UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
„CAROL DAVILA", BUCUREŞTI
ŞCOALA DOCTORALĂ
Disciplina FIZIOLOGIE I, Departament Clinic 2, Facultatea de MEDICINĂ

PARTICULARITĂȚI ALE METABOLISMULUI OSOS ȘI COMPOZIȚIEI CORPORALE ÎN INFECȚIA HIV

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. IOANA ANCA BĂDĂRĂU

Doctorand:
CRISTINA EMILIA CHIȚU (TIȘU)

BUCUREȘTI
2017

CUPRINS

LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE SAU COMUNICATE ÎN CALITATE DE PRIM AUTOR.....VI
LISTA TABELELOR.....IX
LISTA FIGURILOR.....XII
LISTA DE ABREVIERI.....XV

PARTEA GENERALĂ

INTRODUCERE.....1
1. INFECȚIA HIV.....4
1.1. Epidemiologie……...4
2.1.1. Epidemiologie la nivel global……..4
2.1.2. Epidemiologie în Romania……..5
1.2. Agentul cauzal infecțios……6
1.2.1. Origine și clasificare……...6
1.2.2. Structura virusului HIV……..6
1.3. Consecințe imunopatologice ale infecției HIV……..7
1.3.1. Pătrunderea virusului în organism……...7
1.3.2. Patogenia infecției virale HIV……8
1.3.2.1. Răspunsul imun umoral……10
1.3.2.2. Răspunsul imun celular…….……10
1.4. Stadializarea infecției HIV……...11
1.4.1. Infecția acută HIV (Primoinfecția)……11
1.4.2. Stadiul asimptomatic al infecției cornice……...12
1.4.3. Stadiul simptomatic timpuriu al infecției cronice……..13
1.4.4. Stadiul simptomatic tardiv al infecției cronice ……13
1.5. Diagnosticul infecției HIV ……..16
1.5.1. Testarea anticorpilor aniti-HIV-1 și/sau HIV-2……16
1.5.2. Detectarea virusului sau a componentelor sale ……18
1.5.2.1. Detectarea antigenelor virale proteice……...18
1.5.2.2. Detectarea acizilor nucleici virali……19
1.6. Terapia antiretrovirală în infecția HIV……19
1.6.1. Clasele de agenți antiretrovirali……20
1.6.1.1. Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de reverstranscriptază (INRT)..20
1.6.1.2. Inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT)……20
1.6.1.3. Inhibitorii de protează (IP)……23
1.6.1.4. Inhibitorii mecanismului de intrare în celula gazdă (FI, inhibitori ai pătrunderii, “entry inhibitors”)……...25

1.6.1.5. Inhibitori ai integrazei virale (INSTI)……27
1.6.2. Strategia terapeutică în infecția HIV……27
2. TULBURĂRILE METABOLISMULUI OSOS ÎN INFECȚIA HIV……29
2.1. Noțiuni de fiziologie a metabolismului osos……29
2.1.1. Structura osului……29
2.1.2. Remodelarea osoasă……32
2.1.3. Reglarea remodelării osoase……34
2.2. Mecanismele patogenice ale tulburărilor metabolismului osos în infecția HIV…..36
2.2.1. Rolul factorilor specifici HIV……36
2.2.2. Rolul terapiei antiretrovirale……38
2.2.3. Rolul factorilor HIV-independenți……41
2.3. Evaluarea metabolismului osos……43
2.3.1. Evaluarea densităţii minerale osoase ……44
2.3.2. Markerii biochimici ai turnover-ului osos……46
2.3.3. Diagnosticul osteoporozei ……47
2.3.4. Evaluarea și diagnosticul osteoporozei/osteopeniei în infecția HIV……49
3. TULBURĂRILE COMPOZIȚIEI MASEI COPORALE ÎN INFECȚIA HIV……51
3.1. Compoziția de masă corporală ……51
3.2. Spectrul modificărilor compoziției masei coporale……53
3.3. Mecanismele patogenice ale tulburărilor compoziției corporale în infecția HIV...58
3.3.1 Spectrul modificărilor compoziției de masă corporală în infecția HIV…….58
3.3.2. Modificările de compozitie corporală la pacienții naivi la terapie ARV……59
3.3.3. Modificarile de compoziție corporală la pacienții sub terapie ARV…….61
3.3.3.1. Sindromul lipodistrofic asociat infecției HIV……61
3.3.3.1.1. Rolul IP……62
3.3.3.1.2. Rolul INRT……64
3.3.3.1.3. Rolul INNRT……64
3.3.3.1.4. Rolul citokinelor……64
3.3.3.2. Modificările țesutului slab ……66
3.4. Evaluarea compoziției corporale……67
CONTRIBUȚII PERSONALE
4. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE……73
4.1. Ipoteza de lucru……73
4.2. Obiective……74
5. METODOLOGIA CERCETĂRII. MATERIAL ȘI METODĂ……75
5.1. Planul studiului……75
5.2. Aprobarea Comisiei de Etică……77
5.3. Consimțământul informat……78
5.4. Fișa de colectare a datelor……78

5.5. Analize de laborator……78
5.6 Evaluarea osteodensitometrică……79
5.7. Calcularea riscului de fractură (FRAX)……..84
5.8. Evaluarea prin biompedanță……85
5.9. Analiza statistică……..85
5.10. Limitările studiului……86
6. REZULTATE.....88
6.1. Caracteristicile lotului de pacienți la înrolare.....88
6.1.1. Caracteristicile generale (demografice și clinice) ale lotului pacienților cu infecție HIV.....88
6.1.2. Caracteristicile biologice și imuno-virusologice în lotul de pacienți la înrolare.....90
6.1.3. Datele privind istoricul tratamentului infecției HIV în lotul de pacienți.....91
6.1.4. Caracteristicile compoziției corporale la evaluarea DXA în lotul de pacienți la înrolare.....93
6.1.5. Prevalența DMO scăzute în lotul de pacienți cu infecție HIV……..96
6.1.6. Prevalența lipodistrofiei în lotul de pacienți cu infecție HIV……97
6.1.7. Prevalența sarcopeniei în lotul de pacienți cu infecție HIV……..97
6.1.8. Caracteristicile compoziției corporale evaluarea BIA în lotul de pacienți la înrolare.....98
6.2. Comparație între lotul de pacienți HIV și lotul martor.....99
6.2.1. Țesutul osos.....100
6.2.2. Țesutul adipos și țesutul slab.....102
6.3. Influența parametrilor de boală asupra compoziției corporale.....103
6.3.1. Corelațiile dintre prametrii de boală și compoziția corporală.....103
6.3.1.1. Țesutul osos.....104
6.3.1.2. Țesutul adipos.....109
6.3.1.3. Țesutul slab.....113
6.3.2. Influența încărcăturii virale asupra parametrilor compoziției corporale în sublotul de pacienți.....116
6.3.2.1. Țesutul osos.....116
6.3.2.2. Țesutul adipos.....116
6.3.2.3.Țesutul slab.....118
6.3.3. Comparație a compoziției de masă corporală între categoriile clinice ale infecției HIV (SIDA/nonSIDA) 118
6.3.3.1. Țesutul osos.....118
6.3.3.2. Țesutul adipos.....119
6.3.3.3. Țesutul slab.....119
6.3.4. Comparație a compoziției corporale între categoriile de pacienți tratați cu antiretrovirale și naivi la tratament.....120
6.3.4.1. Țesutul osos.....121

6.3.4.2. Țesutul adipos.....121
6.3.4.3. Țesutul slab.....121
6.3.5. Influența claselor de tratament antiretroviral asupra parametrilor compoziției corporale.....123
6.3.6. Influența parametrilor antropometrici și care descriu stilul de viață asupra parametrilor compoziției corporale în lotul de pacienți……..125
6.3.6.1.Țesutul osos.....125
6.3.6.2. Țesutul adipos.....129
6.3.6.3.Țesutul slab.....131
6.4. Analiza prospectivă a parametrilor compoziției corporale la evaluarea prin metodele DXA și BIA……..132
6.4.1. Compararea parametrilor compoziției corporale la evaluarea prin metodele DXA și BIA, la înrolare și la 48 de săptămâni……132
6.4.2. Compararea parametrilor compoziției corporale la evaluarea prin metodele DXA și BIA, la înrolare și la 48 de săptămâni pe subgrupuri în funcție de tratament (pacienți naivi și pacienți tratați)…….138
6.4.3. Evoluția mineralizării osoase la 48 săptămâni ținând seama de LSC……139
6.4.3.1. Modificări ale țesutului osos la 48 săptămâni, la evaluarea DXA în lotul de pacienți……..140
6.4.3.2. Modificări ale țesutului osos la 48 săptămâni la evaluarea DXA in subloturile masculin si feminin…….141
6.4.3.3. Modificări ale țesutului osos la 48 săptămâni la evaluarea DXA în subgrupurile de pacienți naivi la înrolare, respectiv pacienți tratați……..142
6.5. Compararea evaluării compoziției corporale prin metodele DXA și BIA…….143
6.6. Evaluarea relației dintre factorii de risc și parametrii compoziției corporale evaluați prin DXA și BIA……..144
6.6.1. Factori de risc pentru influența asupra țesutului osos……145
6.6.1.1. Modelul linear generalizat aplicat pentru țesutul osos global…..145
6.6.1.2. Modelul linear generalizat aplicat pentru țesutul osos la nivelul coloanei lombare……...148
6.6.1.3. Modelul linear generalizat aplicat pentru țesutul osos la nivelul șoldului.....152
6.6.2. Factori de risc pentru influența asupra țesutului adipos……155
6.6.2.1. Modelul linear generalizat aplicat pentru țesutul adipos total…..155
6.6.2.2. Modelul linear generalizat aplicat pentru țesutul adipos de la nivelul trunchiului…….158
6.6.2.3.Modelul linear generalizat aplicat pentru țesutul adipos exprimat procentual……..159
6.6.2.4.Modelul linear generalizat aplicat pentru țesutul adipos visceral 160
6.6.3. Factori de risc pentru influența asupra țesutului slab…….160
6.6.3.1. Modelul linear generalizat aplicat pentru țesutul slab total……..161

6.6.3.2. Modelul linear generalizat aplicat pentru țesutul slab de la nivelul trunchiului……162
7. DISCUȚII.....164
7.1. Țesutul osos.....164
7.2. Țesutul adipos.....176
7.3. Țesutul slab.....188
8. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE……198
8.1. Concluzii……..... 198
8.1.1. Concluzii privind țesutul osos la pacienții cu infecție HIV 198
8.1.2. Concluzii privind țesutul adipos la pacienții cu infecție HIV.....202
8.1.3. Concluzii privind țesutul slab la pacienții cu infecție HIV.....207
8.2 Contribuții personale.....210
BIBLIOGRAFIE.....212
ANEXE..... 231
Anexa 1. Tabele cu reprezentarea rezultatelor din analiza statistică.....231
Anexa 2. Reprezentarea grafică a celor mai importante rezultate obținute la analiza Statistică.....240
Anexa 3. Profiluri de afectare a compoziției corporale la evaluarea DXA…….249
Anexa 4. Consimțământul informat.....251
Anexa 5. Fișa de colectare a datelor pacientului.....254
Anexa 6. Lucrări științifice publicate sau comunicate în calitate de prim autor în cadrul cercetării de doctorat.....257

Lucrări științifice publicate sau comunicate în calitate de prim autor în cadrul cercetărilor doctorale

În cadrul cercetărilor doctorale, am realizat în calitate de prim autor:

- ***3 articole in extenso*** (2 articole în reviste ISI și un articol într-o revistă indexată în baze de date internaționale (BDI));

- ***3 prezentări orale*** la congrese naționale

ARTICOLE IN EXTENSO

1. BODY COMPOSITION IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY

Autori: **Cristina Emilia Chițu-Tișu**, Ecaterina Constanța Barbu, Mihai Lazăr, Mihai Bojincă, Ana-Maria Tudor, Adriana Hristea, Adrian Octavian Abagiu, Daniela Adriana Ion, Anca Ioana Bădărău

Articol publicat în revista **ACTA CLINICA BELGICA,** An 2017, Volum 72, Număr 1, pagini 55-62

Revistă indexată **ISI Thomson-Reuters cu IF = 0,622**

Revista este indexată în: Elsevier BIOBASE - Current Awareness in Biological Sciences (CABS), Embase, MEDLINE, PubMed, Science Citation Index, Scopus, Current Contents - Clinical Medicine

ISSN: 1784-3286 (Print), e-ISSN: 2295-3337 (Online)

Link către publicație:

http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17843286.2016.1240426?journalCode=yacb20

***Chițu-Tișu, C.E.**, Barbu, E.C., Lazăr, M., Bojincă, M., Tudor, A.M., Hristea, A., Abagiu, A.O., Ion, D.A., Bădărău, I.A. (2017). Body composition in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. Acta Clin Belg, 72(1), 55-62*

2. LOW BONE MINERAL DENSITY AND ASSOCIATED RISK FACTORS IN HIV INFECTED PATIENTS

Autori: **Cristina-Emilia Chițu-Tișu**, Ecaterina-Constanța Barbu, Mihai Lazăr, Daniela Adriana Ion, Ioana Anca Bădărău

Articol publicat în revista **GERMS**, An 2016, Volum 6, Număr 2, pagini 39-48

Revistă indexată în baze de date internaționale – BDI: PubMed Central, Scopus, Google Scholar, GetCITED, National Research Database, Index Copernicus Journals Masterlist, E-Journals.org, SCIPIO

ISSN: 2248-2997, ISSN-L: 2248-2997

Link către publicație: http://www.germs.ro/en/Homepage/

***Chiţu-Tișu, C.E**., Barbu, E.C., Lazăr, M., Ion, D.A., Bădărău, I.A. (2016). Low bone mineral density and associated risk factors in HIV-infected patients. GERMS 6(2), 39-48.*

3. AN OVERVIEW OF BONE DISEASE IN HIV-INFECTED PATIENTS

Autori: **Cristina-Emilia Tișu**, Ecaterina-Constanța Barbu, Mihai Lazăr, Răzvan Ionescu, Mihai Bojincă, Daniela Adriana Ion, Ioana Anca Bădărău

Articol publicat în revista **ACTA MEDICA MEDITERRANEA,** An 2015, Volum 31, pagini 1139-1151

Revistă indexată **ISI Thomson-Reuters cu IF = 0,20**

Revista este indexată în: Science Citation Index Expanded (SciSearch), ISI Thomson Reuters, Scopus, Google Scholar

ISSN 0393-6384 (Print), e-ISSN: 2283-9720 (Online)

Link către publicație: http://www.actamedicamediterranea.com/

***Chiţu-Tișu, C.E.**, Barbu, E.C., Lazăr, M., Ionescu, R., Bojincă, M., Ion, D.A., Bădărău, I.A. (2015). An overview of bone disease in HIV-infected patients. Acta Medica Mediterr, 31(6), 1139-1151.*

