



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΚΛΙΝΙΚΗ / ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Αθανάσιος Γ. Τζιούφας

ΜΟΝΑΔΑ ΕΙΔΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟΝ»

Υπεύθυνος: Καθηγητής Θεόδωρος Α. Κορδόσης

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟΝ»

Διευθυντής: Κωνσταντίνος Ρεβένας

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

της υποψήφιας διδάκτορος

ΑΛΕΞΑΝΔΡΑΣ Κ. ΖΟΡΜΠΑΛΑ

Ιατρού - Ακτινολόγου

Θέμα:

«Υπερηχοτομογραφική μελέτη της διατασιμότητας της ανιούσας αορτής και του πάχους του μέσου χιτώνα της καρωτίδας, ως δεικτών πρόιμης αθηροσκλήρωσης, σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη »

ΑΘΗΝΑ

Μάρτιος 2014

Στην οικογένεια μου

Ημερομηνία Αίτησης της Υποψηφίας για Διατριβή:	7-10-1998, Α.Π. 1077
Ορισμός Τριμελούς Επιτροπής:	1-12-1998, Α.Π. 998
Ημερομηνία Ορισμού Θέματος:	4-10-2000, Α.Π. 614
Ημερομηνία Κατάθεσης Α' Προόδου:	23-4-2001, Α.Π. 5271
Ημερομηνία Κατάθεσης Β' Προόδου:	5-7-2013, Α.Π. 10315
Ημερομηνία Κατάθεσης Γ' Προόδου:	29-1-2014, Α.Π. 1723

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

1. Καθηγήτρια Ευαγγελία Μουλοπούλου (Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ)
2. Ομότιμος Καθηγητής Δημήτριος Κελέκης
3. Καθηγητής Θεόδωρος Κορδόσης

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής








4. Καθηγητής Ηλίας Μπρούντζος
5. Αναπληρωτής Καθηγητής Αχιλλέας Χατζιωάννου
6. Επίκουρος Καθηγητής Ανδρέας Κουρέας
7. Λέκτορας Βασίλειος Κουτουλίδης

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών

Καθηγητής Αθανάσιος-Μελέτιος Δημόπουλος

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό του Ιατρικού τμήματος του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνωμών του συγγραφέως.
Νόμος 5343/1932, άρθρο 202, §2.

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ἨΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ἸΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ἸΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ἸΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ἈΡΡΗΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ἩΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ἸΡ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ἸΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὈΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΛΗΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΕΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ἸΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Ἡ ἸΔΩ, Ἡ ΔΚΟΥΣΩ, Ἡ ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ἈΡΡΗΤΑ ἨΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΥΠΟΨΗΦΙΑΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ

ΟΝΟΜΑ: Αλεξάνδρα

ΕΠΩΝΥΜΟ: Ζορμπαλά

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ: Δίρφης 25, Βριλήσσια, Τ.Κ.: 15235

ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ: Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Αξονικός τομογράφος - Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝΑ Λαϊκό

ΤΗΛΕΦΩΝΑ: 210 – 7456541, 210 – 7456540

ΚΙΝΗΤΟ: 6974957338

E-MAIL: azormpala@hotmail.com

Ημερομηνίες Λήψεως Τίτλων

Πτυχίο Ιατρικής	25-3-1993
Άδεια Ασκήσεως Επαγγέλματος	15-7-1993
Ειδικότητα Ακτινολογίας	18-3-1998
Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών	10-10-2009

Εκπαίδευση

Προπτυχιακή Εκπαίδευση	Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, 1985-1992
Μεταπτυχιακή Εκπαίδευση	Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών «Διεθνής Ιατρική – Διαχείριση Κρίσεων Υγείας» Σεπτέμβριος 2007 – Ιούνιος 2009
Επαγγελματική Μετεκπαίδευση	<u>11/1999 – 10/2000</u> Β΄ Ακτινολογικό Εργαστήριο Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών Ευγενίδειο Νοσοκομείο Διευθυντής: Καθηγητής Δ. Κελέκης Εκπαίδευση στην Αξονική Τομογραφία <u>11/2005 – 4/2006</u> Α΄ Εργαστήριο Ακτινολογίας Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών Αρεταίειο Νοσοκομείο Υπεύθυνη: Καθηγήτρια Ε. Μουλοπούλου Εκπαιδευτική άδεια, (απόφαση ΚΕΣΥ 10943/26-10-2005)

Ιατρική Προϋπηρεσία

7/1993 - 12/1994	Ειδικευόμενη Ακτινολογίας, Εργαστήριο Ακτινολογίας, ΝΝΘΑ "Σωτηρία"
1/1995 - 3/1997	Ειδικευόμενη Ακτινολογίας Radiology Department - Body CT Unit "Beth Israel" Hospital, Βοστώνη, ΗΠΑ Διευθυντής: Καθηγητής Βασίλειος Ραπτόπουλος
5/1997 - 1/1998	Ειδικευόμενη Ακτινολογίας, Εργαστήριο Ακτινολογίας, Ν.Ν.Θ.Α. "Σωτηρία"
7/1998 - 1/1999	Αγροτική Ιατρός, Αιμοδοσία «Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο Αθηνών
2/1999 - 8/1999	Αγροτική Ιατρός, Ακτινολογικό Τμήμα Νομαρχιακό Νοσοκομείο Λαμίας
5/2000 – 10/2001	Ιατρός - Ακτινολόγος Τοπική Μονάδα Υγείας ΙΚΑ Λεωφ. Αλεξάνδρας
10/2001 – 8/2010	Επιμελήτρια Β΄ ΕΣΥ Αξονικός τομογράφος - Ακτινολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Λαϊκόν»
8/2010 – σήμερα	Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ Αξονικός τομογράφος - Ακτινολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Λαϊκόν»

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1) Σε «peer-reviewed» περιοδικά

1. McNicholas MMJ, V.D. Raptopoulos, R.K. Schwartz, R.G. Sheiman, **A. Zormpala**, P.K. Prassopoulos, R.D. Ernst, J.D. Pearlman.
Excretory-phase CT urography for opacification of the urinary collecting system.
American Journal of Radiology 1998;170:1261-1267
2. Sipsas NV, G. Panayiotakopoulos, **A. Zormpala**, T. Kordossis.
HIV infection and ankylosing spondylitis. Which benefits from the coexistence?
Clinical Rheumatology 2000; 19:512
3. **Zormpala A**, E Skopelitis, L Thanos, C. Artinopoulos, T. Kordossis, N.V. Sipsas
An unusual case of brucellar spondylitis involving both the cervical and lumbar spine.
Clinical Imaging 2001; 24:273-275
4. Sipsas NV, GD Panayiotakopoulos, **A. Zormpala**, L. Thanos, C. Artinopoulos, T. Kordossis
Sternal tuberculosis after coronary artery bypass graft surgery
Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2001; 33:387-388
5. Thanos L, **Zormpala A**, Brountzos E, Nikita A, Kelekis D.
Nodular hepatic and splenic sarcoidosis in a patient with normal chest radiograph.
European Journal of Radiology 2002;41:10-12
6. Sipsas N.V., A. Kontos, G. D. Panayiotakopoulos, A. Androulaki, **A. Zormpala**, M. E. Balafouta, E. Dounis, N. Tsavaris and T. Kordossis

- Extranodal non – Hodgkin's lymphoma presenting as a soft tissue mass in the right proximal femur of an HIV-1 infected patient.
Leukemia and Lymphoma 2002; 43:2405-2407
7. Ispoglou SS, **Zormpala A**, Androulaki A, Sipsas NV.
Madura foot due to actinomadura madurae: Imaging appearance
Clinical Imaging 2003; 27 : 233-235
 8. Loukeris D, **Zormpala A**, Chatzikonstantinou K, Androulaki A, Sipsas NV.
Primary unilateral tuberculous inguinal lymphadenitis.
European Journal of Internal Medicine 2005; 16:531-533
 9. Tsavaris N, Kosmas C, Skopelitis H, Gouveris P, Kopteridis P, Loukeris D, Sigala F, **Zorbala-Sipsa A**, Felekouras E, Papalambros E.
Second-line treatment with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil in gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer: A phase II study.
Investigational New Drugs. 2005;23:369-75.
 10. Thanos L, **Zormpala A**, Papaioannou G, Malagari K, Brountzos E, Kelekis D.
Safety and efficacy of percutaneous CT-guided liver biopsy using an 18 gauge automated needle.
European Journal of Internal Medicine 2005;16: 571-574
 11. Tsavaris, N., Kosmas, C., Skopelitis, E., Gennatas, K., **Zorbala, A.**, Papas, P., Gouveris, P., Antypas, G., Rokana, S., Tzelepis, G.
A phase II study of the docetaxel-carboplatin chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer.
Lung 2005; 183: 405-416.
 12. Karadimitrakis, S., Plastiras, S.C., **Zormpala, A.**, Chatzikonstantinou, K., Boki, K.A., Tzelepis, G.E., Moutsopoulos, H.M.
Chest CT findings in patients with inflammatory myopathy and Jo1 antibodies
European Journal of Radiology 2008; 66: 27-30.
 13. Gamaletsou, M., Sipsas, N.V., **Zormpala, A.**, Briasoulis, A., Kaltsas, G.A.
A Suspicious Stroke.
American Journal of Medicine 2008; 121: 858-861.
 14. Gamaletsou M, Briasoulis A, Kaltsas GA, Sipsas NV, **Zormpala A.** “Suspicious” stroke may have a wider differential diagnosis: The reply
American Journal of Medicine 2009; 122: e15
 15. Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, Toya SP, Boki KA, **Zormpala A**, Moutsopoulos HM.
Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis.
Eur Respir J. 2010;36:116-21.
 16. Ioannou S, Karadima D, Pneumaticos S, Athanasiou H, Pontikis J, **Zormpala A**, Sipsas NV.
Efficacy of prolonged antimicrobial chemotherapy for brucellar spondylodiscitis.
Clin Microbiol Infect. 2011;17:756-62.
 17. **Zormpala A**, Sipsas NV, Moyssakis I, Georgiadou SP, Gamaletsou MN, Kontos AN, Ziakas PD, Kordossis T.
Impaired distensibility of ascending aorta in patients with HIV infection.
BMC Infect Dis. 2012;12:167.
 18. Kanakis G, Kamp K, Tsiveriotis K, Feelders RA, **Zormpala A**, de Herder WW, Kaltsas G.
The prevalence and relevance of adrenal masses in patients with sporadic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET).
Clin Endocrinol (Oxf). 2013 ;78:950-6.

19. Ioannou S, Chatziioannou S, Pneumaticos SG, **Zormpala A**, Sipsas NV.
Fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan contributes to the diagnosis and management of brucellar spondylodiskitis.
BMC Infect Dis. 2013;13:73.

II) Ξενόγλωσσες εργασίες δημοσιευμένες σε ηλεκτρονική μορφή στον ψηφιακό τόπο EuroRad (Όργανο της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ακτινολογίας)

1. L. Thanos, **A. Zormpala**, D. Kelekis (2001, Feb 1).
Intra-abdominal abscess due to Mycobacterium Tuberculosis, {Online}.
URL: <http://www.euroRad.org/case.php?id=838>
DOI: 10.1594/EURORAD/CASE.838
2. **A. Zormpala**, L. Thanos, C. Artinopoulos (2001, Feb 28).
Brucellar Spondylodiskitis, {Online}.
URL: <http://www.euroRad.org/case.cfm?UID=967>
3. L. Thanos, **A. Zormpala**, E. Brountzos, A. Nikita, D. Kelekis (2001, May 21).
Serous cystadenoma of the pancreas, {Online}.
URL: <http://www.euroRad.org/case.cfm?UID=1129>
4. **A. Zormpala**, D. Karadima, K. Revenas, K. Chatzikonstantinou, G. Tzortzis (2001, Nov 25).
Emphysematous pyelonephritis, {Online}.
URL: <http://www.euroRad.org/case.cfm?UID=1358>
5. Th. Alexopoulos, **A. Zormpala**, K. Revenas, G. Tzortzis (2003, Feb 18).
Ovarian dermoid cyst, {Online}.
URL: <http://www.euroRad.org/case.php?id=1696>
DOI: 10.1594/EURORAD/CASE.1696

III) Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά περιοδικά

1. Τουφεξή Ε, Γιαννακόπουλος Κ, Λαγκαδάς Α, Σαδικάκης Ι, Προβατάκη Χ, **Ζορμπαλά Α**, Σταματιάδης Δ, Κυριακίδου Κ, Ασπρακά Μ.
Ολική πρόπτωση μήτρας-αίτιο σοβαρής αποφρακτικής ουροπάθειας: παρουσίαση περιστατικού.
Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας & Μαιευτικής 2005;4:139-142
2. Βλάχου Χ, **Ζορμπαλά Α**, Χουντάλα Α, Χατζηκωνσταντίνου Κ, Ρεβέντας Κ.
Η εικόνα της θολής υάλου στην υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας θώρακος. Διαφορική διάγνωση και κλινική σημασία
Ιατρικά Χρονικά 2007;30: 537-541
3. Βλάχου Χ, Χουντάλα Α, **Ζορμπαλά Α**, Παπασπύρου Σ.
Στυτική δυσλειτουργία. Προσέγγιση με έγχρωμο Doppler υπερηχοτομογράφημα
Ιατρικά Χρονικά 2007;30: 620-624
4. Βλάχου Χ, **Ζορμπαλά Α**, Νεοφύτου Ι, Παπασπύρου Σ.
Η συμβολή του έγχρωμου Doppler U/S στη διαφορική διάγνωση των παραθυροειδικών αλλοιώσεων από θυροειδικούς όζους και τραχηλικούς λεμφαδένες.
Ιατρικά Χρονικά 2008;31: 292-295

IV) Ανακοινώσεις σε συνέδρια

Ελληνικά Συνέδρια (Συνολικά 82 ανακοινώσεις, πρώτη συγγραφέας:39)

1. Β. Βασιλείου, **A. Ζορμπαλά**, Α. Τραυλού, Ν. Σύψας.
Θρομβοεμβολικά επεισόδια λόγω αυτοαντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης S: Μία σπάνια επιπλοκή της ανεμευλογιάς.
25^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 4-8 Μαΐου 1999
Τόμος Περιλήψεων, σ36
2. **A. Ζορμπαλά**, Ν. Β. Σύψας, Γ. Παναγιωτακόπουλος, Θ. Κορδόσης
Ακτινολογικά ευρήματα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και πνευμονία από *Pneumocystis carinii*, πριν την εισαγωγή της τριπλής αντιρετροϊκής αγωγής.
9^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αθήνα 4-7 Νοεμβρίου 1999
Τόμος περιλήψεων, σ. 157
3. **A. Ζορμπαλά**, Γ. Παναγιωτακόπουλος, Α. Κοντός, Ν. Β. Σύψας, Α. Ανδρουλάκη, Ε. Πατσούρης, Λ. Θάνος, Δ.Α. Κελέκης, Θ.Α. Κορδόσης.
Κλινική σημασία της διόγκωσης των ενδοκοιλιακών λεμφαδένων σε ασθενείς με HIV λοίμωξη
26^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα 16-20 Μαΐου 2000
Τόμος περιλήψεων, σ 52
4. Ν. Β. Σύψας, **A. Ζορμπαλά**, Γ. Πάγκαλης, Α. Ανδρουλάκη, Ε. Πατσούρης, Ε. Αγαπητός, Κ. Αρώνη, Σ. Πάικος, Ο. Κοσμοπούλου, Ν. Τζαβαρής, Ε. Ντούνης, Κ. Μαλαγάρη, Δ. Κελέκης, Θ.Α. Κορδόσης
Λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη: επίδραση της τριπλής αντι-ρετροϊκής αγωγής (HAART)
26^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα 16-20 Μαΐου 2000
Τόμος περιλήψεων, σ 8
5. **A. Ζορμπαλά**, Ν. Σύψας, Ο. Κοσμοπούλου, Α. Αυλάμη, Θ. Α. Κορδόσης
Απεικονιστικά ευρήματα εγκεφαλικής τοξοπλασμώσεως σε ομάδα ασθενών με HIV λοίμωξη
26^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα 16-20 Μαΐου 2000
Τόμος περιλήψεων, σ 27
6. **A. Ζορμπαλά**, Ν. Σύψας, Ο. Κοσμοπούλου, Ε. Αγαπητός, Α. Σερέτης, Θ. Α. Κορδόσης
Απεικονιστικά ευρήματα της προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με HIV λοίμωξη
26^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 16-20 Μαΐου 2000
Τόμος περιλήψεων, σ 28
7. Γ. Παναγιωτακόπουλος, Ν. Σύψας, **A. Ζορμπαλά**, Ε. Πατσούρης, Π. Κορκολοπούλου, Χ. Αρτινόπουλος, Ε. Ντούνης, Θ. Α. Κορδόσης
Ηωσινόφιλο κοκκίωμα μηριαίου οστού σε ασθενή με HIV λοίμωξη
26^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα 16-20 Μαΐου 2000
Τόμος περιλήψεων, σ 62
8. Σ. Ισπόγλου, Γ. Παναγιωτακόπουλος, **A. Ζορμπαλά**, Ν. Β. Σύψας, Α. Ανδρουλάκη, Ε. Πατσούρης, Γ. Πάγκαλης, Θ.Α. Κορδόσης
Σπάνια περίπτωση πολυκεντρικής νόσου Castleman σε ασθενή με HIV λοίμωξη
26^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα 16-20 Μαΐου 2000
Τόμος περιλήψεων, σ 135
9. **A. Ζορμπαλά**, Γ. Παναγιωτακόπουλος, Α. Κοντός, Ν. Σύψας, Ε. Ντούνης, Θ.Α. Κορδόσης.
Ασυνήθεις μυοσκελετικές εκδηλώσεις της HIV λοίμωξης
56^ο Συνέδριο Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματιολογίας
Αθήνα 11-15 Σεπτεμβρίου 2000
Τόμος Περιλήψεων, σ 79
10. **A. Ζορμπαλά**, Γ. Παναγιωτακόπουλος, Χ. Αρτινόπουλος, Θ.Α. Κορδόσης, Ν. Σύψας

