



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: «ΔΙΕΘΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ
ΚΡΙΣΕΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: «Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ Ο ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΗΙΥ-
ΟΡΟΘΕΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ: ΜΙΑ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΗΙΥ/AIDS ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΑΣ»**



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΒΑΡΕΤΑ ΓΕΩΡΓΙΑ

Α.Μ.: 20160117

ΑΘΗΝΑ, ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2019

**MASTER PROGRAM IN “INTERNATIONAL MEDICINE- HEALTH CRISIS
MANAGEMENT”**

**NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
SCHOOL OF MEDICINE**

**STUDY TITLE: RENAL DISEASE AMONG HIV SEROPOSITIVE PATIENTS IN
NORTHERN GREECE: AN ASSESSMENT OF THE PREVALENCE, CLINICAL
FEATURES AND RISK FACTORS.**

POSTGRADUATE STUDENT: VARETA GEORGIA

A.M.:20160117

ATHENS, JANUARY 2019

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών για την αξιολόγηση της διπλωματικής αυτής εργασίας είναι η εξής:

- ☐ Κοντός Μ. , Επιβλέπων
- ☐ Γεωργόπουλος Σ. , Μέλος
- ☐ Καραβοκύρος Ι. , Μέλος

Περίληψη

Επιστημονικό Υπόβαθρο: Η εφαρμογή της αντιρετροϊκής αγωγής έχει οδηγήσει σε θεαματική αύξηση της επιβίωσης και σε βελτίωση της ποιότητας ζωής στους HIV οροθετικούς. Η Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONB) και η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) αποτελούν σημαντικά αίτια θνητότητας και νοσηρότητας των ασθενών με HIV λοίμωξη. Στόχος αυτής της μελέτης είναι η ανάλυση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών της XNN στους HIV θετικούς ασθενείς καθώς και η διερεύνηση πιθανών αιτιολογικών παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνισή της.

Υλικά και Μέθοδοι: Στην μελέτη έλαβε μέρος ένα τυχαίο δείγμα 326 HIV θετικών ασθενών από το Κέντρο Αναφοράς HIV/AIDS για τη Βόρεια Ελλάδα. Η συλλογή και ανάλυση των δεδομένων ολοκληρώθηκε μέσα σε 6 μήνες, από τον Ιανουάριο έως τον Ιούνιο του 2018.

Αποτελέσματα: Η συχνότητα της ONB και της XNN στους ασθενείς ήταν 4.9% και 2.1% αντίστοιχα. Η προχωρημένη ηλικία, ο Σακχαρώδης Διαβήτης, η Αρτηριακή Υπέρταση καθώς και η χρήση Τενοφοβίρης και Ριτοναβίρης αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την εκδήλωση XNN στον HIV πληθυσμό.

Συμπεράσματα: Η επίπτωση της XNN στους HIV θετικούς ασθενείς έχει ελαττωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια λόγω της ευρείας και αποτελεσματικής εφαρμογής της αντιρετροϊκής αγωγής, ωστόσο παραμένει μια από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας, η παθογένεια της οποίας είναι πολυπαράγοντική.

Σημαντικοί όροι: HIV, AIDS, Χρόνια Νεφρική Νόσος

Abstract

Background: Renal disease is one of the leading causes of morbidity and mortality among people infected with human immunodeficiency virus (HIV). Patients with HIV are at high risk for both Acute Kidney Injury (AKI) and Chronic Kidney Disease (CKD). The prevalence and incidence of both AKI and CKD have decreased with the widespread use of ART, but remain higher than in the general population. The aim of our retrospective, cross-sectional study was to identify the epidemiological traits of renal disease among HIV seropositive patients in our geographic area and describe possible risk factors.

Materials and Methods: We enrolled 326 HIV-positive patients from the Reference Center of HIV and Infectious Diseases of Northern Greece. Data were collected between January and June 2018.

Results: The incidence of both AKI and CKD were 4.9% and 2.1% respectively. Older age, hypertension, diabetes mellitus, and the use of tenofovir or ritonavir were independently associated with renal dysfunction in HIV positive patients.

Conclusions: Kidney biopsies are an essential tool in order to have more clear results as far as the etiology and pathogenesis of renal disease in HIV patients are concerned. Careful clinical and laboratory monitoring of renal function is needed in HIV-positive individuals.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus(HIV), Renal disease, Antiretroviral therapy

Πίνακας περιεχομένων

<u>1.</u>	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
1.1	ΣΚΟΠΟΣ.....	10
1.2	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	10
1.3	ΟΡΙΣΜΟΙ.....	11
1.4	ΔΟΜΗ	13
<u>2.</u>	ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ	13
2.1	ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
2.1.1	Αντιρετροϊκή αγωγή.....	15
2.1.2	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια.....	16
2.1.3	Νεφροτοξικότητα από φάρμακα	17
2.1.4	Χρόνια Νεφρική Νόσος- ΧΝΝ.....	19
2.1.5	Παράγοντες κινδύνου και αιτιοπαθογένεια της ΧΝΝ	20
2.1.6	HIV- associated Nephropathy (HIVAN)- νεφροπάθεια σχετιζόμενη με τον HIV	21
2.1.7	HIV Immune Complex Kidney Disease- HIVICK-Ανοσοσυμπλεγματική σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με τον HIV	24
2.1.8	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια στα πλαίσια της HIV λοίμωξης	25
2.1.9	Συλλοίμωξη με ιό της ηπατίτιδας Β και ιό της ηπατίτιδας C.....	26
2.1.10	Μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με την αντιρετροϊκή αγωγή.....	27
2.1.11	Ηλεκτρολυτικές διαταραχές	28
2.1.12	Βιοψία Νεφρού	29
2.1.13	Πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση και διαχείριση της χρόνιας νεφρικής νόσου στους HIV οροθετικούς ασθενείς	29
2.1.14	Υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας στη ΤΣΧΝΝ που σχετίζεται με HIV λοίμωξη	31
2.1.15	Μεταμόσχευση νεφρού σε HIV θετικούς ασθενείς	32
<u>3.</u>	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	33

3.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	33
3.2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	35
3.3 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	38
4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	40
5. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	43
Πίνακας 1.....	43
Πίνακας 2.....	44
Πίνακας 3.....	44
Πίνακας 4.....	45
Πίνακας 5.....	45
Πίνακας 6.....	46
Πίνακας 7.....	47
Πίνακας 8.....	50
Πίνακας 9.....	52
Διάγραμμα 1	53

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο HIV (Human Immunodeficiency Virus) είναι ο ιός που προκαλεί το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (AIDS). Είναι ένας ρετροϊός που περιλαμβάνει δύο υποτύπους: HIV-1 και HIV-2. Και οι δύο τύποι είναι ικανοί να προκαλέσουν το σύνδρομο AIDS, παρόλα αυτά, ο HIV-1 σχετίζεται με την εκδήλωση νευρικής νόσου στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Ο HIV παρουσιάζει ειδικό τροπισμό για συγκεκριμένες κατηγορίες κυττάρων και κυρίως προσβάλλει τα CD4⁺ T- λεμφοκύτταρα, βασικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπου. Είναι ευρέως γνωστό ότι μέχρι σήμερα δεν έχει ανακαλυφθεί ριζική θεραπεία για την HIV λοίμωξη.

Η φυσική πορεία της νόσου, αν παραμείνει χωρίς ειδική θεραπεία, περιλαμβάνει ένα αρχικό στάδιο (σε 2-3 εβδομάδες μετά την λοίμωξη) που περιγράφεται ως οξύ ρετροϊκό σύνδρομο, με κλινική εικόνα άτυπη, όμοια με γριππώδη συνδρομή, που συνήθως αποδράμει γρήγορα. Ακολουθεί η ορομετατροπή του ιού (εμφάνιση των αντι-HIV αντισωμάτων) μέσα σε διάστημα 2-4 εβδομάδων και ενώ ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός και κλινικά υγιής. Η εμφάνιση χαρακτηριστικής συμπτωματολογίας γίνεται συνήθως μετά από 8-10 έτη από τη αρχική λοίμωξη. Σπανιότερα, σε μικρότερο διάστημα (κατά μέσο όρο 1,5 έτος) είναι πιθανό να εκδηλωθεί πρώιμα συμπτωματική HIV λοίμωξη και το σύνδρομο AIDS (ευκαιριακές λοιμώξεις, κακοήθειες κ.ά).

Ο παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας πρότεινε για πρώτη φορά έναν ορισμό του AIDS το 1986. Από τότε υπήρξε ένας αριθμός αναβαθμίσεων και επεκτάσεων του ορισμού, μέχρι την πιο πρόσφατη ταξινόμηση του 2007.

- Πρώιμη HIV λοίμωξη : μπορεί να είναι είτε ασυμπτωματική είτε σχετιζόμενη με οξύ ρετροϊκό σύνδρομο.
- Στάδιο I : ασυμπτωματική HIV λοίμωξη με αριθμό CD4⁺ > 500/μl. Μπορεί να περιλαμβάνει γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια.

- Στάδιο II: ήπια συμπτώματα που μπορεί να περιλαμβάνουν χαμηλής βαρύτητας βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού. Αριθμός CD4 < 500/μl.
- Στάδιο III: Προχωρημένα συμπτώματα που μπορεί να περιλαμβάνουν ανεξήγητη χρόνια διάρροια για περισσότερο από 1 μήνα, σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής φυματίωσης και αριθμό CD4 < 350/μl.
- Στάδιο IV ή AIDS : σοβαρά συμπτώματα που περιλαμβάνουν τοξοπλάσμωση εγκεφάλου, καντιντίαση οισοφάγου, τραχείας, βρόγχων ή πνευμόνων και σάρκωμα Kaposi. Αριθμός CD4 < 200/μl.

Η διάγνωση του AIDS εξακολουθεί να ισχύει ακόμη και αν μετά τη θεραπεία ο αριθμός των CD4 ανέβει πάνω από τα 200/μl ή θεραπευτούν άλλες ασθένειες που ορίζουν το AIDS (1).

Η αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης έχει διέλθει χρονολογικά από αρκετούς σταθμούς τα τελευταία 30 έτη. Για τα άτομα που ζουν με τον HIV, η ανάπτυξη και εξέλιξη των αντιρετροϊκών φαρμάκων έχει συμβάλει σταδιακά στην αλλαγή της φυσικής πορείας της νόσου, στην ελάττωση της θνητότητας και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η επιτυχία της αντιρετροϊκής θεραπείας στην επίτευξη και διατήρηση της ιολογικής καταστολής σε πολλά άτομα με HIV λοίμωξη οδήγησε σταδιακά στη «μετατροπή» της HIV λοίμωξης από μια θανατηφόρο λοίμωξη σε μια χρόνια νόσο. Μεταξύ του 2000 και του 2014, ο αριθμός των νέων λοιμώξεων παγκοσμίως μειώθηκε κατά 35% (UNAIDS, 2015), ενώ ο αριθμός των σχετιζόμενων με το AIDS θανάτων μειώθηκε κατά 45% μεταξύ του 2000 και του 2015 (UNAIDS, 2016). Η δραστική μείωση των θανάτων από τη νόσο έχει οδηγήσει σε μια σημαντική αύξηση του συνολικού αριθμού των ανθρώπων που ζουν με HIV λοίμωξη, αυξάνοντας τον επιπολασμό της. Σήμερα υπολογίζεται ότι 4,2 εκατομμύρια άτομα ηλικίας ≥ 50 ετών ζουν με HIV λοίμωξη, ενώ στις χώρες υψηλού εισοδήματος πάνω από 30% των ατόμων με HIV λοίμωξη είναι ≥ 50 ετών (UNAIDS, 2013). Λόγω της επιτυχίας της αντιρετροϊκής θεραπείας στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ, το προσδόκιμο επιβίωσης των ατόμων σε θεραπεία για HIV λοίμωξη προσεγγίζει σημαντικά εκείνο του γενικού πληθυσμού, με μία διαφορά σχεδόν δέκα ετών (2).

Παγκοσμίως, η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) αποτελεί ένα μεγάλο πρόβλημα δημόσιας υγείας, με σημαντική αύξηση της θνητότητας από αυτήν τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Ειδικότερα, για τον πληθυσμό των HIV θετικών ασθενών η XNN αποτελεί μια από τις κυρίαρχες αιτίες θανάτου, με αύξηση των δαπανών για τη Δημόσια Υγεία, ιδιαιτέρως στις χώρες τις Αφρικής, όπου ο επιπολασμός και η επίπτωση της HIV λοίμωξης είναι αυξημένα ακόμα στον γενικό πληθυσμό (3).

1.1 ΣΚΟΠΟΣ

Στόχος της αναδρομικής αυτής μελέτης είναι ο προσδιορισμός του επιπολασμού και η ανεύρεση των παραγόντων κινδύνου που οδηγούν στην εκδήλωση της νεφρικής νόσου- οξείας ή χρόνιας- σε ένα δείγμα 326 ενήλικων HIV-οροθετικών ασθενών από τους συνολικά 1425 ασθενείς που παρακολουθούνται στο Κέντρο Αναφοράς HIV/AIDS στη Βόρεια Ελλάδα.

Δεν έχει προηγηθεί παρόμοια μελέτη στο παρελθόν, η οποία να περιλαμβάνει HIV θετικούς ασθενείς στη Βόρεια Ελλάδα όσον αφορά τη συσχέτιση της HIV λοίμωξης με την εκδήλωση νεφρικής νόσου. Η Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ αποτελεί το Κέντρο Αναφοράς HIV/AIDS Βορείου Ελλάδας και επομένως συγκεντρώνει ένα πληθυσμό μελέτης HIV θετικών ασθενών που αφορά μεγάλη γεωγραφική περιοχή της χώρας μας, με αυξημένο ενδιαφέρον προς μελέτη και εξαγωγή συμπερασμάτων.