LUCRĂRI PREZENTATE LA MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE

1. **MODIFICĂRILE DENSITĂȚII MINERALE OSOASE ȘI COMPOZIȚIEI CORPORALE ÎN INFECȚIA HIV**

Autori - **Cristina-Emilia Chițu-Tișu**, Ecaterina-Constanța Barbu, Mihai Lazăr, Dalia Manolache, Adrian Octavian Abagiu, Ana Maria Tudor, Daniela Adriana Ion, Ioana Anca Bădărău

Titlul manifestării: **Congresul Național de Medicină Internă**, Călimănești-Căciulata, 6 – 9 aprilie 2016

Rezumat publicat în revista MEDICINA INTERNĂ, volumul XIII – Rezumate/Abstracts, pagina 148

ISSN 1220-5818

Revista este indexată BDI – Index Copernicus, EBSCO, SCIPIO http://www.srmi.ro/cnmi2016/

2. **AFECTAREA METABOLISMULUI OSOS IN INFECȚIA HIV/SIDA-CORELAȚII FIZIOPATOLOGICE**

Autori - **Cristina-Emilia Chițu-Tișu**, Ecaterina-Constanța Barbu, Mihai Lazăr, Ioana Anca Bădărău, Daniela Adriana Ion

Titlul manifestării: **Congresul Societății Române de Fiziopatologie cu participare internațională**, Iași, 7-10 Mai 2015

Rezumat publicat în volumul de rezumate al congresului "Clasic și Modern în Fiziopatologie, O abordare integrativă în educație și cercetare, Rezumatele lucrărilor", pagini 69-70

ISBN 978-606-544-311-2 http://www.srfp.ro/

3. **DEMINERALIZAREA OSOASĂ - COMPLICAȚIE METABOLICĂ ÎN INFECȚIA HIV**

Autori - **Cristina-Emilia Chițu-Tișu**, Ecaterina-Constanța Barbu, Mihai Lazăr, Daniela Adriana Ion, Ioana Anca Bădărău

Titlul manifestării: **Congresul Național de Medicină Internă**, Călimănești-Căciulata, 23-25 aprilie 2015

Rezumat publicat în revista MEDICINA INTERNĂ, volumul XII – Rezumate/Abstracts, pagina 149

ISSN 1220-5818

Revista este indexată BDI – Index Copernicus, EBSCO, SCIPIO http://cnmi2015.srmi.ro/

LISTA TABELELOR

Tabel I.1. Clasificarea CDC a infecției HIV la adulți și la adolescenți ……14
Tabel II.2. Clasificarea OMS a osteoporozei.....48
Tabel III.1. Factori de risc pentru lipodistrofie în infecția HIV……64
Tabel VI.1. Caracteristicile demografice și clinice ale lotului pacienților cu infecție HIV la înrolare.....89
Tabel VI.2. Caracteristicile lotului total și subloturilor grupate în funcție de sex din punct de vedere al parametrilor cantitativi de boală……...231
Tabel VI.3. Tratamentul cART în lotul de pacienți la înrolare.....91
Tabel VI.4. Caracteristicile compoziției corporale la evaluarea DXA în lotul de pacienți la înrolare.....94
Tabel VI.5. Caracteristicile compoziției corporale la evaluarea BIA în lotul de pacienți la înrolare.....99
Tabel VI.6. Diferențe semnificative ale parametrilor țesutului osos evaluați prin DXA și BIA, între lotul HIV și lotul martor ……100
Tabel VI.7. Diferențe ale parametrilor țesutului osos evaluați prin DXA și BIA, între sublotul masculin HIV și sublotul masculin martor 233
Tabel VI.8. Diferențe ale parametrilor țesutului osos evaluați prin DXA și BIA, între sublotul feminin HIV și sublotul feminin martor 235
Tabel VI.9. Diferențe semnificative ale parametrilor țesutului adipos și slab la evaluarea prin DXA și BIA, între lotul HIV și lotul martor 102
Tabel VI.10. Diferențe semnificative ale parametrilor țesutului adipos și slab la evaluarea prin DXA și BIA, între sublotul masculin HIV și sublotul masculin martor 236
Tabel VI.11. Corelațiile țesutului osos (evaluarea DXA total body si BIA) cu parametrii de boală în sublotul de sex masculin……..104
Tabel VI.12. Corelațiile tesutului osos (evaluarea DXA coloana lombară) cu parametrii de boală în sublotul de sex masculin……..105
Tabel VI.13. Corelațiile țesutului osos (evaluarea DXA șold) cu parametrii de boală în sublotul de sex masculin……105
Tabel VI.14. Corelațiile țesutului osos (evaluarea DXA total body si coloană lombară și BIA) cu parametrii de boală în sublotul de sex feminin…….107

Tabel VI.15. Corelațiile țesutului osos (evaluarea DXA șold) cu parametrii de boală în sublotul de sex feminin……..108
Tabel VI.16. Corelațiile țesutului adipos (evaluarea DXA total body) cu parametrii de boală în sublotul de sex masculin……...111
Tabel VI.17. Corelațiile țesutului adipos (evaluarea DXA total body) cu parametrii de boala în sublotul de sex feminin…….112
Tabel VI.18. Corelațiile țesutului slab cu parametrii de boală în sublotul de sex masculin….114
Tabel VI.19. Corelațiile tesutului slab cu parametrii de boală în sublotul de sex feminin……115
Tabel VI.20. Diferențe semnificative în compoziția corporală între subgrupuri în funcție de nivelul încărcăturii virale în sublotul de pacienți de sex masculin.....117
Tabel VI.21. Comparație a compoziției de masă corporală între categoriile clinice ale infecției HIV (SIDA/nonSIDA) ……....119
Tabel VI.22. Diferențe ale parametrilor compoziției corporale între subgrupurile de pacienți tratați vs naivi la tratament antiviral……122
Tabel VI.23. Diferențe semnificative ale parametrilor de țesut osos și adipos între subgrupurile de pacienți tratați vs netratați cu clasa IP…….124
Tabel VI.24. Corelațiile țesutului osos (evaluarea DXA si BIA) cu vârsta, IMC, fumatul (PA) în lotul de pacienți ……126
Tabel VI.25. Rezultate ANOVA pentru influența IMC asupra parametrilor țesutului osos la evaluările DXA, BIA în lotul total……127
Tabel VI.26. Corelațiile țesutului adipos (evaluarea DXA si BIA) cu vârsta, IMC, fumatul (PA) în lotul de pacienți……130
Tabel VI.27. Rezultate ANOVA pentru influența IMC asupra parametrilor țesutului adipos la evaluările DXA, BIA în lotul total……130
Tabel VI.28. Corelațiile țesutului slab (evaluarea DXA si BIA) cu vârsta, IMC, fumatul (PA) în lotul de pacienți ……...131
Tabel VI.29. Rezultate ANOVA pentru influența IMC asupra parametrilor țesutului slab la evaluările DXA, BIA în lotul total……132
Tabel VI.30. Diferențe semnificative ale parametrilor compoziției corporale la evaluarea prin metodele DXA și BIA, la înrolare și la 48 de săptămâni…….133

Tabel VI.31. Diferențe semnificative ale parametrilor compoziției corporale la evaluarea prin metodele DXA și BIA, la înrolare și la 48 de săptămâni în sublotul masculin……135
Tabel VI.32. Diferențe semnificative ale parametrilor compoziției corporale la evaluarea prin metodele DXA și BIA, la înrolare și la 48 de săptămâni în sublotul feminin……..137
Tabel VI.33. Diferențe semnificative ale parametrilor compoziției corporale la evaluarea prin metodele DXA și BIA, la înrolare și la 48 de săptămâni în subgrupurile pacienți naivi la înrolare, respectiv pacienți tratați……237
Tabel VI.34. Evoluția mineralizarii osoase la 48 săptămâni ținând seama de LSC……..140
Tabelul VI.35. Modificări ale țesutului osos la 48 săptămâni la evaluarea DXA în subloturile masculin si feminin……..141
Tabel VI.36. Evolutia minerălizarii osoase la 48 săptămâni ținând seama de LSC, în subgrupurile de pacienți naivi la înrolare, respectiv pacienți tratați…….142
Tabel VI.36. Compararea rezultatelor obținute între evaluările compoziției corporale prin metoda DXA și BIA în subloturile masculin si feminin.....144
Tabel VI.37. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru DMO total body în lotul de pacienți……146
Tabel VI. 38. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru CMO în lotul total……..…148
Tabel VI. 39. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru DMO coloana lombara în lotul de pacienți……149
Tabel VI.40. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru DMO coloana lombară în sublotul masculin……..151
Tabel VI.41. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru DMO coloana lombară în sublotul feminin……152
Tabel VI.42. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru DMO total min in sublotul masculin…….....153
Tabel VI.43. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru DMO col min în sublotul masculin……..154
Tabel VI.44. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru DMO col min în sublotul feminin……155

Tabel VI.45. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru MTA în sublotul masculin…….156
Tabel VI.46. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru MTA în sublotul feminin……...157
Tabel VI.47. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru MAT în sublotul masculin…….158
Tabel VI.48. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru MAT în sublotul feminin……...159
Tabel VI.49. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru PGC în sublotul masculin……..…160
Tabel VI. 50. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru AGV în lotul total de pacienți……161
Tabel VI. 51. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru MTS în lotul total de pacienți……162
Tabel VI.52. Model linear generalizat pentru identificarea factorilor de risc pentru MST în lotul total de pacienți……163

LISTA FIGURILOR

Figura 5.1. Designul studiului……77
Figura 6.1. Distribuția pacienților pe categorii de vârstă.....88
Figura 6.2. Scheme ARV în lotul de bărbați 92
Figura 6.3. Scheme ARV în lotul de bărbați 93
Figura 6.4. Prevalența DMO scăzute în lotul de pacienti cu infecție HIV pe categorii de vârstă și sex……...96
Figura 6.5. Prevalența lipodistrofiei și obezității în lotul de pacienți cu infecție HIV pe categorii de sex……..97
Figura 6.6. Prevalența sarcopeniei în lotul de pacienți cu infecție HIV pe categorii de sex……..98
Figura 6.7. Exemplu de demineralizare osoasă (DMO scăzută) la un pacient cu infecție HIV față de un martor……249
Figura 6.8. Exemplu de lipodistrofie (lipohipertrofie tronculară) la un pacient cu infecție HIV față de un martor…….....250
Figura 6.9. Diferențe ale scorului T total body între lotul martor și lotul HIV 240
Figura 6.10. Diferențe ale scorului T coloana lombară între lotul martor și lotul HIV.....240
Figura 6.11. Diferențe ale scorului T la nivelul șoldului (regiune trohanteriană) între lotul martor și lotul HIV 240
Figura 6.12. Diferențe ale masei totale adipoase (MTA) între lotul martor și lotul HIV.....240
Figura 6.13. Diferențe ale masei adipoase a trunchiului (MAT) între lotul martor și lotul HIV.....241
Figura 6.14. Diferențe ale masei adipoase a membrelor (MAM) între lotul martor și lotul HIV.....241
Figura 6.15. Diferențe ale ariei de grăsime viscerală (AGV) între lotul martor și lotul HIV 241
Figura 6.16. Diferențe ale procentului de grăsime corporala (PGC) între lotul martor și lotul HIV.....241
Figura 6.17. Corelația între scorul T total body și numărul de celule CD4 în sublotul masculin ……..242
Figura 6.18. Corelația între scorul T total body și fosfataza alcalină în sublotul masculin….242
Figura 6.19. Corelația între scorul T coloană lombară și tratamentul cu inhibitori ai integrazei în sublotul masculin……242
Figura 6.20. Corelația între CMO și durata bolii în sublotul feminin……..242
Figura 6.21. Corelația între CMOb și tratamentul cu 3TC (lamivudină) în sublotul feminin……243
Figura 6.22. Corelația între DMO mediu șold și tratamentul cu ZDV (zidovudină) în sublotul feminin……243
Figura 6.23. Corelația între CMOb și tratamentul cu INRT (inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei) în sublotul feminin.……243
Figura 6.24. Corelația între DMO col min și tratamentul cu IP (inhibitori ai proteazei) în sublotul feminin.…….....243
Figura 6.25. Corelația între MTA (masa totală de țesut adipos) și numărul de celule CD4 în sublotul masculin……244
Figura 6.26. Corelația între MAM (masa adipoasă a membrelor) și durata tratamentului ARV în sublotul masculin……244

Figura 6.27. Corelația între MAM (masa adipoasă a membrelor) și tratamentul cu INRT (inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei) în sublotul masculin……..244
Figura 6.28. Corelația între RDMA1 (raport de distribuție a masei adipoase) și tratamentul și IP (inhibitori ai proteazei) în sublotul masculin……..244
Figura 6.29. Corelația între MTAb (masa totală adipoasă – evaluarea BIA) și durata tratamentului ARV în sublotul feminin.……..245
Figura 6.30. Corelația între MAM (masa adipoasă a membrelor) cu tratamentul și 3TC (lamivudină) în sublotul feminin…….……245
Figura 6.31. Corelația între RAG (raport android/ginoid) și durata bolii în sublotul feminin…… 245
Figura 6.32. Corelația între MTS (masa slabă totală) și durata bolii în sublotul feminin…..245
Figura 6.33. Corelația între MTS (masa slabă totală) și tratamentul cu INRT (inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei) în sublotul feminin……...246
Figura 6.34. Corelația între MSM (masa slabă a membrelor) și tratamentul și 3TC (lamivudină) în sublotul feminin…….246
Figura 6.35. Corelația între MTS (masa slabă totală) și numărul de celule CD4 în sublotul masculin……...246
Figura 6.36. Corelația între MSM (masa slabă a membrelor) și VSH în sublotul masculin……...246
Figura 6.37. Diferențe ale MTA între subgrupurile cu ARN-HIV nedetectabil și ARN-HIV detectabil în sublotul masculin.....247
Figura 6.38. Diferențe ale MAT între subgrupurile cu ARN-HIV nedetectabil și ARN-HIV detectabil în sublotul masculin.....247
Figura 6.39. Diferențe ale MAM între subgrupurile cu ARN-HIV nedetectabil și ARN-HIV detectabil în sublotul masculin.....247
Figura 6.40. Diferențe ale MTS între subgrupurile cu ARN-HIV nedetectabil și ARN-HIV detectabil în sublotul masculin.....247
Figura 6.41. Diferențe ale MSM între subgrupurile cu ARN-HIV nedetectabil și ARN-HIV detectabil în sublotul masculin.....248
Figura 6.42. Diferențe ale MAT între subgrupurile cu stadiul clinic SIDA și nonSIDA în sublotul masculin.....248
Figura 6.43. Diferențe ale AGV (aria de grăsime viscerală) între subgrupurile cu stadiul clinic SIDA și nonSIDA în sublotul masculin.....248
Figura 6.44. Diferențe ale AGV (aria de grăsime viscerală) între subgrupurile cu stadiul clinic SIDA și nonSIDA în sublotul feminin.....248