- Φυματίωση στέρνου μετά από εγχείρηση αορτο-στεφανιαίας παράκαμψης
56^ο Συνέδριο Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματιολογίας
Αθήνα 11-15 Σεπτεμβρίου 2000
Τόμος Περιλήψεων, σ 80
11. **A. Ζορμπαλά**, Γ. Παναγιωτακόπουλος, Α. Κοντός, Ο. Κοσμοπούλου,
Ν. Β. Σύψας, Θ. Α. Κορδόσης
Νεοπλάσματα πνεύμονος και μεσοθωρακίου σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη: ακτινολογικά ευρήματα
12^ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο
Αθήνα 18-22 Οκτωβρίου 2000
Τόμος Περιλήψεων, σ. 231
12. **A. Ζορμπαλά**, Α. Κοντός, Γ. Παναγιωτακόπουλος, Ο. Κοσμοπούλου,
Θ. Α. Κορδόσης, Ν. Β. Σύψας
Λέμφωμα οφθαλμικού κόγχου σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη: ακτινολογικά ευρήματα
12^ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο
Αθήνα 18-22 Οκτωβρίου 2000
Τόμος Περιλήψεων, σ. 278
13. **A. Ζορμπαλά**, Γ. Παναγιωτακόπουλος, Λ. Θάνος, Χ. Αρτινόπουλος
Ακτινολογικά ευρήματα φυματίωσης στέρνου μετά από εγχείρηση αορτο-στεφανιαίας παράκαμψης
12^ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο
Αθήνα 18-22 Οκτωβρίου 2000
Τόμος Περιλήψεων, σ. 230
14. **A. Ζορμπαλά**, Γ. Παναγιωτακόπουλος, Α. Κοντός, Ν. Σύψας, Ε. Ντούνης,
Α. Αρτινόπουλος, Θ. Α. Κορδόσης
Ακτινολογικά ευρήματα σε ασυνήθεις μυο-σκελετικές εκδηλώσεις της HIV λοίμωξης
12^ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο
Αθήνα 18-22 Οκτωβρίου 2000
Τόμος Περιλήψεων, σ. 265
15. **A. Ζορμπαλά**, Γ. Παναγιωτακόπουλος, Α. Κοντός, Ν. Σύψας, Ε. Ντούνης,
Κ. Ρεβένας, Θ. Α. Κορδόσης
Ασυνήθεις μυο-σκελετικές εκδηλώσεις της HIV λοίμωξης
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS
Αθήνα 2-4 Νοεμβρίου 2000
Τόμος περιλήψεων σ. 71
16. Ν. Β. Σύψας, Α. Κοντός, Γ. Παναγιωτακόπουλος, **A. Ζορμπαλά**,
Ο. Κοσμοπούλου, Κ. Ρεβένας, Ε. Αγαπητός, Θ. Α. Κορδόσης
Νεοπλάσματα πνεύμονος και μεσοθωρακίου σε ασθενείς με HIV λοίμωξη: 12ετής εμπειρία μιάς μονάδας
ειδικών λοιμώξεων
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS
Αθήνα 2-4 Νοεμβρίου 2000
Τόμος περιλήψεων σ. 74
17. Ν. Β. Σύψας, Γ. Παναγιωτακόπουλος, Σ. Ισπόγλου, **A. Ζορμπαλά**,
Α. Ανδρουλάκη, Θ.Α. Κορδόσης
Συν-λοίμωξη από τους ιούς HIV-1 και HHV-8: κλινικές εκδηλώσεις
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS
Αθήνα 2-4 Νοεμβρίου 2000
Τόμος περιλήψεων σ. 75
18. Λ. Θάνος, ΔΔ Κόκκινος, Η. Μπρούτζος, Κ. Μαλαγάρη, **A. Ζορμπαλά**,
Δ. Κελέκης
Διαδερμική υπό αξονικό τομογράφο βιοψία ήπατος σε ασθενείς με παρουσία ασκίτη.
10^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αλεξανδρούπολη, 4-7 Νοεμβρίου 2000
Τόμος περιλήψεων, σ. 68
19. **A. Ζορμπαλά**, Σ. Κωνσταντινίδου, Ν. Κουτελέκος, Ε. Τουρπτιζόγλου
Ο ρόλος του υπερηχογραφήματος θυρεοειδούς σε ασθενείς με κλινική διάγνωση βρογχοκήλης ή
όζου: Η εμπειρία ενός κέντρου πρωτοβάθμιας περίθαλψης
27^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα 8-12 Μαΐου 2001
20. **A. Ζορμπαλά**, Μ. Ψάλας, Χ. Νικολαου, Κ Χατζηκωνσταντινου, Γ Τζώρτζης. Τοπική υποτροπή
οξείας λευκαμίας στη ρίνα CT ευρήματα.

- 1^ο Κυπρο-Ελλαδικό Συνέδριο Ακτινολογίας
Λευκωσία 23-24 Μαρτίου 2002
21. **A.Ζορμπαλά**, Π Παππάς, Ν. Μπούζας, Π. Λεονάρδου, Κ.Χατζηκωνσταντίνου, Γ.Τζώρτζης.
Ασυνήθης περίπτωση εκτεταμένου θωρακοκοιλιακού ανευρισμού.
1^ο Κυπρο-Ελλαδικό Συνέδριο Ακτινολογίας,
Λευκωσία 23-24 Μαρτίου 2002
 22. **A.Ζορμπαλά**, Κ.Ρεβένας, Δ.Καραδήμα, Α.Σκουλαρίκη, Κ. Χατζηκωνσταντίνου, Γ. Τζώρτζης.
Εμφυσηματώδης πυελονεφρίτιδα Συσχέτιση US και CT ευρημάτων.
1^ο Κύπρο-Ελλαδικό Συνέδριο Ακτινολογίας,
Λευκωσία 23-24 Μαρτίου 2002
 23. Κ.Ρεβένας, **A.Ζορμπαλά**, Ν.Μπούζας, Κ.Χατζηκωνσταντίνου, Α.Κουρκούνη,
Γ.Τζώρτζης.
Ασυνήθη αιτία αμφοτερόπλευρης διόγκωσης των νεφρών. CT ευρήματα..
28^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο.
Αθήνα 21-25 Μαΐου 2002
 24. Κ. Ρεβένας, **A. Ζορμπαλά**, Θ. Αλεξόπουλος, Α. Κουρκούνη, Χ. Βλάχου,
Χ. Τσάνης, Γ. Τζώρτζης.
Ο ρόλος της διαδερμικής βιοψίας με λεπτή βελόνη υπό απεικονιστική καθοδήγηση στη διάγνωση
της επιμόλυνσης νεκρωμένων παγκρεατικών ιστών.
13^ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο,
Αθήνα 11-15 Δεκεμβρίου 2002
 25. Κ. Ρεβένας, **A. Ζορμπαλά**, Θ. Αλεξόπουλος, Ι. Λουλακάς, Α. Καραπατάκη,
Γ. Τζώρτζης.
Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της διαδερμική βιοψίας θώρακα υπό καθοδήγηση υπερήχων:
εμπειρία τριών ετών.
13^ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο,
Αθήνα 11-15 Δεκεμβρίου 2002
 26. **A. Ζορμπαλά**, Κ. Ρεβένας, Κ.Χατζηκωνσταντίνου, Ν.Μπούζας, Α. Κουρκούνη, Θ. Αλεξόπουλος,
Γ. Τζώρτζης.
Σύνδρομο Sezary: ευρήματα στην αξονική τομογραφία.
13^ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο,
Αθήνα 11-15 Δεκεμβρίου 2002
 27. **A. Ζορμπαλά**, Ν.Μπούζας, Π. Δαβέτας, Γ. Τζώρτζης
Ασυνήθεις εξωπνευμονικές πρωτοπαθείς εντοπίσεις φυματίωσης. CT ευρήματα
12^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Θεσσαλονίκη, 4-7 Νοεμβρίου 2002
 28. **A. Ζορμπαλά**, Χ. Βλάχου, Χουντάλα, Π. Παπάς, Γ. Τζώρτζης.
Μεταστατικό μελάνωμα χοληδόχου κύστεως. Ακτινολογικά ευρήματα
12^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Θεσσαλονίκη, 4-7 Νοεμβρίου 2002
 29. Χ. Βλάχου, Α. Χουντάλα, **A. Ζορμπαλά**, Π. Παπάς, Γ. Τζώρτζης.
Ρήξη του στυτικού ιστού λόγω επιδεινούμενης ινώσεως. Μελέτη με έγχρωμο Doppler.
12^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Θεσσαλονίκη, 4-7 Νοεμβρίου 2002
 30. Κ. Χατζηκωνσταντίνου, Χ. Τσαρής, **A. Ζορμπαλά**, Π. Παππάς, Γ. Τζώρτζης,
Β. Παπαϊωάννου.
Ρήξη ανευρύσματος κοιλιακής αορτής και απεικονιστικοί παράγοντες κινδύνου.
30^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα, 27 Απριλίου – 1 Μαΐου 2004
Βιβλίο περιλήψεων: σ. 39
 31. Χ. Τσαρής, Κ. Χατζηκωνσταντίνου **A. Ζορμπαλά**, Β. Νικολάου, Ν. Μπούζας,
Γ. Τζώρτζης.
Η ελικοειδής υπολογιστική τομογραφία στις παθήσεις του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου.
30^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα, 27 Απριλίου – 1 Μαΐου 2004
Βιβλίο περιλήψεων: σ. 39
 32. Χ. Τσαρής, Κ. Χατζηκωνσταντίνου **A. Ζορμπαλά**, Ι. Λουλακάς, Π. Παππάς,
Γ. Τζώρτζης.
Αγγειομολίπωμα νεφρού: απεικόνιση με ελικοειδή υπολογιστική τομογραφία.
30^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο

- Αθήνα, 27 Απριλίου – 1 Μαΐου 2004
 Βιβλίο περιλήψεων: σ. 39
33. Χ. Τσαρής, Κ. Χατζηκωνσταντίνου **A. Ζορμπαλά**, Ε. Τσεκούρας, Γ. Τζώρτζης.
 Ιατρογενείς ρήξεις ουρητήρος: περιγραφή 4 περιστατικών.
 30^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
 Αθήνα, 27 Απριλίου – 1 Μαΐου 2004
 Βιβλίο περιλήψεων: σ. 167
34. Χ. Τσαρής, **A. Ζορμπαλά**, Χ. Βεργάδης, Κ. Χατζηκωνσταντίνου
 Τα τεχνικά σφάλματα (artifacts) στην υπολογιστική τομογραφία.
 10^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας.
 Θεσσαλονίκη, 14-16 Μαΐου 2004
 Βιβλίο περιλήψεων: σ. 311
35. Χ. Τσαρής, **A. Ζορμπαλά**, Β. Παπαϊωάννου, Χ. Βεργάδης, Κ. Χατζηκωνσταντίνου.
 Αιμορραγία επινεφριδίου: έλεγχος με ελικοειδή υπολογιστική τομογραφία.
 10^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας.
 Θεσσαλονίκη, 14-16 Μαΐου 2004
 Βιβλίο περιλήψεων: σ. 312
36. Χ. Τσαρής, Α. Ξύστρα, **A. Ζορμπαλά**, Α. Μυριλάκου, Κ. Χατζηκωνσταντίνου.
 Επιπλοκές καθετηριασμού υποκλειδίου φλεβός
 Αιμορραγία επινεφριδίου: έλεγχος με ελικοειδή υπολογιστική τομογραφία.
 10^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας.
 Θεσσαλονίκη, 14-16 Μαΐου 2004
 Βιβλίο περιλήψεων: σ. 312
37. Χ. Τσαρής, Κ. Χατζηκωνσταντίνου **A. Ζορμπαλά**, Ι. Λουλακάς, Χ. Βεργάδης, Γ. Τζώρτζης.
 Η τμηματική ανατομία του ήπατος και η απεικόνιση με υπερηχοτομογραφία και υπολογιστική τομογραφία.
 10^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας.
 Θεσσαλονίκη, 14-16 Μαΐου 2004
 Βιβλίο περιλήψεων: σ. 313
38. Χ. Τσαρής, **A. Ζορμπαλά**, Β. Νικολάου, Α. Σμπόκο, Κ. Χατζηκωνσταντίνου.
 Αιμορραγία αγγειομυολιπώματος νεφρού: παρουσίαση 3 περιστατικών.
 10^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας.
 Θεσσαλονίκη, 14-16 Μαΐου 2004
 Βιβλίο περιλήψεων: σ. 314
39. Κ. Χατζηκωνσταντίνου, Χ. Τσαρής, **A. Ζορμπαλά**, Π. Παππάς, Α. Μυριλάκου, Γ. Τζώρτζης.
 Διερεύνηση ουρητηρολιθίασης με ελικοειδή υπολογιστική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό μέσο.
 10^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας.
 Θεσσαλονίκη, 14-16 Μαΐου 2004
 Βιβλίο περιλήψεων: σ. 314
40. Κ. Χατζηκωνσταντίνου, Χ. Τσαρής, **A. Ζορμπαλά**, Π. Παππάς, Π. Σπαθή, Γ. Τζώρτζης.
 Απεικόνιση με υπολογιστική τομογραφία παθήσεων των λαγονομοϊτών μυών.
 14^ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο,
 Αθήνα 29 Σεπτεμβρίου – 2 Οκτωβρίου 2004
 Βιβλίο περιλήψεων: σ. 63
41. Κ. Χατζηκωνσταντίνου, **A. Ζορμπαλά**, Χ. Τσαρής, Π. Δαββέτας, Β. Νικολάου, Γ. Τζώρτζης
 Η συμβολή της ελικοειδούς υπολογιστικής τομογραφίας στην απεικόνιση επειγουσών καταστάσεων του οφθαλμικού κόγχου.
 14^ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο,
 Αθήνα 29 Σεπτεμβρίου – 2 Οκτωβρίου 2004
 Βιβλίο περιλήψεων: σ. 107
42. Χ. Τσαρής, **A. Ζορμπαλά**, Ε. Μανώλη, Π. Δαββέτας Ε. Σπαθή, Κ. Χατζηκωνσταντίνου.
 Παθολογία περινεφρικού χώρου: η συμβολή της υπολογιστικής τομογραφίας
 14^ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο,