1.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Διενεργήθηκε αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε τυχαίο δείγμα 326 ασθενών, ανάμεσα στους 1425 συνολικά ασθενείς που παρακολουθούνται στο Κέντρο Αναφοράς AIDS της Βορείου Ελλάδας στην Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ της Θεσσαλονίκης. Πρόκειται για ενήλικους HIV-οροθετικούς ασθενείς των οποίων οι φάκελοι μελετήθηκαν κατά την περίοδο Ιανουαρίου 2018 ως και Ιουνίου 2018. Η συλλογή των δεδομένων αφορούσε δημογραφικά στοιχεία όπως φύλο και ηλικία, κλινική εξέταση, σωματομετρικά χαρακτηριστικά (βάρος και ύψος), ατομικό ιστορικό, ορολογικό και βιοχημικό εργαστηριακό έλεγχο-τιμές ουρίας και

κρεατινίνης, ιικό φορτίο και αριθμό CD4⁺ T- λεμφοκυττάρων σε δύο χρόνους (διάγνωσης και μελέτης), εξέταση λοιμώξεων από τους ιούς της ηπατίτιδας B και C.

Η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο CKD- EpiCreatinine Equation (Epidemiology Collaboration) με σκοπό τον υπολογισμό του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR). Νεφρική ανεπάρκεια ορίζεται ως ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης <60 mL/min/1.73 m². Η διάγνωση της λευκωματουρίας βασίστηκε σε τυχαίο δείγμα ούρων ή συλλογή ούρων 24ώρου στην οποία η παρουσία λευκώματος έπαιρνε τιμή μεγαλύτερη από 150 mg/ 24ωρο.

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με το IBM SPSS Software.

1.3 ΟΡΙΣΜΟΙ

Οξεία Νεφρική Βλάβη ορίζεται «η αιφνίδια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που επισημαίνεται από την αύξηση της κρεατινίνης ορού $\geq 0,3$ mg/dl εντός 48 ωρών σε σχέση με την προηγούμενη βασική τιμή ή αύξηση >150% (δηλαδή 1,5 φορές) που έχει επέλθει εντός 7 ημερών ή ελάττωση της διούρησης < 0,5ml/kg/h για > 6 συνεχόμενες ώρες».

Ορομετατροπή

Η εμφάνιση στο αίμα του ασθενούς αντισωμάτων για τον ιό, τα οποία ανιχνεύονται στο αντίστοιχο τεστ που γίνεται θετικό ονομάζεται ορομετατροπή. Συνήθως συμβαίνει σε διάστημα 3 μηνών από τη μόλυνση (σπανιότερα μετά το ένα έτος).

Χρόνια Νεφρική Νόσος

Ο ορισμός της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου περιλαμβάνει:

1. Νεφρική βλάβη για διάστημα ≥ 3 μήνες, η οποία καθορίζεται από δομικές και λειτουργικές διαταραχές των νεφρών, με ή χωρίς μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης- GFR, οι οποίες εκδηλώνονται με παθολογοανατομικές αλλοιώσεις ή δείκτες νεφρικής βλάβης (διαταραχές στον εργαστηριακό -αίμα, ούρα- ή απεικονιστικό έλεγχο)

2. Ρυθμό σπειραματικής διήθησης- GFR <60ml/min/1,73m² για διάστημα ≥3 μήνες με ή χωρίς νεφρική βλάβη.

Χρόνια Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου (XNNTΣ): Ορίζεται είτε από το επίπεδο του GFR <15ml/min/1,73m² που τις περισσότερες φορές συνοδεύεται από σημεία και συμπτώματα ουραιμίας ή από την ανάγκη έναρξης θεραπείας υποκατάστασης για την αντιμετώπιση των επιπλοκών, που οφείλονται στην μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης-GFR. Σε αντίθετη περίπτωση αυξάνεται ο κίνδυνος νοσηρότητας και θνητότητας. Μερικοί ασθενείς χρήζουν θεραπείας υποκατάστασης σε GFR>15ml/min/1,73m², λόγω της εμφάνισης συμπτωμάτων από την ουραιμία.

Τα στάδια της XNN σύμφωνα με την K/DOQI παρουσιάζονται στον **πίνακα 1** του παραρτήματος.

Τύπος Cockcroft-Gault

$$\text{GFR (ml/min)} = (140 - \text{ηλικία}) * \text{βάρος} / 72 * \text{κρεατινίνη ορού (mg/dl)} (*0,85 \text{ αν η ασθενής είναι γυναίκα})$$

Λευκωματουρία

Όσον αφορά την λευκωματουρία η Ελληνική Νεφρολογική εταιρεία προτείνει:

Για την εκτίμηση της λευκωματουρίας σε ενήλικες ασθενείς δεν είναι απαραίτητη η 24ωρη συλλογή ούρων. Προτιμάται πρωινό δείγμα, ωστόσο και τυχαίο δείγμα είναι αποδεκτό. Στις περισσότερες περιπτώσεις για την ανίχνευση λευκωματουρίας ο έλεγχος με «dipstick» ούρων είναι αποδεκτός (θετικό Dipstick ολικής πρωτεΐνης σε τιμές >10-20mg/dl). Τα dipstick λευκωματίνης είναι διαθέσιμα για την ανίχνευση της μικροαλβουμινουρίας(θετική μέτρηση σε τιμή λευκωματίνης >3-4mg/dl).

Σε ασθενείς με 1+ σε dipstick ούρων χρειάζεται έλεγχος του λόγου λευκωματίνης/ κρεατινίνης ή πρωτεΐνης/ κρεατινίνης μέσα σε 3 μήνες. Οι ασθενείς με 2 ή περισσότερα θετικά τεστ, με μεσοδιάστημα 1-2 εβδομάδων παρουσιάζουν εμμένουσα λευκωματουρία και χρήζουν περαιτέρω έλεγχο και θεραπεία της XNN.

Όταν ελέγχονται ενήλικες με αυξημένο κίνδυνο για χρόνια νεφρική νόσο πρέπει να μετράται η λευκωματίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων χρησιμοποιώντας είτε dipstick λευκωματίνης είτε τον υπολογισμό του λόγου λευκωματίνης/ κρεατινίνης.

Όταν ελέγχονται ενήλικες με χρόνια νεφρική νόσο, καταλληλότερος δείκτης είναι ο λόγος λευκωματίνης/ κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων. Όταν ο λόγος λευκωματίνης / κρεατινίνη παίρνει τιμές > 500-1000 mg/g χρησιμοποιούμε τον δείκτη ολική πρωτεΐνη/ κρεατινίνη.

Οι ορισμοί της λευκωματουρίας και της λευκωματινουρίας φαίνονται στον **πίνακα 2** του παραρτήματος.

1.4 ΔΟΜΗ

Τα κεφάλαια που ακολουθούν περιλαμβάνουν την ανασκόπηση της διεθνούς και ελληνικής βιβλιογραφίας σχετικά με την HIV λοίμωξη και τη Νεφρική Νόσο. Στη συνέχεια θα αναλυθούν τα συμπεράσματα από την επεξεργασία επιδημιολογικών δεδομένων που αφορούν την ΧΝΝ σε ένα τυχαίο δείγμα 326 ασθενών από το Κέντρο Αναφοράς HIV/AIDS της Βορείου Ελλάδας .

2. ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η Νεφρική νόσος αποτελεί παγκοσμίως ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας με συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση στον γενικό πληθυσμό αλλά και στους HIV θετικούς ασθενείς. Το γεγονός αυτό οφείλεται εν μέρει στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και στην καλύτερη και πληρέστερη ιατρική φροντίδα που λαμβάνει πλέον η πλειοψηφία των ασθενών με HIV. Ωστόσο, παρά την αξιοσημείωτη πρόοδο στην αντιμετώπιση του AIDS, οι HIV θετικοί ασθενείς φαίνεται πως συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν νεφρική ανεπάρκεια -οξεία ή χρόνια.

Περιπτώσεις με HIV οροθετικούς ασθενείς που οδηγούνται σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου που χρήζει υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας αναφέρονται ολοένα και συχνότερα και αυτό εγείρει την ανάγκη για διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου με σκοπό την πρόληψη της εκδήλωσης της νόσου. Η νεφρική νόσος στην HIV λοίμωξη εκδηλώνεται είτε ως οξεία είτε ως χρόνια, ενώ τα αίτια περιλαμβάνουν τόσο την ίδια την λοίμωξη από τον HIV όσο και φαρμακευτικούς, λοιμώδεις παράγοντες και συνυπάρχουσες παθήσεις(4)(5). Τα κυριότερα αίτια νεφρικής νόσου στην HIV λοίμωξη μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εξής:

A. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια στο πλαίσιο HIV λοίμωξης

- Προνεφρικά αίτια:
Υποογκαιμία ή χαμηλός κυκλοφορών δραστικός όγκος αίματος
- Οξεία σωληναριακή νέκρωση (ΟΣΝ):
Σήψη, Νεφροτοξικότητα από φάρμακα, Νεφροπάθεια από χρωστικές
- Οξεία διάμεση νεφρίτιδα:
Φαρμακευτικής ή Λοιμώδους αιτιολογίας
- Οξεία σπειραματική νόσος
HIVAN (νεφροπάθεια σχετιζόμενη με HIV), HIVICK (ανοσοσυμπλεγματική νεφροπάθεια σε HIV λοίμωξη), Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, Νεφροπάθεια από ηρωίνη και άλλες εξαρτησιογόνες ουσίες)

B. Χρόνια νεφρική νόσος σε HIV λοίμωξη

- HIVAN
- HIVICK
- Νεφροτοξικότητα από αντιρετροϊκά φάρμακα:
Διάμεση νεφροπάθεια, Κρυσταλλουρία, Διαταραχές σωληναριακής λειτουργίας
- Άλλα χρόνια νοσήματα που συνυπάρχουν με HIV λοίμωξη:
Διαβητική νεφροπάθεια, Υπερτασική νεφροσκλήρυνση, Συλλοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) ή της ηπατίτιδας C (HCV)

2.1.1 Αντιρετροϊκή αγωγή

Ο τρόπος δράσης των αντιρετροϊκών παραγόντων έχει στόχο την παρεμπόδιση ή την καθυστέρηση της εισόδου και του πολλαπλασιασμού του ιού HIV στο κύτταρο. Τα αντιρετροϊκά φάρμακα που χρησιμοποιούνται κυρίως για την αντιμετώπιση του HIV/AIDS ταξινομούνται στις εξής 5 κατηγορίες, ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους:

- Αναστολείς αντίστροφης μεταγραφάσης(τρανσκριπτάσης)
α.Νουκλεοσιδικά (NRTIs) και β. μη νουκλεοσιδικά ανάλογα (NNRTIs)
- Αναστολείς πρωτεάσης (PI)
- Αναστολείς ιντεγκράσης
- Αναστολείς σύντηξης
- Ανταγωνιστές του CCR5 (υποδοχέα της μεμβράνης των CD4 T-λεμφοκυττάρων)

Δεδομένων των πολλών διαθέσιμων αντιρετροϊκών φαρμάκων, μπορεί να δημιουργηθεί ένας μεγάλος αριθμός θεραπευτικών σχημάτων, όπως φαίνεται στον **πίνακα 3**.

Σήμερα, όπως ορίζεται από τις οδηγίες του CDC το 2006, τα συνήθη θεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνουν τουλάχιστον 3 αντιρετροϊκά φάρμακα με βασικό ένα μη νουκλεοσιδικό ανάλογο αντίστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) ή έναν αναστολέα πρωτεάσης (PI) και συμπληρωματικά δύο νουκλεοσιδικά ανάλογα αντίστροφης μεταγραφάσης(NRTIs).

Η υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή θεραπεία (HAART) έχει φέρει επανάσταση στη θεραπεία της HIV-λοίμωξης, με ελάττωση των ευκαιριακών λοιμώξεων και της θνητότητας. Πριν από την έναρξη της HAART, θα πρέπει να έχει γίνει εργαστηριακός έλεγχος σε δύο ξεχωριστές επισκέψεις του ασθενή με σκοπό τον προσδιορισμό του αριθμού των CD4 κυττάρων, κατά προτίμηση σε περιόδους όπου ο ασθενής δεν βρίσκεται σε οξεία φάση της νόσου. Επίσης, χρειάζεται προσδιορισμός του ιικού φορτίου HIV, γενική αίματος, ηλεκτρολύτες ορού, ουρία, κρεατινίνη, σάκχαρο, δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, αμυλάση, λιπιδαιμικό προφίλ (όπου περιλαμβάνονται και τριγλυκερίδια) καθώς και ορολογικές δοκιμασίες για ηπατίτιδα Β και ηπατίτιδα C. Οι ενδείξεις για θεραπεία περιλαμβάνουν συμπτωματική νόσο

HIV, ιικό φορτίο >100.000 αντίγραφα/mL) και ταχεία μείωση του αριθμού των CD4 κύτταρων (>100 κύτταρα/μL ανά έτος) (6).

2.1.2 Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Η επίπτωση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας είναι αυξημένη στους ασθενείς που πάσχουν από HIV, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Παρά το γεγονός ότι η συχνότητα εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) φαίνεται να μειώνεται με την χρήση των αντιρετροϊκών φαρμάκων, η συχνότητα της σοβαρής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας που χρειάζεται υποστήριξη με συνεδρίες αιμοκάθαρσης συνεχίζει να αυξάνει σταθερά. Η θνητότητα είναι πολύ μεγαλύτερη σε HIV θετικούς ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω επεισοδίου ONB συγκριτικά με τους υπόλοιπους HIV θετικούς ασθενείς (7).