LISTĂ DE ABREVIERI

3TC	Lamivudină	DS	Deviație standard
%PT	Procentul de protrombină	DTG	Dolutegravir
ABC	Abacavir	DRV	Darunavir
ADN	Acid deoxiribonucleic	EACS	European AIDS Clinical Society
AGV	Aria de grăsime viscerală	DXA	Absorbțiometria dual cu raze X
ALT	Alaninaminotransferaza	EFV	Efavirenz
ANOVA	Analiza variației	ELISA	Testul de imunoabsorbție cuplată enzimatic
APHL	Association of Public Health Laboratories	ETR	Etravirină
ARV	Antiretroviral	Fbg	Fibrinogen seric
ARN	Acid ribonucleic	FDA	Food and Drug Administration
ARN-HIV	Acid ribonucleic al virusului HIV	FRAX	Fracture Risk Assessment
ATV	Atazanavir	FTC	Emtricitabină
AST	Aspartataminotransferaza	G	Greutate
BD	Bilirubina direct	GGT	Gama-glutamiltranspeptidaza
BI	Bilirubina indirectă	Gl	Grade de libertate
BIA	Bioimpedanță electrică	HDLc	High-density lipoprotein colesterol
BIS	Bioimpedanță electrică spectroscopică	Hb	Hemoglobina
BT	Bilirubina totală	HIV	Virusul imunodeficienței umane
cART	Tratament antiretroviral combinat	IDV	Indinavir
CCR5	Receptorul de chemokine tip 5	IFNγ	Interferon γ
CD4	Cluster of differentiation	IGF	Insulin-like growth factor
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	IL	Interleukină
		IMC	Indice de masă corporală
CMC	Compoziția de masă corporală	IMSM	Indicele de masă slabă la nivelul membrelor
CMO	Conținutul mineral osos	INNRT	Inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază
CMOb	Conținutul mineral osos evaluat prin BIA		
CRABP	Cytoplasmic retinoic acid binding protein	INRT	Inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază
CT	Tomografia computerizată	INSTI	Inhibitori ai integrazei virale
CXCR4	Receptorul de chemokine tip 4	IP	Inhibitori ai proteazei virale
d4T	Stavudina	IRM	Imagistica prin Rezonanță Magnetică
DC SIGN	Dendritic cell –specific intacellular adhesion molecule	Kg	Kilogram
ddI	Didanozina	L	Litru
DMO	Densitate minerală osoasă	LDLc	Low-density lipoprotein cholesterol
DMO_0	DMO la înrolare	LPV	Lopinavir
DMO_{48}	DMO la 48 de săptămâni	LSC	Least significant change
DMO col min	DMO col femural al șoldului cel mai afectat	LSN	Limita superioară a normalului
DMO coloană lombară	DMO coloana lombară L1-L4	LTC	Limfocite T citotoxice
		m	metru
DMO mediu șold	DMO medie a șoldurilor	MAM	Masa adipoasă membre evaluată prin DXA
		MAMb	Masa adipoasă membre evaluată prin BIA
DMO total body	Densitate minerală osoasă totală	MSM	Masa slabă membre evaluată prin DXA
		MSMb	Masa slabă membre evaluată prin BIA
DMO total min	DMO totală a șoldului cel mai afectat	MST	Masa slabă trunchi evaluată prin DXA
		MSTb	Masa slabă trunchi evaluată prin BIA
DMO troh min	DMO a zonei trohanteriene a șoldului cel mai afectat	MTA	Masa totală adipoasă evaluată prin DXA
		MTAb	Masa totală adipoasă evaluată prin BIA
DMO Ward min	DMO zonă Ward a șoldului cel mai afectat	MTS	Masa totală slabă evaluată prin DXA
		MTSb	Masa totală slabă evaluată prin BIA
NFkB	Factorul nuclear kappa beta	Scor T total body	Scor T corp total minim
NFV	Nelfinavir		

NOF	Fundația Națională pentru Osteoporoză, SUA
Nr C4 (+)	Număr celule CD4 (+)
NVP	Nevirapină
Ns	Nesemnificativ
OMS	Organizați Mondială a Sănătății
OPG	Osteoprotegerină
PA	Pachete-an
PGC	Procentul de grăsime corporală
PGCb	Procentul de grăsime corporală evaluată prin BIA
PPARgamma	Receptorul activat de proliferatorul peroxizomului gamma
PTH	Parathormon
QCT	Quantitative computed tomography
QUS	Ultrasonografia osoasa cantitativă
RAG	Raportul android/ginoid
RAL	Raltegravir
RANK	Receptorul activator al NFkB
RANKL	Ligand al receptorului activator al NFkB
RDMA1	Raport de distribuție a masei adipoase 1
RDMA2	Raport de distribuție a masei adipoase 2
RDMA3	Raport de distribuție a masei adipoase 3
RFM	Riscul de fractură osteoporotică majoră
RFS	Riscul de fractură de șold
RPV	Rilpivirină
RTȘ	Raportul talie/șold
RTV	Ritonavir
Runx2	Runt related transcription factor 2
RXR	Receptori pentru acid 9-cis retionic
Scor T col min	Scor T col col femural al șoldului cel mai afectat
Scor Z col min	Scor Z col femural al șoldului cel mai afectat
Scor Z total body	Scor Z corp total minim
Scor T total min	Scor T al șoldului cel mai afectat
Scor Z total min	Scor Z al a șoldului cel mai afectat
Scor T mediu șold	Scor T mediu al șoldurilor
Scor Z mediu șold	Scor Z mediu al șoldurilor
Scor T troh min	Scor T al zonei trohanteriene a șoldului cel mai afectat
Scor Z troh min	Scor Z al zonei trohanteriene a șoldului cel mai afectat
Scor T Ward min	Scor T zonă Ward a șoldului cel mai afectat
Scor Z Ward min	Scor Z zonă Ward a șoldului cel mai afectat
SIDA	Sindromul de imunodeficiență dobândită
SIV	Simian immunodeficiency viruses
SQR	Saquinavir
SLDH	Sindromul lipodistrofic asociat infecției HIV
SREBP	Proteina de legare a elementului reglator sterolic
SUA	Statele Unite ale Americii
TAF	Tenofovir alafenamidă
TDF	Tenofovir
TG	Trigliceride
Th	T helper
TNFα	Tumor necrosis factor α
UI	Unitate internațională
UMB	unități multicentrice de bază
VFA	Vertebral Fracture Assessment
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
ZDV	Zidovudină

INTRODUCERE

De la identificarea agentului infecțios asociat cu sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDA) în 1983, în Franța, progresul pe plan terapeutic a transformat o infecție letală într-o afecțiune cronică, ce poate fi ținută sub control (Maartens et al., 2012).

Date recente din literatura de specialitate au demonstrat că speranța de viață a adulților cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus, HIV) a devenit similară cu a adulților sănătoși. Creșterea accesibilității la tratamentul antiretroviral (ARV), care s-a dovedit un mijloc eficient de menținere a supresiei virale, a dus la îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește mortalitatea în infecția HIV. Însă terapia ARV de lunga durată se asociază cu tulburări metabolice, atât la nivelul metabolismului lipidic, glucidic cât și osos. Astfel, în infecția HIV, se întâlnesc modificări ale compoziției corporale, care implică țesutul adipos, țesutul slab, cât și cel osos.

Modificările de compoziție corporală la pacienții cu infecție HIV, în mod special modificările țesutului adipos și ale masei osoase, au fost abordate de multiple cercetări în domeniu. Totuși, încă nu s-a găsit o caracterizare unanim acceptată a modificărilor compoziției corporale la pacienții infectați HIV și nu s-a ajuns la elucidarea completă a cauzelor care le induc.

Alterarea compoziției corporale fost descrisă în literatură cu termenul de sindromul lipodistrofic asociat infecției HIV (SLDH), la pacienții care urmează tratament antiviral. SLDH este definit ca un complex de perturbări metabolice ale lipidelor și glucozei, caracterizat prin insulinorezistență și modificări de compoziție corporală, cu redistribuirea țesutului adipos (Carr et al., 2003).

Manifestările includ lipoatrofie a ţesutului subcutanat la nivelul feței, membrelor, trunchiului și regiunii gluteale și acumulare regională a ţesutului adipos la nivel cervical și/sau dorsocervical (“ceafa de bizon”), la nivelul sânilor și la nivelul viscerelor, cu mărirea consecutivă a circumferinței abdominale sau cu apariția lipomatozei. Aceste modificări predispun pacienții HIV pozitivi la modificări cardiometabolice asemănătoare celor descrise în obezitate, cu un risc cardiovascular suplimentar. De asemenea, se însoțesc de riscul scăderii complianței la tratament. Efectele nefavorabile ale acestor modificări asupra stării de sănătate

și asupra calității vieții au un impact cu atât mai important, cu cât un număr semnificativ de pacienți diagnosticați cu infecție HIV au vârste tinere, iar durata de viață a crescut datorită eficacității terapiei ARV (Grunfeld et al., 2010, Stanley et al., 2012). În consecință, este necesară identificarea precoce a tulburărilor de compoziție corporală la pacienții cu infecție HIV, cu instituirea măsurilor corespunzătoare pentru prevenția și tratamentul acestor complicații.

Studiul literaturii arată că afectarea metabolismului osos este o complicație metabolică frecventă la pacienții cu infecție HIV. Tulburările metabolismului osos se manifestă prin scăderea densității minerale osoase (DMO), cu apariția osteopeniei, osteoporozei și a fracturilor de fragilitate osoasă (Brown et al., 2009, McComsey et al., 2010).

Osteoporoza reprezintă o cauză importantă de morbiditate la pacienții HIV, agravându-se suplimentar odată cu înaintarea în vârstă. Este o problemă de sănătate publică, pe de o parte din cauza creşterii incidenței acestei afecțiuni şi pe de altă parte din cauza complicațiilor bolii - imobilizare, fracturi osteoporotice, deformări osoase, care determină alterarea calitații vieții individului, cu creşterea indicelui de morbiditate, ceea ce determină costuri economice ridicate.

Mecanismele etiopatogenice ale modificărilor compoziției corporale în infecția HIV sunt încă incomplet clarificate. Aceste modificări apar probabil din interacțiunea complexă a mai multor factori: prezența virusului, cu eliberare persistentă a citokinelor proinflamatorii, tratamentul ARV, care interferă cu derularea proceselor metabolice normale și factorii de risc proprii fiecărui pacient. În populația HIV, factorii de risc pentru demineralizarea osoasă (IMC scăzut, deficitul vitaminei D, consumul de tutun, alcool, substanțe opiacee, hipogonadismul) au o prevalență mai mare (Mondy et al., 2003, Mansueto et al., 2015, Yin et al., 2010).

Evaluarea mineralizării osoase este necesară pentru identificarea precoce a demineralizării osoase la pacienții cu infecție HIV, pentru a preveni consecințele clinice ale acestor modificări: fracturile și dizabilitatea pe care acestea o provoacă, în scopul menținerii calității vieții și prevenirii unor costuri ridicate ale îngrijirilor de sănătate.

Această cercetare își propune caracterizarea modificărilor de compoziție corporală la pacienții cu infecție HIV și identificarea factorilor de risc responsabili de apariția tulburărilor țesutului osos, adipos și slab, printr-o evaluare prospectivă a compoziției de masă corporală (CMC).

Lucrarea este structurată în două părți: partea teoretică și partea specială, ce cuprinde contribuțiile personale.

Partea generală include 3 capitole:

-capitolul 1 cuprinde noțiuni despre infecția virală cu virusul HIV, parcurgând date despre epidemiologia infecției HIV, ciclul de viață al HIV și patogeneza infecției virale, precum și elemente ale diagnosticului și tratamentul infecției cu virusul HIV;

-capitolul 2 cuprinde noțiuni despre fiziologia și fiziopatologia metabolismului osos, mecanismele patogenice ale tulburărilor metabolismului osos în infecția HIV și elemente ale evaluării și diagnosticului demineralizării osoase;

-capitolul 3 cuprinde noțiuni despre tulburările CMC, mecanismele patogenice ale acestor modificări în infecția HIV și metode de examinare a CMC.

Masa osoasă a fiecărui individ este în mare parte determinată genetic, însă o mulțime de factori au fost validați științific ca fiind legați de scăderea masei osoase de vârf, apariția fracturilor de fragilitate și anomaliilor metabolismului osos (Kanis et al., 2005). Aceștia includ înaintarea în vârstă, fumatul activ, consumul a mai mult de 3 unități de alcool pe zi (o unitate variază între 8-10 g de alcool (mai mult de 3 unități alcool/zi), IMC (indicele de masă corporală) scăzut, istoric parental de fractură de șold, utilizarea tratamentului cu glucocorticoizi, poliartrita reumatoidă, hipogonadismul, statusul postmenopauză, imobilizarea prelungită, ciroza hepatică, sindromul de malabsorbție (Kanis et al., 2005). Multiple studii au aratat că o mare parte dintre acești factori, au o prevalență crescută în rândul indivizilor HIV pozitivi: consumul de alcool în exces, fumatul, IMC scăzut, alături de alți factori pentru care au fost dovedite asocieri cu mineralizarea osoasă scăzută: deficitul de vitamina D, consumul de substanțe opioide sau de antidepresive de tip inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, deficitul de androgeni.

Patogenia anomaliilor de metabolism osos în infecția HIV este multifactorială, fiind implicați, într-o interacțiune complexă, atât factori HIV-specifici, factori legați de tratamentul ARV, cât și factori tradiționali de risc ai demineralizării osoase (Stone et al., 2010).

Multiple studii au demonstrat că prezența virusului HIV în organism este asociată cu diminuarea masei osoase. Astfel, există cercetări care au susținut că se produc efecte virale directe asupra turnover-ului osos printr-o posibilă influență a proteinelor HIV asupra celulelor osoase.

Proteina gp120 HIV interacționează cu membrana celulară a osteoblastelor, inducând moartea celulară programată și, de asemenea, alături de proteina HIV Vpr, stimulează expresia RANKL și activitatea osteoclastelor (Fakruddin et al., 2005). Mai mult decât atât, gp 120,

împreună cu p55-gag reduc depunerile de calciu, activitatea fosfatazei alcaline și expresia Runx2, în timp ce gp120 poate crește și mai mult activitatea factorului de transcriere PPARgamma (receptorul activat de proliferatorul peroxizomului gamam) (Cotter et al., 2007, Cotter et al., 2009).

Având în vedere originea comună a adipocitelor și osteoblastelor din celulele stem mezenchimale și efectul dovedit pe care îl are creșterea expresiei PPARgamma asupra osului în vitro și în vivo, Cotter et al au emis ipoteza că PPARgamma are rol în reducerea masei osoase asociate cu infecția HIV și/sau cu tratamentul ARV. Proteinele p55 și Rev modifică diferențierea osteoblastelor din celulele stem mezenchimale și interferă cu semnalele Runx2/PPARgamma la nivelul celulelor stem mezenchimale, preosteoblastelor și preadipocitelor parțial diferențiate, reducând numărul și capacitatea funcțională a acestor celule adulte (Cotter et al., 2008, Cotter et al., 2009).

Numeroase date din literatură au demonstrat legăturile complexe dintre starea de inflamație cronică, cu activarea citokinelor proinflamatorii și turnoverul osos. Aceste date au condus către concluzia că sistemul imun influențează puternic homeostazia sistemul osos, consecință a integrării și centralizării celulelor imune și citokinelor inflamatorii într-o "interfață imuno-schelatală" (Ofotokun et al., 2011, Weitzmann, 2013, Weitzmann et al., 2016).