- Αθήνα 29 Σεπτεμβρίου – 2 Οκτωβρίου 2004
Βιβλίο περιλήψεων: σ. 117
43. Κ. Χατζηκωνσταντίνου, Χ. Τσαρής, **A. Ζορμπαλά**, Ι. Λουλακάς, Ι. Κανδηλιώτης, Γ. Τζώρτζης.
Απεικονιστικά ευρήματα οξείας χολοκυστίτιδας
14^ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο,
Αθήνα 29 Σεπτεμβρίου – 2 Οκτωβρίου 2004
Βιβλίο περιλήψεων: σ. 124
44. Χ. Βλάχου, **A. Ζορμπαλά**, Ε. Δηλαβέρης, Σ. Παπασπύρου, Γ. Τζώρτζης.
Μελέτη της κυματομορφής των ηπατικών φλεβών σε κίρρωτικούς ασθενείς.
14^ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο,
Αθήνα 29 Σεπτεμβρίου – 2 Οκτωβρίου 2004
Βιβλίο περιλήψεων: σ. 131
45. **A. Ζορμπαλά**, Α. Χουντάλα, Χ. Βλάχου, Κ Χατζηκωνσταντίνου, Γ. Τζώρτζης.
Απεικονιστική μελέτη ασθενούς με σύνδρομο MEN-1
14^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Ηράκλειο, 11-14 Νοεμβρίου 2004
Βιβλίο περιλήψεων: σ. 82
46. **A. Ζορμπαλά**, Α. Χουντάλα, Π. Δαββέτας, Κ Χατζηκωνσταντίνου, Γ. Τζώρτζης.
Ασυνήθεις εξωπνευμονικές πρωτοπαθείς εντοπίσεις φυματίωσης: απεικονιστικά ευρήματα.
14^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Ηράκλειο, 11-14 Νοεμβρίου 2004
Βιβλίο περιλήψεων: σ. 84
47. Χ. Τσαρής, **A. Ζορμπαλά**, Π. Δαββέτας, Ι. Λουλακάς, Ι. Παπαθεοδώρου, Κ. Χατζηκωνσταντίνου.
Η εκτίμηση της παθολογίας του μεσοθωρακίου με υπολογιστική τομογραφία.
4^ο Πειραϊκό Ιατρικό Συνέδριο «Από την πρωτοβάθμια φροντίδα στη νοσοκομειακή περίθαλψη».
Κορυδαλλός, 2-4 Δεκεμβρίου 2004
Κλινικά Χρονικά 2004; 27 (Συμπληρωματικό Τεύχος II):15
48. Κ. Χατζηκωνσταντίνου, Π. Δαββέτας, **A. Ζορμπαλά**, Χ. Τσαρής, Ι Κανδηλιώτης, Γ. Τζώρτζης.
Αποστηματικές συλλογές συμπαγών ενδοκοιλιακών οργάνων.
4^ο Πειραϊκό Ιατρικό Συνέδριο «Από την πρωτοβάθμια φροντίδα στη νοσοκομειακή περίθαλψη».
Κορυδαλλός, 2-4 Δεκεμβρίου 2004
Κλινικά Χρονικά 2004; 27 (Συμπληρωματικό Τεύχος II):16
49. Χ. Τσαρής, **A. Ζορμπαλά**, Α. Πέτρου, Θ. Συνειφακούλης, Ν. Ευαγγελάτος, Κ. Χατζηκωνσταντίνου
Απόστημα επινεφριδίου: περιγραφή περιστατικού.
4^ο Πειραϊκό Ιατρικό Συνέδριο «Από την πρωτοβάθμια φροντίδα στη νοσοκομειακή περίθαλψη».
Κορυδαλλός, 2-4 Δεκεμβρίου 2004
Κλινικά Χρονικά 2004; 27 (Συμπληρωματικό Τεύχος II):16
50. Κ. Χατζηκωνσταντίνου, Χ. Τσαρής, **A. Ζορμπαλά**, Ν. Μπούζας, Ε. Σπαθή, Γ. Τζώρτζης.
Υπολογιστική τομογραφία σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο: Πρώιμα ευρήματα.
4^ο Πειραϊκό Ιατρικό Συνέδριο «Από την πρωτοβάθμια φροντίδα στη νοσοκομειακή περίθαλψη».
Κορυδαλλός, 2-4 Δεκεμβρίου 2004
Κλινικά Χρονικά 2004; 27 (Συμπληρωματικό Τεύχος II):22
51. Κ. Χατζηκωνσταντίνου, **A. Ζορμπαλά**, Χ. Τσαρής, Π. Δαββέτας, Ε. Μανώλη, Γ. Τζώρτζης.
Σηραγγώδη αιμαγγειώματα του ήπατος: απεικόνιση με υπολογιστική τομογραφία.
4^ο Πειραϊκό Ιατρικό Συνέδριο «Από την πρωτοβάθμια φροντίδα στη νοσοκομειακή περίθαλψη».
Κορυδαλλός, 2-4 Δεκεμβρίου 2004
Κλινικά Χρονικά 2004; 27 (Συμπληρωματικό Τεύχος II):68
52. Χατζής Γ, Τζάνης Γ, Ρεβενας Κ, **Ζορμπαλά Α**, Στεφάνου Ι, Σύψας Ν.
Εκκολπωματώση παχέος εντέρου: προδιαθεσικός παράγοντας δημιουργίας ηπατικού αποστήματος.
9^ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο
Αθήνα, 26 – 29 Απριλίου 2005
53. Βασιλακόπουλος ΘΠ, Αγγελοπούλου ΜΚ, Σαχανάς Σ, **Ζορμπαλά Α**, Σιακαντάρη ΜΠ, Κοκόρη ΣΙ, Δημητριάδου ΕΜ, Δημοπούλου ΜΝ, Καλπαδάκη Χ, Κυρτσώνη ΜΧ, Τσαφταρίδης Π, Πλατά Ε, Βαριάμη Ε, Βύνιου ΝΑ, Ζαμπάτης Χ, Παπαβασιλείου Κ, Μιχαήλ Π, Παναγιωτίδης Π,

Πάγκαλης ΓΑ.

Προγνωστική ταξινόμηση ασθενών με λέμφωμα Hodgkin σταδίων ΙΑ / ΙΙΑ μετά από αντιμετώπιση με συνδυασμό χημειοθεραπείας τύπου ABVD και ακτινοβολήσης.
16ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο,
Θεσσαλονίκη, 16-19 Νοεμβρίου 2005*

***Η εργασία αυτή έλαβε βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης (ένα εκ τριών ισοτίμων), κατά τη διάρκεια του 16ου Πανελληνίου Αιματολογικού Συνεδρίου, το οποίο έλαβε χώρα στην Θεσσαλονίκη, στις 16-19 Νοεμβρίου 2005**

54. Β. Νικολάου, Ε. Τσεκούρας, Ε. Σπαθή, Π. Δαββέτας, **Α. Ζορμπαλά**, Κ. Χατζηκωνσταντίνου.
Η συμβολή της υπολογιστικής τομογραφίας στην διάγνωση και παρακολούθηση των κακώσεων των κοιλιακών σπλάχνων.
32^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα, 9-13 Μαΐου 2006
55. **Α. Ζορμπαλά**, Ε. Τσεκούρας, Β. Νικολάου, Α. Τζιβρά, Α. Χαλαζωνίτης, Κ. Χατζηκωνσταντίνου.
Η απεικονιστική διερεύνηση με spiral CT και US σε ασθενείς με κωλικό νεφρού
32^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα, 9-13 Μαΐου 2006
56. Κ. Χατζηκωνσταντίνου, Β. Νικολάου, Ε. Τσεκούρας, Α. Τζιβρά, Ε. Σπαθή, **Α. Ζορμπαλά**.
Διάγνωση του διαχωριστικού ανευρύσματος της θωρακικής αορτής με ελικοειδή υπολογιστική τομογραφία
32^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα, 9-13 Μαΐου 2006
57. Π. Δαββέτας, Ε. Τσεκούρας, Β. Νικολάου, Ε. Σπαθή, **Α. Ζορμπαλά**, Κ. Χατζηκωνσταντίνου.
Η συμβολή της spiral CT στην απεικόνιση αλλοτρίου ξένου σώματος του οφθαλμικού βολβού
32^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα, 9-13 Μαΐου 2006
58. **Α. Ζορμπαλά**, Ε. Τσεκούρας, Β. Νικολάου, Π. Δαββέτας, Ν. Τσεκούρας, Κ. Χατζηκωνσταντίνου.
Απεικόνιση με spiral CT της οξείας απόφραξης κοιλιακής αορτής.
32^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα, 9-13 Μαΐου 2006
59. Παπαθεοδώρου Γ, Καραγιάννη Μ, Συκαρά Α, Α. Τζιβρά, **Ζορμπαλά Α**, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Ανάλυση 411 περιστατικών τραυματικών ενδοκρανιακών αιματωμάτων
16^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006
60. Παπαθεοδώρου Γ, Καραγιάννη Μ, Συκαρά Α, Α. Τζιβρά, **Ζορμπαλά Α**, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Διάγνωση και θεραπεία των ενδοκρανιακών αγγειακών συμβαμάτων
16^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006
61. Παπαθεοδώρου Γ, Ζιωγάνα Α, Τζιβρά Α., Τσεκούρας Ε, **Ζορμπαλά Α**, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Θλάσεις εγκεφάλου: Η πιο συχνή αξονοτομογραφική διάγνωση στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.
16^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006
62. Παπαθεοδώρου Γ, Ζιωγάνα Α, Τσεκούρας Ε, Τζιβρά Α., **Ζορμπαλά Α**, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Αξονοτομογραφικά ευρήματα των οξέων τραυματικών υποσκληριδίων και επισκληριδίων αιματωμάτων
16^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006
63. **Ζορμπαλά Α**, Συκαρά Α, Τζιβρά Α, Τσεκούρας Ε, Σταματάκος Μ, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Η συμβολή της Υ.Τ. στη διερεύνηση του πνευμονικού αποστήματος
16^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006
64. **Ζορμπαλά Α**, Σπαθή Ε, Συκαρά Α, Τζιβρά Α, Σταματάκος Μ, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Ιατρογενής τρώση της υποκλειδίου φλέβας: απεικονιστική διερεύνηση και θεραπευτική αντιμετώπιση.
16^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006
65. **Ζορμπαλά Α**, Νικολάου Β, Συκαρά Α, Τσεκούρας Ε, Σπαθή Ε, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας: ευρήματα με υπολογιστική τομογραφία

- 16^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006
66. **Ζορμπαλά Α**, Σπαθή Ε, Συκαρά Α, Τζιβρά Α, Σταματάκος Μ, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Περιπαγκρεατικές παθήσεις που υποδύονται παγκρεατική νόσο: ο ρόλος της υπολογιστικής τομογραφίας.
16^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006
67. **Ζορμπαλά Α**, Μπούζας Ν, Τσεκούρας Ε, Τζιβρά Α, Σταματάκος Μ, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Η αξία της επείγουσας υπολογιστικής τομογραφίας σε ασθενείς με κοιλιακό άλγος
16^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006
68. **Ζορμπαλά Α**, Καραγιάννη Μ, Τσεκούρας Ε, Τζιβρά Α, Μανώλη Ε, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Η συμβολή του υπερηχογραφήματος στη διάγνωση της οξείας σκωληκοειδίτιδας.
16^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006
69. **Ζορμπαλά Α**, Σταματάκος Μ, Τζιβρά Α, Συκαρά Α, Μουζόπουλος Γ, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Διατηρημένα ξένα σώματα στον ορθοπρωκτικό σωλήνα.
16^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006
70. Παπαθεοδώρα Γ, Καραγιάννη Μ, **Ζορμπαλά Α**, Συκαρά Α, Τζιβρά Α, Σπαθή Ε, Σταματάκος Μ, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Μελέτη της ισχαιμίας του εντέρου με ελικοειδή τομογραφία.
16^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006
71. **Ζορμπαλά Α**, Τζιβρά Α, Συκαρά Α, Νικολάου Β, Σταματάκος Μ, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Υπολογιστική τομογραφία σε μη νεοπλασματικές νόσους του λεπτού εντέρου: το φάσμα των ευρημάτων.
16^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006
72. Τζιβρά Α, Σταματάκος Μ, **Ζορμπαλά Α**, Συκαρά Α, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Παρουσίαση περιστατικού παγκρεατικού αποστήματος από διάτρηση εκκολπώματος της δεύτερης μοίρας του δωδεκαδακτύλου.
16^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006
73. **Ζορμπαλά Α**, Σπαθή Ε, Συκαρά Α, Τζιβρά Α, Σταματάκος Μ, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Κυστικά τερατώματα ωοθηκών: απεικόνιση με US και CT
16^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας
Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006
74. **Ζορμπαλά Α**, Σπαθή Ε, Παπαγεωργίου Γ, Ζμπογκο Α, Βεργαδής Χ, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Επεμβατικές τεχνικές παθήσεων παγκρέατος.
XV Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο
Αθήνα, 13-16 Δεκεμβρίου 2006
75. **Ζορμπαλά Α**, Σπαθή Ε, Νικολάου Β, Ζμπογκο Α, Παπαγεωργίου Γ, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Ψευδοανεύρυσμα ηπατικής αρτηρίας: παρουσίαση περιστατικού.
XV Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο
Αθήνα, 13-16 Δεκεμβρίου 2006
76. **Ζορμπαλά Α**, Σπαθή Ε, Ζμπογκο Α, Σταματάκος Μ, Μουζόπουλος Γ, Τσακνάκη Σ, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Αερογόνος γάγγραινα μαλακών μορίων: μια σπάνια επιπλοκή της εμφυσηματώδους χολοκυστίτιδας.
XV Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο
Αθήνα, 13-16 Δεκεμβρίου 2006
77. Μπούζας Ν, **Ζορμπαλά Α**, Σπαθή Ε, Σταματάκος Μ, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Αμφοτερόπλευρο νεόπλασμα νεφρού: απεικόνιση με CT και ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία.
XV Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο
Αθήνα, 13-16 Δεκεμβρίου 2006
78. **Ζορμπαλά Α**, Σπαθή Ε, Παπαγεωργίου Γ, Ζμπογκο Α, Βεργαδής Χ, Χατζηκωνσταντίνου Κ.
Απλή ακτινογραφία νεφρών: η αξιοποίηση της στη συλλογή διαγνωστικών πληροφοριών.
XV Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο
Αθήνα, 13-16 Δεκεμβρίου 2006

79. **Ζορμπαλά Α**, Καζά Σ, Παναγιωτίδου Χ, Τίρα Τ, Μυριλάκου Α, Οικονομοπούλου Β, Ρεβένας Κ.
Γενικευμένη λεμφαγγειομάτωση: απεικονιστικά ευρήματα.
XVI Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο
Αθήνα, 22-25 Οκτωβρίου 2008
80. **Ζορμπαλά Α**, Καζά Σ, Παπαγεωργίου Γ, **Μπάμπαλη Α**, Οικονομοπούλου Β, Παπασπύρου Σ, Ρεβένας Κ.
Ο ρόλος της υπολογιστικής τομογραφίας στη διάγνωση, σταδιοποίηση και παρακολούθηση της χρόνιας λεμφογενούς λευχαιμίας (ΧΛΛ): εμπειρία από 22 περιστατικά.
XVI Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο
Αθήνα, 22-25 Οκτωβρίου 2008
81. **Ζορμπαλά Α**, Συκαρά Α, Μπάμπαλη Α, Μυριλάκου Α, Παπασπύρου Σ, Ρεβένας Κ.
Περιτοναϊκή καρκινωμάτωση μετά νεφρεκτομή για καρκίνο νεφρού.
XVI Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο
Αθήνα, 22-25 Οκτωβρίου 2008
82. **Ζορμπαλά Α**, Συκαρά Α, Μυριλάκου Α, Παπαγεωργίου Γ, Καζά Σ, Τίρα Τ, Ρεβένας Κ.
Μεταστατικό μελάνωμα: το φάσμα των απεικονιστικών ευρημάτων.
XVI Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο
Αθήνα, 22-25 Οκτωβρίου 2008

Διεθνή Συνέδρια (2 ανακοινώσεις, πρώτη συγγραφέας: 2)

1. **Zormpala A**, Mitsias D, Nikolaou V, Kandiliotis I, Davetas P, Chatzikonstantinou K, Tzortzis G.
Primary leiomyosarcoma of the diaphragm: diagnosis using CT guided biopsy
5th Athenian Days of Interventional Radiology.
Athens, June 2-5, 2005
2. **Zormpala A**, Revenas K, Tzanis G, Davetas P, Chatzikonstantinou K, Tzortzis G.
Streptococcus mitis liver abscess complicating diverticulitis: successful treatment with percutaneous aspiration.
5th Athenian Days of Interventional Radiology.
Athens, June 2-5, 2005

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η τριπλή αντιρετροϊκή θεραπεία (Highly Active Antiretroviral Treatment – HAART), μετά την εισαγωγή της το 1996, ελάττωσε θεαματικά την νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών με Human Immunodeficiency Virus (HIV) λοίμωξη, μετατρέποντας αυτή την άλλοτε θανατηφόρο νόσο σε χρόνια νόσο. Όμως, ο αρχικός ενθουσιασμός υποχώρησε όταν έγινε σαφές ότι η HAART έχει μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως λιποδυστροφία με ανακατανομή του σωματικού λίπους, δυσλιπιδαιμία, αυξημένη αντοχή στην ινσουλίνη, δυσανεξία στη γλυκόζη, μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη. Όλα τα παραπάνω νοσήματα είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση και καρδιο-αγγειακή νόσο, ιδιαίτερα στεφανιαία νόσο. Πράγματι, σύντομα μετά την εισαγωγή της HAART στην κλινική πράξη, υπήρξαν αναφορές για μη αναμενόμενα αγγειακά συμβάματα μεταξύ ασθενών νεαρής ηλικίας. Τα δεδομένα αυτά καθιστούν ιδιαίτερα σημαντική την έγκαιρη διάγνωση της πρώιμης αθηροσκλήρωσης μεταξύ των ατόμων με HIV-λοίμωξη που λαμβάνουν HAART, έτσι ώστε η ορθή θεραπευτική παρέμβαση να αποτρέψει μελλοντικές επιπλοκές από το καρδιο-αγγειακό σύστημα.

Η διατασιμότητα της αορτής [Aortic distensibility (AD)] είναι δείκτης ελαστικότητας της ανιούσης αορτής και μαζί με το πάχος του μέσου χιτώνα της καρωτίδας [carotid artery intima-media thickness (c-IMT)] αποτελούν απλούς και αξιόπιστους δείκτες υποκλινικής αθηροσκλήρωσης και έχει αποδειχθεί ότι είναι ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες θνησιμότητας από καρδιο-αγγειακά συμβάματα, σε ασθενείς με διάφορα υποκείμενα νοσήματα.

Ο σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να μελετήσει με τη χρήση υπερήχων τη διατασιμότητα της ανιούσας αορτής και το c-IMT σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη, συγκριτικά με μάρτυρες χωρίς HIV-λοίμωξη, με αντιστοιχία φύλου και ηλικίας, και

να διερευνήσει εάν η HIV-λοίμωξη καθεαυτή, οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση και/ή η HAART σχετίζονται με την πρόιμη αθηροσκλήρωση.