Οι πιο συχνοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ONB είναι όμοιοι με εκείνους που αφορούν το γενικό πληθυσμό, όπως προχωρημένη ηλικία, παρουσία σακχαρώδους διαβήτη ή αρτηριακής υπέρτασης, προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσος και οξεία ή χρόνια ηπατική ανεπάρκεια. Ειδικότεροι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη είναι το υψηλό ιικό φορτίο, ο χαμηλός αριθμός CD4+ T- λεμφοκυττάρων και η συλλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C. Εκτός από τη θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς που αυξάνει δραματικά, μελέτες παρουσιάζουν ότι και η Τελικού Σταδίου Χρόνια Νεφρική Νόσος αλλά και τα καρδιαγγειακά συμβάματα έχουν αυξημένη επίπτωση στους ασθενείς που πάσχουν από HIV και εκδηλώνουν οξεία νεφρική βλάβη (8).

Πριν την εποχή της ευρείας χρήσης της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής, η ONB αποδιδόταν συχνά σε σηψαιμία, μείωση του ενδαγγειακού όγκου με βαριά υπόταση ή και φαρμακευτική νεφροτοξικότητα. Είναι ευρύτερα γνωστό ότι η σηπτική καταπληξία παραμένει ακόμα ένας παράγοντας που οδηγεί σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ότι η τελευταία μπορεί να οφείλεται σε πάνω από έναν παράγοντες που έδρασαν συνεργικά. Οι συχνότεροι τύποι ONB στους HIV οροθετικούς είναι η προνεφρική

αζωθαιμία και η οξεία σωληναριακή νέκρωση, όπως ακριβώς συμβαίνει και στον γενικό πληθυσμό (8).

Η σχετιζόμενη με τον HIV Νεφροπάθεια-HIVAN, η HIV-Ανοσοσυμπλεγματική νεφρική νόσος- HIVICK και η σχετιζόμενη με τον HIV Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια μπορούν όλες να εκδηλωθούν ως οξεία σπειραματική βλάβη με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, αιματουρία με ερυθροκυτταρικούς κυλίνδρους, λευκωματουρία και υπέρταση.

2.1.3 Νεφροτοξικότητα από φάρμακα

Στους HIV οροθετικούς ασθενείς οι πιθανότητες ανάπτυξης ONB φαρμακευτικής αιτιολογίας είναι αυξημένες λόγω της συνδυαστικής χρήσης αντιρετροϊκών φαρμάκων, προφυλακτικής ή θεραπευτικής αγωγή για ευκαιριακές λοιμώξεις και αντικών φαρμάκων έναντι των ιών της ηπατίτιδας B και C. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς αυτοί πολύ συχνά λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για άλλες χρόνιες συνυπάρχουσες παθήσεις.

Μερικοί από τους πιο συχνά νεφροτοξικούς αντιρετροϊκούς παράγοντες είναι οι αναστολείς πρωτεάσης του HIV (Ινδιναβίρη και Αταζαναβίρη). Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν κρυσταλλουρία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σε μεγάλες μελέτες παρατήρησης η χρήση των αναστολέων πρωτεάσης ενισχυμένων με ριτοναβίρη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής νόσου (9). Η Τενοφοβίρη δισοπροξίλη (TDF), η οποία ανήκει στους αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης του ιού μπορεί να προκαλέσει οξεία διάμεση νεφρίτιδα, γενικευμένη λειτουργική βλάβη στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο ή και τα δύο. Εκδηλώνεται συχνότερα με το σύνδρομο Fanconi. Το τελευταίο χαρακτηρίζεται από νεφροσωληναριακή οξέωση και οι κλινικές του εκδηλώσεις περιλαμβάνουν πολυδιψία, πολουρία και αφυδάτωση, ενώ στα εργαστηριακά ευρήματα παρατηρείται γλυκοζουρία με ευγλυκαιμία, πρωτεϊνουρία, αμινοξουρία, φωσφατουρία με υποφωσφαταιμία, ουρικοζουρία με υποουριχαιμία και υποκαλιαίμία. Στις περισσότερες περιπτώσεις η βλάβη είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Οι πιθανότητες εκδήλωσης του συνδρόμου αυξάνονται σε χορήγηση της τενοφοβίρης για διάστημα μεγαλύτερο των 6

μηνών καθώς και σε προϋπάρχουσα έκπτωση νεφρικής λειτουργίας ή συγχορήγηση με ντιντανοσίνη (didanosine) (10). Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών του ΚΕΕΛΠΝΟ, η τενοφοβίρη πρέπει να αποφεύγεται αν είναι δυνατόν σε ασθενείς με υπολογιζόμενη σπειραματική διήθηση-eGFR κάτω από 60 ml/min/1,73 m². Επίσης, πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που επιδείνωσαν τη νεφρική τους λειτουργία κατά 25% ή περισσότερο όταν η υπολογιζόμενη σπειραματική διήθηση είναι κάτω από 60 ml/min/1,73 m². Διάφορες μελέτες συσχετίζουν τη χρήση τενοφοβίρης με την νεφροτοξικότητα σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 2% έως 10% (9).

Παρά το γεγονός ότι η νεφρική βιοψία δεν κρίνεται απαραίτητη όταν πρόκειται για ήπιες διαταραχές στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, χωρίς επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, μπορεί να είναι αναγκαία όταν η διαφορική διάγνωση δεν είναι ξεκάθαρη και υπάρχει σοβαρή ένδειξη διακοπής του φαρμάκου. Από το 2015 κυκλοφόρησε ένα νέο προφάρμακο το Tenofovir Alafenamide- TAF, το οποίο παρουσιάζει σημαντικά λιγότερη νεφροτοξική δράση συγκριτικά με το TDF. Το TAF δεν συνδέεται με τους υποδοχείς μεταφοράς ανιόντων τύπου 1 και 3 της μεμβράνης των σωληναριακών κυττάρων με αποτέλεσμα να βρίσκεται σε μειωμένα επίπεδα στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Το TAF στις μελέτες είναι ασφαλές και επιτυγχάνει παρόμοια αποτελέσματα στην καταστολή του ιϊκού φορτίου σε μικρότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα συγκριτικά με το TDF. Χαρακτηριστική είναι η μικρότερη μείωση του eGFR σε 96 εβδομάδες χορήγησης (10).

Άλλοι αντικοί παράγοντες, όπως η ακυκλοβίρη, σχετίζονται επίσης με οξεία νεφρική βλάβη. Η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη και η λιγότερο συχνά χρησιμοποιούμενη πενταμιδίνη χορηγούνται ως αντιβιοτική αγωγή για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από πνευμονοκύστη carinii. Ο συνδυασμός τριμεθοπρίνης- σουλφαμεθοξαζόλης μπορεί να προκαλέσει διάμεση νεφρίτιδα, ενώ το 25% των ασθενών που λαμβάνουν πενταμιδίνη εκδηλώνουν αναστρέψιμη οξεία νεφρική βλάβη που οφείλεται σε τοξικής αιτιολογίας οξεία σωληναριακή νέκρωση (10).

Πολλά αντιρετροϊκά φάρμακα μεσολαβούν στην ενεργητική σωληναριακή απέκκριση της κρεατινίνης με αποτέλεσμα την αύξηση της τιμής της στον ορό και τη συνεπαγόμενη μείωση της εκτιμώμενης σπειραματικής διήθησης, χωρίς αληθή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Το φαινόμενο αυτό αφορά τη κομπισιστάτη (cobicistat) και τον αναστολέα ιντεγκράσης ντολουτεγκραβίρη (dolutegravir). Η αύξηση της κρεατινίνης του ορού συμβαίνει άμεσα μετά την έναρξη της λήψης των φαρμάκων αυτών και συνήθως κυμαίνεται από 0.05 έως 0.2 mg/dl (9).

Η νεφροτοξική δράση των αντιρετροϊκών φαρμάκων συνοψίζεται στον **πίνακα 6** του παραρτήματος (11).

2.1.4 Χρόνια Νεφρική Νόσος- ΧΝΝ

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος έχει αυξημένη επίπτωση στον πληθυσμό των HIV θετικών ασθενών συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό και αποτελεί ένα από τα κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. (10). Δεδομένα από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση από δημοσιευμένα στοιχεία 60 χωρών παγκοσμίως παρουσιάζουν την επίπτωση της ΧΝΝ στους HIV θετικούς ενήλικες στο 6,4% με τη χρήση της μεθόδου MDRD, 4,8% με τη χρήση CKD-EPI και 12,3% με Cockcroft-Gault. Με τη χρήση MDRD μεθόδου, η Αφρική είχε την μεγαλύτερη επίπτωση (7,9%) και η Ευρώπη την μικρότερη (3,7%). Η συνολική επίπτωση της ΧΝΝ ήταν υψηλή, ασχέτως μεθόδου υπολογισμού του eGFR. Η συχνότητα της ΧΝΝ σε HIV θετικούς ασθενείς ήταν αυξημένη στην Αφρική, με το ποσοστό της να είναι αυξημένο και στον γενικό πληθυσμό. Στις χαμηλού και μετρίου εισοδήματος χώρες, λόγω του χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, οι HIV θετικοί ασθενείς πολύ συχνά δεν έχουν πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας και τις διαθέσιμες θεραπείες. Ακόμη όμως και στις χώρες υψηλού εισοδήματος είναι αξιοσημείωτη η αύξηση του κόστους νοσηλείας και θεραπείας των HIV θετικών ασθενών για επιπλοκές που σχετίζονται με τη ΧΝΝ (3).

Τα πρόσφατα δεδομένα από την Ελλάδα που περιλαμβάνουν δύο αναδρομικές μελέτες παρατήρησης του 2003 και του 2013, από τη βάση δεδομένων AMACS (Athens Multicenter AIDS Cohort Study), έδειξε

στατιστικά σημαντική αύξηση της επίπτωσης για όλες τις συννοσηρότητες- και για την ΧΝΝ- στον πληθυσμό των ασθενών που ζουν με HIV, οι οποίες μάλιστα τείνουν να εμφανίζονται σε νεαρότερη ηλικία στους HIV θετικούς συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Η αύξηση της επίπτωσης της δυσλιπιδαιμίας και της υπέρτασης ήταν εμφανέστερη στους νεότερους ασθενείς με HIV, ενώ ο Σακχαρώδης Διαβήτης και η ΧΝΝ υπερισχύουν μεταξύ των χρόνιων νοσημάτων που εμφάνιζαν τα μεγαλύτερης ηλικίας άτομα της μελέτης (2).

2.1.5 Παράγοντες κινδύνου και αιτιοπαθογένεια της ΧΝΝ

Όπως ισχύει και για την οξεία νεφρική βλάβη, οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της ΧΝΝ στους HIV οροθετικούς ενήλικες διακρίνονται στους ειδικούς όπως ο χαμηλός αριθμός CD4 T λεμφοκυττάρων, η χρήση αντιρετροϊκών, η συλλοίμωξη από ηπατίτιδα C, αλλά και γενικούς που σχετίζονται με την εκδήλωση χρόνιας νεφρικής νόσου και στον γενικό πληθυσμό, όπως η αυξημένη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση. Ενώ, η αντιρετροϊκή αγωγή σε γενικά πλαίσια φαίνεται να μειώνει την προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η θεραπεία με συνδυασμό τενοφοβίρης και ενισχυμένο αναστολέας πρωτεάσης έχει συσχετιστεί με πτώση της σπειραματικής διήθησης και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε ένα μεγάλο αριθμό μελετών (9)(10). Ο συνδυασμός της λήψης τενοφοβίρης και ενισχυμένου αναστολέας πρωτεάσης συσχετίστηκε με έκπτωση του eGFR κάτω από 60 ml/min/ 1.73 m² αλλά όχι κάτω από 30 ml/min/ 1.73 m². Ένας μεγάλος αριθμός μελετών υποστηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ της λήψης τενοφοβίρης και/ ή ενός ενισχυμένου αναστολέα πρωτεάσης με την μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (12)(13).

Οι ασθενείς που εκδηλώνουν νεφρική νόσο τελικού σταδίου στο μεγαλύτερο ποσοστό πάσχουν από υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακά νοσήματα, λοίμωξη από ιό της ηπατίτιδας C και φέρουν χαμηλό αριθμό CD4 T- λεμφοκυττάρων και υψηλό ιικό φορτίο (2)(14).

Στις περισσότερες μελέτες η προχωρημένη ηλικία, το προχωρημένο στάδιο AIDS κατά τη διάγνωση και η συλλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση και εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Μία μεγάλη μετα-ανάλυση στην Βόρεια Αμερική στην οποία η επίπτωση της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας ήταν 3,2%, υποστηρίζει ότι η συλλοίμωξη HIV και HCV, ασχέτως με την ιαίμια, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης χρόνιας νεφρικής νόσου. Σε μια άλλη μελέτη 3.329 HIV ασθενών το μαύρο φύλο, η συλλοίμωξη με ιό της ηπατίτιδας C, ο χαμηλός αριθμός CD4 T- λεμφοκυττάρων, το υψηλό ιικό φορτίο, η διάγνωση σε προχωρημένο στάδιο και η υπέρταση ήταν παράγοντες που σχετίζονταν ανεξάρτητα με την αύξηση της επίπτωσης της χρόνιας νεφρικής νόσου (15)(16).