Creșterea accesibilității pacienților cu infecție HIV la terapia antiretrovirală combinată a determinat ameliorarea semnificativă a supraviețuirii acestora, dar s-a însoțit și de raportarea unor perturbări metabolice, secundare toxicității agenților antiretrovirali. S-a demonstrat că inițierea cART este urmată de intensificarea pierderii masei osoase cu 2 - 6%, un procent asemănător cu acela întâlnit în primii 2 ani de menopauză (McComsey et al., 2010). Brown et al au raportat într-o meta-analiză că reducerea DMO se înregistrează indiferent de tipul tratamentului cART care a fost inițiat (Brown et al., 2009).

A fost evidențiată asocierea terapiei cu IP cu DMO scazută, încă din perioada de început a cercetării efectelor terapiei ARV (Tebas et al., 2000, Moore et al., 2001). Alți autori, care au cercetat efectele IP in vitro, au arătat ca IP (NFV, IDV) scad activitatea osteoblastelor (Malizia et al., 2007) iar RTV și SQV stimulează producția celulară a RANKL, cu stimularea osteoclastogenezei (Fakruddin et al., 2003).

Implicarea clasei INRT a fost, de asemenea bine documentată, agenți precum ZDV, 3TC, ddI, demonstrând in vitro capacitatea de a stimula formarea de osteoclaste și de a induce pierdere

osoasă (Pan et al., 2004, Pan et al., 2006). Alți autori au raportat corelația între alterarea funcției osteoblastelor indusă fie direct, fie indirect de către INRT prin toxicitatea mitocondrială a acestora (Cossarizza et al., 2004, Carr et al., 2001, Brown et al., 2006).

Alte studii au demonstrat asocierea tratamentului ARV cu niveluri scăzute ale 25-hidroxi vitaminei D ((25-(OH) vitamina D sau calcidiol), metabolitul principal al vitaminei D, sugerând rolul antiretroviralelor în apariția tulburărilor metabolismului vitaminei D și ale homeostaziei osoase (Ross et al., 2012, Giusti et al., 2011, Overton et al., 2011).

În cazul pacienților cu infecție HIV tratați cu cART, anomaliile CMC diferă de cele care apar în cazul infecției netratate (wasting syndrome), fiind reprezentate de modificări ale aspectului corporal, prin redistribuția selectivă a grăsimii corporale, acompaniate de tulburări metabolice de tipul creșterii LDLc, trigliceridelor, scăderii HDLc și apariției insulinorezistenței.

A fost descris sindromul lipodistrofic (sindromului de redistribuție a grăsimii), asociat infecției HIV (SLDH), ce reunește un grup de anomalii ale țesutului adipos, caracterizate prin redistribuția selectivă a grăsimii corporale, alături de anomalii metabolice, respectiv alterarea homeostaziei glucidelor si lipidelor.

Tabel III. 1. ***Factori de risc pentru lipodistrofie în infecția HIV (Baril et al., 2005, Bonnet, 2010)***

Factori HIV specifici	
Proteine virale (Vpr)	
Citokine proinflamatorii	
Durata lungă a infecției	
Stadiul CDC avansat al infecției	
Nr celule CD4 scăzut	
Viremie HIV crescută	
Tratamentul antiretroviral	
Inhibitori ai proteazei virale	
Inhibitori nonnucleozidici ai reverstranscriptazei	*Stavudina*
	Zidovudina
Factori de risc ai gazei	
Vârsta avansată	
Genul feminin	
Hipertrigliceridemia	
Co-infecția cu virusul hepatitic C	

***Abrevieri*:** CDC - Centers for Disease Control and Prevention

Dezvoltarea acestui sindrom a fost dovedită în special la pacienți aflați sub terapie cART, mai ales după 12 luni de tratament (Carr et al., 1998, Freitas et al., 2012).

Totuși, sindromul a fost descris și la pacienții netratați anterior cu ARV, sugerând că alte mecanisme, cum ar fi cele care implică citokine proinflamatorii sau rolul direct al virusului asupra adipocitelor, ar putea fi, de asemenea, implicate în patogeneza lipodistrofiei (Miller et al., 2003).

Etiologia rămâne incomplet elucidată, însă există consensul că lipoatrofia și lipohipertrofia centrală reprezintă consecințele, pe de o parte ale stării inflamatorii cronice ce caracterizează infecția cu virus HIV și pe de altă parte a terapiei ARV. Lipoatrofia este legată de disfuncții mitocondriale severe, stres oxidativ și inflamație, în timp ce hipertrofia este legată de disfuncția mitocondrială ușoară și de activarea cortizolului, favorizată de inflamație (Rossouw et al., 2013, Caron-Debarle et al., 2010).

Modificările referitoare la masa adipoasă centrală și periferică asociate cu inițierea terapiei ARV și rolurile claselor de antiretrovirale sunt bine descrise și au fost raportate în multiple cohorte de bărbați și femei cu infecție HIV, însă influența tratamentului ARV asupra masei corporale slabe nu a fost la fel de bine definită. Masa slabă poate fi considerată un marker surogat pentru masa musculară, deoarece masa slabă este constituită în cea mai mare măsură din mușchii scheletici, în special masa slabă apendiculară (a membrelor).

Inițierea terapiei antiretrovirale a fost caracterizată prin creșterea în greutate și creșterea masei slabe, atât pentru schemele ce conțin INRT (ABC/3TC sau TDF/FTC) alături de INNRT (EFV) sau de IP (ATV/r, atazanavir boostat cu ritonavir), cât și pentru schemele bazate pe agenți mai vechi precum stavudina, zidovudina, în ciuda potențialului analogilor de timidină de a induce toxicitate mitocondrială în țesutul muscular (Erlandson et al., 2013). Factori dependenți de prezența virusului HIV contribuie la dezvoltarea acestor modificări (Visnegarwala et al., 2007).

Alte cohorte observaționale, care au inclus atât indivizi care nu au fost tratați cu ARV, cât și care au primit ARV, nu au confirmat aceste observații. Din contră, există dovezi care demonstrează stabilitatea în timp a masei musculare scheletice (Silva et al., 1998, Yarasheski et al., 2011) sau scăderea acesteia, în special în rândul celor tratați cu ARV, în comparație cu populația control. Aceste date susțin conceptul că terapia ARV eficientă are un impact important asupra modificărilor masei musculare scheletice (Boyd et al., 2006).

Mai mult, în ultimii ani, odată cu scăderea mortalității legate de infecția HIV și înaintarea în vârstă a persoanelor HIV pozitive, preocuparea cercetărilor s-a îndreptat către un posibil "sindrom de îmbătrânire accelerată" la pacienții infectați HIV. În consecință, în îngrijirea pacienților HIV pozitivi are importanță esențială luarea în considerare inclusiv a comorbidităților cardiovasculare, tulburărilor neurocognitive, hepatice, renale, a osteoporozei și a sarcopeniei (Neto et al., 2016). Acestea din urmă sunt responsabile pentru pentru riscul crescut de căderi și fractură, care contribuie nemijlocit la dizabilitate, pierderea mobilității și creșterea mortalității (von Haehling et al., 2010).

În **partea specială** este prezentat studiul prospectiv observațional, desfășurat într-un interval de urmărire de 48 de săptămâni, pe un lot de pacienți cu infecție HIV. În această parte a tezei, au fost alcătuite 5 capitole:

-capitolul 4 prezintă ipotezele și obiectivele cercetării;

-capitolul 5 descrie metodologia cercetării, materialul și metodele de cercetare; sunt prezentate criteriile de includere și de excludere, fișa de includere în studiu a pacientului, analizele de laborator, evaluările DXA și BIA (bioimpedanța electrică), algoritmul FRAX (Fracture Risk Assessment) pentru riscul de fractură, metodele utilizate pentru analiza statistică și limitele studiului;

-în capitolul 6 sunt prezentate rezultatele cercetării în lotul de pacienți HIV și comparativ cu lotul martor, cu evidențierea factorilor de risc pentru apariția modificărilor de țesut osos, adipos și slab, cu analiza prospectivă a CMC după 48 de săptămâni și cu prezentarea rezultatelor comparative obținute prin cele 2 metode de examinare a CMC: DXA și BIA;

-în capitolul 7 sunt discutate aceste rezultate structurat pe cele trei tipuri de țesut prin raportarea acestora la datele din literatura de specialitate;

-capitolul 9 prezintă concluziile și contribuțiile personale, precum și perspective ale unor cercetări ulterioare în domeniu.

IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Infecția cu virusul HIV a devenit dintr-o infecție letală, o afecțiune cronică ce impune terapie specifică pe parcursul întregii vieți și încă reprezintă o importantă problemă de sănătate la nivel mondial. Aparitia de noi agenti antivirali eficienți și disponibilitatea largă a terapiei antiretrovirale au dus scăderea ratei deceselor legate de infecția virală HIV şi implicit la creşterea speranței de viață pentru aceste persoane. Însă, în comparație cu persoane HIV negative, în rândul pacienților cu infecție HIV se înregistrează o rată mai mare a morbidității și mortalității, alături de instalarea precoce a unor complicații asociate înaintării în vârstă, de care se fac responsabili atât virusul, cât și tratamentul ARV.

În consecință, îngrijirea infecției HIV a progresat de la rezolvarea complicațiilor specifice stadiului SIDA, către managementul comorbidităților care caracterizează acești pacienți, cu atât mai complecși, pe măsura înaintării lor în vârsta (Erlandson et al., 2014).

Numeroase cercetări precedente susțin existența tulburărilor metabolismului osos la pacienții cu infecție HIV, associate într-o anumită măsură toxicității terapiei ARV. Având în vedere prevalența acestor modificări morfologice (osteopeniei si osteoporozei) la pacienţii infectaţi HIV se impune elucidarea mecanismelor subiacente și adoptarea unei strategii precoce de diagnostic, cu scopul de a preveni cât mai eficient consecințele acestor modificări, fracturile și dizabilitatea pe care acestea o provoacă.

În ceea ce privește ţesutul muscular şi adipos, este larg acceptată legătura infectiei HIV cu modificările de compoziție corporală, care îmbracă patternuri variate, de la sindromul remodelare corporală și sarcopenie, până la cașexie. Nu poate fi neglijată contribuția acestor anomalii și a modificărilor de metabolism asociate în perturbarea stării de sănătate în cazul acestei populații. Totuși abența unor criterii unanim acceptate pentru definirea anomaliilor ţesutului muscular şi adipos îngreunează încă cercetarea factorilor de risc pentru prezența anomaliilor compoziției organismului, iar managementul acestora rămâne o provocare.

În acest context, cercetarea si-a propus ca **obiective principale**:

- caracterizarea modificărilor mineralizării osoase și a celor de masă adipoasă, respectiv slabă la pacienții cu infecție cu virus HIV, utilizând două tipuri de evaluare a compoziției de masă corporală (DXA, BIA)
- identificarea parametrilor biologici și virusologici specifici infecției care influențează apariția anomaliilor compoziției corporale

Ca obiective secundare, studiul şi-a propus:

- compararea compoziţiei de masă corporală a pacienților cu HIV pozitivi cu cea a unui lot control de subiecți normali
- investigarea în dinamică a anomaliilor DMO, într-un interval de timp de 12 luni
- compararea rezultatelor între măsuratorile compoziției corporale prin metoda DXA și cele de la evaluarea prin BIA pentru a stabili dacă între rezultatele acestora există corelație

METODIOLOGIA CERCETĂRII. MATERIAL ŞI METODĂ

Am efectuat un studiu longitudinal observațional, care a inclus pacienți infectați cu virusul HIV, înrolați din cadrul Institutului Naţional de Boli Infecţioase "Prof. Dr. Matei Balş" din Bucureşti, în perioada iulie 2014 - august 2016.

Planul studiului

Au fost înrolați 210 de pacienți, care au fost împărțiți în 2 loturi, astfel:

- un lot de pacienți cu infecție HIV, aflați sub tratament ARV, n=179
- un lot de pacienți cu infecție HIV, naivi la tratament ARV, n=31

Criteriile de includere în studiu au fost următoarele:

- vârsta > 18 ani,
- îndeplinirea criteriilor de infecție virală HIV,
- semnarea consimțământului informat de înrolare în studiu.

Criteriile de excludere au fost următoarele:

- menopauza de cauză fiziologică sau chirurgicală și alte patologii osoase congenitale sau dobândite (osteogenesis imperfecta, osteomalacia, boala Paget),
- afecțiuni endocrine (hipogonadismul, hipertiroidia, hiperparatiroidia),
- deficitul de vitamina D,
- diabetul zaharat tipul 1 sau tipul 2,
- prezența istoricului de malignitate,
- bolile inflamatorii articulare (poliartrita reumatoidă, spondilartropatiile, artrita psoriazică),
- afecțiuni musculare (miopatii, distrofia musculară, miastenia gravis),

- boala renală cronică severă și moderată (RFG <60 ml/minut/1,73 m^2),
- insuficienţa cardiacă cronică clasele III, IV NYHA,
- bronhopneumopatia cronică obstructivă,
- imobilizarea prelungită,
- tratamentul cu glucocorticoizi în doze peste 7,5 mg/zi sau echivalent prednisone, în ultimele 6 luni,
- terapie cu heparină, anticonvulsivante, antidepresive, antidiabetice tiazolidindione, insulină,
- coinfecția cu virus hepatic B sau C,
- femeile însărcinate,
- persoanele care au efectuat examinări cu substanță de contrast iodată cu 72 de ore înaintea evaluării osteodensitometrice (contraindicație pentru evaluarea DXA),
- pacienții purtători de implanturi metalice, proteze ortopedice sau pacemaker cardiac (contraindicație pentru evaluarea prin BIA și DXA),
- greutatea corporală > 136 kg (greutatea maximă ce poate fi susținută de masa aparatului DXA) și înalțimea > 195 cm (înălțimea maximă pentru încadrare în reperele aparatului DXA),
- persoanele care nu pot îndeplini cerința de a menține poziția nemișcată în timpul evaluărilor DXA și BIA.

Pentru realizarea obiectivelor propuse, pacienții HIV pozitivi au fost evaluați în două 2 etape, la înrolare (vizita 1) și la un interval de 48 de săptămâni de la prima vizită (vizita 2).

În cadrul vizitei 1, în aceeași zi au fost colectate datele fișei de includere în studiu, au fost efectuate analizele de laborator și măsurătorile compoziției corporale prin tehnicile DXA și BIA. Evaluarea compoziției corporale prin cele 2 metode a fost repetată la momentul vizitei 2 pentru pacienții care s-au prezentat la intervalul stabilit de 48 de săptămâni.

Din cei 210 pacienți înrolați în studiu, 145 de pacienți au revenit la evaluarea de la 48 săptămâni (au fost reevaluați 89 de bărbați, respectiv, 56 de femei), restul pacienților fiind pierduți din evaluare.