Ανεκτίμητη βοήθεια με τις εύστοχες παρατηρήσεις και την ουσιαστική κριτική που άσκησε, μου προσέφερε η Καθηγήτρια κ. **Ε. Μουλοπούλου**, που ήταν η επιβλέπουσα στην διατριβή. Είχα την τύχη, ως Επιμελήτρια ΕΣΥ, να μετεκπαιδευθώ στην Μαγνητική Τομογραφία, κοντά στην κ. Ε. Μουλοπούλου και εκτίμησα το υψηλό επιστημονικό επίπεδο της Μονάδας Μαγνητικής Τομογραφίας του Αρεταίειου Νοσοκομείου που διεύθυνε. Επιθυμώ να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. **Δημήτριο Κελέκη**, για την πολύτιμη καθοδήγηση και βοήθεια στην εκπόνηση της διατριβής αλλά και για την ευκαιρία που μου προσέφερε να μαθητεύσω δίπλα του τόσο ως φοιτήτρια Ιατρικής αλλά και ως ειδικευμένη ακτινολόγος. Ο Καθηγητής κ. Δ. Κελέκης κατέχει ηγετική θέση στην ανάπτυξη της Ελληνικής διαγνωστικής και επεμβατικής ακτινολογίας για περισσότερο από 40 χρόνια.

Η δυνατότητα εκπόνησης της παρούσης διατριβής μου δόθηκε από τον Καθηγητή **Θεόδωρο Κορδόση**, της Μονάδας Ειδικών Λοιμώξεων στο Λαϊκό Νοσοκομείο, ο οποίος με τίμησε με την εμπιστοσύνη που μου έδειξε. Χωρίς την πλήρη πρόσβαση στους ασθενείς και στους ιατρικούς φακέλους που μου παρείχε δεν θα ήταν εφικτή η εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Ιδιαίτερη μνεία οφείλω στον Διευθυντή ΕΣΥ, Καρδιολόγο κ. **Ιωάννη Μουσάκη**, ο οποίος με την άριστη γνώση της τεχνικής της υπερηχογραφικής μελέτης της διατασιμότητας της αορτής συνέβαλλε τα μέγιστα στην εκπόνηση της διατριβής, στις Ιατρούς κκ. **Σάρα Γεωργιάδου** και **Μαρία Γκαμαλέτσου**, που επέλεξαν και εξέτασαν τους υγιείς μάρτυρες της μελέτης, στον Ιατρό ΚΕΛΠΙΝΟ, Παθολόγο κ. **Αθανάσιο Κοντό**, που παρακολουθεί τους ασθενείς με HIV-λοίμωξη και παρείχε τα

κλινικά τους στοιχεία και τον Ιατρό κ. **Παναγιώτη Ζιάκα** για την εξαιρετική στατιστική ανάλυση.

Τέλος θέλω να ευχαριστήσω τους υγιείς μάρτυρες που συμμετείχαν εθελοντικά στη μελέτη προς όφελος της Επιστήμης και - πάνω από όλα - τους ασθενείς με HIV λοίμωξη, που συμμετείχαν με ενθουσιασμό στην μελέτη και των οποίων η αισιοδοξία και η θετική στάση απέναντι στη ζωή αποτέλεσαν πηγή έμπνευσης για όλους μας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- 1.1. Εισαγωγή στην HIV - λοίμωξη
- 1.2. Θεραπεία της HIV λοίμωξης
- 1.3. Μεταβολικές επιπλοκές της HIV- λοίμωξης και της αντι-ρετροϊκής θεραπείας
- 1.4. Απεικονιστικοί δείκτες της πρώιμης αθηροσκλήρυνσης
- 1.5. Βιβλιογραφικές αναφορές

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- 2.1. Υπερηχοτομογραφική μελέτη της διατασιμότητας της ανιούσας αορτής και του πάχους του μέσου χιτώνα της καρτίδας, ως δεικτών πρώιμης αθηροσκλήρωσης, σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη

3. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ / SUMMARY OF THE THESIS

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Εισαγωγή στην HIV – λοίμωξη

1.1.1. Ρετροϊοί

Η οικογένεια των ρετροϊών περιλαμβάνει σφαιροειδείς ελυτροφόρους RNA ιούς, διαμέτρου 100 nm (1). Το κύριο χαρακτηριστικό των ρετροϊών είναι η παρουσία του ενζύμου ανάστροφη μεταγραφάση (reverse transcriptase), στα αρχικά του οποίου οφείλουν το όνομά τους. Η ανάστροφη μεταγραφάση είναι απαραίτητη για την μεταγραφή του RNA γενώματος των ρετροϊών, μέσα στο μολυσμένο κύτταρο, σε DNA-αντίγραφο, το οποίο ενσωματώνεται στο γενετικό υλικό του κυττάρου-ξενιστή και δημιουργείται ο προϊός (2). Η οικογένεια των ρετροϊών περιλαμβάνει 7 γένη. Στο γένος Lentivirus περιλαμβάνεται και ο HIV.

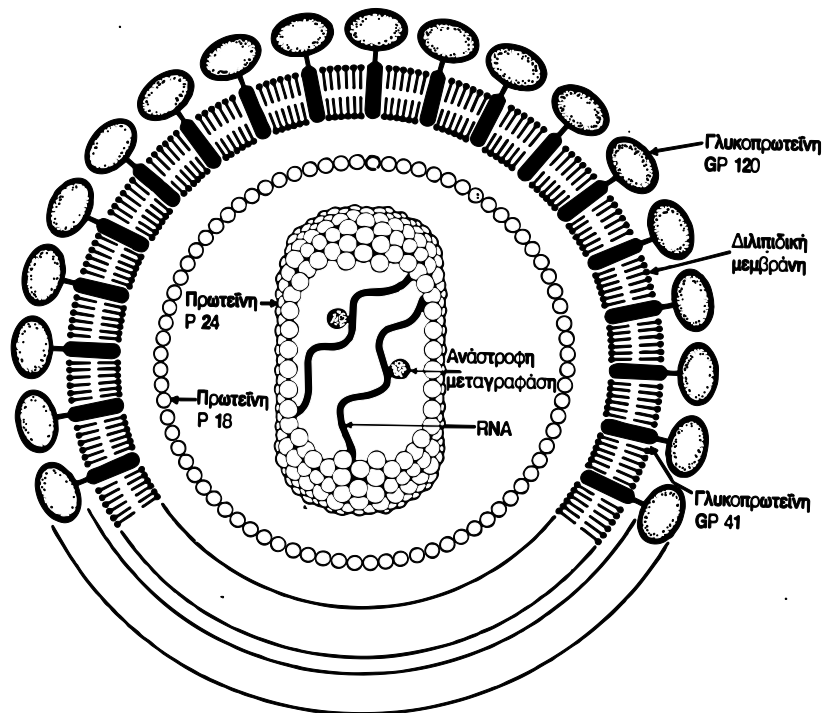
1.1.2. Ιστορικά στοιχεία

Ο πρώτος ρετροϊός ανακαλύφθηκε το 1910 από τον Rous σε όγκους του συνδετικού ιστού των ορνίθων και ονομάστηκε ιός του σαρκώματος του Rous (Rous sarcoma virus, RSV) (3). Ακολούθως βρέθηκαν και άλλοι ογκογόνοι RNA ιοί, οι οποίοι προκαλούσαν όγκους σε πτηνά, ερπετά και θηλαστικά. Το 1970 ανακαλύφθηκε το ένζυμο ανάστροφη μεταγραφάση (4). Το 1978 οι Gallo και συν. ανακοίνωσαν την ύπαρξη του ιού HTLV (Human T cell Leukemia Virus), ο οποίος συνδέεται αιτιολογικά με την λευχαιμία-λέμφωμα των ενηλίκων από T-λεμφοκύτταρα (5). Το 1981 οι Gottlieb και συν. περιγράφουν το ΣΕΑΑ ως αυτοτελή νόσο (6). Το 1982 οι Gallo και συν. απομόνωσαν από ασθενή με τριχωτή λευχαιμία τον ιό HTLV-II (7). Ο ιός HIV απομονώθηκε από λεμφαδένα ασθενούς με ΣΕΑΑ από τους Montagnier και συν. (8) το 1983 και από τους Gallo και συν. το 1984 (9). Τέλος το 1986 απομονώθηκε ο HIV-2 στην Δυτική Αφρική από Γάλλους και Αμερικανούς ερευνητές ταυτόχρονα (10,11).

1.1.3. Ο ιός HIV

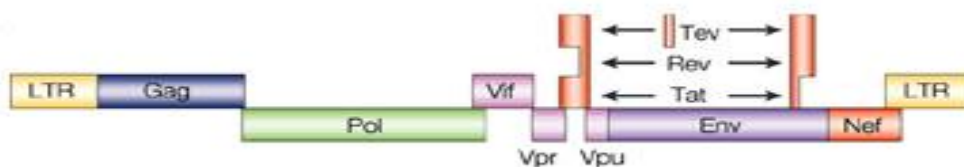
α) Μορφολογία: Διακρίνουμε τα εξής κύρια μέρη του βιρίου (Εικόνα 1)

- Εξωτερικό έλυτρο που αποτελείται από διλιπιδική μεμβράνη και κορυνοειδείς προσεκβολές απο γλυκοπρωτεΐνες (gp120 και gp41)
- Εσωτερική μεμβράνη (πρωτεΐνη 18) και
- Κεντρικό πυρηνοειδές (πρωτεΐνη 24), όπου περιέχεται το γενετικό υλικό (δύο υπομονάδες απλής ταινίας RNA) και η ανάστροφη μεταγραφάση.



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση των κυριότερων δομικών πρωτεϊνών του ιού HIV-1

β) Το γένωμα του HIV : Αποτελείται από 9200 ζεύγη νουκλεοτιδίων και διακρίνουμε δύο ομάδες γονιδίων και εκατέρωθεν δύο τελικές αλυσσους (LTR- Long Terminal Repeated Sequences) (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Το γένωμα του HIV

1) Τα βασικά γονίδια: Εδώ περιλαμβάνονται το γονίδιο GAG (κωδικοποιεί την παραγωγή των πρωτεϊνών του πυρηνοειδούς), το γονίδιο POL (κωδικοποιεί για την ανάστροφη μεταγραφάση, μία πρωτεάση και την ιντεγκράση, που είναι απαραίτητη για την ενσωμάτωση του ιικού DNA στο γενετικό υλικό του ξενιστού κυττάρου) και το γονίδιο ENV (κωδικοποιεί για τις πρωτεΐνες του ελύτρου).

2) Τα ρυθμιστικά γονίδια :

α) TAT : Ενεργοποιεί την αναπαραγωγή του ιού

β) REV : Ρυθμίζει την έκφραση άλλων γονιδίων του ιού

γ) VIF : Αυξάνει την ικανότητα του ιού να μολύνει άλλα κύτταρα

δ) NEF : Προάγει την παραμονή του ιού σε λανθάνουσα κατάσταση

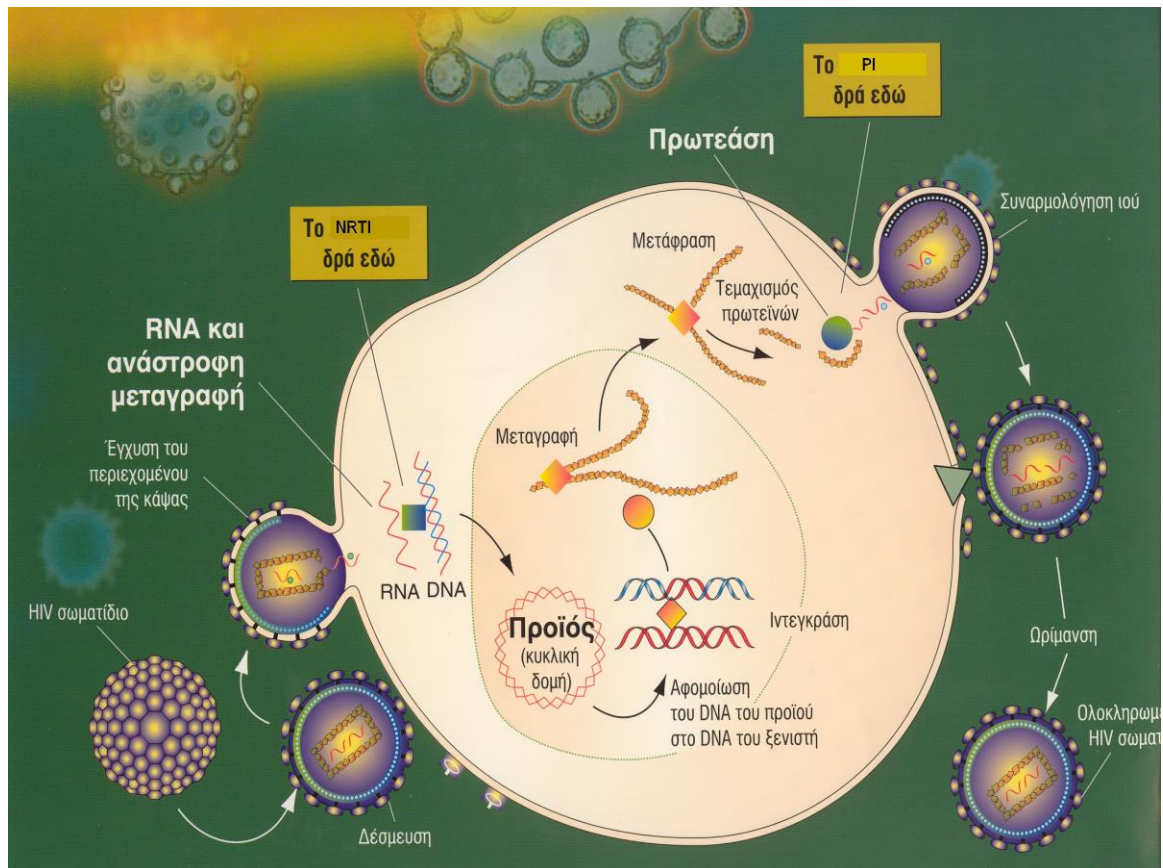
ε) VPU, VPX, VPR : Ρυθμίζουν την αναπαραγωγή του ιού.

3) Οι δύο LTR (μακρές επαναληπτικές τελικές ακολουθίες νουκλεοτιδίων) : Είναι το τρίτο μέρος του γενώματος του ιού και περιβάλλει εκατέρωθεν το σύνολο του γενετικού υλικού.

1.1.4. Ο κύκλος ζωής του HIV (Εικόνα 3)

Αφού ο ιός εισέλθει στον οργανισμό, το πρώτο βήμα είναι η προσκόλλησή του στην επιφάνεια του κυττάρου-στόχου. Ο ιός έχει εκλεκτικό τροπισμό προς τα κύτταρα, που εκφράζουν στην επιφάνειά τους το μόριο CD4, και ιδιαίτερα προς τα CD4+ T-λεμφοκύτταρα (βοηθητικά λεμφοκύτταρα). Ο HIV προσβάλλει τα CD4+

T-κύτταρα μέσω της γλυκοπρωτεΐνης gp120, η οποία συνδέεται με το πεδίο V1 του μορίου CD4 (12,13). Ακολουθεί είσοδος του ιού στο κύτταρο είτε μέσω συντήξεως της κυτταρικής μεμβράνης με το περίβλημα του ιού (14) είτε μέσω ενδοκυτταρώσεως (15). Εν συνεχεία και αφού ο ιός αποβάλλει το περίβλημά του (uncoating), το ιϊκό RNA, με την βοήθεια της ανάστροφης μεταγραφάσης μεταγράφεται σε DNA διπλής έλικας, που μεταφέρεται στον πυρήνα. Εκεί αφού πρώτα λάβει κυκλική μορφή, ενσωματώνεται στο γενετικό υλικό του κυττάρου με την δράση του ιϊκού ενζύμου ιντεγκράση. Μετά την ενσωμάτωση η μόλυνση του κυττάρου είναι μόνιμη και ο μόνος τρόπος για να απαλλαγεί ο ασθενής από τον ιό είναι να καταστρέψει όλα τα μολυσμένα κύτταρα. Το ενσωματωμένο ιϊκό DNA ή προϊός μεταγράφεται σε RNA, με την δράση του κυτταρικού ενζύμου RNA πολυμεράση II. Το RNA αυτό λειτουργεί ως mRNA για την παραγωγή των προϊόντων των δομικών και ρυθμιστικών γονιδίων του ιού. Τα πρόδρομα ιϊκά πολυπεπτίδια που σχηματίζονται διασπώνται με την δράση ιϊκών πρωτεασών, γλυκοζυλιώνονται μέσω κυτταρικών ενζύμων και τέλος ενώνονται με ιϊκό RNA για τον σχηματισμό νέου βιρίου, που προβάλλει στην επιφάνεια του κυττάρου-ξενιστή.



