au atins semnificație statistică din cauza numărului limitat de evenimente de fractură [171,182,194–196].

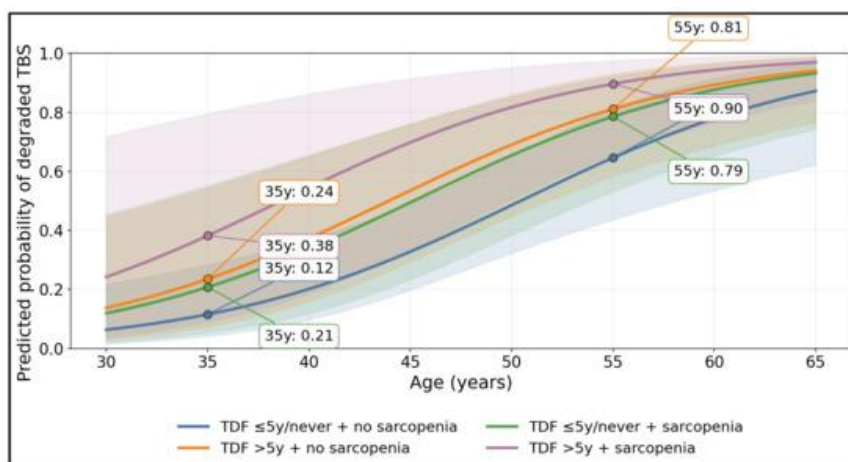


Figura III.1. Probabilitatea Prezisă de Microarhitectură Trabeculară Degradată, Stratificată pe Vârstă, TDF și Sarcopenie.

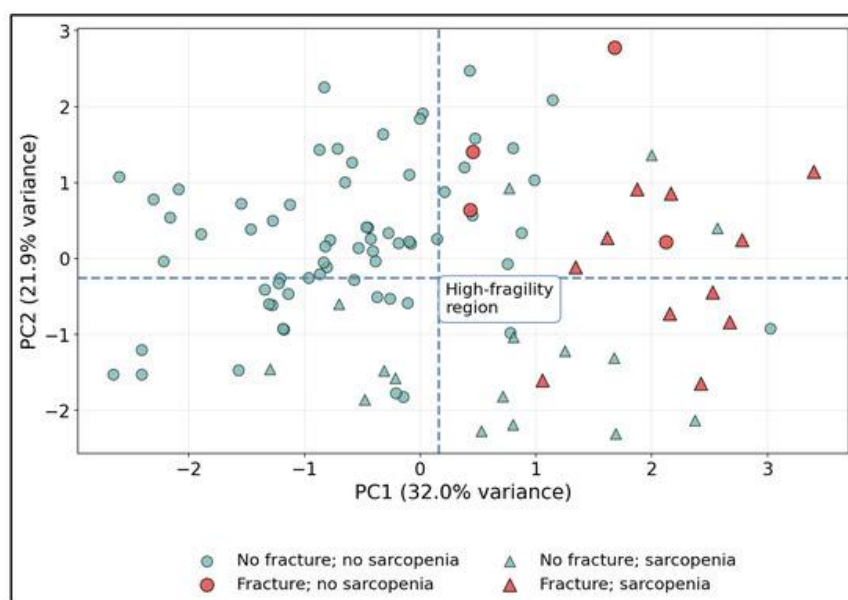


Figura III.2. Spațiul Fenotipic Scheletic-Funcțional Derivat din PCA și Regiunea de Fragilitate Ridicată.

Concluzii Finale și Contribuții Personale

Cele trei studii prezentate în această teză de doctorat stabilesc colectiv că fragilitatea osoasă la persoanele care trăiesc cu HIV depășește cu mult ceea ce densitatea minerală osoasă areală măsurată prin absorptiometria cu raze X cu două energii poate surprinde și că o abordare de evaluare multimodală este atât fezabilă cât și informativă clinic.

În primul rând, PLWH prezintă deficite consistente și cuantificabile în microarhitectura corticală și trabeculară, proprietățile mecanice la nivel tisular și

textura osoasă, demonstrate prin multiple modalități imagistice inclusiv HR-pQCT, BMSi și TBS. Aceste deficite sunt prezente chiar și când BMD nu atinge pragul de osteoporoză, creând un decalaj de calitate osoasă important clinic pe care densitometria standard nu reușește să-l identifice [101,116–129]. În al doilea rând, TBS reprezintă un instrument adjunct pragmatic și scalabil care îmbunătățește semnificativ discriminarea riscului de fractură vertebrală dincolo de variabilele clinice și T-score-ul coloanei lombare, susținând integrarea sa în evaluarea de rutină a sănătății osoase în HIV. QUS calcanean completează aceste constatări ca opțiune de screening portabilă, fără radiații, potrivită pentru medii cu resurse limitate [140,152,171]. În al treilea rând, expunerea la tenofovir disoproxil fumarat, în special expunerea cumulativă prelungită de peste 5 ani, este asociată constant cu rezultate densitometrice și microarhitecturale mai proaste, turnover osos mai crescut și prevalență mai mare a TBS degradat, consolidând recomandările ghidurilor de a lua în considerare regimuri fără TDF la pacienții cu risc scheletic crescut [140,171,186–190]. În al patrulea rând, statusul pozitiv la screeningul de sarcopenie co-apare cu parametri de calitate osoasă mai proastă și resorbție osoasă mai ridicată, sugerând un fenotip de fragilitate musculoscheletică compus. Evaluările funcționale scurte inclusiv forța de prehensiune și viteza mersului pot identifica pacienții cu vulnerabilitate crescută și ar trebui considerate ca parte a traseelor integrate de sănătate osoasă în îngrijirea HIV [171,182–185]. În al cincilea rând, supresia virală prezintă o asociere protectoare independentă cu integritatea microarhitecturală, susținând principiul că controlul virologic susținut, dincolo de beneficiile sale imunologice și de supraviețuire bine stabilite, poate conferi avantaje scheletice măsurabile [171,195,196]. În ansamblu, aceste constatări pledează pentru o schimbare de paradigmă de la screeningul osos pur densitometric către un cadru de evaluare musculoscheletică multimodală care surprinde complexitatea completă a riscului de fractură în această populație cu speranță de viață în creștere.