Pentru a putea compara caracteristicile observate la pacienții lotului studiat cu cele ale subiecților normali, a fost alcătuit un lot martor. Acesta a cuprins 60 de persoane sănătoase de sex feminin si masculin (proporția între femei și bărbați fiind păstrată așa cum se regaseste în

lotul pacienților HIV pozitivi), cu vârste similare pacienților din lotul studiat. Subiecții lotului martor au fost evaluați prin DXA și BIA la înrolarea în studiu.

Studiul a fost prezentat și aprobat de către Comisia de Etică a Institutului Naţional de Boli Infecţioase "Prof. Dr. Matei Balş", fiind îndeplinite criteriile necesare pentru derularea cercetării confrom normelor în vigoare.

Toți pacienții au semnat consimțământul informat de participare la studiu, în prealabil fiindu-le explicate scopul studiului, riscurile și beneficiile includerii în studiu, caracterul de voluntariat al participării și de confidențialitate a tuturor datelor.

Fișa de colectare a datelor pacientului

Pacienții care și-au dat acordul de participare la studiu au fost supuși unui interviu, iar datele au fost completate pentru fiecare pacient în fișa de includere în studiu. Fișa a cuprins următoarele date:

- date demografice (vârstă, sex);
- date antropometrice (înălțime, greutate); IMC a fost determinat prin împărțirea greutății la pătratul înălțimii (kg/m^2).
- date privind stilul de viață: consumul de tutun (numărul pachetelor-an (PA)), consumul de băuturi alcoolice și de droguri, nivelul de activitate fizică;
- date referitoare la infecția cu virusul HIV: anul diagnosticării și durata infecției, stadiul bolii, tratamentul actual și durata acestuia, schemele de tratament utilizate anterior și durata acestora, nivelul viremiei (în cazul în care acesată analiză fusese efectuată mai devreme de 3 luni faţă de momentul includerii în studiu).

Analizele de laborator

Au fost recoltate à jeun probe de sânge venos periferic pentru următoarele analize: hemogramă (hemoglobina (Hb), valori normale – VN=12,1-17,2 g/dl, volum eritrocitar mediu (VEM), VN=82,2-97,4 fL, numărul trombocitelor, VN=200-400$^{*}10^3/\mu L$), coagulogramă (fibrinogen (Fbg), VN=200-393 mg/dl, procentul de protrombină (%PT), VN=80-115%), profilul lipidic (colesterol total, limita superioară a normalului LSN=200 mg/dL, fracţiuni lipidice cu densitate mare (HDLc, limita inferioară a normalului 55 mg/dl) şi cu densitate mică (LDLc), LSN=129 mg/dl, trigliceride (TG), LSN=150 mg/dl), probe biochimice (glicemie, LSN=100 mg/dl, albumina VN=3.4-4,8g/dl, proteine totale, VN=6,4-8,2 g/dl, transaminaze (AST, VN=14-36 UI/L, ALT, VN=9-52UI/L), fosfataza alcalină, VN=38-126 UI/L, bilirubina

totală (BT), VN=0,2-1,3 bilirubina directă (BD), VN=0-0,4 mg/dl, bilirubina indirectă (BI), VN=0,1-1,1 mg/dl), numărul de celule CD4 (Nr CD4), VN=410-1590 cel/mm^3, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), LSN=30 mm/h, calciu total, VN=8,6-10,2 mg/dl, calciu ionic, VN=3,8-5,6 mg/dl. Valorile de normal ale analizelor hematologice, biochimice, imunologice au fost considerate cele utilizate de laboratorul din cadrul Institutului Naţional de Boli Infecţioase "Prof. Dr. Matei Balş".

Evaluarea osteodensitometrică

A fost folosit pentru evaluare aparatul GE Lunar DPX-NT, acesta fiind manevrat de tehnicieni densitometriști certificați. Osteodensitometrul a fost calibrat zilnic. Măsurătorile DXA pentru fiecare pacient au fost efectuate la nivelul întregului corp (scanare total body) și la nivel regional pentru sediile recomandate pentru măsurarea DMO în scop diagnostic: coloană vertebrală lombară (L1-L4) și șold bilateral.

Variabilele înregistrate

Prin scanarea **total body**, DXA evaluează cantitățile totale ale corpului de țesut adipos și de țesut slab, respectiv regionale (fiecare membru și trunchi), raportând, pentru acestea, masa (kg) și procentul corespunzător din masa corporală. În privința țesutului osos, DXA total body, evaluează conținutul osos total și regional la nivelul membrelor, coastelor, coloanei vertebrale, trunchiului și pelvisului raportând rezultatele astfel: masă (g), densitate osoasă pe suprafață (g/cm^2), respectiv arie (cm^2).

Prin scanarea regională la nivelul **coloanei vertebrale**, aparatul furnizează masa osoasă (g), densitatea minerală osoasă pe suprafață (g/cm^2) și aria (cm^2) la nivelul regiunii L1-L4, respectiv la nivel vertebral individual și înălțimea fiecărui corp vertebral analizat.

Scanarea DXA a **șoldului** evaluează masa osoasă (g), densitatea osoasă pe suprafață (g/cm^2) și aria (cm^2) la nivelul șoldului total și în regiuni anatomice specifice: colul femurului, zona marelui trohanter, regiunea triunghiului Ward.

DXA raportează masa osoasă la nivel total și regional (coloana lombară și sold) și sub forma de scoruri T si Z, obținute prin compararea valorilor obținute pentru pacienți cu valorile medii obținute în populațiile de referință, alcătuite din adulți normali.

Prin urmare, parametrii utilizați din analiza osteodensitometrică au fost:

- *pentru țesutul adipos*:

- masa totală adipoasă – MTA (kg),

- masa adipoasă trunchi – MAT (kg),
- masa adipoasă membre – MAM (kg), variabilă secundară (derivată), calculată ca suma masei adipoase a tuturor membrelor,
- procentul de grăsime corporală (PGC),
- rapoartele de distribuție a masei adipoase (RDMA), definite astfel:
  - RDMA1 reprezintă raportul dintre masa adipoasă membre și masa adipoasă trunchi,
  - RDMA2 reprezintă raportul dintre masa adipoasă trunchi și masa adipoasă totală
  - RAG - raportul android/ginoid,
  - RDMA3 reprezintă raportul dintre masa adipoasă a trunchiului și masa adipoasă a membrelor inferioare;

➢ *pentru țesutul muscular:*

- masa totală slabă – MTS (kg),
- masa slabă trunchi – MST (kg),
- masa slabă membre – MSM (kg), variabilă secundară, calculată ca suma masei slabe a membrelor superioare și inferioare,
- indicele de masa slabă a membrelor (IMSM), calculat prin împărțirea MSM la pătratul înălțimii (kg/m^2);

➢ *pentru țesutul osos:*

o *măsurarea DXA total body*:

- densitatea minerală osoasă totală – DMO total body (g/cm^2)
- densitatea minerală osoasă a coloanei vertebrale – DMO coloană (g/cm^2)
- conținutul mineral osos total – CMO (kg)
- scorul T la nivelul corpului – scor T total body
- scorul Z la nivelul corpului – scor Z total body

o *măsurarea DXA la nivelul coloanei lombare (L1-L4)*

- densitatea minerală osoasă a coloanei lombare – DMO coloană lombară (g/cm^2)
- scorul T la nivelul coloanei lombare – scor T coloana lombară
- scorul Z la nivelul coloanei lombare – scor Z coloana lombară

o *măsurarea DXA la nivelul șoldului*

- densitatea minerală osoasă medie a șoldului – DMO mediu șold (g/cm^2)
- scorul T mediu la nivelul șoldului – scor T mediu șold
- scorul Z mediu la nivelul șoldului – scor Z mediu șold
- densitatea minerală osoasă totală a șoldului la care s-a obținut valoarea mai mică (cel mai afectat dintre șoldul stâng și cel drept) – DMO totală min (g/cm^2)
- scorul T total la nivelul șoldului mai afectat – scor T total min
- scorul Z total la nivelul șoldului mai afectat – scor Z total min
- densitatea minerală osoasă totală la nivelul zonei Ward la care s-a obținut valoarea mai mică – DMO Ward min (g/cm^2)
- scorul T la nivelul nivelul zonei Ward la care s-a obținut valoarea mai mică – scor T Ward min
- scorul Z la nivelul nivelul zonei Ward la care s-a obținut valoarea mai mică – scor Z Ward min
- densitatea minerală osoasă totală la nivelul colului femural la care s-a obținut valoarea mai mică – DMO col min (g/cm^2)
- scorul T la nivelul nivelul colului femural la care s-a obținut valoarea mai mică – scor T col min
- scorul Z la nivelul nivelul colului femural la care s-a obținut valoarea mai mică – scor Z col min
- densitatea minerală osoasă totală la nivelul zonei marelui trohanter la care s-a obținut valoarea mai mică – DMO troh min (g/cm^2)
- scorul T la nivelul nivelul zonei marelui trohanter la care s-a obținut valoarea mai mică – scor T troh min
- scorul Z la nivelul nivelul zonei marelui trohanter la care s-a obținut valoarea mai mică – scor Z troh min

Calcularea riscului de fractură (FRAX)

Evaluarea riscului de fractură a fost realizată utilizând instrumentul de calcul FRAX. Acesta reprezintă un algoritm disponibil online care ia în calcul prezența unor factor clinici și valoarea DMO măsurată și poate estima riscul de fractură în următorii 10 ani. Se obțin două valori: valoarea pentru riscul de fractură de șold și valoarea pentru riscul de fractură osteoporotică majoră (la nivelul antebrațului, vertebrelor, șoldului, humerusului).

Instrumentul de calcul al riscului de fractură FRAX se aplică doar persoanelor cu vârsta peste 40 de ani, deoarece modelul a fost dezvoltat pe baza datelor din studii populaționale realizate în mai multe țări, în care au fost analizati subiecți aflați într-un interval de vârstă limitat (vârsta între 40-90 de ani). Chestionarul include datele demografice și antropometrice ale pacientului, respectiv factorii de risc clinic pentru fractură pentru care este cerut un răspuns cu da sau nu: prezența unei fracturi prevalente, fractura de șold parenterală, fumatul activ, consumul de alcool, utilizarea corticoizilor, poliartrita reumatoidă, prezența patologiilor asociate cu osteoporoza (osteoporoză secundară). Algoritmul mai include valoarea DMO a colului femural (g/cm^2) sau alteranativ scorul T, deoarece modul de calcul a fost elaborat pe baza datelor populaționale reale ale DMO de la nivelul colului femural (Kanis et al., 2008, McCloskey et al., 2009) (Grigorie et al., 2013).

Conform Asociației Canadiene a Radiologilor și Osteoporozei pot fi considerate trei zone de risc pentru fractura osteoporotică majoră în decurs de 10 ani: cu risc scăzut (<10%), cu risc moderat (cuprins 10% - 20%) și cu risc mare (> 20%) (Papaioannou et al., 2010). Pentru populația din Romania nu au fost încă estimate astfel de intervale de risc.

Evaluarea prin biompedanță

Pentru evaluarea prin bioimpedanță s-a aparatul utilizat aparatul BIA multifrecvență, InBody 720, Body Composition Analysis, Biospace Co. Pentru evaluarea BIA, participanții la studiu au efectuat în repaus (ortostatism), fără a avea asupra lor articole cu conținut metalic.

Parametrii utilizați din evaluarea prin BIA:

- pentru țesutul adipos

- masa totală adipoasă – MTAb (kg),
- masa adipoasă trunchi – MATb (kg),
- masa adipoasă membre – MAMb (kg), parametru secundar obținut prin însumarea valorilor parametrilor primari: masa adipoasă a membrelor superioare stâng și drept, masa adipoasă a membrelor inferioare stâng și drept, furnizați de aparatul BIA pentru fiecare membru,
- procentul de grăsime corporală – PGCb,
- aria de grăsime viscerală – AGV; reprezintă aria de grăsime viscerală ce poate fi comparată cu cea obținută la examinarea CT; pentru interpretarea valorilor AGV

producătorii aparatului oferă următoarele intervale: AGV normală < 100 cm^2, AGV crescută = 100 - 150 cm^2, AGV crescută excesiv > 150 cm^2),

- RTȘ – reprezintă raportul dintre dimensiunile taliei și dimensiunile șoldurilor; pentru interpretarea valorilor RTȘ, producătorii aparatului oferă următoarele intervale: 0,8-0,9 pentru sexul masculin și 0,75-0,85 pentru sexul feminin),
  - pentru țesutul slab
- masa totală slabă – MTSb (kg),
- masa slabă trunchi – MSTb (kg),
- masa slabă membre – MSMb (kg), parametru secundar obținut prin însumarea valorilor parametrilor primari: masa slabă a membrelor superioare stâng și drept, masa slabă a membrelor inferioare stâng și drept, furnizați de aparatul BIA pentru fiecare membru,
  - pentru țesutul osos
- conținutul mineral osos total – CMOb

Analiza statistică

Pentru toti parametrii utilizați în studiu s-a efectuat analiza descriptivă, în funcție de tipul parametrului calculându-se: media, deviația standard, valoarea minimă și valoarea maximă pentru variabilele cu distribuţie normală. Pentru parametrii calitativi, au fost prezentate frecvențele și procentele fiecărei categorii. Analiza descriptivă s-a efectuat pentru tot lotul de pacienți, dar și separat pentru fiecare sex.

Analiza simplă pentru studierea influenței variabilelor din grupul parametrilor de boală, respectiv grupul variabilelor care descriu condițiile de viață și mediu, asupra variabilelor DXA și BIA, luate una câte una, s-a efectuat, separat pentru fiecare sex, utilizând una din metodele statistice următoare:

- coeficientul de corelație r al lui Pearson pentru studiul asocierii dintre două variabile cantitative;
- testul t al lui Student pentru eșantioane independente pentru verificarea influenței factorilor calitativi cu două categorii asupra variabilelor DXA și BIA;
- analiza varianței (ANOVA) pentru verificarea influenței factorilor calitativi cu mai mult de două categorii asupra variabilelor DXA și BIA.

Studiul corelației între parametri DXA și parametri BIA s-a realizat, separat pentru fiecare sex, utilizând coeficientul de corelație r al lui Pearson pentru asocierea dintre două variabile cantitative.

Comparația între lotul de pacienți și lotul martor s-a facut pe tot lotul și separat pe sexe, utilizând, după caz, următoarele teste statistice:

- testul t al lui Student pentru eșantioane independente pentru verificarea omogenității celor două loturi din punct de vedere al unor variabile cantitative (vârsta, IMC);
- testul chi pătrat pentru verificarea omogenității celor două loturi din punct de vedere al repartizării pe sexe;
- testul t al lui Student pentru eșantioane independente pentru comparația între mediile variabilelor DXA și BIA între cele două loturi.

Pentru analiza evoluției după 48 de săptămâni a valorilor parametrilor DXA si BIA față de valorile inițiale, s-a utilizat testul t al lui Student pentru eșantioane împerecheate (dependente).

Analiza multiplă a influenței unui grup de variabile alese dintre parametri de boala și dintre condițiile de viață și de mediu, ca predictori, asupra câte unui parametru DXA sau BIA ca variabilă răspuns, s-a efectuat prin metoda modelului linear generalizat.