Εικόνα 3: ο κύκλος ζωής του ιού HIV

ΜΕΤΑΔΟΣΗ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο ιός μεταδίδεται κυρίως με την σεξουαλική επαφή (ομοφυλοφιλική και ετεροφυλοφιλική), αιματογενώς (μεταγγίσεις μολυσμένου αίματος και παραγώγων του, ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών, μεταμοσχεύσεις μολυσμένων οργάνων, επαγγελματική έκθεση) και κάθετα, από την μολυσμένη μητέρα στο παιδί (εγκυμοσύνη, τοκετός, γαλουχία). Οι τρόποι μετάδοσης διαφέρουν από περιοχή σε περιοχή. Ο κίνδυνος μετάδοσης από μία χωρίς προφυλάξεις σεξουαλική επαφή με μολυσμένο άτομο είναι μικρότερος από 1%. Ο κίνδυνος αυξάνει όταν συνυπάρχουν παράγοντες όπως έλκη στα γεννητικά όργανα, υψηλό ιϊκό φορτίο, βαθειά ανοσοκαταστολή, παρουσία άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νόσων, επαφή κατά τη διάρκεια εμμήνου ρύσεως, πρωκτική ή τραυματική επαφή και χρήση

παραγόντων που ξηραίνουν τον τράχηλο. Ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού από την μολυσμένη μητέρα στο παιδί είναι 26% και μειώνεται στο μισό εάν χορηγηθεί θεραπεία κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και περιγεννητικά (16).

Σήμερα η νόσος έπαψε να αφορά κάποιες ομάδες πληθυσμού ή συγκεκριμένες χώρες, και έχει λάβει διαστάσεις πανδημίας που αφορά κάθε άνθρωπο. Το μεγαλύτερο αριθμό κρουσμάτων παρουσιάζει η κάτω – από – τη - Σαχάρα Αφρική όπου η επιδημία είναι ανεξέλεγκτη εξαιτίας της αδυναμίας ενημέρωσης των πληθυσμών, της έλλειψης επαρκών μέτρων πρόληψης αλλά και της πλήρους οικονομικής αδυναμίας ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης των ασθενών.

Για να έχουμε μια εικόνα του προβλήματος ας παραθέσουμε ορισμένα αριθμητικά δεδομένα (17):

Αφρική: Το 8% όλων των ενηλίκων κάτω των 45 ετών είναι οροθετικοί, ενώ το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 25 % σε χώρες όπως η Ζιμπάμπουε, η Ναμίμπια και η Μποτσουάνα ή ως το 40 % σε ορισμένες πόλεις αυτών των χωρών. Ο κύριος τρόπος μετάδοσης είναι η ετεροσεξουαλική επαφή. Η νόσος έχει ήδη επιφέρει μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης στις χώρες αυτές (από τα 64 χρόνια στα 47) ενώ τυχόν οικονομική ανάπτυξη των προηγούμενων ετών εξανεμίστηκε.

Ασία: Η νόσος εμφανίζεται κυρίως στις χώρες της νοτιοανατολικής Ασίας . Επειδή η επιδημία στην ήπειρο αυτή εμφανίστηκε αργότερα οι επιπτώσεις της νόσου αρχίζουν να φαίνονται τώρα καθώς οι φορείς προχωρούν στο κλινικό στάδιο του AIDS. Η επιδημία ξεκίνησε από χρήστες ναρκωτικών και επεκτείνεται έκτοτε με την ετεροσεξουαλική οδό.

Νότιος Αμερική: Μεγάλη εξάπλωση της νόσου. Ορισμένα νησιά της Καραϊβικής, όπως η Αϊτή και η Δομινικανή Δημοκρατία , παρουσιάζουν από τις ψηλότερες

συχνότητες της νόσου παγκοσμίως. Η νόσος αφορούσε αρχικά ομοφυλόφιλους, αλλά πλέον εξαπλώνεται κυρίως με ετεροφυλική επαφή.

Βόρεια Αμερική: Σχεδόν ένα εκατομμύριο άτομα είναι μολυσμένα με τον ιό και περίπου 60.000 νέες μολύνσεις συμβαίνουν κάθε έτος. Τα περισσότερα περιστατικά αφορούν άνδρες ομοφυλόφιλους, ηλικίας 20-45 ετών και ισπανόφωνους ή μαύρους πληθυσμούς, όμως ο απόλυτος αριθμός νέων περιστατικών είναι μεγαλύτερος σε ετεροφυλόφιλα άτομα. Στις ΗΠΑ η HIV λοίμωξη είναι η δεύτερη αιτία θανάτου σε άτομα ηλικίας 25 ως 44 ετών. Το 1994 ήταν η τέταρτη αιτία θανάτου σε άτομα ηλικίας κάτω των 65 ετών. Μετά το 1996 με την εισαγωγή των νέων αποτελεσματικών θεραπειών η θνητότητα από HIV έπεσε θεαματικά.

Ευρώπη: Ενώ στην Δυτική Ευρώπη η επιδημία δείχνει σημεία κάμψης, στην Ανατολική Ευρώπη επεκτείνεται ραγδαία, με κυριότερους τρόπους μετάδοσης τη χρήση ενδοφλεβίων ουσιών και την ετεροφυλοφιλική επαφή. Στις χώρες αυτές υπήρξε και η νοσοκομειακή οδός μετάδοσης δια μέσου μη αποστειρωμένων ιατρικών εργαλείων, ιδιαίτερα στην πρώην ΕΣΣΔ και στη Ρουμανία.

Ελλάδα: Το πρώτο κρούσμα στην Ελλάδα καταγράφηκε το 1983. Μέχρι σήμερα έχουν δηλωθεί στο Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων (ΚΕΕΛ) περίπου 10.000 άτομα με HIV λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένων των κρουσμάτων AIDS). Από αυτά το 81% ήταν άνδρες και το 18.5 % γυναίκες.

1.1.5. Το σύνδρομο της επίκτητης ανοσιακής ανεπάρκειας

Ιστορική αναδρομή

Το σύνδρομο της επίκτητης ανοσιακής ανεπάρκειας (ΣΕΑΑ) (Acquired Immunodeficiency Syndrome-AIDS) περιγράφηκε για πρώτη φορά ως αυτοτελής νόσος, το 1981 στο Los Angeles, από τους Gottlieb και συν. με την αναφορά της εμφάνισης πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* σε 5 υγιείς ομοφυλόφιλους άνδρες στο Λος Άντζελες και ακολούθως της εμφάνισης σαρκώματος Kaposi σε μια ομάδα προηγουμένως υγιών ομοφυλόφιλων ανδρών στο Λος Άντζελες και στην Νέα Υόρκη. Εντός των επομένων μηνών παρόμοια περιστατικά περιγράφηκαν σε χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών, σε αιμορροφιλικούς σε ασθενείς που έλαβαν μεταγγίσεις αίματος καθώς και σε άτομα διαφορετικής φυλετικής καταγωγής, όπως μετανάστες από την Αϊτή και Αφρικανοί. Οι επιδημιολογικές παρατηρήσεις συνέκλιναν προς την θεωρία ενός λοιμώδους παράγοντα ως αιτίου της επιδημίας.

Δύο χρόνια αργότερα οι F. Barre-Sinoussi και L. Montagnier (8) [Βραβείο Nobel Ιατρικής 2010], απομόνωσαν ένα νέο ρετροϊό σε λεμφαδένα ασθενή με AIDS, και το 1984 ο ρετροϊός αυτός καταδείχθηκε ως αίτιο του AIDS. Ακολούθως περιγράφηκε ως ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας – Human Immunodeficiency Virus – (HIV) . Το 1985 αναπτύχθηκαν ορολογικές μέθοδοι ανίχνευσης του ιού καθιστώντας εφικτή την ανίχνευση των ασθενών. Μια τέτοια μέθοδος είναι και η ανοσοενζυμική μέθοδος προσδιορισμού, γνωστή ως ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

Η εξάπλωση της ασθένειας έλαβε πολύ γρήγορα χαρακτήρα πανδημίας πλήττοντας χωρίς διάκριση πληθυσμούς στις αναπτυγμένες, αλλά και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ακολούθησαν μελέτες για την ανάπτυξη φαρμάκων και το 1987 εμφανίστηκε το πρώτο φάρμακο, η ζιδοβουδίνη – γνωστότερο ως AZT – που έλαβε έγκριση για την θεραπεία της HIV λοίμωξης. Βέβαια μετά την αρχική χρήση του φαρμάκου ο

ενθουσιασμός μετριάσθηκε μια και αποδείχθηκε πως δεν αποτελούσε πανάκεια, αδυνατώντας να αναστείλει την εξέλιξη της νόσου. Το επόμενο σημαντικό βήμα της επιστημονικής κοινότητας προς την αντιμετώπιση της νόσου ήταν η εισαγωγή της χρήσης μιας νέας κατηγορίας φαρμάκων, των αναστολέων της πρωτεάσης – Protease Inhibitors (PIs). Εν συνεχεία καθιερώθηκε ο συνδυασμός των υπαρχόντων αντιρετροϊκών φαρμάκων υπό την μορφή της HAART με αποτέλεσμα την μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας στους προσβεβλημένους από τον HIV ασθενείς. Στην πορεία του χρόνου συνεχώς νεότερα φάρμακα εμφανίζονταν μετατρέποντας σταδιακά την ασθένεια σε ένα ακόμη νόσημα φθοράς.

Φυσική ιστορία της νόσου

Αν και η πορεία της HIV λοιμώξεως ποικίλει από άτομο σε άτομο, εν τούτοις υπάρχουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά. Η πρωτολοίμωξη χαρακτηρίζεται από μια σειρά γεγονότων τα οποία είναι καθοριστικά για την συνέχεια της πορείας του ιού, σημαντικότερο εκ των οποίων αποτελεί η διασπορά του ιού στα λεμφικά όργανα. Η περίοδος που καλύπτει η πρωτολοίμωξη περιλαμβάνει το διάστημα από την αρχική μόλυνση με τον ιό, έως την ανάπτυξη ανιχνεύσιμων αντισωμάτων. Άμα τη εισόδω του ιού στην κυκλοφορία, συμβαίνει η κατακράτησή του στον σπλήνα και άλλα λεμφικά όργανα, όπου αναπαράγεται έως ενός κρίσιμου επιπέδου και ακολούθως διά της αιμίας διασπείρεται στο υπόλοιπο σώμα. Τα δενδριτικά κύτταρα έχουν καθοριστικό ρόλο στην πρωτολοίμωξη, μιας και στην επιφάνειά τους έχουν έναν υποδοχέα της λεκτίνης τον DC-SIGN (110), ο οποίος συνδέεται ισχυρά με την gp120 του HIV και συγκρατεί τα ιοσωμάτια επί ημέρες. Μετά την σύνδεση με τον υποδοχέα ο ιός εισέρχεται σε έναν λυσοσωματικό χώρο, εντός του οποίου διατηρεί την μολυσματικότητα του, ενώ μόλις το δενδριτικό κύτταρο έρθει σε επαφή με ένα

CD4+T λεμφοκύτταρο διευκολύνεται η διασπορά της λοίμωξης. Κατά την πρωτολοίμωξη τα CD8+ κύτταρα αυξάνονται κλωνικά εκφράζοντας υψηλά επίπεδα δεικτών ενεργότητας, CD38 και HLA-DR (18), ενώ ο βαθμός της αντίδρασης σχετίζεται θετικά με τον βαθμό ελέγχου της ιαιμίας (19) και την ταχύτητα εξέλιξης της νόσου (20, 21). Τα CD4+ κύτταρα μειώνονται κατά την πρωτολοίμωξη ακόμη και σε επίπεδα που επιτρέπουν την εμφάνιση ευκαιριακών λοιμώξεων (22), αλλά ο αριθμός τους επανακάμπτει γρήγορα (23). Μετά την αρχική ιαιμία επιτυγχάνεται ένα σημείο ισορροπίας στο επίπεδο του ιικού φορτίου, το ύψος του οποίου αποτελεί και προγνωστικό παράγοντα εξέλιξης της νόσου (24).

Τρεις έως έξι εβδομάδες περίπου από την αρχική λοίμωξη, το 50% έως 70% των ασθενών εμφανίζει το οξύ HIV σύνδρομο, που μοιάζει με λοιμώδη μονοπυρήνωση (25). Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από έντονη ιαιμία και από διασπορά του ιού στον οργανισμό (26), ιδιαίτερα στο λεμφικό σύστημα. Ακολούθως σε διάστημα μίας εβδομάδος έως τριών μηνών αρχίζει η ανοσολογική απάντηση στον HIV, η οποία οδηγεί σε θεαματική πτώση της ιαιμίας. Εν τούτοις η ανοσολογική απάντηση δεν είναι επαρκής για να καταστείλει εντελώς τον πολλαπλασιασμό του ιού, ο οποίος ανιχνεύεται στους λεμφαδένες ακόμα και όταν δεν ανιχνεύεται στο πλάσμα ή στα μονοπύρηνα του περιφερικού αίματος (26).

Οξεία λοίμωξη (ή πρωτολοίμωξη) από τον HIV

Η πρωτολοίμωξη από τον HIV εμφανίζεται σαν ένα οξύ σύνδρομο στο 1/3 με 2/3 των ασθενών και χαρακτηριστικά εκδηλώνεται με μη-ειδικά συμπτώματα, όπως πυρετός (96%), διόγκωση λεμφαδένων (74%), φαρυγγίτιδα (70%), δερματικό εξάνθημα (5-10 mm σε διάμετρο στο κορμό και το πρόσωπο, σπανιότερα στις παλάμες και τα πέλματα. Εξέλκωση βλεννογόνων του στόματος, οισοφάγου και γεννητικών

οργάνων) (70%), μυαλγίες ή /και αρθραλγίες (54%), πονοκέφαλος (32%), διάρροια (32%), ναυτία και εμετός (27%), ηπατο-σπληνομεγαλία (14%) και στοματική μονιλίαση (λοίμωξη από *Candida albicans*) (12%).

Συμπτώματα της οξείας HIV λοίμωξης (πρωτολοίμωξη)	
<i>Συχνότερα αναφερόμενα</i>	<i>Συχνότητα (% των ασθενών)</i>
<i>συμπτώματα ή σημεία</i>	
Πυρετός	>90 %
Κακουχία / κόπωση	>70% - 90%
Λεμφαδενοπάθεια	70% - 80%
Εξάνθημα	>50% - 60%
Μυαλγίες / αρθραλγίες	50% – 70%
Ναυτία, έμετοι, διάρροια	30% – 60%
Νυχτερινές εφιδρώσεις	50%
<i>Ολιγότερον αναφερόμενα</i>	<i>Συχνότητα (% των ασθενών)</i>
<i>συμπτώματα ή σημεία</i>	
Λευκοπενία - Θρομβοπενία	40% - 45%
Απώλεια βάρους	25%
Άσηπτη μηνιγγίτιδα	24%
Ανορεξία	21%
Αύξηση ηπατικών ενζύμων	21%
Στοματικά έλκη	10%– 20%
Έλκη γεννητικών οργάνων	5% – 15%
Βήχας – Λοίμωξη αν. αναπνευστικού	Μάλλον απίθανο

Πίνακας 1. Συμπτώματα και σημεία της οξείας HIV λοίμωξης

Διαφορική διάγνωση οξείας HIV Πρωτολοίμωξης

EBV

CMV

Στρεπτοκοκκική λοίμωξη / φαρυγγίτιδα

HSV

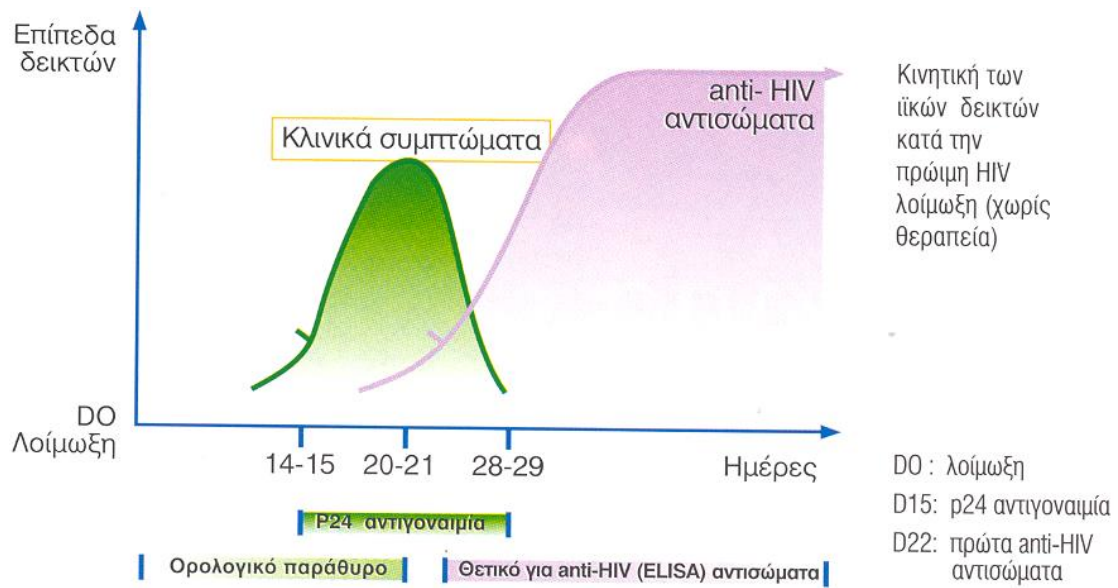
Γρίπη

Οξεία ηπατίτιδα A, B, C

Οξεία τοξοπλάσμωση

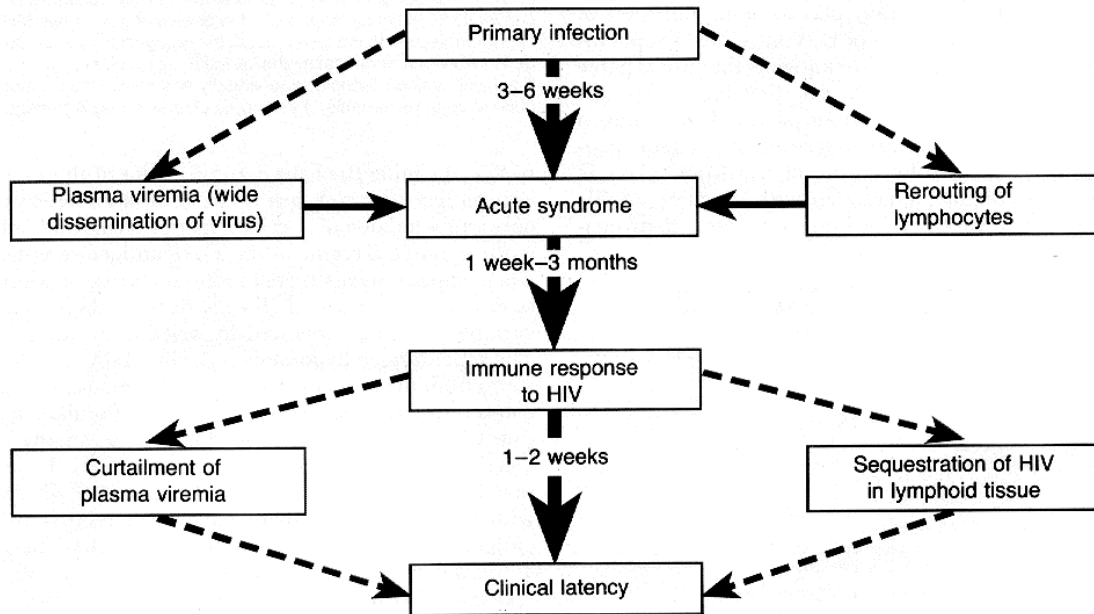
Πίνακας 2. Διαφορική διάγνωση της οξείας HIV πρωτολοίμωξης