Όπως αναλύθηκε και παραπάνω η αιτιολογία της χρόνιας νεφρικής νόσου στους ασθενείς που πάσχουν από HIV αφορά διαταραχές που οφείλονται στον ίδιο τον ιό αλλά και διαταραχές ανεξάρτητες από την ύπαρξη του. Οι νεφρικές διαταραχές που σχετίζονται με τη λοίμωξη από τον ιό περιλαμβάνουν την HIV σχετιζόμενη νεφροπάθεια (HIVAN) και την HIV ανοσοσυμπλεγματοκή νόσο (HIVICK). Πολλοί ασθενείς εκδηλώνουν δευτεροπαθώς σπειραματονεφρίτιδα λόγω της συλλοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας C. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ και περιελάμβανε 77 βιοψίες νεφρού με το 89% των ασθενών να είναι Αφροαμερικανικής καταγωγής η HIVAN αποτελούσε την συχνότερη σπειραματοπάθεια σχετιζόμενη με τον HIV, όπως φαίνεται στον **πίνακα 4** (17). Σε μια άλλη μελέτη στη Νότια Αφρική με 99 βιοψίες νεφρού τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, όπως φαίνεται στον **πίνακα 5**(18).

2.1.6 HIV- associated Nephropathy (HIVAN)- νεφροπάθεια σχετιζόμενη με τον HIV

Η HIVAN είναι η κλασική μορφή νεφροπάθειας της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας και περιγράφηκε για πρώτη φορά από το 1984 σε ασθενείς που βρίσκονταν σε προχωρημένο στάδιο AIDS. Η HIVAN είναι συρρικνωτική ή ρικνωτική (περιγράφεται με τον αγγλικό όρο «collapsing») σπειραματοπάθεια. Όσον αφορά τον ιστολογικό τύπο, η HIVAN αποτελεί μια μορφή εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης και ευθύνεται για το 60%-70% των περιστατικών χρόνιας σπειραματονεφρίτιδας στους ενήλικες με HIV. Η παθογένεια της νόσου σχετίζεται με την έκφραση των πρωτεϊνών Vpr και Nef του ιού. Τα γονιδιακά προϊόντα του HIV τύπου 1 είναι τοξικά για τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα και έχουν ως αποτέλεσμα την απόπτωση και την αναστολή της κυτταροκινητικής των κυττάρων αυτών, των λεγόμενων ποδοκυττάρων(10).

Είναι χαρακτηριστικό το γεγονός ότι ο έλεγχος της HIV λοίμωξης οδηγεί σε επαναδιαμόρφωση των προσβεβλημένων ποδοκυττάρων στον φυσιολογικό τους φαινότυπο. Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της HIVAN είναι το ανδρικό φύλο, η αφρικανική καταγωγή, ο αριθμός των CD4 T-λεμφοκυττάρων σε επίπεδα $<200/\mu\text{L}$, ο υψηλός τίτλος HIV- RNA και συγκεκριμένοι γενετικοί πολυμορφισμοί. Η γενετική παραλλαγή του γονιδίου MYH9, που κωδικοποιεί τη βαριά άλυσσος της μη-μυϊκής μυοσίνης ΙΙΑ και ο πολυμορφισμός του γονιδίου APOL-1 που κωδικοποιεί την απολιποπρωτεΐνη L1 της HDL (High Density Lipoprotein) σχετίζονται τόσο με αυξημένη εμφάνιση HIVAN, όσο και με άλλες μορφές νεφρικής νόσου μη σχετιζόμενες με τον HIV (Εστιακή Τμηματική Σπειραματονεφρίτιδα και Υπερτασική Σπειραματοσκλήρυνση)(19)(20). Οι γενετικές παραλλαγές αυτών των γονιδίων είναι συχνές σε πληθυσμούς Αφρικάνικης καταγωγής, γεγονός που εξηγεί την αυξημένη επίπτωση της HIVAN σε αυτούς.

Η παθολογοανατομική εικόνα της νόσου είναι όμοια με την πρωτοπαθή «collapsing» Εστιακή Τμηματική Σπειραματονεφρίτιδα και περιλαμβάνει την καθολική κατάρρευση των σπειραματικών τριχοειδών σε τουλάχιστον ένα σπείραμα, σε συνδυασμό με υπερτροφία και υπερπλασία των ποδοκυττάρων. Χαρακτηριστική είναι η παρουσία ψευδομυνοειδών σχηματισμών από την υπερπλασία των ποδοκυττάρων. Δεν παρατηρείται μείωση στον αριθμό των ποδοκυττάρων, στοιχείο που κάνει τη HIVAN να

διαφέρει από τις άλλες μορφές Εστιακής Τμηματικής Σπειραματοσκλήρυνσης. Στον διάμεσο χώρο παρατηρείται φλεγμονή και ίνωση. Επίσης, τα ενδοσωματικά τμήματα των σπειραματικών ενδοθηλιακών κυττάρων σχηματίζουν τα σωληναριοδικτυωτά έγκλειστα (αναφέρονται και ως ίχνη ιντερφερόνης), που είναι δείκτης βλάβης από κυτοκίνες και κυρίως ιντερφερόνη. Τυπικά, η HIVAN παρουσιάζεται με πρωτεϊνουρία νεφρωσικού επιπέδου, ταχεία εξέλιξη και προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιαστεί οίδημα, το οποίο όμως εμφανίζεται σπανιότερα από το οίδημα του νεφρωσικού συνδρόμου άλλης αιτιολογίας ή το οίδημα των ουραιμικών ασθενών. Αρχικά η αρτηριακή πίεση βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα, το μέγεθος των νεφρών είναι φυσιολογικό ή μεγάλο με αυξημένη ηχογένεια. Η πρόγνωση της HIVAN αν και δυσμενής, φαίνεται πως είναι λιγότερο δραματική πλέον σήμερα λόγω της ευρείας χρήσης των αντιρετροϊκών φαρμάκων. Η νεφροπάθεια του HIV δεν είναι συχνή σε ασθενείς που έχουν φυσιολογικό αριθμό CD4+ T-λεμφοκυττάρων και μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο.

Η διαφορική διάγνωση είναι πολλές φορές δύσκολη και μόνο η βιοψία νεφρού τεκμηριώνει τη διάγνωση (10)(21).

Η θεραπεία περιλαμβάνει τη λήψη της αντιρετροϊκής αγωγής- ασχέτως με τον αριθμό των CD4 T- λεμφοκυττάρων και τη χρήση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτενσίνης. Η για τη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης και της λευκωματουρίας. Κορτικοστεροειδή, κυκλοσπορίνη και άλλα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν, αλλά τα αποτελέσματα των μελετών είναι περιορισμένα (10). Η μέση επιβίωση των ασθενών που εκδήλωσαν ΤΣΧΝΝ είναι μικρότερη του ενός έτους (22).

Πολλά στοιχεία επιβεβαιώνουν ότι η HAART είναι ιδιαίτερα ευεργετική στη HIVAN, περιλαμβανομένων και των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η εφαρμογή της HAART έχει οδηγήσει σε θεαματική αύξηση της επιβίωσης και σε βελτίωση της ποιότητας ζωής σε HIV-οροθετικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (6). Στην Ελλάδα έχει περιγραφεί ένα περιστατικό HIVAN που αφορούσε έναν 30 ετών άνδρα, Έλληνα,

ομοφυλόφιλο, επαγγελματία υγείας , ο οποίος μετά τη διάγνωση AIDS (στάδιο B3) και ΤΣΧΝΝ υποβλήθηκε σε αιμοκάθαρση και λαμβάνει αντιρετροϊκή αγωγή και έναν αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου για τον έλεγχο της λευκοματουρίας. Μετά το πέρας 35 μηνών από την ένταξη ο ασθενής συνεχίζει να υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση και βρίσκεται σε πολύ καλή γενική κατάσταση (22).

2.1.7 HIV Immune Complex Kidney Disease- HIVICK-Ανοσοσυμπλεγματική σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με τον HIV

Η HIVICK είναι η ανοσοσυμπλεγματική σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με τον HIV και παρουσιάζεται συχνότερα σε πληθυσμούς Ευρωπαϊκής και Ασιατικής προέλευσης. Η παθογένεια της HIVICK βρίσκεται υπό διερεύνηση(23) (24).Ο ρόλος των αντιγόνων του ιού σε αυτή είναι ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Πιθανή είναι η δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων που δημιουργούνται έναντι των αντιγόνων του ιού ή η πολυκλωνική ανάπτυξη B-λεμφοκυττάρων που προκαλείται από την εμμένουσα αντιγοναιμία που συνοδεύει την HIV λοίμωξη (10). Συχνά η νόσος εκδηλώνεται με πρωτεϊνουρία νεφρωσικού επιπέδου και συνοδό αιματουρία. Στην ιστολογική εξέταση τα σπειράματα παρουσιάζουν διάχυτη ή εστιακή υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα με ενδοτριχοειδική υπερπλασία. Οι εναποθέσεις αποτελούνται από IgG και IgM ή από IgG, IgM και IgA («full house deposits») συχνά με C3 κλάσμα του συμπληρώματος. Παρά το ότι ο ανοσολογικός έλεγχος είναι αρνητικός για συστηματικό ερυθρεματογόνο λύκο η εικόνα αυτή μοιάζει με τη νεφρίτιδα του ΣΕΛ. Η HIVICK που μοιάζει με ΣΕΛ σπειραματονεφρίτιδα εμφανίζει αυξημένη συσχέτιση με τη μαύρη φυλή (25). Σε κάποιους ασθενείς εμφανίζονται μόνο IgA εναποθέσεις, οι οποίες σε συνδυασμό με τα ευρήματα της μικροσκοπικής αιματουρία και της πρωτεϊνουρίας μη νεφρωσικού επιπέδου μπορεί να περιπλέξει τη διαφορική διάγνωση με την πρωτοπαθή IgA νεφροπάθεια(10).

Στους ασθενείς με ανοσοσυμπλεγματική νεφροπάθεια η λήψη της αντιρετροϊκής αγωγής δεν βελτιώνει ικανοποιητικά την εξέλιξη της

νεφροπάθειας. Η κατάληξη σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο μπορεί να είναι ταχεία ανεξάρτητα από την λήψη της αγωγής (26). Η μακροχρόνια έκβαση της HIVICK δεν είναι σαφώς καθορισμένη, αλλά η έκβαση των ασθενών είναι στις περισσότερες περιπτώσεις καλή. Βασικός είναι ο έλεγχος της HIV λοίμωξης με ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης και της πρωτεϊνουρίας, όπως στην HIVAN (10). Η διαφορική διάγνωση συχνά είναι δύσκολη. Για το λόγο αυτό η βιοψία νεφρού είναι απαραίτητη για την διάγνωση. Περίπου το 40% των HIV οροθετικών ασθενών με νεφρική έκπτωση και/ή λευκωματουρία και υποψία διάγνωσης HIVAN έχουν τελικά άλλη παθολογοανατομική εικόνα στη βιοψία νεφρού.

Ένας μεγάλος αριθμός διαφόρων τύπων ανοσοσυμπλεγματικής νεφροπάθειας έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα σε πάσχοντες από HIV. Μεταξύ αυτών είναι η μεμβρανώδης, η μεμβρανοϋπερπλαστική και η μεσαγγειοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα αλλά και νεφρίτιδα του ΣΕΛ. Σπάνιες περιπτώσεις IgA νεφροπάθειας έχουν αναφερθεί στην έναρξη της λοίμωξης με HIV. Σε μικρό δείγμα ασθενών που μελετήθηκαν με IgA νεφροπάθεια, οι ασθενείς είχαν καλή πρόγνωση και πορεία, όπως θα συνέβαινε και σε απουσία λοίμωξης με HIV(18)(27).

2.1.8 Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια στα πλαίσια της HIV λοίμωξης

Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που σχετίζεται με τον ιό HIV εμφανίζεται συνήθως με θρομβοπενία και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και μπορεί να εκδηλωθεί με σημαντική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, με ή χωρίς νευρολογική σημειολογία και εμπύρετο. Επίσης, συνοδεύεται συνήθως από σπειραματική αιματουρία και πρωτεϊνουρία. Η διάγνωση τίθεται από την παρουσία σχιστοκυττάρων στο πλακάκι περιφερικού αίματος και την πτώση της αποσφαιρίνης στον ορό. Οφείλεται σε βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων που προκαλείται από τον ιό, χωρίς να έχει διευκρινιστεί πλήρως ο παθογενετικός μηχανισμός (9). Το αντιγόνο p24 του ιού είναι μία πρωτεΐνη που έχει ανιχνευτεί σε ενδοθηλιακά κύτταρα ασθενών που εκδήλωσαν θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και πιθανώς ενέχεται για αυτήν. Η συνύπαρξη λοιπών παραγόντων, όπως φάρμακα,

λοιμώξεις και κακοήθειες συχνά μπορεί να εμπλέκονται στην παθογένεια (10).

Σήμερα, η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια είναι μία πολύ σπάνια επιπλοκή της HIV λοίμωξης στην εποχή της ευρείας χρήσης των αντιρετροϊκών φαρμάκων. Άλλωστε η εμφάνιση της σχετίζεται με κακό έλεγχο της HIV λοίμωξης (αυξημένο ιϊκό φορτίο και χαμηλό αριθμό CD4 T λεμφοκυττάρων). Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια μπορεί ακόμα να οδηγήσει στην εμφάνιση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας στους ασθενείς που δεν έχουν αποκαταστήσει πλήρως τη νεφρική λειτουργία μετά από ένα επεισόδιο οξείας νεφρικής βλάβης. Η θεραπεία της είναι η πλασμαφαίρεση και σε ανθεκτικές μορφές έχει χρησιμοποιηθεί η χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος «Eculizumab», που αναστέλλει την ενεργοποίηση του C5 κλάσματος του συμπληρώματος. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι περιορισμένα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα του (10).