Pragul de semnificație statistică considerat pentru toate analizele statistice efectuate a fost pentru $p<0,05$. Toate testele statistice au fost executate cu pachetul de analiză statistică SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, NY, USA), versiunea 20.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

În urma analizării rezultatelor obținute și după raportarea lor la datele relevate de studiile similare din literatura internațională, am elaborat concluziile studiului de față, ce vor fi prezentate în continuare.

Concluzii privind țesutul osos la pacienții cu infecție HIV

1. **Prevalența demineralizării osoase** în populația cu infecție HIV inclusă în studiu a fost 20%. **În sublotul masculin, prevalența DMO scăzute a fost mai mare** (35,2% dintre bărbați), comparativ cu prevalența observată în sublotul feminin (6,5% dintre paciente).

2. La compararea mineralizării osoase în lotul pacienților HIVcu mineralizarea osoasă la subiecții normali ai lotului control, s-a constatat că **pacienții cu infecție HIV prezintă mineralizare osoasă mai redusă comparativ cu subiecții normali**, cu caracteristici similare de vârstă, sex și cu parametri antropometrici asemănători. Mineralizarea osoasă mai redusă la pacienții cu infecție HIV comparativ cu subiecții normali, se menține inclusiv la analiza separată în funcție de sex, la nivelul întregului schelet, la nivelul coloanei lombare și la nivelul șoldului, în toate regiunile de interes (zona Ward, col femural, trohanter).

3. La evaluarea riscului de fractură utilizând calculatorul online FRAX, aplicat pacienților cu vârsta mai mare de 40 de ani, s-a constatat că **pacienții cu infecție HIV au un risc mediu scăzut (<10%) de a dezvolta fracturi osteoporotice majore** în următorii 10 ani.

4. În *sublotul masculin*, au fost obținute corelații pozitive între parametrii țesutului osos (la nivel total body, coloană lombară și col femural) și **numărul de celule CD4**, aceasta sugerând efectul protector al statusului imunocompetent împotriva demineralizării osoase.

5. **Stadiul clinic sever al infecției HIV (stadiul SIDA)** a fost evidențiat ca factor de risc pentru demineralizarea osoasă, preponderent în *sublotul feminin*. Mineralizarea la nivel global, cât și la nivelul regiunii coloanei lombare, a fost semnificativ mai redusă pentru subgrupul cu **stadiul clinic sever (SIDA)** din cadrul sublotului feminin. În *sublotul masculin,* conținutul mineral osos total a fost semnificativ mai scăzut în subgrupul cu **stadiul clinic sever (SIDA).**

6. În cercetarea de față, s-a evidențiat, în *sublotul masculin,* **relația de asociere între încărcătura virală ARN-HIV crescută și mineralizarea osoasă scăzută**. A fost identificată o diferență semnificativ statistică între subgrupul pacienților de sex masculin cu ARN-HIV

nedetectabil și subgrupul pacienților cu ARN-HIV cu valori detectabile, în ceea ce privește conținutul mineral osos la evaluarea BIA (CMOb).

7. **Durata crescută de timp a infecției HIV (ani)** a reprezentat un **factor de risc pentru demineralizarea osoasă**, în *sublotul de femei*, DMO la nivelul coloanei lombare și CMO având corelații de inversă proporționalitate cu durata bolii.

8. În *sublotul masculin* cu infecție HIV, s-a observat **relația de directă proporționalitate între mineralizarea osoasă și nivelul lipidelor circulante**. Astfel, nivelul colesterolului total s-a corelat semnificativ cu DMO de la nivel trohanterian, respectiv cu CMO; LDLc s-a corelat semnificativ cu mineralizarea la nivelul întregului schelet, cu CMO și cu parametrii DMO de la nivelul șoldului; nivelul trigliceridelor s-a corelat semnificativ cu CMO. Corelații semnificative pozitive s-au observat, de asemenea, în *sublotul feminin* între nivelul LDLc și DMO la nivel global (DMO total body), respectiv CMO.

9. La pacienții cu infecție HIV, nivelul lipidelor serice este direct proporțional cu gradul mineralizării osoase, sugerând **rolul de marker de prognostic al lipidelor în ceea ce privește mineralizarea osoasă,** deoarece pierderea de țesut adipos, lipoatrofia, se însoțește frecvent de pierdere osoasă.

10. În *sublotul masculin*, la pacienții cu infecție HIV, nivelul albuminei s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu DMO total body și cu DMO de la nivelul șoldului, astfel că, **normoproteinemia ar putea fi considerată marker de prognostic în ceea ce privește mineralizarea osoasă.**

11. Pacienții HIV pozitivi de sex masculin care prezintă **sindrom de colestază, asociază riscul scăderii gradului de mineralizare osoasă**, nivelul fosfatazei alcaline fiind invers proporțional cu DMO total body, DMO de la nivelul coloanei vertebrale și cu DMO de la nivelul șoldului.

12. La pacienții HIV pozitivi, **gradul mineralizării este semnificativ statistic mai redus la pacienții tratați, comparativ cu pacienții naivi la tratament.** La nivelul coloanei lombare, atât bărbații tratați cât și femeile tratate cu ARV, au mineralizarea mai scăzută comparativ cu pacienții cu infecție HIV naivi la ARV, iar la nivelul șoldului, femeile sunt acelea la care se observă mineralizarea mai redusă față de pacientele netratate.

13. Analiza multiplă efectuată pentru a evalua **influența categoriilor de tratament ARV (schemele ARV) asupra parametrilor de țesut osos**, a confirmat existența **diferențelor**

statistic semnificative între categoriile de pacienți tratați și pacienții netratați. Toate cele trei regimuri de tratament incluse în analiză: 2INRT+IP, 2INRT+INNRT, INRT+INNRT+IP/r s-au dovedit a avea efect de scădere a mineralizării osoase la pacienții HIV. Dintre acestea, se remarcă schema **2INRT+IP/r, tratamentul de acest tip fiind asociat semnificativ statistic cu demineralizarea osoasă atât globală, cât și la nivelul coloanei lombare si șoldului.**

- în sublotul feminin, în particular, tratamentul cu **3TC** s-a asociat, **invers proporțional, cu gradul mineralizării osoase** la nivelul colului femural și cu conținutul mineral osos;

- tratamentul antiviral ce cuprinde **ZDV sau TDF** s-a asociat, **cu mineralizare mai redusă la nivelul șoldurilor** în sublotul feminin cu infecție HIV;

- **expunerea anterioară la schemele de tratament ce au inclus ddI** s-a corelat, semnificativ statistic, într-o **relație de inversă proporționalitate cu DMO**, atât la bărbați, care au mineralizare mai redusă a coloanei lombare asociată tratamentului cu ddI, cât și la femei, care au mineralizare mai redusă la nivelul colului femural și regiunii Ward, asociată tratamentului cu ddI;

- **gradul mineralizării osoase la nivelul coloanei lombare și la nivelul șoldului** a fost semnificativ **mai redus în subgrupul de pacienți tratați cu IP**, comparativ cu grupul pacienților netratați cu IP.

14. Expunerea la tratamentul cu **clasa inhibitorilor integrazei virale** s-a corelat, semnificativ statistic, într-o relație de directă proporționalitate cu DMO total body și cu DMO de la nivelul coloanei lombare, sugerând că acest tip de ARV ar putea avea **un efect favorabil, de menținere în timp a gradului de mineralizare osoasă, la pacienții cu infecție HIV.**

15. În *ambele subloturi* de pacienți cu infecție HIV, feminin cât și masculin, **demineralizarea osoasă,** la nivel global, la nivelul coloanei lombare și la nivelul șoldurilor, **se asociază semnificativ statistic cu scăderea IMC.**

16. În legătură cu **influența vârstei asupra mineralizării osoase,** la pacienții HIV s-au evidențiat următoarele: în *sublotul masculin*, mineralizarea osoasă globală cât și cea de la nivelul coloanei lombare și șoldurilor scade pe măsura înaintării în vârstă; în *sublotul feminin*, mineralizarea osoasă globală și la nivelul șoldurilor scade odată cu avansarea în vârstă.

17. La pacienții HIV, la evaluarea în dinamică a mineralizării osoase (după 48 de săptămâni), s-a constatat **stabilitatea gradului de mineralizare osoasă** în ceea ce privește **media parametrilor DMO la nivel total body și coloană lombară.**

18. Se remarcă, la evaluarea prospectivă, **la interval de 48 de săptămâni, reducerea semnificativă a DMO la nivelul șoldului, preponderent în aria cu o dinamică crescută (zona Ward).** În acest context, este de notat utilitatea monitorizării zonei Ward, nu atât pentru diagnosticul DMO scăzute, cât pentru evaluarea în dinamică a gradului mineralizării, deoarece zona Ward este cea care prezintă cel mai precoce modificări în sensul creșterii mineralizării sau demineralizării osoase.

19. **La analiza prospectivă a mineralizării osoase ținând seama de LSC, s-a evidențiat scăderea semnificativă a DMO, după intervalul de 48 de săptămâni, în lotul de pacienți cu infecție HIV.** Procentul cel mai important de pacienți la care DMO a scăzut a fost constatat la evaluarea DXA total body (34,4% dintre pacienți), acesta fiind urmat de parametrul DMO coloană lombară (31,7% pacienți) și de parametrul DMO Ward min (31,3% pacienți).

20. Am identificat următoarele caracteristici ce pot constitui **profiluri ale pacienților cu infecție HIV**, predispuși la demineralizare osoasă:

a) pacienții de sex masculin predispuși la **demineralizare osoasă globală** și la **demineralizare osoasă la nivelul coloanei lombare** au vârstă înaintată, IMC scăzut, număr scăzut de celule CD4, se află în stadiu clinic sever al infecției, au viremie HIV crescută, nivel crescut al fosfatazei alcaline, sindrom inflamator și primesc tratament cu una din cele trei scheme incluse uzual în terapia infecției HIV (2INRT+INNRT ori 2INRT+INNRT+IP/r ori 2INRT+INNRT);

- pacienții de sex masculin predispuși la **demineralizare osoasă la nivelul șoldului și/sau colului femural** se încadrează în profilul a), sunt tratați cu schema de tip 2INRT+IP/r și sunt fumători activi;

b) pacientele predispuse la **demineralizare osoasă globală** și la **demineralizare osoasă la nivelul coloanei lombare** au vârstă înaintată, IMC scăzut și durată de timp crescută a infecției, au stadiu clinic sever al infecției, prezintă sindrom inflamator și sunt tratate cu una din schemele: 2INRT+IP/r ori 2INRT+INNRT+IP/r, ori au fost tratate cu 3TC;

- pacientele predispuse la demineralizare osoasă la nivelul **șoldului și/sau colului femural** se încadrează în profilul b), având în plus terapie cu unii dintre componenții INRT: TDF, 3TC, ddI și ZDV.

Concluzii privind țesutul adipos la pacienții cu infecție HIV

1. În studiul de față, utilizând ca limită de detecție a lipodistrofiei valorile RDMA3 (indexul de lipodistrofie măsurat prin DXA), **prevalența lipodistrofiei a fost 47,1 %** (99 pacienți).

2. În *sublotul masculin*, prevalența lipodistrofiei a fost semnificativ mai mare decât în sublotul feminin, 62,8 % (76) din pacienții de sex masculin prezentând lipodistrofie, iar în sublotul feminin, lipodistrofia fiind detectată la 25,8% (23) dintre pacientele de sex feminin.

3. **La pacienții cu infecție HIV, masa adipoasă totală, troncular și periferică prezintă valori mai mici față de subiecții fără infecție HIV**, la analiza comparativă între lotul de pacienți și lotul martor, fiind constatate diferențe semnificative statistic față de lotul martor, pentru toți parametrii care evaluează masa adipoasă (MTA, MAT, MAM). Cele mai mari diferențe s-au observat la nivelul țesutului adipos total și troncular.

5. **Masa de țesut adipos total, cât și cea regională (a membrelor și trunchiului)** *în sublotul masculin* se află într-o **relație de directă proporționalitate cu numărul celulelor CD4**, sugerând că statusul de imunocompetență se asociază cu creșterea țesutului adipos la pacienții HIV pozitivi.

6. În *sublotul masculin*, țesutul adipos total, troncular, periferic și de la nivel visceral au fost semnificativ **mai reduse în grupul pacienților cu viremie detectabilă**, aceasta susținând **influența negativă a replicării virale asupra cantității de țesut adipos total, central și periferic**.

7. În sublotul *masculin* de pacienți HIV pozitivi, s-a constatat asocierea între **sindromul lipodistrofic, cu lipoatrofie centrală și periferică și stadiul clinic avansat al infecției HIV**, aceștia având masa adipoasă totală, apendiculară, cât și masa adipoasă troncular și cea viscerală, semnificativ mai mici pentru față de subgrupul pacienților aflați în stadii mai puțin severe ale infecției.

8. În sublotul *feminin*, parametrii de masă adipoasă troncular, respectiv de masă adipoasă viscerală și raportul talie-șold sunt semnificativ mai mici pentru pacientele în stadiu CDC avansat (categoria SIDA) față de subgrupul pacienților aflați în stadii mai puțin severe ale infecției, astfel că, în sublotul feminin, **lipoatrofia de tip central este asociată cu stadiul clinic avansat al infecției HIV**.

9. Studiul de față ilustrează, atât în sublotul *masculin*, cât și în cel *feminin*, corelația pozitivă între creșterea lipidelor circulante și lipodistrofie, **masa adipoasă totală și regională (trunchi și membre), cât și masa adipoasă viscerală, fiind în relație de directă proporționalitate**, statistic semnificativă, cu valorile **lipidelor plasmatice: colesterol total, LDLc și trigliceride.**

10. Valorile **fosfatazei alcaline** s-au asociat invers proporțional cu masa totală adipoasă și cu masa adipoasă a trunchiului în *sublotul masculin*, astfel încât, în lotul de studiu, bărbații HIV pozitivi ce prezintă sindrom de colestază asociază și lipoatrofie tronculară și periferică.

11. Prin analiza multivariată, au fost confirmate, de asemenea, **sindromul de colestază**, alături de cel de **citoliză** (creșterea **ALT**), ca **factori predictori care influențează masa adipoasă totală și PGC, în sensul scăderii țesutului adipos (lipoatrofie)**.

12. În *sublotul masculin,* prin analiza multiplă, nivelul **albuminei** s-a evidențiat ca **factor de prognostic pentru masa adipoasă totală, procentul de grăsime corporală și masa adipoasă tronculară**, astfel încât la bărbații HIV pozitivi, scăderea albuminei se asociază cu creșterea masei adipoase totale, a PGC și a adipozității tronculare și cu **riscul de apariție a lipohipertrofiei**.

13. Pacienții de se*x masculin* **cu infecție HIV prezintă riscul de lipoatrofie în prezența sindromului inflamator**, această relație fiind ilustrată la analiza multiplă, în care s-a observat că la creșterea numărului trombocitelor (reprezentând o componentă a sindromului inflamator), bărbații prezintă valori mai mici ale masei adipoase totale, tronculare și PGC.