Τα συμπτώματα σχετίζονται με την ορομετατροπή, την παραγωγή, δηλαδή, αντισωμάτων κατά του ιού από τον οργανισμό. Υπάρχουν μερικές ενδείξεις, ότι άτομα που είχαν έντονα συμπτώματα κατά την πρωτολοίμωξη είχαν γρηγορότερη εξέλιξη της νόσου, απ' ότι άτομα που είχαν ηπιότερα ή και καθόλου συμπτώματα. Τα επίπεδα του ιού στο περιφερειακό αίμα φτάνουν τις μέγιστες τιμές τις πρώτες 6-15 ημέρες, οπότε και τα συμπτώματα είναι πιο έντονα. Είναι δε τόσο ψηλά τα επίπεδα του ιού, ώστε βρίσκονται πολύ κοντά ή ακόμη ξεπερνούν αυτά ασθενών με πλήρες AIDS. Επειδή όμως η παραγωγή αντισωμάτων από τον οργανισμό δεν είναι άμεση, υπάρχει ένα "ορολογικό παράθυρο" όπου ο ασθενής είναι πολύ μεταδοτικός (ψηλά επίπεδα ιού), ενώ παραμένει οροαρνητικός (ανύπαρκτα αντισώματα) (26a).



Σχήμα 1. Κινητική των ορολογικών δεικτών κατά την οξεία HIV πρωτολοίμωξη (από αναφορά [26], Kahn JO, Walker BD. N Engl J Med 1998; 339: 33-39)

Μετά από αυτήν την απότομη αύξηση των επιπέδων του ιού, παρατηρείται μια ταχεία πτώση τους το αμέσως επόμενο διάστημα από την 9η-39η ημέρα -κατά μέσον όρο. Αυτή η πτώση κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται στην ανάπτυξη αμυντικής απαντήσεως εκ μέρους του οργανισμού, κυρίως μέσω κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων, που στρέφονται κατά του ιού. Μια άλλη υπόθεση όμως, αποδίδει την μεν απότομη αύξηση των επιπέδων του ιού στο ότι κατά τη πρώιμη φάση μολύνονται μεγάλοι αριθμοί CD4 T-λεμφοκυττάρων. Επομένως η επακόλουθη ελάττωσή τους οφείλεται απλά στο ότι δεν υπάρχουν πια πολλά διαθέσιμα κύτταρα-στόχοι και όχι κατ' ανάγκη στην ανοσοαντίδραση. Το σύνδρομο υποχωρεί από μόνο του μέσα σε 12 εβδομάδες από την λοίμωξη.



Σχήμα 2 . Η φυσική ιστορία της οξείας HIV – λοίμωξης (26)

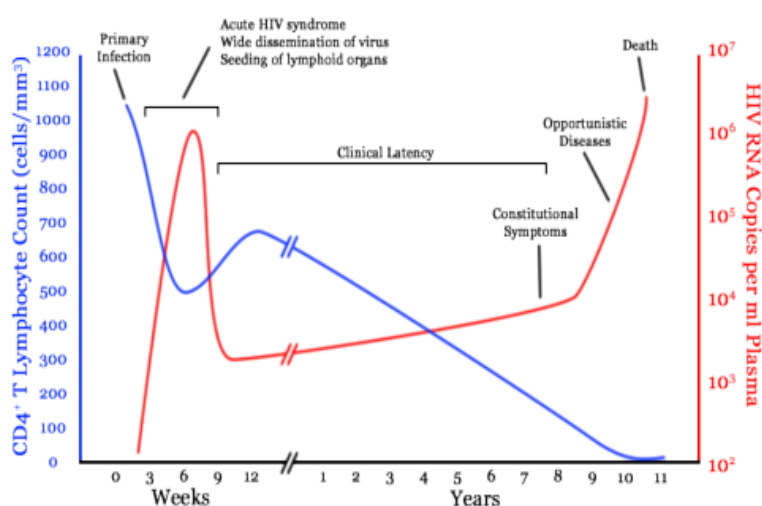
Μετά την μόλυνση, την διασπορά του ιού και την εμφάνιση της HIV-ειδικής ανοσίας, οι περισσότεροι ασθενείς εισέρχονται στο υποκλινικό στάδιο, το οποίο διαρκεί κατά μέσον όρο 10 έτη (7-11 έτη) (1). Αν και κατά την διάρκεια αυτής της περιόδου ο ασθενής δεν έχει συμπτώματα, και ο ιός δεν ανιχνεύεται στο αίμα, εν τούτοις η νόσος είναι ενεργός διότι το ανοσοποιητικό σύστημα εξασθενεί και ο αριθμός των CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων σταδιακά ελαττώνεται.

Η αναπόφευκτη έκβαση της σταδιακής εκπτώσεως του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η κλινικώς εμφανής νόσος, το ΣΕΑΑ, που χαρακτηρίζεται από γενικά συμπτώματα, ευκαιριακές λοιμώξεις, νεοπλάσματα, προσβολή του ΚΝΣ και εκδηλώσεις αυτοανοσίας όπως η HIV σχετιζόμενη ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα. Η προοδευτική γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια (27), το σάρκωμα Kaposi, στην παθογένεια του οποίου πιθανά να παίζουν ρόλο οι κυτταροκίνες και διάφοροι αυξητικοί παράγοντες, και η προσβολή του ΚΝΣ μπορούν να εμφανισθούν νωρίτερα και πριν την πλήρη ανοσοκαταστολή. Μετά την εμφάνιση της νόσου, οι ασθενείς

χωρίς θεραπεία επιβιώνουν για ένα περίπου δεκάμηνο ενώ ακόμη και με θεραπεία, ο θάνατος επέρχεται συνήθως εντός 2 ετών (1).

Ασυμπτωματική περίοδος

Οι ασθενείς εμφανίζουν προοδευτικά ελάττωση του αριθμού των CD4+ T κυττάρων με συνακόλουθη έκπτωση της ισχύος του ανοσοποιητικού (1), με κατά μέσο όρο μείωση κατά 50-90 κύτταρα/μL ανά έτος σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και με τον ρυθμό να επιταχύνεται με την πάροδο του χρόνου (Εικόνα 4). Η ελάττωση των CD4+ T κυττάρων μπορεί να είναι βαθμιαία ή και απότομη. Τα επίπεδα του ιικού φορτίου συσχετίζονται με τον ρυθμό πτώσης των CD4, όπου τα υψηλότερα επίπεδα είναι προγνωστικά ταχύτερης εξέλιξης σε AIDS και θάνατο. Αντιθέτως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα ιικού RNA συσχετίζονται με σταθερούς αριθμούς CD4, ενώ οι αυξήσεις του ιικού φορτίου σχετίζονται με ταχύτερους ρυθμούς μείωσης των T λεμφοκυττάρων. Η πλειονότητα των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί κατά την διάρκεια αυτής της προοδευτικής διαδικασίας, κατάσταση που περιγράφεται ως κλινικώς λανθάνουσα.



Εικόνα 4. Τυπική πορεία της HIV λοίμωξης στην πορεία του χρόνου (1)

1.1.1 AIDS

Η πορεία των CD4+ λεμφοκυττάρων, στους ασθενείς δίχως θεραπεία, είναι προοδευτικά πτωτική. Σημείο καμπής αποτελεί η στιγμή που ο αριθμός τους μειώνεται κάτω από 200/μL, οπότε ο ασθενής καθίσταται ευάλωτος σε μια σειρά ευκαιριακών λοιμώξεων και νεοπλασιών. Αυτή άλλωστε είναι και η αιτία χαρακτηρισμού, σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης του CDC, ως έχοντες AIDS, των ασθενών με αριθμό CD4+ κάτω από το προαναφερθέν όριο. Η μείωση των T λεμφοκυττάρων συνεχίζεται αμειώτη με τον αριθμό τους σχεδόν να μηδενίζεται. Η εξέλιξη σε AIDS συμβαίνει κατά μέσο όρο δύο χρόνια νωρίτερα, εφόσον ορίζεται με εργαστηριακά κριτήρια συγκριτικά με την χρήση κλινικών κριτηρίων (27). Ο χρόνος επιβίωσης από την στιγμή εμφάνισης του AIDS; σε μια πολυκεντρική μελέτη αιμορροφιλικών η διάμεση επιβίωση κυμαινόταν από 3-51 μήνες, ανάλογα με την κατάσταση ένεκα της οποίας οριζόταν το AIDS (27). Τελικά οι ασθενείς συνήθως καταλήγουν είτε λόγω ευκαιριακών λοιμώξεων είτε νεοπλασιών.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Το 1992 το CDC πρότεινε μία αναθεωρημένη μορφή του συστήματος σταδιοποίησεως του 1986. Η μεγάλη καινοτομία του συστήματος αυτού είναι ο συνδυασμός των κλινικών καταστάσεων, που συνδέονται με την HIV λοίμωξη και του απόλυτου αριθμού των CD4+ T-λεμφοκυττάρων, για την κατάταξη του ασθενούς σε ένα στάδιο.

Ακόμα ο ορισμός του ΣΕΑΑ επεκτάθηκε και περιελήφθησαν οροθετικά άτομα με αριθμό CD4+ T-λεμφοκυττάρων < 200/μL καθώς και άτομα πάσχοντα από

πνευμονική φυματίωση, υποτροπιάζουσες πνευμονίες και διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Το σύστημα βασίζεται σε τρεις κατηγορίες αριθμού των CD4+ T-λεμφοκυττάρων και σε τρεις κλινικές κατηγορίες και αντιπροσωπεύεται από ένα πίνακα 9 αλληλο-αποκλειόμενων κατηγοριών (Πίνακας 3). Τέθηκε σε ισχύ στις ΗΠΑ, από τον Ιανουάριο του 1993 και εξυπηρετεί ιατρικούς και ασφαλιστικούς σκοπούς.

Κατηγορίες CD4+ T-λεμφοκυττάρων	Κλινική Κατηγορία A	Κλινική κατηγορία B	Κλινική κατηγορία C
(1) $\geq 500/\mu\text{L}$	A1	B1	C1
(2) 200-499/ μL	A2	B2	C2
(3) $\leq 200/\mu\text{L}$	A3	B3	C3

Πίνακας 3. Σταδιοποίηση της HIV λοίμωξης

Κλινική κατηγορία A

Η κατηγορία A αποτελείται από μία ή περισσότερες από τις παρακάτω κλινικές καταστάσεις, σε ένα άτομο με τεκμηριωμένη HIV λοίμωξη.

- * Ασυμπτωματική HIV λοίμωξη
- * Επιμένουσα γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια
- * Οξεία (πρωτοπαθής) HIV λοίμωξη

Κλινική κατηγορία B

Συνίσταται σε συμπτωματικές κλινικές καταστάσεις σε οροθετικό άτομο, οι οποίες δεν περιλαμβάνονται στην κλινική κατηγορία C και οφείλονται στην HIV λοίμωξη ή είναι ενδεικτικές ανεπαρκείας της κυτταρικής ανοσίας. Τέτοιες καταστάσεις είναι:

- * Βακτηριακή αγγειομάτωση
- * Στοματοφαρυγγική καντιντίαση

- * Κολπική καντιντίαση
- * Δυσπλασία τραχήλου μήτρας / in situ καρκίνωμα
- * Γενικά συμπτώματα, όπως πυρετός (38.5 *C), διάρροια (* 1 μηνός)
- * Τριχωτή λευκοπλακία στόματος
- * Ερπης Ζωστήρ (2 τουλάχιστον επεισόδια ή >1 δερμοτόμια)
- * Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
- * Λιστερίωση
- * Περιφερική νευροπάθεια
- * Φλεγμονώδης νόσος πυέλου

Κλινική κατηγορία C

Περιλαμβάνει τις παρακάτω κλινικές καταστάσεις που είναι διαγνωστικές του ΣΕΑΑ

- * Καντιντίαση βρόγχων, τραχείας ή πνευμόνων
- * Οισοφαγική καντιντίαση
- * Διηθητικός καρκίνος τραχήλου της μήτρας
- * Κοκκιοειδομύκωση, διάχυτη ή εξωπνευμονική
- * Κρυπτοκοκκίωση, εξωπνευμονική
- * Κρυπτοσποριδίαση, εντερική, χρόνια (διάρκεια > 1 μήνα)
- * Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (εντόπιση εκτός ήπατος, σπληνός, λεμφαδένων)
- * Αμφιβληστροειδοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό
- * HIV-σχετιζόμενη εγκεφαλοπάθεια
- * Απλούς έρπητας: χρόνια έλκη (διάρκεια > 1 μηνός) ή βρογχίτιδα, πνευμονίτιδα ή οισοφαγίτιδα
- * Ιστοπλάσμωση, γενικευμένη ή εξωπνευμονική

- * Ισοσπορίαση, εντερική, χρόνια (διάρκεια > 1 μηνός)
- * Σάρκωμα Karosi
- * Λέμφωμα Burkitt
- * Ανοσοβλαστικό λέμφωμα
- * Πρωτοπαθές λέμφωμα εγκεφάλου
- * Λοίμωξη από σύμπλεγμα *Mycobacterium avium* ή *M. Kansasii*
- * Φυματίωση (πνευμονική ή εξωπνευμονική εντόπιση)
- * Λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια (γενικευμένη ή εξωπνευμονική)
- * Πνευμονία από *Pneumocystis carinii*
- * Υποτροπιάζουσες πνευμονίες
- * Προοδευτική γενικευμένη λευκοεγκεφαλοπάθεια
- * Υποτροπιάζουσα σηψαιμία από σαλμονέλλα
- * Εγκεφαλική τοξοπλάσμωση
- * Σύνδρομο απισχνάσεως οφειλόμενο στον HIV

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Η ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης και εκτίμησης της ανοσολογικής ικανότητας των ασθενών με HIV λοίμωξη απαιτεί τον συνδυασμό κλινικών αλλά και εργαστηριακών παραμέτρων. Η καταμέτρηση του αριθμού των CD4 T λεμφοκυττάρων αποτελεί τον καλύτερο δείκτης ανοσολογικής επάρκειας των ασθενών. Ο αριθμός τους συσχετίζεται με τον κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων και αποτελεί χρήσιμο δείκτη σταδιοποίησης της νόσου. Ο αριθμός τους αποτελεί βασικό κριτήριο λήψης κλινικών αποφάσεων για την χημειοπροφύλαξη από τις ευκαιριακές λοιμώξεις; ασθενείς με αριθμό CD4+ <200/μL διατρέχουν υψηλό κίνδυνο λοίμωξης από *P.jirovecii*, ενώ ασθενείς με αριθμό CD4+ <50/μL κινδυνεύουν να μολυνθούν

από CMV και από το σύμπλεγμα *Mycobacterium avium intracellulare* (MAC), αλλά και την έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής. Επιπλέον βοήθημα για την πρόγνωση και παρακολούθηση της πορείας της νόσου αποτελεί και η μέτρηση των επιπέδων του ιικού RNA.