2.1.9 Συλλοίμωση με ιό της ηπατίτιδας B και ιό της ηπατίτιδας C

Το ένα τέταρτο του πληθυσμού των HIV οροθετικών παρουσιάζει συνυπάρχουσα λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C. Η ταυτόχρονη ύπαρξη HIV και HCV ιαμίας πολλαπλασιάζει τις πιθανότητες εμφάνισης ανοσοσυμπλεγματικής νεφρικής νόσου (28). Η συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV με HCV ενέχει αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης οξείας αλλά και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Παρά το γεγονός ότι δεν έχει μελετηθεί σημαντικός αριθμός βιοψιών νεφρού στους ασθενείς που πάσχουν και από τους δύο ιούς, η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα απαντάται συχνότερα σε ασθενείς με HCV λοίμωξη στον γενικό πληθυσμό (16). Φαίνεται ότι στην παθογένεια της νόσου συμμετέχουν ανοσολογικοί μηχανισμοί εξαιτίας της χρόνιας αντιγοναιμίας που οφείλεται και στους δύο ιούς. Έχει παρατηρηθεί ότι η παρουσία αντισωμάτων για τον ιό της ηπατίτιδας C σχετίζεται με την εκδήλωση της νεφροπάθειας, ανεξάρτητα από το ιϊκό φορτίο(15). Επιπλέον, σε αυτούς τους ασθενείς δεν ανευρίσκονται κρυσφαιριναιμία και χαμηλά

επίπεδα συμπληρώματος στον ορό, που είναι συχνά χαρακτηριστικά ευρήματα σε μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα άλλης αιτιολογίας. Χαρακτηριστικό της παθολογοανατομικής εικόνας είναι η διπλή παρυφή της σπειραματικής τριχοειδικής βασικής μεμβράνης. (28)

Όσον αφορά την κατάλληλη θεραπεία δεν έχει διευκρινιστεί σαφώς. Συνήθως περιλαμβάνει ανταλλακτική πλασμαφαίρεση, λήψη γλυκοκορτικοειδών και αντική αγωγή για ηπατίτιδα C. Η χρήση ειδικά στοχευμένων αντικών φαρμάκων για την ηπατίτιδα C, τα οποία έχουν κυκλοφορήσει τα τελευταία χρόνια, επιτρέπει την θεραπεία σε ασθενείς με ήπιου ή μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, δεν υπάρχει ακόμα σημαντικός αριθμός μελετών από τη χορήγηση τους σε ασθενείς με HIV. Η χορήγηση αντικών για την ηπατίτιδα C και αντιρετροϊκών φαρμάκων μπορεί να συνοδεύεται από αλληλεπιδράσεις ή αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Συγκεκριμένα, η συγχορήγηση τενοφοβίρης (TDF) με λεντιπασβίρη (ledipasvir) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συγκεντρώση της τενοφοβίρης στο πλάσμα και επακόλουθη αύξηση της πιθανής νεφροτοξικής της δράσης (15).

2.1.10 Μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με την αντιρετροϊκή αγωγή

Σε μακροχρόνια λήψη της αντιρετροϊκής αγωγής είναι δυνατόν να συμβεί σημαντική αύξηση των λιπιδίων στον ορό των ασθενών με επακόλουθο την εκδήλωση μεταβολικού συνδρόμου και Σακχαρώδους Διαβήτη. Είναι γνωστό ότι τα αντιρετροϊκά πρέπει να λαμβάνονται εφόρου ζωής από τους HIV θετικούς ασθενείς γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη διαβητικής ή και υπερτασικής αιτιολογίας νεφρική νόσο και να αυξήσει σημαντικά τις καρδιαγγειακές επιπλοκές. Η αντιρετροϊκή αγωγή έχει συσχετιστεί με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη σε μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς που ανέπτυξαν Σακχαρώδη Διαβήτη μετά την έναρξη και χρόνια χρήση της HAART (29).

Όσον αφορά την υπερτασική νεφροπάθεια, φαίνεται να παρουσιάζει πολλαπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης σε ασθενείς που έλαβαν HAART για περισσότερα από 5 έτη σε σχέση με όσους HIV θετικούς ασθενείς δεν έλαβαν

ποτέ αντιρετροϊκά. Χρειάζονται δεδομένα από περισσότερες βιοψίες νεφρού με σκοπό να διευκρινιστεί η ακριβής επίπτωση των μεταβολικών αιτιών την νεφρικής νόσου στον πληθυσμό των ασθενών που λαμβάνουν HAART(9)(30).

2.1.11 Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Πριν την εποχή της ευρείας χρήσης των αντιρετροϊκών φαρμάκων, η υπονατριαιμία ήταν η πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στους ασθενείς με HIV λοίμωξη. Η υποογκαιμία λόγω αφυδάτωσης είναι η πιο κοινή αιτία υπονατριαιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς άσχετα με το αν αυτοί πάσχουν ή όχι από τον HIV. Το σύνδρομο της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) ή η επινεφριδιακή ανεπάρκεια φαίνεται να αποτελούν αιτίες στην παρατηρούμενη υπονατριαιμία των HIV οροθετικών ασθενών (31). Η επίπτωση της επινεφριδιακής ανεπάρκεια στην εποχή της ευρείας χρήσης των αντιρετροϊκών φαρμάκων δεν είναι γνωστή, σπάνια όμως μπορεί να προκαλέσει και να συσχετιστεί με σημαντικού βαθμού υπονατριαιμία ή υπερκαλιαιμία(32).

Η υπερκαλιαιμία είναι συχνότερη σε ασθενείς που λαμβάνουν τριμεθοπρίμη και σουλφαμεθοξαζόλη ή πενταμιδίνη ως θεραπευτική ή προφυλακτική αγωγή για λοίμωξη από πνευμονοκύστη *carinii*. Ασθενείς με προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσο είναι σε αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν υπερκαλιαιμία και θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή όταν η φαρμακευτική τους αγωγή περιλαμβάνει μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης(32).

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές μπορεί να οφείλονται σε νεφροσωληναριακή βλάβη που μπορεί να προκαλέσει είτε η αντιρετροϊκή αγωγή είτε η φαρμακευτική αγωγή με σκοπό τη θεραπεία ευκαιριακών λοιμώξεων. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι κυριότεροι νεφροτοξικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται είναι οι εξής: τενοφοβίρη, αμφοτερικίνη, φοσκαρνέτη και πενταμιδίνη (10).

Η υποφωσφαταιμία, η υπομαγνησιαιμία και η υπασβεστιαίμία μπορεί να είναι σοβαρές και συμπτωματικές και χρήζουν διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής και επακόλουθης αναπλήρωση των αντίστοιχων ηλεκτρολυτών(32).

2.1.12 Βιοψία Νεφρού

Οι ενδείξεις για νεφρική βιοψία είναι οι εξής: οξεία νεφρική βλάβη χωρίς σαφές αίτιο, παρουσία νεφρικού ιζήματος (αιματοουρία, λευκωματουρία, κυλινδρουρία) στα ούρα, πρωτεϊνουρία νεφρωσικού επιπέδου, κλινική υποψία θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας και ανεξήγητη ΧΝΝ. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις η βιοψία νεφρού είναι απαραίτητη για να καθοριστεί η πρόγνωση και να τεθεί η κατάλληλη θεραπεία.

2.1.13 Πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση και διαχείριση της χρόνιας νεφρικής νόσου στους HIV οροθετικούς ασθενείς

Μεταξύ των αιτιών που προκαλούν ΤΣΧΝΝ, ο HIV παρουσιάζεται ως ο αιτιολογικός παράγοντας στο 0,4%-0,7% των ασθενών στη Γαλλία, 0,5%-1,1% στην Ισπανία, 6,6% στο Καμερούν και 28,5% στη Νότια Αφρική. Σε μία μεγάλη μελέτη φάνηκε ότι 3,3% των HIV θετικών ασθενών που αρχικά παρουσίαζαν σταθερά φυσιολογικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) εκδήλωσαν Χρόνια Νεφρική Νόσο σε ένα βραχύ διάστημα παρακολούθησης, περίπου 3,7 έτη. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζει την επίπτωση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου στους ασθενείς που πάσχουν από HIV και καθιστά την έγκαιρη διάγνωση ζωτικής σημασίας(3).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τακτικό έλεγχο με σκοπό την πρόωπη διάγνωση της νεφρικής νόσου στους ασθενείς με HIV. Παρόλα αυτά δεν είναι εύκολο να διακριθούν τα σαφή αίτια της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή. Οι HIV οροθετικοί ασθενείς χρήζουν υπολογισμό της σπειραματικής διήθησης eGFR και έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας κατά την πρώτη διάγνωση της

HIV λοίμωξης, πριν την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής και δύο φορές κάθε έτος για το υπόλοιπο διάστημα της παρακολούθησης τους. Ο έλεγχος αυτός θα πρέπει να περιλαμβάνει γενική εξέταση ούρων ή ποσοτικό προσδιορισμό της λευκωματουρίας σε συλλογή ούρων 24ώρου τουλάχιστον μία φορά σε κάθε έτος. Η χρήση «dipstick» σε τυχαίο δείγμα ούρων είναι εύχρηστη και οικονομική μέθοδος, παρόλα αυτά δεν είναι αξιόπιστη(10).

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν έκπτωση της σπειραματικής διήθησης (GFR) κατά 25 % ή περισσότερο σε επίπεδα κάτω από την τιμή 60 ml/min/1.73 m², αλλά και όσοι εμφανίζουν λευκωματουρία μεγαλύτερη από 300 mg/ημέρα θα πρέπει να παραπέμπονται για νεφρολογική εκτίμηση. Ο μάλλον αξιόπιστος τρόπος υπολογισμού της σπειραματικής διήθησης είναι η χρήση της μεθόδου CKD-EPI στους ασθενείς που φέρουν τη διάγνωση του HIV και βρίσκονται υπό σταθερή αντιρετροϊκή αγωγή. Η διάγνωση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου τίθεται με την παρουσία λευκωματουρίας ή την πτώση του υπολογιζόμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης σε επίπεδα κάτω του 60 ml/min/1.73m² για διάστημα τουλάχιστον τριών μηνών(33)(34). Για τον καθορισμό του σταδίου της Νεφρικής Νόσου είναι χρήσιμος ο υπολογισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης- GFR και του λόγου αλβουμίνης(λευκωματίνης) προς κρεατινίνη ούρων(10).

Με τη διάγνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς που πάσχουν από HIV είναι απαραίτητη η έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής- αν δεν χορηγείται ήδη- και ο τακτικός έλεγχος των υπολοίπων χρόνιων νόσων από τις οποίες πάσχει ο ασθενής όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση (αν υπάρχουν). Επιπλέον, η δόση της φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να τροποποιείται ανάλογα με τον υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και την κάθαρση κρεατινίνης και να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη χρήση νεοκλεοσιδικών και νουκλεοτιδικών αναστολέων της αντίστροφης τρανσκριπτάσης. Η χρήση του τύπου της κάθαρσης κρεατινίνης κατά Cockcroft- Gault βοηθάει στον προσδιορισμό της δόσης των φαρμάκων σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ασθενείς που είναι HIV οροθετικοί και ταυτόχρονα πάσχουν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να ελέγχονται τουλάχιστον δύο φορές ετησίως με υπολογισμό του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής λειτουργίας, με σκοπό την

προσαρμογή της δόσης των φαρμάκων που λαμβάνουν- αν αυτό κρίνεται απαραίτητο. Ωστόσο, η συχνότητα του ελέγχου θα πρέπει να αυξηθεί σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που λαμβάνουν αγωγή με πιθανή νεφροτοξική δράση συμπεριλαμβανομένων των θεραπειών που περιλαμβάνουν το νουκλεοτιδικό ανάλογο τενοφοβίρη και τους ενισχυμένους με ριτοναβίρη αναστολείς πρωτεάσης(10).

Είναι σημαντική η έγκαιρη παραπομπή των ασθενών αυτών σε ειδικό νεφρολόγο με σκοπό τη διάγνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου και την έγκαιρη έναρξη πιθανής θεραπείας, ιδιαίτερα στους ασθενείς που εμφανίζουν προϊούσα επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

2.1.14 Υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας στη ΤΣΧΝΝ που σχετίζεται με HIV λοίμωξη

Η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας στους HIV θετικούς ασθενείς περιλαμβάνει την αιμοκάθαρση και την περιτοναϊκή κάθαρση. Η αιμοκάθαρση παρουσιάζει ιδιαιτερότητες λόγω του αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων. Παρόλα αυτά οι ασθενείς δεν χρήζουν ιδιαίτερων μέτρων πρόληψης εκτός από αυτά που ακολουθούνται σε όλους τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο ιός HIV απουσιάζει από το υπερδιήθημα, γεγονός το οποίο μπορεί να οφείλεται είτε στην προσκόλληση του ιού στο φίλτρο είτε στην αδυναμία να περάσει τη μεμβράνη. Όσον αφορά την αγγειακή προσπέλαση, η χρήση αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο θρομβώσεων σε HIV θετικούς ασθενείς. Ωστόσο, οι αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις αποτελούν την προτιμητέα μέθοδο προσπέλασης σε σχέση με τα αγγειακά μοσχεύματα και τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες(6).