14. **Durata infecției**, respectiv **durata de timp crescută a tratamentului ARV** predispune la **lipoatrofie periferică (la nivelul membrelor) și lipohipertrofie tronculară**, în *sublotul masculin* de pacienți HIV pozitivi (lipodistrofie).

15. În cadrul *sublotului feminin,* s-a evidențiat asocierea dintre **durata totală a tratamentului ARV,** respectiv **durata de timp a infecției HIV (ani)** și **lipoatrofia periferică, cu redistribuția masei adipoase la nivel troncular** la pacientele cu infecție HIV, la acestea obsevându-se **tendința de modificare a RAG în favoarea tipului android de dispoziție a țesutului adipos (lipodistrofie)**.

16. În subgrupul pacienților de *sex masculin,* aflați **sub tratament, parametrii de țesut adipos total, troncular și de la nivelul membrelor sunt mai mari** comparativ cu aceiași parametri, în subgrupul **pacienților naivi la tratament**, secundar influenței pozitive pe care o

are supresia virală (care este de așteptat în subgrupul tratat) la refacerea masei adipoase, cât și a celei musculare pentru pacienții complianți, cu răspuns bun, la terapia ARV.

17. În *sublotul masculin,* s-a constatat **riscul de lipoatrofie periferică și posibilă redistribuție troncular a masei adipoase (lipodistrofie)** asociat tratamentului cu **INRT**.

18. În *sublotul feminin,* tratamentul cu INRT s-a asociat cu scăderea țesutului adipos total, precum și a țesutului adipos troncular și celui de la nivelul membrelor, indicând **riscul de lipoatrofie periferică și troncular asociat terapiei cu INRT, pentru pacientele HIV pozitive**.

19. În *sublotul masculin,* s-a remarcat asocierea pozitivă, semnificativă statistic între creșterea adipozității tronculare și a raportului talie-șold și creșterea duratei administrării tratamentului cu agentul terapeutic ZDV, indicând **riscul lipodistrofiei, cu lipohipertrofie troncular asociat tratamentului cu antiviral cu ZDV**, în grupul de *bărbați* cu infecție HIV.

20. În *sublotul feminin,* tratamentul cu ZDV s-a asociat cu scăderea țesutului adipos total, precum și a țesutului de la nivel troncular și de la nivelul membrelor, indicând **riscul de lipoatrofie periferică și troncular pentru pacientele HIV pozitive sub tratament cu ZDV**.

21. Un alt component al clasei **INRT, lamivudina**, s-a dovedit că predispune **la lipohipertrofie troncular, respectiv la lipoatrofie periferică,** la bărbații cu infecție HIV**.**

22. La pacientele cu infecție HIV, tratamentul cu **lamivudină** s-a asociat cu scăderea țesutului adipos total, troncular și periferic și a PGC, indicând **riscul de lipoatrofie atât la nivelul trunchiului cât și periferică la pacientele tratate cu lamivudină.**

23. În ceea ce privește tratamentul cu **IP**, în studiul prezent, se remarcă **riscul lipohipertrofiei tronculare, respectiv a lipoatrofiei periferice, asociat tratamentului cu IP, în grupul bărbaților cu infecție HIV**.

24. În plus, atât pentru femeile cât și pentru bărbații ce urmează tratament cu clasa IP, raportul android/ginoid prezintă medii mai mari în comparație cu grupul pacienților naivi la tratament, indicând o **distribuție asimetrică a grăsimii, cu preponderență troncular, pentru pacienții cu infecție HIV, tratați cu IP.**

25. Prin analiza multivariată, s-a evidențiat că pacienții HIV cu următoarele caracteristici: **vârsta înaintată, IMC crescut, status de nefumător, cu o durată scurtă de timp a bolii și tratamentul alcătuit din schema 2INRT+INNRT** sau **din schema INRT+INNRT+IP/r prezintă riscul de acumulare în exces de țesut adipos la nivel visceral.**

26. În studiul de față, în *sublotul masculin* s-a evidențiat că înaintarea în **vârstă reprezintă unul dintre factorii implicați în apariția sindromului lipodistrofic în infecția HIV.** În *sublotul feminin*, **vârsta** s-a asociat, semnificativ statistic, cu **lipoatrofia periferică și lipohipertrofia tronculară (lipodistrofie)**.

27. În studiul de față, țesutul adipos total, regional și adipozitatea viscerală se află în relație de directă proporționalitate cu valoarea IMC, aceasta indicând că pacienții cu infecție HIV și **IMC** crescut prezintă risc de apariție a **lipohipertrofiei la nivel central**.

28. În *sublotul masculin,* s-a observat **lipoatrofia centrală și periferică asociată consumului de tutun**, obsevându-se că bărbații nefumători cu infecție HIV au țesut adipos total, țesut adipos al trunchiului și procent de grăsime corporală mai mari decât bărbații din categoriile de fumători activi și foști fumători.

29. **Consumul de băuturi alcoolice poate fi privit ca factor de risc pentru lipodistrofie la pacientele cu infecție HIV**, acesta fiind asociat cu acumularea mai mare de masă adipoasă, comparativ cu consumul ocazional de băuturi alcoolice.

30. În sublotul *masculin,* la evaluarea prospectivă, s-a constatat creșterea statistic semnificativă a masei adipoase totale și segmentare (masa adipoasă tronculară și de la nivelul membrelor), cât și a procentului de grăsime corporală. De asemenea, s-a identificat **creșterea în dinamică a raportului talie-șold**, aceste rezultate susțin tendința pacienților cu infecție HIV, de a dezvolta, în timp **lipodistrofie, cu lipohipertrofie de tip central.**

31. În sublotul *feminin*, s-au evidențiat după 48 săptămâni, tendința de ameliorare a cantității de țesut adipos (pentru masa adipoasă totală cât și și pentru cea periferică), sub tratament ARV, la pacientele HIV pozitive, existând de asemenea, **redistribuția țesutului adipos la nivel visceral.**

32. De notat că, în dinamică, pacienții cu infecție HIV prezintă riscul de acumulare la nivel central a masei adipoase, cu creșterea masei adipoase tronculare, a raportului talie-șold și a ariei de grăsime viscerală, ceea ce predispune la riscul de a dezvolta **lipohipertrofie centrală**, însoțită de **creșterea riscului cardiovascular**.

34. **Riscul de lipohipertrofie centrală**, *în sublotul masculin* cu infecție HIV, constatat **la reevaluarea după 48 de săptămâni s-a asociat** cu prezența terapiei cART la momentul înrolării, aceste modificări nefiind evidențiate și în subgrupul de pacienți naivi la tratament antiviral la înrolare.

34. **Riscul pentru acumularea viscerală a țesutului adipos**, *în sublotul feminin* cu infecție HIV, **observat după 48 de săptămâni s-a asociat** cu prezența terapiei cART la momentul înrolării, nefiind întâlnit și în subgrupul de paciente netratate cu antivirale la înrolare.

35. Am identificat următoarele caracteristici ce pot constitui profiluri ale pacienților cu infecție HIV, predispuși la modificări ale țesutului adipos:

- pacienții de sex masculin cu număr scăzut de celule CD4, cu viremie HIV crescută, cu stadiu clinic avansat al infecției, cu sindrom inflamator, sindrom de colestază, nivel seric scăzut al lipidelor, fumători, cu durata de timp mare a infecției și durata crescută a tratamentului ARV, sunt predispuși la **lipoatrofie generalizată**;
- pacientele cu stadiu clinic avansat al infecției (SIDA), cu valori serice scăzute ale colesterolului total, LDLc, trigliceridelor, ce primesc tratament antiviral cu un agent al clasei INRT, mai ales tratament cu ZDV sau 3TC, sunt predispuse la **lipoatrofie generalizată (centrală și periferică)**;
- pacienții de sex masculin cu vârstă înaintată, IMC crescut, cu nivel scăzut al albuminei, cu durata crescută a bolii, cu expunere îndelungată la tratament ARV, ce au urmat tratament cu reprezentanți ai clasei INRT, cu 3TC, ori cu IP, sunt predispuși la **lipodistrofie,** cu lipoatrofie periferică și lipohipertrofie centrală;
- pacientele cu vârstă înaintată, cu IMC crescut, fumătoare, care consumă moderat băuturi alcoolice, care au tratament îndelungat cu antiretrovirale, tratate cu medicamente din clasa IP, sunt predispuse la **lipodistrofie,** cu lipoatrofie periferică și redistribuție centrală a țesutului adipos (lipohipertrofie tronculară);
- pacienții de sex masculin cu IMC crescut, nefumători, cu nivel scăzut al albuminei, în absența sindromului inflamator, a sindromului de citoliză, respectiv colestază, cu hipertrigliceridemie, cu AGV crescută, sunt predispuși la **lipohipertrofie tronculară**;
- pacientele cu vârstă înaintată, cu IMC crescut, cu AGV crescută, sunt predispuse la **lipohipertrofie tronculară**;
- pacienții cu vârsta înaintată, IMC crescut, nefumători, ce au o durată scurtă de timp a bolii și urmează tratament cu una din schemele: 2INRT+INNRT sau INRT+INNRT+IP/r prezintă **riscul de acumulare în exces de țesut adipos la nivel visceral;**
- pacienții cu cu IMC crescut, nefumători, cu durata scurtă de timp a infecției, fără sindrom inflamator, ce prezintă scăderea albuminei serice, cu parametrii PCG și AGV crescuți și sunt

tratați cu o schemă cu 2INRT+INNRT au risc de **acumularea de masă adipoasă totală (obezitate)**.

Concluzii privind țesutul slab la pacienții cu infecție HIV

1. În studiul de față, **prevalența sarcopeniei** a fost **37,1%** în lotul total de pacienți infectați cu virusul HIV (78 de pacienți). Sarcopenia a fost identificată la **34,7%** de pacienți din **sublotul masculin** și la **40,4%** dintre pacientele **sublotului feminin**.

2. **Masa de țesut slab total, cât și cea regională (a membrelor și trunchiului)** *în sublotul masculin* **s-a corelat, direct proporțional, cu numărul celulelor CD4**, sugerând că numărul scăzut de celule CD4 reprezintă un factor de risc pentru apariția sarcopeniei, la bărbații HIV pozitivi.

3. **Controlul inadecvat al infecției HIV reprezintă un factor de risc pentru scăderea țesutului corporal slab**, în cazul pacienților de *sex masculin,* reducerea masei slabe totale, tronculare și celei de la nivelul membrelor fiind asociată cu nivel ridicat al ARN-HIV.

4. Țesutul slab la pacienții cu infecție HIV este semnificativ mai redus cantitativ în subgrupul cu infecție HIV în **stadiu clinic CDC avansat**, la nivel troncular cât și periferic, atât în *sublotul masculin, cât și în cel feminin.*

5. La pacienții cu infecție HIV, sindromul inflamator poate accentua modificările de tip sarcopenie, în *sublotul masculin*, fiind dovedită asocierea de **inversă proporționalitate între masa slabă a membrelor (MSM) și nivelul markerilor de inflamație (VSH, fibrinogen)**.

6. **Sarcopenia** la pacienții cu infecție HIV se asociază **cu durata de timp crescută a infecției HIV (ani**), în studiul nostru durata de timp a infecției HIV (ani) fiind asociată invers proporțional cu masa slabă totală, respectiv cu masa slabă a trunchiului.

7. La pacienții cu infecție HIV de sex masculin, tratamentul cART poate avea influență pozitivă asupra țesutului slab, în comparație cu pacienții cu infecție HIV netratați. S-a constatat că grupul pacienților **pacienților de sex masculin aflați sub tratamentul ARV există tendința de ameliorare a masei slabe, comparativ cu subgrupul pacienților netratați**, fără a ajunge însă la valorile normale ale masei slabe.

8. În *sublotul feminin,* **tratamentul ARV reprezintă un factor de risc pentru sarcopenie**; subgrupul pacientelor netratate cu antivirale, este caracterizat prin cantități de țesut slab total, respectiv al membrelor, semnificativ mai mari decât subgrupul pacientelor HIV pozitive tratate.

9. În ceea ce privește relația dintre țesutul corporal slab și expunerea cumulată la tratamentul antiretroviral de tip INNRT, s-a remarcat *în sublotul masculin de pacienți* cu infecție HIV, riscul de sarcopenie asociat tratamentul de tip **INNRT**.

10. În ceea ce privește relația dintre țesutul corporal slab și **expunerea cumulată la tratamentul antiretroviral de tip INRT**, *în sublotul feminin,* s-a evidențiat asocierea tratamentului cu TDF și FTC cu **scăderea generalizată a masei slabe**. De asemenea, *în sublotul feminin* **expunerea cumulată la tratamentul cu INRT, ce conține ZDV ori 3TC, se asociază cu risc de sarcopenie.**

11. Masa slabă totală, tronculară și periferică au prezentat corelații semnificative, pozitive, cu **nivelurile serice ale lipidelor (colesterol total, LDLc și trigliceride) și cu nivelul albuminei serice**, la nivelul *sublotului masculin* de pacienți. Aceste rezultate susțin prezența unor resurse metabolice în cantități corespunzătoare și utilizarea lor în ciclurile interne ale organismului, ceea ce previne mobilizarea depozitelor musculare de aminoacizi și proteine.

12. La *femeile* HIV pozitive, masa slabă totală și cea de la nivelul trunchiului s-au corelat invers proportional cu **nivelul HDLc**. În sublotul feminin, s-a observat, de asemenea, **că nivelul HDLc este corelat** invers proportional cu **distribuția de tip troncular a țesutului adipos**. Astfel, se poate explica faptul că o reducere a HDLc și tendința la lipohipertrofie pot fi asociate cu creșterea masei slabe la nivel troncular, cu rol în susținerea greutății corporale.

13. În lotul de studiu, bărbații HIV pozitivi ce prezintă sindrom de colestază, asociază și scăderea masei slabe centrale și a celei periferice, fiind demonstrată asocierea invers proporțională între valorile **fosfatazei alcaline** și țesutul slab total și regional în *sublotul masculin*.

14. Analiza multivariată a evidențiat **sexul masculin** ca predictor pentru ameliorarea țesutului slab la pacienții HIV, pentru parametrii MTS și MST fiind constatate **valori medii superioare pentru pacienții de sex masculin cu infecție HIV, față de mediile obținute în sublotul feminin**.

15. În *ambele subloturi*, feminin și masculin, s-a evidențiat corelația pozitivă dintre masa slabă totală și cea regională (trunchi și membre) și vârsta pacienților, observație care s-a menținut și la analiza multivariată. Rezultatul relevă pentru pacienții cu infecție HIV din lotul studiat, care sunt pacienți tineri (51% cu vârste între 21-30 ani) menținerea tendinței de creșterea

a masei musculare odată cu înaintarea în vârstă, urmând ca declinul acesteia să debuteze la o vârstă mai scăzută decât în populația generală (35-40 de ani).

16. **IMC-ul** a fost evidențiat, la pacienții HIV, atât femei cât și bărbați, ca **factor predictor care influențează pozitiv masa slabă totală, tronculară și periferică**. Prin analiza multiplă, s-a constatat că, odată cu creșterea IMC-ului, crește masa slabă totală, precum cea de la nivelul trunchiului și membrelor.