Όσον αφορά την περιτοναϊκή κάθαρση, αυτή δεν ενθαρρύνεται γενικά καθώς ο HIV θεωρείται ότι επιζεί στο έκπλυμα των περιτοναϊκών αλλαγών. Σε μελέτες έχει φανεί η επιβίωση του ιού για ποικίλα διαστήματα, ακόμα και περισσότερο από 7 ημέρες σε περιτοναϊκούς σάκους. Καμία διαφορά δε φαίνεται να έχει η επιβίωση του ιού σε σχέση με τα διάφορα διαλύματα 1,5%, 2,5% και 4,25% συγκέντρωσης δεξτρόζης. Η κλινική σημασία της

παραμονής του ιού στο έκπλυμα της περιτοναϊκής κοιλότητας είναι υπό διερεύνηση. Είναι βέβαιο ότι αποτελεί ένα δυνητικό βιολογικό παράγοντα μόλυνσης για το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό που ασχολείται με την φροντίδα του ασθενούς. Μέχρι σήμερα δεν έχει αναφερθεί μετάδοση από επαγγελματικό ατύχημα. Αύξηση επεισοδίων περιτονίτιδας από ψευδομονάδα, μύκητες και ασυνήθεις μικροοργανισμούς (Corynebacteria, Mycobacterium, Pasteurella, Trichosporon) έχει διαπιστωθεί σε HIV θετικούς ασθενείς συγκριτικά με τους υπόλοιπους νεφροπαθείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση. Αντίθετα, η συχνότητα περιτονίτιδας από νοσοκομειακά στελέχη και πολυμικροβιακής περιτονίτιδας σε σχέση με HIV αρνητικούς παραμένει η ίδια (6).

Συγκριτικά, οι ασθενείς που υποβάλλονται και στις δύο μεθόδους έχουν παρόμοια επιβίωση. Τα ART θεραπευτικά σχήματα και οι δοσολογίες πρέπει να ελέγχονται και να προσαρμόζονται. Η θνητότητα των HIV οροθετικών ασθενών σχετίζεται περισσότερο με την λοίμωξη παρά με την Χρόνια Νεφρική Νόσο(6).

2.1.15 Μεταμόσχευση νεφρού σε HIV θετικούς ασθενείς

Σήμερα, με την βελτίωση της επιβίωσης των HIV θετικών ασθενών, η μεταμόσχευση νεφρού θεωρείται εφικτή και ασφαλής μέθοδος αντιμετώπισης της ΧΝΝΤΣ (35). Παρά το γεγονός ότι τα ποσοστά οξείας απόρριψης μοσχεύματος είναι υψηλότερα σε HIV ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού, συγκριτικά με τους HIV αρνητικούς λήπτες, η επιβίωση ασθενούς και μοσχεύματος φαίνεται να είναι όμοια(10). Μελέτες έδειξαν ότι η επιβίωση ασθενούς και νεφρικού μοσχεύματος σε 1 έτος ήταν 94% στους HIV αρνητικούς και 92% στους HIV θετικούς ασθενείς, ενώ στα 3 έτη ήταν 94% και 83% αντίστοιχα(6).

Νεφρικά μοσχεύματα από δότες που φέρουν τον πολυμορφισμό του γονιδίου APOL1 φαίνεται να έχουν φτωχότερη πρόγνωση, συγκριτικά με τους δότες που δεν φέρουν αυτή τη γονιδιακή παραλλαγή. Ο ρόλος της χρησιμότητας του γονιδιακού ελέγχου δεν έχει διευκρινιστεί σαφώς (10).

Σε οροθετικούς ασθενείς, εκτός από ό,τι ισχύει για τους υπόλοιπους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση νεφρού, συνιστώνται επιπλέον τα εξής: CD4 >200 κύτταρα/μL προ της λήψης του μοσχεύματος, έναρξη συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής για τουλάχιστον 3 μήνες πριν τη μεταμόσχευση και σε περίπτωση που δεν μπορούν να ανεχθούν τη λήψη αντιρετροϊκών φαρμάκων, μόνο όσοι έχουν επιτύχει μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο μπορούν να μεταμοσχευθούν (10).

Λόγω του περιορισμένου αριθμού μοσχευμάτων έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια προσπάθειες με απώτερο σκοπό την αύξηση του αριθμού των πιθανών δωτών. Έπειτα από νομοθετική ρύθμιση που ορίζει κανόνες που αφορούν δωρεές οργάνων για τους HIV θετικούς ασθενείς- HIV Organ Policy Equity Act (HOPE Act), προτιμάται η μεταμόσχευση οργάνων από HIV θετικό δότη σε HIV θετικό λήπτη (10)(36).

3. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην μελέτη πραγματοποιήθηκε ανάλυση δεδομένων από τυχαίο δείγμα 326 HIV θετικών ασθενών, 266 ανδρών και 60 γυναικών, τα κυριότερα ανθρωπομετρικά, δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των οποίων φαίνονται στον **πίνακα 7**. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $45,1 \pm 11,5$ έτη, με συνολική διάρκεια HIV λοίμωξης $8,8 \pm 5,8$ έτη. Το 59,8% βρισκόταν στο στάδιο A της HIV λοίμωξης κατά τη διάγνωση (σταδιοποίηση κατά CDC), ενώ το 23,6% και 16,56% στα στάδια B και C αντίστοιχα. Η μέση τιμή της ουρίας των ασθενών ήταν $32,84 \pm 14,43$ mg/dl, της κρεατινίνης $1 \pm 0,79$ mg/dl και του eGFR $100,81 \pm 17,12$ ml/min/1,73 m², ενώ ο αριθμός των CD4+ T- λεμφοκυττάρων κατά την τελευταία επίσκεψη ήταν κατά μέσο όρο 749.4 ± 433.4 κύτταρα/μL. Όσον αφορά τις συνοδές παθήσεις, το 15% παρουσίαζε Αρτηριακή Υπέρταση, το 5,8% Σακχαρώδη Διαβήτη, ενώ το 11,3% έπασχε από συλλοίμωξη με ηπατίτιδα B και το 10,8% με ηπατίτιδα C.

Στο σύνολο των ασθενών το ποσοστό αυτών που έλαβαν ή λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή ήταν 94,79% και μόνο 17 ασθενείς (5,21%) δεν έλαβαν ποτέ κάποιο αντιρετροϊκό φάρμακο κατά τη διάρκεια παρακολούθησης τους. Η τενοφοβίρη (tenofovir) ήταν το συχνότερα χρησιμοποιούμενο αντιρετροϊκό (στο 81%), η ριτοναβίρη (ritonavir) στο 45,4 %, ενώ συνδυασμός τενοφοβίρης με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης (boosted PI) χορηγήθηκε στο 41,1 % των περιπτώσεων. Η συχνότητα των χορηγούμενων αντιρετροϊκών συνολικά αλλά και ανάλογα με το επίπεδο του eGFR φαίνεται στον **πίνακα 9**.

Χρόνια νεφρική νόσος (XNN) με eGFR<60 ml/min/1,73 m² παρατηρήθηκε στο 2,1% (7 ασθενείς) ενώ το 23% (75 ασθενείς) είχε τιμή eGFR <90 ml/min ανά 1,73 m² και το 7,1% (23 ασθενείς) είχε eGFR <75 ml/min ανά 1,73 m². Μόνο 136 ασθενείς (41,71%) είχαν τουλάχιστον μία καταγεγραμμένη γενική ούρων ή συλλογή ούρων 24ώρου. Από το σύνολο των τελευταίων, πρωτεϊνουρία ($\geq 300\text{mg}/24\text{ωρο}$) παρουσίασαν οι 40 (29,4%), ενώ νεφρωσικού επιπέδου πρωτεϊνουρία ($\geq 3,5 \text{ gr}/24\text{ωρο}$) διαπιστώθηκε σε μόλις 2 ασθενείς (1,4%). Σε 16 ασθενείς (4,9%) καταγράφηκε τουλάχιστον ένα επεισόδιο Οξείας Νεφρικής Βλάβης (ONB), για το οποίο χρειάστηκε να νοσηλευτούν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης τους. Τα ποσοστά των ασθενών ανάλογα με την τιμή του eGFR φαίνονται στο **διάγραμμα 1**.

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για την αναζήτηση παραμέτρων που σχετίζονται με μειωμένο eGFR σε ασθενείς με HIV λοίμωξη. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, η υψηλότερη ηλικία (OR:1,104; 95% CI:1,074-1,136), ο υψηλότερος BMI (OR:1,057; 95% CI:1,003-1,115), η μεγαλύτερη διάρκεια HIV λοίμωξης (OR:1,112; 95% CI:1,062-1,164), το κάπνισμα (OR:1,656; 95% CI:0,983-2,788), το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (OR:4,137; 95% CI:1,614-10,603) ή αρτηριακής υπέρτασης (OR:4,254; 95% CI:2,249-8,045), η αντιρετροϊκή θεραπεία με tenofovir (OR:2,19; 95% CI:1,2-3,994) ή ritonavir (OR:0,574; 95% CI: 0,341-0,966) σχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο για επηρεασμένο eGFR. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ωστόσο, οι παράγοντες που παρέμειναν ανεξάρτητα σχετιζόμενοι με έκπτωση του eGFR ή επηρεασμένη νεφρική

λειτουργία ήταν η μεγαλύτερη ηλικία (OR:1,104; 95% CI:1,056-1,155), η αυξημένη διάρκεια HIV λοίμωξης (OR:1,089; 95% CI:1,018-1,164) και η χρήση tenofovir (OR:14,249; 95% CI:4,405-46,099). Τα αποτελέσματα από την μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης φαίνονται στον **πίνακα 8**.

3.2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η επίπτωση, ο επιπολασμός και η αιτιολογία της Νεφρικής Νόσου στα πλαίσια της HIV λοίμωξης, στην εποχή της ευρείας χρήσης των αντιρετροϊκών φαρμάκων, δεν έχουν μελετηθεί και αξιολογηθεί πλήρως. Παγκοσμίως, η επίπτωση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου αυξάνεται συνεχώς και σχετίζεται κυρίως με το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των HIV θετικών ασθενών(37). Συγκεκριμένα, η ΧΝΝ αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου μη σχετιζόμενων με το AIDS συνοσηροτήτων, μετά τις κακοήθειες, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τις ηπατοπάθειες(14).

Τα τελευταία χρόνια η συχνότητα της νεφροπάθειας σε HIV θετικούς ασθενείς έχει αυξηθεί σημαντικά στις χώρες τις Ασίας καθώς και στις χώρες του Δυτικού Κόσμου. Η επίπτωση της ΧΝΝ που σχετίζεται με τον HIV ποικίλει στις διάφορες περιοχές του πλανήτη και μπορεί να κυμαίνεται από 4,7% έως και 38%. Οι μεγάλες αυτές αποκλίσεις βασίζονται σε διαφορές στον τρόπο ζωής ή την ιδιοσυστασία των πληθυσμών, παράλληλα όμως σχετίζονται με τον ορισμό που δίνεται για τη ΧΝΝ στην εκάστοτε μελέτη. Στην Βόρεια Αμερική και στην Ευρώπη η αναφερόμενη επίπτωση της ΧΝΝ (που ορίζεται με την μείωση του eGFR σε επίπεδα $<60\text{ml/min/1,73 m}^2$), μεταξύ αυτών που πάσχουν από HIV κυμαίνεται από 4,7% έως 9,7%. Ωστόσο, αν για τις ίδιες γεωγραφικές περιοχές ο ορισμός της ΧΝΝ περιλάμβανε εκτός από την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με τη μείωση του eGFR και την πρωτεϊνουρία το ποσοστό αυτό θα ήταν 15,5%(37).

Όσον αφορά τους γενετικούς παράγοντες, η εκδήλωση της ΧΝΝ στους HIV θετικούς ασθενείς είναι σταθερά αυξημένη στους πληθυσμούς της Αφρικής, κυρίως της Υποσαχάριας, καθώς σχετίζεται με τους

πολυμορφισμούς του γονιδίου APOL1 που κωδικοποιεί την απολιποπρωτεΐνη L1 της HDL και επομένως με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης HIVAN. Μάλιστα ο πολυμορφισμός του APOL1 είναι τόσο συχνός καθώς κάνει τους πληθυσμούς αυτούς ανθεκτικούς στην λοίμωξη από Τρυπανόσωμα και εξαπλώνεται με το πέρασμα των ετών (10).

Σε μια μελέτη στην Κίνα, 16,8 % των HIV θετικών ασθενών είχαν XNN με eGFR $<60\text{ml/min/1,73 m}^2$ ή/και πρωτεϊνουρία $>300\text{mg/24ωρο}$ αλλά το ποσοστό αυτών που παρουσίαζαν μόνο μείωση του eGFR ήταν μόλις 5,6%. Παρόμοιες μελέτες στην Ιαπωνία και την Κορέα που βασίζονται αποκλειστικά στο κριτήριο του eGFR $<60\text{ml/min/1,73 m}^2$ εμφανίζουν ποσοστά XNN 6,7%-9,7% και 5% αντίστοιχα(37).

Η συλλοίμωξη με HCV είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση XNN και συνήθως σχετίζεται με εκδήλωση ανοσοσυμπλεγματικής νεφροπάθειας. Η χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών έχει συσχετιστεί με διάφορους τύπους σπειραματικής και διάμεσης νεφρικής νόσου(38), ωστόσο στη δική μας μελέτη κάτι τέτοιο δεν φάνηκε να συμβαίνει, καθώς η συλλοίμωξη με HCV και η χρήση ουσιών δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την επίπτωση της XNN. Σε μελέτη που διεξήχθη στην Κορέα το 2017, παρουσιάζεται χαμηλή συσχέτιση HCV με εκδήλωση XNN (37).

Επιπλέον, η χρήση της Τενοφοβίρης, ενός από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αντιρετροϊκά φάρμακα στην Ελλάδα, είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης XNN στους ασθενείς με HIV, προκαλώντας νεφροσωληνιακή βλάβη. Στην μελέτη μας παρουσιάζει στατιστικά σημαντική σχέση με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στο δείγμα των ασθενών που εξετάστηκε.

Η HIVAN, η κλασσική σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με τον HIV, λόγω της συσχέτισης της με συγκεκριμένους γονιδιακούς πολυμορφισμούς και της ευρείας χρήσης των αντιρετροϊκών φαρμάκων, στην Ελλάδα δεν είναι συχνή. Στη διεθνή βιβλιογραφία περιγράφονται περιστατικά που ενώ βρίσκονταν σε τελικό στάδιο XNN και υποκατάσταση της νεφρικής τους λειτουργίας, η σωστή λήψη αντιρετροϊκών φαρμάκων βελτίωσε την νεφρική

λειτουργία και οδηγήθηκαν ακόμα και σε διακοπή της μεθόδου υποκατάστασης (6). Η εξέλιξη της HIVAN είναι ταχεία και χαρακτηριστική με συνήθως καταστροφικές επιπλοκές καθιστώντας τη υποψία για τη διάγνωση της εύκολη τόσο για τους λοιμωξιολόγους όσο και για τους νεφρολόγους. Ίσως η έγκαιρη διάγνωση και η ευρεία χορήγηση των αντιρετροϊκών φαρμάκων, που έχει επιτευχθεί σε υψηλό ποσοστό στη σύγχρονη Ελλάδα, να έχει μειώσει στο ελάχιστο τα περιστατικά εκδήλωσης της νόσου. Είναι βέβαιο πως χρειάζονται περισσότερες μελέτες και βιοψίες νεφρού με σκοπό να τεκμηριωθεί η ακριβής συχνότητα της HIVAN στην Ελλάδα.

Στη μελέτη μας οι παράγοντες κινδύνου όπως Σακχαρώδης Διαβήτης, Αρτηριακή Υπέρταση και η μεγάλη ηλικία φαίνεται πως αυξάνουν το ποσοστό της επίπτωσης της ΧΝΝ σε ασθενείς με HIV. Η συσχέτιση αυτή επιβεβαιώνεται και σε άλλες μελέτες (2)(37). Οι ίδιοι παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με την ΧΝΝ και στον γενικό πληθυσμό.

Όσον αφορά τη χρήση αντιρετροϊκών φαρμάκων, οι αναστολείς πρωτεάσης (Ινδιναβίρη, ριτοναβίρη) αποτελούν γνωστό παράγοντα κινδύνου για νεφρική νόσο στους ασθενείς με HIV. Τα φάρμακα αυτά έχουν συσχετιστεί με κρυσταλλουρία, νεφρολιθίαση, διάμεση νεφρίτιδα και οξεία νεφρική βλάβη σε διάφορες μελέτες (10). Και στη δική μας μελέτη η συσχέτιση αυτή φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική.

Τα προχωρημένα στάδια της HIV λοίμωξης με υψηλό ιικό φορτίο και χαμηλό αριθμό CD4 T- λεμφοκυττάρων σχετίζονται με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε αυτή τη μελέτη η συσχέτιση αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών μας λαμβάνει αντιρετροϊκή αγωγή και έχει επιτύχει ιολογική καταστολή και έλεγχο της HIV λοίμωξης, άρα δεν αποτελεί πληθυσμό κατάλληλο για έλεγχο αυτής της παραμέτρου.

Η χρήση νεφροτοξικών παραγόντων- εκτός των αντιρετροϊκών φαρμάκων- με σκοπό την προφύλαξη και τη θεραπεία ευκαιριακών λοιμώξεων όπως αμυνογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη, φוסκαρνέτη, τριμεθοπρίμη- σουλφαμεθοξαζόλη και ακυκλοβίρη φαίνεται από δεδομένα προηγούμενων

μελετών να σχετίζεται με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (9). Στη μελέτη μας, η χρήση των ανωτέρω παραγόντων δεν παρουσιάζει στατιστική σημαντικότητα για $eGFR < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Σαφώς η μελέτη αυτή παρουσιάζει ιδιαιτερότητες και περιορισμούς. Αρχικά, περιλαμβάνει μικρό αριθμό ασθενών (326 ασθενείς από τους συνολικά 1425 που παρακολουθούνται στη Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων του ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ). Επομένως, μία γενίκευση των αποτελεσμάτων δεν είναι εφικτή. Ακόμα, δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί αν η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας εμφανίστηκε πριν ή αφού έλαβαν οι ασθενείς αντιρετροϊκή αγωγή. Ένα μέρος των ασθενών είχαν καταγεγραμμένη γενική ούρων ή συλλογή ούρων 24ώρου και μόνο σε αυτούς αξιολογήθηκε η παρουσία πρωτεϊνουρίας ως δείκτης νεφροπάθειας. Χρησιμοποιήθηκε η εξίσωση CKD-EPI (Epidemiology Collaboration) για την εκτίμηση του $eGFR$, η οποία θεωρείται ως η πλέον αξιόπιστη μέθοδος για τιμές $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Παρόλα αυτά σε μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει τις εξισώσεις MDRD και Cockcroft- Gault τα αποτελέσματα ίσως αποκλίνουν και δεν είναι συγκρίσιμα(3).

Παράγοντες κινδύνου που μελετήθηκαν στους HIV θετικούς ασθενείς σε άλλες μελέτες, όπως τα αυξημένα τριγλυκερίδια ορού ($>200/\text{dl}$), και είναι σημαντικοί για την εκδήλωση ΧΝΝ δεν μελετήθηκαν εκτενώς στη μελέτη αυτή.

Μόνο 3 από τους 326 οροθετικούς ασθενείς, υποβλήθηκαν σε βιοψία νεφρού, με διαφορετικές ενδείξεις σε κάθε περίπτωση χωρίς σαφή ιστολογική τεκμηρίωση της νεφρικής βλάβης.

Η συνεχής παρακολούθηση και ο έλεγχος των παραγόντων κινδύνου σε συνδυασμό με τη διενέργεια περισσότερων βιοψιών νεφρού είναι ο στόχος και η πρόκληση για το μέλλον.

3.3 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αιτιολογία της Νεφρικής Νόσου που συνυπάρχει με HIV λοίμωξη είναι πολυπαραγοντική. Ο ιός προσβάλλει είτε απευθείας τα νεφρικά κύτταρα αλλάζοντας το φαινότυπό τους, είτε έμμεσα μέσω της ενεργοποίησης ποικίλων ανοσολογικών μηχανισμών. Επιπροσθέτως, η λήψη φαρμάκων που πετυχαίνουν ιολογική καταστολή αλλά ταυτόχρονα είναι πιθανό να βλάψουν τους νεφρούς- αντιρετροϊκά ή άλλα στα πλαίσια λοιμώξεων και άλλων χρόνιων νοσημάτων- εκθέτει τους HIV θετικούς ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι μη σχετιζόμενες με τον HIV συννοσηρότητες λόγω της αυξανόμενης επιβίωσης και κατ' επέκταση της γήρανσης, παρατηρούνται όλο και συχνότερα στον πληθυσμό αυτό, όπως ακριβώς και στον γενικό πληθυσμό, και συμβάλλουν στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Λόγω της εξέλιξης και βελτίωσης των διαφόρων μεθόδων υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, το προσδόκιμο επιβίωσης και η ποιότητα ζωής των ατόμων με ΤΣΧΝΝ, μεταξύ των οποίων και HIV θετικοί ασθενείς, έχει αυξηθεί σημαντικά. Ακόμα, η μεταμόσχευση νεφρού, που μέχρι πρότινος δεν αποτελούσε θεραπευτική επιλογή, στην εποχή της χρήσης των αντιρετροϊκών φαρμάκων είναι μία πολλά υποσχόμενη θεραπεία για την ΤΣΧΝΝ στη HIV λοίμωξη.

Σήμερα, έχουμε κατανοήσει καλύτερα από ποτέ τους ανοσολογικούς μηχανισμούς και τη φαρμακευτική νεφροτοξικότητα που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη. Είναι ζωτικής σημασίας η συνεργασία νεφρολόγων και λοιμωξιολόγων με στόχο την έγκαιρη ανίχνευση της νεφρικής νόσου και την αποτελεσματικότερη παρέμβαση στα χρόνια νοσήματα που συνοδεύουν την γήρανση αυτού του πληθυσμού και επηρεάζουν το προσδόκιμο επιβίωσης. Η διενέργεια περισσότερων μελετών θα προάγει την βέλτιστη κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών γύρω από την HIV λοίμωξη, με απώτερο στόχο την παροχή καλύτερης ποιότητας υπηρεσιών υγείας στον πληθυσμό των ασθενών που ζουν με HIV.

4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weinberg JL, Kovarik CL. The WHO Clinical Staging System for HIV/AIDS. Virtual Mentor [Internet]. 2010;12(3):202–6. Available from: <http://virtualmentor.ama-assn.org/2010/03/cprl1-1003.html>
2. Pantazis N, Chini M, Antoniadou A, Sambatakou H, Skoutelis A, Gargalianos P, et al. The HIV patient profile in 2013 and 2003: Results from the Greek AMACS cohort. PLoS One [Internet]. 2018;13(9). Available from: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0203601>
3. Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, Effa EE, Noubiap JJ, Salako BL, et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2018; Available from: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0195443>
4. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. N Engl J Med [Internet]. 2014;371(1):58–66. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1214243>
5. Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp JB. HIV-associated nephropathies: Epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2015;11(3):150–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.9>
6. Droulias J., Metaxatos G. P, E., Christodoulidou K. E al. ΒΡΑΧΕΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ
SHORT COMMUNICATION HIV positive patients with end stage renal disease [Internet]. 2009. Available from: www.mednet.gr/archives
7. Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: Risk factors and impact on in-hospital mortality. Aids. 2006;20(4):561–5.
8. Wyatt CM. Kidney Disease and HIV Infection. Top Antivir Med. 2017;25(1):13–6.
9. Roling J, Schmid H, Fischereeder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-Associated Renal Diseases and Highly Active Antiretroviral Therapy--Induced Nephropathy. Clin Infect Dis. 2006;42(10):1488–95.
10. Scott D. Cohen, M.D., M.P.H., Jeffrey B. Kopp, M.D., and Paul L. Kimmel MD. Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl J Med. 2017;(377):2363–74.

11. Campos P, Ortiz A, Soto K. HIV and kidney diseases: 35 years of history and consequences [Internet]. *Clinical Kidney Journal*. 2016. p. 1–10. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfw104>
12. Hatleberg CI, Ryom L, d'Arminio Monforte A, Fontas E, Reiss P, Kirk O, et al. Association between exposure to antiretroviral drugs and the incidence of hypertension in HIV-positive persons: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *HIV Med*. 2018;19(9):605–18.
13. Achhra AC, Nugent M, Mocroft A, Ryom L, Wyatt CM. Chronic Kidney Disease and Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Individuals: Recent Developments. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2016;13(3):149–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-016-0315-y>
14. Calza L, Vanino E, Magistrelli E, Salvadori C, Cascavilla A, Colangeli V, et al. Prevalence of renal disease within an urban HIV-infected cohort in northern Italy. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(1):104–12.
15. Lucas GM, Jing Y, Sulkowski M, Abraham AG, Estrella MM, Atta MG, et al. Hepatitis C viremia and the risk of chronic kidney disease in HIV-infected individuals. *J Infect Dis*. 2013;208(8):1240–9.
16. Kalayjian RC, Lau B, Mechekeano RN, Crane HM, Rodriguez B, Salata RA, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. 2012;26(15):1907–15. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e328357f5ed>
17. Haas M, Kaul S, Eustace JA. HIV-associated immune complex glomerulonephritis with “lupus- like” features: A clinicopathologic study of 14 cases. *Kidney Int*. 2005;67(4):1381–90.
18. Gerntholtz TE, Goetsch SJW, Katz I. HIV-related nephropathy: A South African perspective. *Kidney Int*. 2006;69(10):1885–91.
19. Fu Y, Zhu J, Richman A, Zhang Y, Xie X, Das JR, et al. APOL1-G1 in Nephrocytes Induces Hypertrophy and Accelerates Cell Death. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017;28(4):1106–16. Available from: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2016050550>
20. Beckerman P, Bi-Karchin J, Park ASD, Qiu C, Dummer PD, Soomro I, et al. Transgenic

expression of human APOL1 risk variants in podocytes induces kidney disease in mice. *Nat Med*. 2017;23(4):429–38.

21. Cohen SD, Kimmel PL. Renal biopsy is necessary for the diagnosis of HIV-associated renal diseases. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2009;5(1):22–3.
22. Kaloterakis A., Filiotou A. MS et al. HIV- focal segmental glomerulosclerosis or HIV-associated nephropathy in a Greek patient. *Arch Hell Med*. 2004;21(6):570–3.
23. Nobakht E, Cohen SD, Rosenberg AZ, Kimmel PL. HIV-associated immune complex kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2016;12(5):291–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.216>
24. Booth JW, Hamzah L, Jose S, Horsfield C, O'Donnell P, McAdoo S, et al. Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(12):2099–107.
25. Balow JE. Nephropathy in the context of HIV infection. *Kidney Int*. 2005;67(4):1632–3.
26. Foy MC, Estrella MM, Lucas GM, Tahir F, Fine DM, Moore RD, et al. Comparison of risk factors and outcomes in HIV immune complex kidney disease and HIV-associated nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1524–32.
27. Kimmel, Paul L.; Phillips, Terry M.; Ferreira- Centeno, Andrea; Farkas-Szallasi, Tunde; Abraham, Andrew; Garrett CT. Brief report: Idiopathic IgA nephropathy in patients with Human Immunodeficiency Virus infection. *N Engl J Med*. 1992;702–6.
28. Cheng JT, Anderson HL, Markowitz GS, Appel GB, Pogue V a, D'Agati VD. Hepatitis C virus-associated glomerular disease in patients with human immunodeficiency virus coinfection. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1999;10(7):1566–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10405213>
29. Calvo M, Martinez E. Update on metabolic issues in HIV patients. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9(4):332–9.
30. Nadkarni GN, Konstantinidis I, Wyatt CM. HIV and the aging kidney. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9(4):340–5.
31. Eledrisi MS, Verghese AC. Adrenal Insufficiency in HIV Infection : A Review and Recommendations. *Am J Med Sci* [Internet]. 2000;321(2):137–44. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1097/00000441-200102000-00005>

32. Musso CG. Water, electrolytes, and acid-base alterations in human immunodeficiency virus infected patients. *World J Nephrol* [Internet]. 2016;5(1):33. Available from: <http://www.wjgnet.com/2220-6124/full/v5/i1/33.htm>
33. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydstun II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the Management of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005;40(11):1559–85. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/430257>
34. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV medicine association of the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(9):e96–138.
35. Avettand-Fenoël V, Rouzioux C, Legendre C, Canaud G. HIV Infection in the native and allograft kidney: Implications for management, diagnosis, and transplantation. *Transplantation*. 2017;101(9):2003–8.
36. Muller E, Barday Z, Mendelson M, Kahn D. HIV-Positive-to-HIV-Positive Kidney Transplantation — Results at 3 to 5 Years. 2015;613–20.
37. Kim EJ, Ahn JY, Kim YJ, Wie SH, Park DW, Song JY, et al. The prevalence and risk factors of renal insufficiency among Korean HIV-infected patients: The Korea HIV/AIDS cohort study. *Infect Chemother* [Internet]. 2017;49(3):194–205. Available from: <https://dx.doi.org/10.3947/ic.2017.49.3.194>
38. A. Jared Jaffe LPK. Chronic Nephropathies of Cocaine and Heroin Abuse. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;(2):655–67.

5. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1

Στάδια Χρόνιας Νεφρικής Νόσου		
Στάδιο	Περιγραφή	GFR ml/min/1,73 m ²

1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή αυξημένο GFR	≥ 90
2	Νεφρική βλάβη με ήπια μείωση του GFR	60-89
3	Με μέτρια μείωση του GFR	30-59
4	Με σοβαρή μείωση του GFR	15-29
5	Νεφρική ανεπάρκεια	≤ 15 (εξωνεφρική κάθαρση)

Πίνακας 2

Ορισμοί λευκωματουρίας και λευκωματινουρίας (αλβουμινουρίας)				
	Συλλογή ούρων	Φυσιολογικές τιμές	Μικροαλβουμινουρία	Αλβουμινουρία ή κλινικά εμφανής λευκωματουρία
Ολικό λένκωμα	24ωρη συλλογή	<300 mg/H		>300 mg/H
	Τυχαίο δείγμα(dipstick)	<30mg/dl		>30mg/dl
	Τυχαίο δείγμα πρωτεΐνη/κρεατινίνη	<200mg/g		>200mg/g
Αλβουμίνη	24ωρη συλλογή	<30mg/H	30-300 mg/H	>300mg/H
	Τυχαίο δείγμα(dipstick)	<3mg/dl	>3mg/dl	
	Τυχαίο δείγμα αλβουμίνη/κρεατινίνη	17mg/g (Α) 25mg/g(Γ)	17-250 mg/g (Α) 25-355 mg/g (Γ)	>250 mg/g (Α) >355 mg/g (Γ)

H=ημέρα, A= άνδρας, Γ= γυναίκα

Πίνακας 3. Συχνότερα χορηγούμενα αντιρετροϊκά σκευάσματα

Νουκλεοσιδικοί αναστολείς	Μη νουκλεοσιδικοί αναστολής	Αναστολείς πρωτεάσης (PI)
---------------------------	-----------------------------	---------------------------

ανάστροφης μεταγραφάσης του HIV (NRTIs)	ανάστροφης μεταγραφάσης του ιού HIV (NNRTIs)	
Αβακαβίρη	Εφαβιρένζη	Ινδιναβίρη
Διδανοσίνη	Νεβιραπίνη	Ριτοναβίρη
Λαμβουδίνη		Νελφίναβιρη
Σταβουδίνη		Σακουιναβίρη
Ζιδοβουδίνη		
Ζαλσιταβίρη		

Πίνακας 4

Αποτέλεσμα βιοψίας	
HIVAN – σχετιζόμενη με τον HIV νεφροπάθεια	40%
HIVICK- ανοσοσυμπλεγματική νεφροπάθεια σχετιζόμενη με τον HIV	34%
-“Lupus like”- όμοια με ΣΕΛ σπειραματονεφρίτιδα	18%
-Άλλης αιτιολογίας ανοσοσυμπλεγματική σπειραματονεφρίτιδα	16%
Εστιακή τμηματική σπειραματονεφρίτιδα- όχι “collapsing”	17%
Διάμεση νεφρίτιδα	5%
Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια	1%
Αμυλοείδωση	1%
Υπερτασική νεφροσκλήρυνση	1%

Πίνακας 5

Αποτέλεσμα βιοψίας	
HIVAN – σχετιζόμενη με τον HIV νεφροπάθεια	27%
HIVICK- ανοσοσυμπλεγματική νεφροπάθεια σχετιζόμενη με τον HIV	21%
Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα	13%

Εστιακή τμηματική σπειραματονεφρίτιδα-όχι “collapsing”	3%
Μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα/ IgA σπειραματονεφρίτιδα	13%
Άλλη σπειραματονεφρίτιδα	15%
Άλλη αιτία νεφρικής νόσου	10%

Πίνακας 6

Νεφροτοξικότητα της Αντιρετροϊκής αγωγής	
Αντιρετροϊκά φάρμακα	Διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας
Νουκλεοσιδικά ανάλογα αναστολέων αντίστροφης μεταγραφάσης Αμπακαβίρη Διδανοσίνη Λαμβουδίνη Ζιδοβουδίνη	Οξεία Νεφρική Βλάβη, Οξεία Διάμεση Νεφρίτιδα(σπάνια), Σωληναριακές διαταραχές- Σύνδρομο Fanconi ή Fanconi-like, Γαλακτική Οξέωση-Τύπου Β, Νεφρογενής Άποιος Διαβήτης
Νουκλεοτιδικά ανάλογα αναστολέων αντίστροφης μεταγραφάσης Τενοφοβίρη Αντεφοβίρη Συντοφοβίρη	Σωληναριακές διαταραχές- Σύνδρομο Fanconi (σπάνια), Νεφρογενής Άποιος Διαβήτης, Οξεία Νεφρική Βλάβη
Μη νουκλεοσιδικά ανάλογα αναστολέων αντίστροφης μεταγραφάσης Εφαβιρένζη Νεβιραπίνη	Αντίδραση Υπερευαισθησίας, Οξεία νεφρική Βλάβη, Ουρολιθίαση, Νόσος Ελαχίστων Αλλοιώσεων(μεμονωμένα κλινικά περιστατικά)
Αναστολείς πρωτεάσης Ινδιναβίρη Αταζαναβίρη Νελφίναβιρ Αμπρεναβίρη	Οξεία Νεφρική Βλάβη, Χρόνια Νεφρική Νόσος, Οξεία και Χρόνια Διάμεση Νεφρίτιδα, Νεφρολιθίαση, Ασυμπτωματική κρυσταλλουρία,

Σακουιναβίρη Λοπιναβίρη Ριτοναβίρη	Νεφροπάθεια από κρυστάλλους, Θηλαία Νέκρωση
Αναστολής Ιντεγκράσης Ραλτεγκραβίρη	Ραβδομύλωση (τοξικότητα στους σκελετικούς μύες) και Οξεία Νεφρική Βλάβη (μεμονωμένα περιστατικά)
Αναστολής Σύντηξης Ενφουβιρτίδη	Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα

Πίνακας 7. Βασικά χαρακτηριστικά του δείγματος των ασθενών

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ (N=326)	ΤΙΜΗ
Φύλο (άνδρας / γυναίκα)	266 (81.6%) / 60 (18.4%)
Εθνικότητα (έλληνας / αλλοδαπός)	289 (88.7%) / 37 (11.3%)
Ηλικία (έτη)	45.1 ± 11.5
Βάρος (Kg)	78.3 ± 15.6
Ύψος (m)	1.74 ± 0.09
BMI (kg/m ²)	25.7 ± 5.16
Κάπνισμα	170 (52.3%)
CDC στάδιο κατά την διάγνωση	
Στάδιο A	195 (59.8%)
Στάδιο B	77 (23.6%)
Στάδιο C	54 (16.56%)
Αντιρετροϊκή αγωγή (ναι / όχι)	309 (94.79%) / 17 (5.21%)
Ουρία (mg/dl)	32.84 ± 14.43

Κρεατινίνη (mg/dl)	1.00 ± 0.79
eGFR (ml/min/ 1.73 m ²)	100.81 ± 17.12
Διάρκεια HIV λοίμωξης (έτη)	8.8 ± 5.8
Ηλικία διάγνωσης (έτη)	35.97 ± 11.04
CD4 τελευταίας επίσκεψης (κύτταρα/ μL)	749.4 ± 433.4
CD4 αριθμός < 500 κύτταρα /μl	83 (25.5 %)
HIV RNA < 50 copies/ml	275(84.9%)
Οξεία νεφρική βλάβη	16 (4.9%)
eGFR (ml/min/ 1.73 m ²)	
< 90	75 (23%)
< 75	23 (7.1%)
< 60	7 (2.1%)
Πρωτεинуρία (≥ 300mg/24h) (N=136)	40 (29.4%)
Νεφρωσικό σύνδρομο (≥ 3.5gr/24h) (N=136)	2 (1.4%)
Ενδοφλέβια χρήση ουσιών (ναι / όχι)	24 (7.36%) / 302 (92.64%)
HCV συλλοίμωξη (ναι / όχι)	35(10.73%) / 291 (89.27%)
HBV συλλοίμωξη (ναι / όχι)	29 (11.3 %) / 297 (89.7%)
Αρτηριακή Υπέρταση	49 (15%)
Σακχαρώδης Διαβήτης	19 (5.8%)

Χρήση Νεφροτοξικών Παραγόντων	41 (12.6 %)
-------------------------------	-------------

Πίνακας 8. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης των παραγόντων που σχετίζονται με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία στο δείγμα των 326 ασθενών

Παράμετρος	Μονοπαραγοντική ανάλυση			Πολυπαραγοντική ανάλυση		
	Crude OR	95% CI	P value	Adjusted OR	95% CI	P value

Ηλικία (αύξηση ανά έτος)	1.104	1.074- 1.136	<0.01	1.104	1.056- 1.155	<0.01
Φύλο (αρρεν vs. θήλυ)	0.636	0.341- 1.189	0.156			
BMI (ανά kg/m ² αύξηση)	1.057	1.003- 1.115	0.04	1.004	0.935- 1.077	0.918
Διάρκεια HIV λοίμωξης (αύξηση ανά έτος)	1.112	1.062- 1.164	<0.01	1.089	1.018- 1.164	0.013
Κάπνισμα (ναι vs. όχι)	1.656	0.983- 2.788	0.058	1.711	0.813- 3.600	0.157
Αρτηριακή Υπέρταση (ναι vs. όχι)	4.254	2.249- 8.045	<0.01	1.7	0.56- 5.072	0.341
Αριθμός CD4 < 500 κύτταρα/μl	1.350	0.727- 2.508	0.342			
HIV RNA < 50 copies/ml	0.606	0.271- 1.356	0.223			
Σακχαρώδης Διαβήτης (ναι vs. όχι)	4.137	1.614- 10.603	0.03	0.729	0.159- 3.338	0.684
HCV συλλοίμωξη (ναι vs. όχι)	1.014	0.44- 2.337	0.974			
HBV συλλοίμωξη (ναι vs. όχι)	0.860	0.347- 2.132	0.745			
Αντιρετροϊκή αγωγή						
Tenofovir	2.19	1.2- 3.994	0.11	14.249	4.405- 46.099	<0.001
Ritonavir	0.574	0.341- 0.966	0.037	0.996	0.381- 2.603	0.993

Tenofovir + NNRTIs	0.551	0.324- 0.939	0.028	0.504	0.204- 1.243	0.137
Tenofovir + Ritonavir boosted PI	0.799	0.475- 1.343	0.397			
Tenofovir + Atazanavir/Ritonavir	0.889	0.484- 1.633	0.704			
Tenofovir + Darunavir/Ritonavir	0.517	0.283- 0.945	0.032	0.239	0.089- 0.676	0.007
Tenofovir + Lopinavir/Ritonavir	0.751	0.344- 1.638	0.472			

Πίνακας 9. Συχνότητα χορηγούμενων αντιρετροϊκών σκευασμάτων

Αντιρετροϊκός παράγοντας	Σύνολο ασθενών	Επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (eGFR < 90 ml/min/1.73m ²)	Φυσ/κή νεφρική λειτουργία (eGFR ≥ 90 ml/min/1.73m ²)	P Value
TENOFOVIR	264 (81%)	53 (20.1%)	211 (79.9%)	0.12
RITONAVIR	148 (45.4%)	42 (28.4%)	106 (71.6%)	0.036

TENOFOVIR + NNRTIs	105 (32.2 %)	32 (30.5%)	73 (69.5%)	0.030
TENOFOVIR+ BOOSTED PI	134 (41.1%)	34 (25.4%)	100 (74.6%)	0.398
TENOFOVIR+ ATAZANAVIR/RITONAVIR	73 (22.4%)	18 (24.7%)	55 (75.3%)	0.705
TENOFOVIR+ DARUNAVIR/RITONAVIR	63 (19.3%)	21 (33.3%)	42 (66.7%)	0.036
TENOFOVIR+ LOPINAVIR/RITONAVIR	36 (11%)	10 (27.8 %)	26 (72.2%)	0.479
ABACAVIR	78 (23.9%)	24 (30.8%)	54 (69.2%)	0.068
DIDANOSINE	24 (7.4%)	15 (62.5%)	9 (37.5%)	0.01

Διάγραμμα 1