17. În cadrul *sublotului masculin,* țesutul slab total și cel de la nivelul trunchiului s-au asociat cu activitatea fizică, **pacienții sedentari având masă slabă mai scăzută decât cei care practică zilnic activitate fizică (predispoziție la sarcopenie)**.

18. În *sublotul feminin,* **fumatul (număr PA)** a fost asociat pozitiv cu **țesutul slab total, troncular și apendicular**. Aceasta poate indica că masa slabă la pacientele fumătoare este mai crescută, cu cât crește numărul pachetelor-an consumate, posibil prin creșterea țesutului slab, ca urmare a creșterii țesutului adipos și a greutății corporale, la pacientele HIV pozitive.

19. La evaluarea prospectivă, după 48 de săptămâni, în *sublotul masculin* **s-a constatat ameliorarea semnificativă statistic a masei slabe totale, respectiv a celei a membrelor și a trunchiului**. Aceste date ar putea sugera efectul protector al terapiei ARV la pacienții HIV, care prezintă îmbunătățirea (după inițierea tratamentului) masei de țesut slab comparativ cu perioada anterioară terapiei, când țestul slab se afla sub influența negativă a infecției HIV necontrolate, cu replicare virală activă; creșterea masei slabe nu reușește totuși să aducă pacienții la un nivel normal al acesteia, din cauza efectului sarcopenic al tratamentului.

20. Îmbunătățirea masei slabe periferice, în *sublotul masculin,* atât în subgrupul de pacienți aflați deja sub terapie cART la înrolare, cât și în subgrupul de pacienți naivi la tratament antiviral la înrolare, poate susține **rolul tratamentului antiretroviral de ameliorare a masei slabe periferice, la pacienții infectați HIV**.

21. În *sublotul de sex feminin*, s-au evidențiat, la 48 de săptămâni, **valori mai mari pentru masa slabă a trunchiului și membrelor, în subgrupul de paciente tratate cu ARV la momentul includerii în studiu,** ceea ce sprijină efectul terapiei ARV de ameliorare a masei slabe, la femeile HIV pozitive.

22. Am identificat următoarele caracteristici ce pot constitui profiluri ale pacienților cu infecție HIV, predispuși la modificări ale țesutului slab:

-pacienții de *sex masculin* predispuși la **sarcopenie** au vârstă tânară, IMC scăzut, durată lungă a infecției HIV, număr scăzut de celule CD4, se află în stadiu clinic sever al infecției, au viremie HIV crescută, primesc tratament cu clasa INNRT, au nivel scăzut al albuminei și lipidelor serice, sindrom de colestază, sunt sedentari;

-femeile HIV pozitive predispuse la **sarcopenie generalizată** sunt tinere, au IMC scăzut, durată lungă a infecției HIV, stadiu avansat al infecției, nivel crescut de HDLc, sunt tratate cu agenții INRT: TDF, FCT;

-pacientele de sex feminin cu infecție HIV predispuse la **scăderea masei slabe la nivelul membrelor** au vârstă tânară, IMC scăzut, număr scăzut de celule CD4, se află în stadiu clinic sever al infecției și primesc tratament cu agenții INRT: ZDV și 3TC;

23. La compararea parametrilor obținuți prin evaluarea compoziției corporale prin metoda DXA cu rezultatele obținute pentru parametrii pereche de la evaluarea prin tehnica BIA, am obținut corelații pozitive și puternic semnificative statistic pentru parametrii ce caracterizează țesutul adipos și țesutul slab, ceea ce dovedește că, pentru **monitorizarea și evaluarea țesutului adipos și a celui slab poate fi utilizată, fie metoda DXA, fie metoda BIA**, cea din urmă fiind cunoscută pentru avantajele sale.

Contribuții personale

Prin derularea acestei cercetări, am abordat într-o manieră multidisciplinară, modificările de compoziție corporală la pacienții cu infecție HIV, o importantă problemă de sănătate în evoluția acestei afecțiuni. În lumina rezultatelor obținute, se poate concluziona că infecția HIV se asociază cu riscul modificărilor compoziției corporale, ce implică atât țesutul osos (osteoporoză, osteopenie), cel adipos (lipodistrofie), cât și cel slab (sarcopenie). Riscul crescut pentru modificări ale compoziției corporale este determinat de acțiunea sinergică a mai multor factori, între care sunt incluși factori specifici virusului HIV, terapia ARV, dar și factori independenți de afecțiunea virală.

Cercetarea de față aduce câteva elemente de originalitate. Au fost identificați mai mulți factori de prognostic pentru mineralizarea osoasă, pentru masa adipoasă, respectiv pentru cea slabă. Astfel, au fost alcătuite mai multe modele fenotipice privind afectarea compoziției corporale la pacienții cu infecție HIV, care urmăresc modificările țesutul osos, adipos și slab la nivel global, cât și regional.

De asemenea, a fost aplicat algoritmul FRAX de evaluare a riscului de fractură într-un lot de pacienți cu infecție HIV din țara noastră, incluzând în estimare DMO obținută prin evaluare DXA.

Evaluarea prospectivă a modificărilor mineralizării ososase în lotul studiat, a fost supusă comparației cu LSC, pentru identificarea cu acuratețe a pacienților care au prezentat, după intervalul de 48 de săptămâni, modificarea semnificativă a mineralizării osoase, în sensul scăderii acesteia sau menținerii unei DMO stabile.

Am demonstrat că, pentru evaluarea și monitorizarea în timp a modificărilor de compoziție corporală, la pacienții HIV pozitivi pot fi utilizate fie metoda DXA, fie metoda BIA, cea din urmă fiind cunoscută pentru avantajele sale: cost scăzut, durată redusă a examinării, accesibilitate și lipsa iradierii.

Un alt element de originalitate este stabilirea unor corelații între variabilele ce țin de stilul de viață și modificările compoziției corporale, cu ajutorul unui chestionar elaborat în acest scop, ce poate fi aplicabil în practica clinică pentru aprecierea modificărilor CMC, pentru pacienții cu infecție virală HIV.

Rezultatele referitoare la sindromul lipodistrofic indică necesitatea monitorizării acestor modificări ale masei adipoase în populația cu infecție HIV, astfel încât ele să poată fi prevenite, având în vedere că unii din factorii de risc care contribuie la apariția acestora, sunt factori modificabili, ce pot fi influențați printr-un stil de viață sănătos.

Cercetarea de față aduce noi perspective asupra alterărilor CMC, un element important în evoluția infecției HIV, atrăgând atenția asupra necesității unei abordări multidisciplinare a acestor pacienți, pentru a preveni și reduce modificările CMC asociate infecției HIV și tratamentului cART.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1.Baril, J.-G.,Junod, P., et al. (2005). HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. Can J Infect Dis Med Microbiol, 16(4)**,** 233-243.
2.Bonnet, E. (2010). New and emerging agents in the management of lipodystrophy in HIV-infected patients. HIV AIDS (Auckl), 2**,** 167-78.
3.Boyd, M.A.,Carr, A., et al. (2006). Changes in body composition and mitochondrial nucleic acid content in patients switched from failed nucleoside analogue therapy to ritonavir-boosted indinavir and efavirenz. J Infect Dis, 194(5)**,** 642-50.
4.Brown, T.T. and McComsey, G.A. (2006). Osteopenia and osteoporosis in patients with HIV: A review of current concepts. Curr Infect Dis Rep, 8(2)**,** 162-170.
5.Brown, T.T.,McComsey, G.A., et al. (2009). Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. J Acquir Immune Defic Syndr, 51(5)**,** 554-61.
6.Caron-Debarle, M.,Lagathu, C., et al. (2010). HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. Trends Mol Med, 16(5)**,** 218-229.
7.Carr, A.,Emery, S., et al. (2003). An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case–control study. Lancet, 361.
8.Carr, A.,Miller, J., et al. (2001). Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. AIDS, 15(6)**,** 703-9.
9.Carr, A.,Samaras, K., et al. (1998). A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS, 12(7)**,** F51-8.
10.Cossarizza, A. and Moyle, G. (2004). Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria. AIDS, 18(2)**,** 137-151.
11.Cotter, E.J.,Herbert, S.M., et al. (2008). Mechanism of HIV protein induced modulation of mesenchymal stem cell osteogenic differentiation. BMC Musculoskelet Disord, 9(1)**,** 33.
12.Cotter, E.J.,Malizia, A.P., et al. (2007). 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, 23(12)**,** 1521-30.
13.Cotter, E.J.,Mallon, P.W., et al. (2009). Is PPARγ a Prospective Player in HIV-1-Associated Bone Disease? PPAR Res, 2009.
14.Erlandson, K.M.,Kitch, D., et al. (2013). Weight and Lean Body Mass Change with Antiretroviral Initiation and Impact on Bone Mineral Density: AIDS Clinical Trials Group Study A5224s. AIDS, 27(13)**,** 2069-2079.
15.Erlandson, K.M.,Schrack, J.A., et al. (2014). Functional Impairment, Disability, and Frailty in Adults Aging with HIV-Infection. Curr HIV/AIDS Rep, 11(3)**,** 279-90.
16.Fakruddin, J.M. and Laurence, J. (2003). HIV envelope gp120-mediated Regulation of Osteoclastogenesis via Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand (RANKL) Secretion and Its Modulation by Certain HIV Protease Inhibitors through Interferon-γ/RANKL Cross-talk. J Biol Chem, 278.
17.Fakruddin, J.M. and Laurence, J. (2005). HIV-1 Vpr enhances production of receptor of activated NF-kappaB ligand (RANKL) via potentiation of glucocorticoid receptor activity. Arch Virol, 150(1)**,** 67-78.
18.Freitas, P.,Carvalho, D., et al. (2012). Lipodystrophy defined by Fat Mass Ratio in HIV-infected patients is associated with a high prevalence of glucose disturbances and insulin resistance. BMC Infect Dis, 12(1)**,** 180.
19.Giusti, A.,Penco, G., et al. (2011). Vitamin D deficiency in HIV-infected patients: a systematic review. Nutr Dietary Suppl, 3**,** 101-111.
20.Grigorie, D.,Sucaliuc, A., et al. (2013). Incidence of Hip Fracture in Romania and the Development of a Romanian FRAX Model. Calcif Tissue Int, 92(5)**,** 429-436.

21.Grunfeld, C.,Saag, M., et al. (2010). Regional adipose tissue measured by MRI over five years in HIV-Infected and control subjects indicates persistence of HIV-associated lipoatrophy. AIDS, 24(11), 1717-26.
22.Kanis, J.A.,Borgstrom, F., et al. (2005). Assessment of fracture risk. Osteoporos Int, 16(6), 581-9.
23.Kanis, J.A.,Johnell, O., et al. (2008). FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int, 19(4), 385-397.
24.Maartens, G.,Celum, C., et al. (2012). HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. Lancet, 384(9939), 258-271.
25.Malizia, A.P.,Cotter, E., et al. (2007). HIV protease inhibitors selectively induce gene expression alterations associated with reduced calcium deposition in primary human osteoblasts. AIDS Res Hum Retroviruses, 23(2), 243-50.
26.Mansueto, P.,Seidita, A., et al. (2015). Vitamin D Deficiency in HIV Infection: Not Only a Bone Disorder. Biomed Res Int, 2015, 18.
27.McCloskey, E.V.,Johansson, H., et al. (2009). From relative risk to absolute fracture risk calculation: The FRAX algorithm. Curr Osteoporos Rep, 7(3), 77-83.
28.McComsey, G.A.,Tebas, P., et al. (2010). Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. Clin Infect Dis, 51(8), 937-46.
29.Miller, J.,Carr, A., et al. (2003). HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. HIV Med, 4(3), 293-301.
30.Mondy, K.,Yarasheski, K., et al. (2003). Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus infected individuals. Clin Infect Dis, 36.
31.Moore, A.L.,Vashisht, A., et al. (2001). Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. AIDS, 15(13), 1731-1733.
32.Neto, L.F.,Sales, M.C., et al. (2016). Human immunodeficiency virus infection and its association with sarcopenia. Braz J Infect Dis, 20(1), 99-102.
33.Ofotokun, I. and Weitzmann, M.N. (2011). HIV and bone metabolism. Discov Med, 11(60), 385-93.
34.Overton, E.T. and Yin, M.T. (2011). The Rapidly Evolving Research on Vitamin D Among HIV-Infected Populations. Curr Infect Dis Rep, 13(1), 83-93.
35.Pan, G.,Kilby, M., et al. (2006). Modulation of osteoclastogenesis induced by nucleoside reverse transcriptase inhibitors. AIDS Res Hum Retroviruses, 22(11), 1131-1141.
36.Pan, G.,Wu, X., et al. (2004). AZT enhances osteoclastogenesis and bone loss. AIDS Res Hum Retroviruses, 20(6), 608-620.
37.Papaioannou, A.,Morin, S., et al. (2010). 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. Cmaj, 182(17), 1864-73.
38.Ross, A.C. and McComsey, G.A. (2012). The Role of Vitamin D Deficiency in the Pathogenesis of Osteoporosis and in the Modulation of the Immune System in HIV-Infected Patients. Clin Rev Bone Miner Metab, 10(4), 277-287.
39.Rossouw, T.M.,Botes, M.E., et al. (2013). Overview of HIV-related lipodystrophy. S Afr J HIV Med 14(1)(1), 29-33.
40.Silva, M.,Skolnik, P.R., et al. (1998). The effect of protease inhibitors on weight and body composition in HIV-infected patients. Aids, 12(13), 1645-51.
41.Stanley, T.L. and Grinspoon, S.K. (2012). Body Composition and Metabolic Changes in HIV-Infected Patients. J Infect Dis, 205(Suppl 3), S383-90.
42.Stone, B.,Dockrell, D., et al. (2010). HIV and bone disease. Arch Biochem Biophys, 503(1), 66-77.
43.Tebas, P.,Powderly, W.G., et al. (2000). Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. AIDS, 14, F63-7.
44.Visnegarwala, F.,Shlay, J.C., et al. (2007). Effects of HIV infection on body composition changes among men of different racial/ethnic origins. HIV Clin Trials, 8(3), 145-54.
45.von Haehling, S.,Morley, J.E., et al. (2010). An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 1(2), 129-33.

46.Weitzmann, M.N. (2013). The Role of Inflammatory Cytokines, the RANKL/OPG Axis, and the Immunoskeletal Interface in Physiological Bone Turnover and Osteoporosis. Scientifica, 2013**,** 29.
47.Weitzmann, M.N. and Ofotokun, I. (2016). Physiological and pathophysiological bone turnover - role of the immune system. Nat Rev Endocrinol, 12(9)**,** 518-32.
48.Yarasheski, K.E.,Scherzer, R., et al. (2011). Age-related skeletal muscle decline is similar in HIV-infected and uninfected individuals. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 66(3)**,** 332-40.
49.Yin, M.T.,Lu, D., et al. (2010). Short-term bone loss in HIV-infected premenopausal women. J Acquir Immune Defic Syndr, 53(2)**,** 202-8.