Οι μετρήσεις των επιπέδων του ιικού RNA αποτελούν ίσως τη σημαντικότερη εργαστηριακή παράμετρο καθορισμού της σχέσης μεταξύ του επιπέδου του ιού και του ρυθμού εξέλιξης της νόσου, του ρυθμού ανανέωσης του ιού, της σχέσης μεταξύ ενεργοποίησης του ανοσολογικού συστήματος και του ιικού πολλαπλασιασμού και του χρόνου ανάπτυξης αντίστασης στα αντιϊκά φάρμακα. Οι διαθέσιμες τεχνολογικές μέθοδοι καθιστούν εφικτή την ανίχνευση έως και 1 αντιγράφων / ml πλάσματος. Οι μετρήσεις του ιικού φορτίου επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από την κατάσταση ενεργοποίησης του ανοσολογικού συστήματος και παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις σε περιπτώσεις δευτεροπαθών λοιμώξεων ή ανοσοποίησης. Κατά συνέπεια οι αποφάσεις που λαμβάνονται με άξονα τα επίπεδα του ιικού RNA δεν πρέπει να στηρίζονται σε έναν μόνο προσδιορισμό. Στόχος της θεραπείας είναι το ιικό φορτίο να καταστεί μη ανιχνεύσιμο (< 50 αντίγραφα, ανάλογα με την χρησιμοποιούμενη μέθοδο) και αυτό συνήθως συμβαίνει σε περίπου 4-6 μήνες από την έναρξη της αγωγής. Σε περίπτωση που το ιικό φορτίο γίνει ανιχνεύσιμο σε τουλάχιστον δύο διαδοχικές μετρήσεις, δίχως να τίθεται ζήτημα συμμόρφωσης του ασθενούς, τότε αυτό αποτελεί στοιχείο αποτυχίας της θεραπείας και απαιτείται άμεση αλλαγή της αγωγής, διότι η πιθανότητα ταχείας ανάπτυξης πολυανθεκτικών στελεχών είναι μεγάλη.

Η ανάπτυξη και η μετάδοση ανθεκτικών στελεχών του HIV στα αντιρετροϊκά φάρμακα μειώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Παράγοντες που καθορίζουν την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών είναι οι ακόλουθοι: η ίδια η φύση

του ιού, οι γενετικοί φραγμοί της αντίστασης, η δυναμικότητα των φαρμάκων, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των φαρμάκων και η συμμόρφωση των ασθενών στη λήψη της αγωγής. Ο έλεγχος της αντοχής πραγματοποιείται με δύο διαφορετικές εξετάσεις; με γονοτυπικές και φαινοτυπικές δοκιμασίες. Οι γονοτυπικές δοκιμασίες ανιχνεύουν μεταλλάξεις στις περιοχές του γονιδιώματος του ιού που κωδικοποιούν την πρωτεάση, την αντίστροφη μεταγραφάση και την ιντεργκράση. Τα αποτελέσματα αναφέρονται ως σημειακές μεταλλάξεις (π.χ. η M184V αποτελεί την μετάλλαξη που υποδεικνύει αντοχή στην λαμβουδίνη) με τον χαρακτηρισμό “ευαίσθητο”, “πιθανή αντοχή” και “αντοχή”. Οι φαινοτυπικές δοκιμασίες μοιάζουν με τις κλασσικές δοκιμασίες ευαισθησίας των μικροβίων στα αντιβιοτικά, αφού απαιτείται επώαση γενετικού υλικού του ιού με διαδοχικές διαλύσεις των αντιρετροϊκών φαρμάκων. Η αυξανόμενη επίπτωση φαρμακευτικής αντοχής σε νέους οροθετικούς ασθενείς καθιστά την εξέταση της αντοχής ακόμη σημαντικότερη. Η εξέταση της αντοχής είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις οξείας ή πρόσφατης λοίμωξης, σε ασθενείς που είναι τεκμηριωμένο πως η μόλυνσή τους συνέβη δύο ή και περισσότερα χρόνια από την στιγμή έναρξης της θεραπείας, σε περιπτώσεις αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής και κατά την κύηση.

1.2. Θεραπεία της HIV λοίμωξης

Το 1996 μια επαναστατική αλλαγή έγινε στην θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης με την εισαγωγή της τριπλής αντιρετροϊκής αγωγής (Highly Active Anti-Retroviral Treatment-HAART). Η HAART καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό του ιού και το ιικό φορτίο, αυξάνει τον αριθμό των CD4 T-λεμφοκυττάρων και επιτυγχάνει την λεγόμενη ανασύσταση του ανοσοποιητικού συστήματος. Με την HAART η

θνησιμότητα ελαττώθηκε κατά 70%, οι εισαγωγές στο Νοσοκομείο κατά 80% και η επίπτωση των κυριότερων ευκαιριακών λοιμώξεων ελαττώθηκε κατά 83%.

Στόχοι της αντιρετροϊκής αγωγής:

- Παράταση της επιβίωσης και βελτίωση της ποιότητας ζωής
- Πτώση του ιϊκού φορτίου σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα
- Άνοδος του αριθμού των CD4 T-λεμφοκυττάρων
- Ελαχιστοποίηση των παρενεργειών

Η θεραπεία δεν χορηγείται πάντα στους ασθενείς με HIV λοίμωξη. Οι κυριότερες ενδείξεις έναρξης της θεραπείας είναι:

- οξύ HIV σύνδρομο ή πρόσφατη ορομετατροπή < 6 μηνών
- συμπτωματικός ασθενής ανεξαρτήτως των CD4 και ιϊκού φορτίου
- ασυμπτωματικός ασθενής και CD4 T-λεμφοκύτταρα < 350/mm³, καίτοι υπάρχει η άποψη σε πολλούς ερευνητές, να γίνεται η έναρξη με CD4 350-500 / ml
- ασυμπτωματικός ασθενής με ιϊκό φορτίο > 10000 copies /ml αν και πολλοί εδώ θα περιορίζονταν στην παρακολούθηση

Το φαινόμενο της αντοχής στα φάρμακα αποτελεί τον κυριότερο λόγο αποτυχίας της HAART και εμφανίζεται στο 25% - 45% των ασθενών.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Όλα τα ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα δρουν αναστέλλοντας κάποιο από τα στάδια του κύκλου της ζωής του ιού και ταξινομούνται σε έξι βασικές κατηγορίες :

1. Νουκλεοσιδικά/Νουκλεοτιδικά ανάλογα αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης-Nucleoside (and nucleotide) reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

2. Μη νουκλεοσιδικά ανάλογα αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης-
Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)
3. Αναστολείς της πρωτεάσης- Protease inhibitors (PIs)
4. Αναστολείς σύντηξης-Fusion inhibitors
5. Αναστολείς της ιντεργκράσης-Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs)
6. Ανταγωνιστές του υποδοχέα CCR5- CCR5 antagonists

1. Νουκλεοσιδικά/Νουκλεοτιδικά ανάλογα αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης-Nucleoside (and nucleotide) reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνουν την zidovudine (AZT), didanosine (DdI), zalcitabine (ddC), stavudine (d4T), lamivudine (3TC), abacavir (ABC), emtricitabine (FTC) και το νουκλεοτιδικό ανάλογο tenofovir (TDF). Οι NRTIs πέραν της αναστολής της αντίστροφης μεταγραφάσης, αναστέλλουν και διάφορες αντιδράσεις πολυμερισμού του DNA (αναστολή DNA πολυμεράσης β, γ) με αποτέλεσμα την αυξημένη επίπτωση σοβαρών παρενεργειών. Αποτέλεσμα της αναστολής των DNA πολυμερασών είναι η πρόκληση μιτοχονδριακών βλαβών (28) που οδηγούν σε μυοπάθεια, λιποατροφία, ηπατική στεάτωση, γαλακτική οξέωση, παγκρεατίτιδα καταστολή του μυελού και νευροπάθεια (29). Οι NRTIs είναι η πρώτη κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκε για την θεραπεία της HIV λοίμωξης και μαζί με τους NNRTIs αποτελούν τον σκελετόν της HAART.

2. Μη νουκλεοσιδικά ανάλογα αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης-
Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)

Τα μη νουκλεοσιδικά ανάλογα αποτελούν μια πολύ αποτελεσματική κατηγορία φαρμάκων που επιτυγχάνουν μείωση της ιαμίας και αύξηση του αριθμού των CD4 T

λεμφοκυττάρων. Είναι φάρμακα πρώτης γραμμής, που χρησιμοποιούνται συνήθως σε συνδυασμό με δύο NRTIs, ενώ δεν είναι δραστικά κατά του HIV-2 (30). Στην κατηγορία αυτή ανήκουν 3 φάρμακα 1^{ης} γενιάς; nevirapine (NVP), efavirenz (EFV) και η delavirdine (DLV) καθώς και ένα 2^{ης} γενιάς η etravirine (ETV). Ο μηχανισμός δράσης τους στηρίζεται στην εκλεκτική αναστολή της αντίστροφης μεταγραφάσης, με αποτέλεσμα την αδυναμία προσθήκης νέων νουκλεοτιδίων στην αυξανόμενη αλυσίδα του DNA (31). Το EFV έχει ως σημαντικότερη παρενέργεια τις νευροψυχιατρικές διαταραχές που προκαλεί και οι οποίες εμφανίζονται σχεδόν στους μισούς ασθενείς (32). Και τα τρία φάρμακα σχετίζονται με την ανάπτυξη κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος συνήθως στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας, ενώ άλλες συνήθεις παρενέργειες είναι η γυναικομαστία, η ανακατανομή του λίπους και οι δυσλιπιδαιμίες.

3. Αναστολείς της πρωτεάσης- Protease inhibitors (PIs)

Οι αναστολείς της πρωτεάσης χρησιμοποιούνται ως πρώτης γραμμής φάρμακα σε συνδυασμό με αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης και είναι ικανοί να συγκρατούν σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα το ιικό φορτίο για τουλάχιστον 5 έτη στην πλειονότητα των ασθενών (33). Ιδιαίτερη σημασία σε αυτή την κατηγορία έχει η κατανόηση της φαρμακολογίας τους, διότι η έκθεση σε χαμηλές δόσεις PIs καθώς και η δυσαπορρόφηση, μη συμμόρφωση και διακοπτόμενη χορήγησή τους οδηγεί πολύ γρήγορα στην ανάπτυξη αντοχής. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τα ακόλουθα φάρμακα: amprenavir (APV), atazanavir (ATV), darunavir, fosamprenavir (FPV), lopinavir/ritonavir (LPV/RTV), nelfinavir (NFV), saquinavir (SQV) και tipranavir (TPV). Οι κυριότερες παρενέργειες των φαρμάκων αυτών είναι: η

αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπεργλυκαιμία, η ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη και η ηπατοτοξική τους δράση.

4. Αναστολείς σύντηξης-Entry inhibitors

Ο μοναδικός εκπρόσωπος της κατηγορίας είναι η enfuvirtide (T-20) η οποία εμποδίζει την διαδικασία της σύντηξης των ικών και κυτταρικών μεμβρανών συνδεδεμένο στην HR1 περιοχή της gp41 στο περίβλημα του ιού (33). Το φάρμακο χορηγείται υποδορίως και ενδείκνυται σε περιπτώσεις αλλαγής θεραπείας λόγω εμφάνισης αντοχής.

5. Αναστολείς της ιντεργκράσης-Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs)

Το raltegravir είναι πρώτο φάρμακο της νέας κατηγορίας ανατολέων της ιντεργκράσης (34). Η HIV-1 ιντεργκράση είναι απαραίτητη για την αντιγραφή του ιού μια και είναι υπεύθυνη για την είσοδο του ιικού DNA στο κυτταρικό γονιδίωμα μέσω δύο καταλυτικών αντιδράσεων. Η απώλεια της δραστηριότητας της ιντεργκράσης διακόπτει τον ιικό κύκλο και οι αναστολείς της έχουν επιδείξει τόσο in vitro όσο και in vivo δραστηριότητα. Η χρήση του φαρμάκου έχει εγκριθεί τόσο για νέους ασθενείς ως πρώτης γραμμής, όσο και για περιπτώσεις ασθενών με ανθεκτικά στελέχη (35).

6. Ανταγωνιστές του υποδοχέα CCR5

Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας δρουν παρεμποδίζοντας την είσοδο των ιών με τροπισμό του CCR5 εντός των CD4 T κυττάρων. Το μοναδικό εγκεκριμένο φάρμακο για την θεραπεία ασθενών που εμφανίζουν αντοχή είναι το maraviroc (208). Απαραίτητη προϋπόθεση για τη χρήση του είναι να έχει προηγηθεί μελέτη τροπισμού

διότι το φάρμακο δεν είναι δραστικό έναντι στελεχών του ιού με μικτό τροπισμό ή X4 στελεχών (36). Οι κυριότερες παρενέργειες του φαρμάκου είναι η αύξηση των καρδιαγγειακών συμβάντων και η ηπατοτοξική του δράση.

Συστάσεις για την έναρξη θεραπείας σε πρωτοθεραπευόμενους HIV ασθενείς

Κατάσταση	Τρέχων αριθμός CD4 λεμφοκυττάρων ^(i,ii)	
	350-500	>500
Ασυμπτωματική HIV λοίμωξη	C	D
Συμπτωματική HIV λοίμωξη (CDC B ή C) συμπεριλ. της φυματίωσης	R	R
Πρωτολοίμωξη	C	C
Εγκυμοσύνη (πριν το τρίτο τρίμηνο)	R	R
<p>Νόσοι/συμβάματα που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη, διαφορετικά από αυτά του σταδίου B ή C της νόσου:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV-σχετιζόμενη νεφροπάθεια • HIV-σχετιζόμενη νευρογνωσιακή ανεπάρκεια • Λέμφωμα Hodgkin • HPV - σχετιζόμενοι καρκίνοι • Άλλοι μη σχετιζόμενοι με το AIDS καρκίνοι που απαιτούν χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία • Αυτοάνοση νόσος • Υψηλός κίνδυνος για CVD (>20% εκτιμώμενος 10ετής κίνδυνος) ή ιστορικό CVD 	<p>R</p> <p>R</p> <p>R</p> <p>R</p> <p>C</p> <p>C</p> <p>C</p> <p>C</p>	<p>R</p> <p>R</p> <p>R</p> <p>R</p> <p>C</p> <p>C</p> <p>C</p>
<p>Χρόνια ιογενής ηπατίτιδα</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBV που απαιτεί θεραπεία • HBV που δεν απαιτεί θεραπεία • HCV για την οποία λαμβάνεται θεραπεία ή είναι υπό εξέταση η έναρξή της • HCV για την οποία δεν είναι εφικτή η λήψη θεραπείας 	<p>R</p> <p>C/R⁽ⁱⁱⁱ⁾</p> <p>R^(iv)</p> <p>R</p>	<p>R</p> <p>D</p> <p>D^(v)</p> <p>C</p>

⁽ⁱ⁾ Η έναρξη ART συστήνεται σε όλους τους HIV οροθετικούς ασθενείς με τρέχοντα αριθμό CD4<350 κυττ./μl

⁽ⁱⁱ⁾ C: (consider) θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης ART.

D: (defer) αναβάλλεται η έναρξη ART

R: (recommend) συστήνεται έναρξη ART

⁽ⁱⁱⁱ⁾ Συστήνεται η έναρξη ART σε αυτούς που είναι HBeAg(+).

^(iv) Συστήνεται η έναρξη ART για τη βελτιστοποίηση του αποτελέσματος της θεραπείας για την ηπατίτιδα C.

^(v) Θα πρέπει να δίνεται προτεραιότητα στη θεραπεία για την HCV λοίμωξη (σε μια προσπάθεια εξάλειψης του HCV) και να αναβάλλεται η έναρξη ART.

Παρατηρήσεις:

- Ανεξάρτητα του αριθμού των CD4 και του HIV RNA, η θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε εξασθενημένη βάση, ειδικά εάν ο ασθενής επιθυμεί την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής.
- Σε ζευγάρια όπου ο ένας εκ των δύο είναι οροθετικός, μπορεί να γίνει πρόωμη έναρξη της HAART, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μετάδοσης της HIV λοίμωξης στον οροαρνητικό σύντροφο.
- Χρειάζεται ο απαραίτητος χρόνος για την προετοιμασία του ασθενούς, ώστε να επιτευχθεί η πλήρης αποδοχή και συμμόρφωσή του.
- Ο γονοτυπικός έλεγχος και ο καθορισμός του υποτύπου συστήνεται κατά τη διάγνωση της HIV λοίμωξης, διαφορετικά πριν την έναρξη του πρώτου θεραπευτικού σχήματος. Εάν δεν διατίθεται, το σχήμα πρώτης γραμμής θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα ritonavir-boosted PI.

Πηγή: Κατευθυντήριες οδηγίες, Ευρωπαϊκή Εταιρεία του AIDS (EACS-European AIDS Clinical Society, <http://www.eacsociety.org>), Έκδοση 6.1, Νοέμβριος 2012.

**ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΠΡΩΤΟΘΕΡΑΠΕΥΟΜΕΝΟΥΣ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Επιλογή 1 φαρμάκου από τη στήλη Α και 1 συνδυασμού NRTI από τη στήλη Β	Α	Β	Παρατηρήσεις
Συστήνεται	<u>NNRTI</u> <ul style="list-style-type: none"> • EFV¹ • RPV² 	<u>NRTIs</u> <ul style="list-style-type: none"> • ABC/3TC ⁷ ή TDF/FTC 	<ul style="list-style-type: none"> - TDF/FTC σε ένα δισκίο - ABC/3TC σε ένα δισκίο - EFV/TDF/FTC σε ένα δισκίο - RPV/ TDF/FTC σε ένα δισκίο
	<ul style="list-style-type: none"> • NVP³ 	<ul style="list-style-type: none"> • TDF/FTC 	<ul style="list-style-type: none"> - TDF/FTC σε ένα δισκίο
	<u>ή ritonavir-boosted PI</u> <ul style="list-style-type: none"> • ATV/r⁴ • DRV/r⁴ • LPV/r⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • ABC/3TC ⁷ ή TDF/FTC 	<ul style="list-style-type: none"> - ATV/r:300/100 mg qd - DRV/r:800/100 mg qd - LPV/r:400/100 mg bid ή 800/200 mg qd
	<u>ITI</u> <ul style="list-style-type: none"> • RAL 	<ul style="list-style-type: none"> • TDF/FTC 	<ul style="list-style-type: none"> • RAL:400 mg bid
Εναλλακτικές θεραπείες μπορεί να περιλαμβάνουν	<u>ritonavir-boosted PI</u> <ul style="list-style-type: none"> • SQV/r • FPV/r <u>NRTI</u> <ul style="list-style-type: none"> • TDF/3TC • ZDV/3TC • ddI/3TC ή ddI/ FTC ⁸ <u>CCR5 antagonist</u> <ul style="list-style-type: none"> • MVC ⁶ 		<ul style="list-style-type: none"> - SQV/r: 1000/100 mg bid - FPV/r:700/100 mg bid ή 1400/200 mg qd ή 1400/100 mg qd <ul style="list-style-type: none"> - ZDV/3TC σε ένα δισκίο <ul style="list-style-type: none"> - Έλεγχος τροπισμού R5 υποδοχέα

Παρατηρήσεις

1. EFV: δε συνιστάται σε έγκυες γυναίκες ή σε γυναίκες που δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης, όχι ενεργό σε HIV-2 και HIV-1 υπότυπο O.
2. RPV: μόνο αν VL<100.000 c/ml. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με PPI, ενώ οι H2 ανταγωνιστές πρέπει να λαμβάνονται 12h πριν ή 4h μετά το RPV.

3. NVP: χρήση με ιδιαίτερη προσοχή σε γυναίκες με CD4>250 και σε άνδρες με CD4>400/μL, και μόνο εάν τα οφέλη υπερσχύουν του κινδύνου. Όχι ενεργό σε HIV-2 και HIV-1 υπότυπο O.
4. Η μελέτη Castle (Castle study) (LPV/r vs. ATV/r) έδειξε καλύτερη ανοχή του ATV/r και η μελέτη Artemis (Artemis study) (LPV/r vs. DRV/r) έδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και καλύτερη ανοχή του DRV/r.
5. Η τυχαίοποιημένη μελέτη ACTG 5124 έδειξε χαμηλότερη ιολογική αποτελεσματικότητα του LPV/r vs. EFV, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ΡΙ μεταλλάξεις στο LPV/r με δύο νουκλεοσιδικές αποτυχίες. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν ΡΙ μεταλλάξεις σε LPV/r+ EFV.
6. Δεν έχει αδειοδοτηθεί στην Ευρώπη για πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς.
7. ABC: αντενδείκνυται ο συνδυασμός, εκτός εάν το HLA B*5701 είναι αρνητικό. Ακόμη κι αν είναι αρνητικό επιβάλλεται η ενημέρωση του ασθενούς σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αντίδρασης υπερευαισθησίας (HSR). Το ABC θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με VL>100.000 αντίγραφα/ml.
8. Μόνο σε περίπτωση μη διαθεσιμότητας ή μη ανοχής σε άλλα NRTIs. (Για Β.Σ.<60kg, να χρησιμοποιείται το Videx των 250mg και όχι των 400mg.)

Πηγή: Κατευθυντήριες οδηγίες, Ευρωπαϊκή Εταιρεία του AIDS (EACS-European AIDS Clinical Society, <http://www.eacsociety.org>), Έκδοση 6.1, Νοέμβριος 2012.

Τροποποίηση αγωγής για ασθενείς που έχουν επιτύχει ιική καταστολή (επιβεβαιωμένο ιικό φορτίο πλάσματος <50 c/ml)

Ενδείξεις:

1. Τροποποίηση σε περίπτωση άμεσης εμφάνισης τοξικότητας ή προς αποφυγή ενδεχόμενης τοξικότητας/τερατογένεσης
 - ✓ Τεκμηριωμένη τοξικότητα και/ή παρενέργειες
 - ✓ Διαχείριση φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων
 - ✓ Προγραμματισμένη εγκυμοσύνη
2. Τροποποίηση για πρόληψη μακροπρόθεσμων τοξικοτήτων
 - ✓ Πρόληψη μακροπρόθεσμων τοξικοτήτων (προληπτική τροποποίηση)
 - ✓ Μεγάλη ηλικία και/ή συνοσηρότητα με ενδεχόμενες αρνητικές επιπτώσεις των φαρμάκων του τρέχοντος σχήματος, π.χ. στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, σε μεταβολικές παραμέτρους
3. Τροποποίηση για απλοποίηση σχήματος
 - ✓ Επιθυμία απλοποίησης σχήματος
 - ✓ Το σχήμα που χορηγείται δε συστήνεται πλέον

Βασικές αρχές

1. Τροποποίηση με φάρμακο της ίδιας κατηγορίας προτιμάται εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια σχετίζεται με ένα συγκεκριμένο φάρμακο
2. Τροποποίηση από bid σε qd NNRTI για απλοποίηση, πρόληψη μακροπρόθεσμης τοξικότητας
3. Τροποποίηση από PI/r σε NNRTI για απλοποίηση, πρόληψη ή βελτίωση μεταβολικών διαταραχών, διευκόλυνση της συμμόρφωσης. Το NVP έχει το πλεονέκτημα του καλύτερου μεταβολικού του προφίλ. Το EFV έχει το πλεονέκτημα του σταθερής δοσολογίας συνδυασμού των 3 φαρμάκων (Atripla®).
4. Ένα boosted-PI θα πρέπει να τροποποιηθεί για απλοποίηση, πρόληψη ή βελτίωση των μεταβολικών διαταραχών ή διευκόλυνση της συμμόρφωσης προς unboosted Atazanavir, NNRTI ή Raltegravir, μόνο εάν τα 2 NRTIs που απομένουν στο σχήμα είναι δραστικά.
5. Απλοποίηση ενός σύνθετου συνδυαστικού σχήματος σε προθεραπευμένους ασθενείς με α) υποκατάσταση των φαρμάκων που είναι δύσκολο να χορηγηθούν (Enfuvirtide) και/ή με μειωμένη δραστηριότητα (NRTI σε περίπτωση πολλαπλής αντοχής σε NRTI) και/ή χαμηλή ανοχή και β) προσθήκη ενός νέου καλώς ανεκτού, απλούστερου και ενεργού παράγοντα (-ων).
6. Ανασκόπηση του πλήρους ιστορικού της ART και των διαθέσιμων αποτελεσμάτων ελέγχου γονοτυπικής αντοχής.

7. Αποφυγή τροποποίησης σε ένα φάρμακο με χαμηλό γενετικό φραγμό παρουσία βασικού αντιρετροϊκού σχήματος με μειωμένη δραστηριότητα λόγω προηγούμενων (αρχειοθετημένων) μεταλλάξεων.

Δε συνιστώνται:

1. Διακοπτόμενη θεραπεία, διαδοχικές ή παρατεταμένες διακοπές θεραπείας
2. Συνδυασμός δύο φαρμάκων, π.χ. 1 NRTI + 1 NNRTI ή 1 NRTI + 1 PI χωρίς ritonavir ή 1 NRTI + RAL, ή 2 NRTIs.
3. Συνδυασμός τριών NRTIs

Άλλοι συνδυασμοί:

Η μονοθεραπεία με PI/r και bid LPV/r ή qd DRV/r, μπορεί να αποτελεί εναλλακτική αγωγή για ασθενείς με αντοχή σε NRTIs ή για απλοποίηση αγωγής. Μια τέτοιου είδους αγωγή εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς χωρίς αποτυχία προηγούμενης αγωγής με PIs και που είχαν ιικό φορτίο <50 c/ml τουλάχιστον τους τελευταίους 6 μήνες.

Πηγή: Κατευθυντήριες οδηγίες, Ευρωπαϊκή Εταιρεία του AIDS (EACS-European AIDS Clinical Society, <http://www.eacsociety.org>), Έκδοση 6.1, Νοέμβριος 2012.

Ιολογική αποτυχία

Ορισμός	Επιβεβαιωμένη μέτρηση HIV RNA>50 αντίγραφα/ml 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (έναρξη ή τροποποίηση) σε ασθενείς που συνεχίζουν αντιρετροϊκή αγωγή.
Γενικά Μέτρα	<ul style="list-style-type: none"> • Εκτίμηση συμμόρφωσης, ανοχής, αλληλεπίδρασης φαρμάκων, αλληλεπίδρασης φαρμάκων-φαγητού, ψυχολογικών παραμέτρων • Έλεγχος γονοτυπικής αντοχής κατά τη διάρκεια λήψης του σχήματος που αποτυγχάνει (συνήθως διαθέσιμος για VL>350-500 c/ml και σε εξειδικευμένα εργαστήρια για χαμηλότερα επίπεδα ιαμίας) και έλεγχος ιστορικού γονοτυπικής αντοχής για αρχειοθετημένες μεταλλάξεις. • Έλεγχος τροπισμού • Σκέψη για μέτρηση των επιπέδων των φαρμάκων • Ανασκόπηση προηγούμενης αντιρετροϊκής αγωγής • Αναγνώριση θεραπευτικών επιλογών, ενεργών και δυνητικά ενεργών συνδυασμών φαρμάκων
Αντιμετώπιση ιολογικής αποτυχίας (VF)	<p>Εάν το HIV RNA>50 και <500-1000 αντίγραφα/ml</p> <ul style="list-style-type: none"> • Έλεγχος για συμμόρφωση • Έλεγχος του HIV RNA 1 με 2 μήνες αργότερα <p>Εάν δεν υπάρχει η δυνατότητα γονοτυπικού ελέγχου αντοχής, η τροποποίηση του σχήματος να γίνεται βάσει της προηγούμενης αγωγής και του ιστορικού αντοχής.</p> <p>Εάν το HIV RNA>500-1000 αντίγραφα/μL, αλλαγή σχήματος το συντομότερο δυνατό. Η αλλαγή θα εξαρτηθεί από τα αποτελέσματα του ελέγχου της γονοτυπικής αντοχής.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εάν δεν παρατηρηθούν μεταλλάξεις αντοχής: επανεκτίμηση της συμμόρφωσης, φαρμακοκινητική μελέτη • Εάν παρατηρηθούν μεταλλάξεις αντοχής: τροποποίηση σε σχήμα ιικής καταστολής βάσει του ιστορικού λήψης φαρμάκων, προτείνεται η συζήτηση με ειδικό <p>Στόχος του νέου σχήματος: HIV RNA<400 αντίγραφα/ml 3 μήνες μετά, HIV RNA<50 c/ml 6 μήνες μετά</p>

<p>Σε περίπτωση ανάδειξης μεταλλάξεων αντοχής</p>	<p><u>Γενικές συστάσεις:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Χρήση 2 ή προτιμότερο 3 ενεργών φαρμάκων στο νέο σχήμα (συμπεριλαμβανομένων των ενεργών φαρμάκων από τις προηγούμενες χρησιμοποιηθείσες κατηγορίες) • Κάθε σχήμα πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον ένα πλήρως ενεργό PI/r (π.χ. Darunavir/r) και ένα φάρμακο από μια κατηγορία που δεν έχει ξαναχρησιμοποιηθεί, π.χ. αναστολέα σύντηξης, ιντεγκράσης ή CCR5 (μετά από έλεγχο τροπισμού), ή 1 NNRTI (π.χ. etravirine) μετά από έλεγχο γονοτυπικής αντοχής • Αποφύγετε την αλλαγή εάν είναι διαθέσιμα <2 ενεργά φάρμακα, βάσει της γονοτυπικής αντοχής, εκτός αν πρόκειται για ασθενείς με χαμηλό αριθμό CD4 (<100/mm³) ή υψηλού κινδύνου για κλινική επιδείνωση, για τους οποίους ο στόχος είναι η διατήρηση της ανοσολογικής λειτουργίας μέσω της παροδικής μείωσης του HIV RNA (>1 log μείωση) με επαναχορήγηση των φαρμάκων. • Εάν υπάρχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές, χρήση πειραματικών φαρμάκων εντός κλινικών δοκιμών (αλλά αποφυγή της λειτουργικής μονοθεραπείας) • Δεν συνιστάται η διακοπή της θεραπείας • Σκέψη για συνέχιση του 3TC ή του FTC, ακόμη και στην περίπτωση διαπιστωμένης μετάλλαξης αντοχής (M184V/I) <p>Εάν υπάρχουν πολλές θεραπευτικές επιλογές, τα κριτήρια για την προτιμώμενη επιλογή είναι: απλότητα του σχήματος, εκτίμηση κινδύνου τοξικότητας, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, μελλοντική θεραπεία διάσωσης</p>
--	---

Πηγή: Κατευθυντήριες οδηγίες, Ευρωπαϊκή Εταιρεία του AIDS (EACS-European AIDS Clinical Society, <http://www.eacsociety.org>), Έκδοση 6.1, Νοέμβριος 2012.

1.3. Μεταβολικές επιπλοκές της HIV- λοίμωξης και της αντι-ρετροϊκής θεραπείας

Η HAART συνοδεύεται από ένα μεγάλο φάσμα παρενεργειών. Οι πιο συνηθισμένες είναι από το γαστρεντερικό σύστημα και περιλαμβάνουν ναυτία, εμετούς, δυσπεψία, διάρροια, και κοιλιακό άλγος μετά την λήψη των φαρμάκων. Οι εκδηλώσεις αυτές συνήθως υποχωρούν μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας αλλά μπορεί και να επιμείνουν. Δημιουργούν προβλήματα στην σωστή θρέψη του ασθενούς και αν είναι έντονες αποτελούν αίτιο αλλαγής του θεραπευτικού σχήματος.

Επίδραση της HAART στον μεταβολισμό

Η HIV λοίμωξη προκαλεί διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων και ιδιαίτερα αύξηση των τριγλυκεριδίων (37, 38). Με την εισαγωγή της HAART παρατηρήθηκαν σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών αυξήσεις των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, της χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης, ινσουλινοαντίσταση και σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, και αποδόθηκαν κατά κύριο λόγο στην κατηγορία φαρμάκων αναστολείς της πρωτεάσης (39-42). Όλα τα παραπάνω νοσήματα είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση και καρδιο-αγγειακή νόσο, ιδιαίτερα στεφανιαία νόσο. Πράγματι, σύντομα μετά την εισαγωγή της HAART στην κλινική πράξη, υπήρξαν αναφορές για μη αναμενόμενα αγγειακά συμβάματα μεταξύ ασθενών νεαρής ηλικίας (43). Μια μεγάλη προοπτική μελέτη επιβεβαίωσε ότι η HAART, και ειδικά τα σχήματα που περιείχαν αναστολείς της πρωτεάσης (protease inhibitor-PI), αυξάνουν τον κίνδυνο για αγγειακά επεισόδια στην καρδιά και τον εγκέφαλο (44). Τα δεδομένα αυτά σημαίνουν ότι η HAART προκαλεί πρόωμη αθηροσκλήρωση. Ο παρατηρηθείς μεγαλύτερος καρδιο-αγγειακός κίνδυνος δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στις παρενέργειες της αντιρετροϊκής αγωγής, διότι και η χρόνια HIV λοίμωξη μπορεί από μόνη της να προκαλέσει πρόωμη αθηροσκλήρωση, όπως έχει δείχτει και σε άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις (45). Επιπροσθέτως, η HAART αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης και όπως ο πληθυσμός των ασθενών με HIV λοίμωξη γηράσκει, χρόνιες παθήσεις της τρίτης ηλικίας, όπως η αθηροσκληρωτική καρδιο-αγγειακή νόσος, είναι περισσότερο συχνές και σοβαρές. Τα δεδομένα αυτά καθιστούν ιδιαίτερα σημαντική την έγκαιρη διάγνωση της πρόωμης αθηροσκλήρωσης μεταξύ των ατόμων με HIV-λοίμωξη που λαμβάνουν HAART, έτσι ώστε μια σωστή θεραπευτική παρέμβαση να αποτρέψει μελλοντικές επιπλοκές από το καρδιο-αγγειακό σύστημα.

Είναι δύσκολο να καθοριστεί η σχετική συνεισφορά των παραδοσιακών παραγόντων καρδιοαγγειακού κινδύνου, (όπως κάπνισμα, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης), των μεταβολικών παρενεργειών των αντιρετροϊκών φαρμάκων, ή της HIV λοίμωξης αυτής καθ' εαυτής στην πρόκληση πρόωμης αθηροσκλήρωσης, γιατί αυτοί οι παράγοντες συχνά συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Επίσης είναι πολύ δύσκολο να μελετηθούν τα καρδιοαγγειακά συμβάματα και η τελική τους έκβαση σε ασθενείς με HIV λοίμωξη γιατί συνήθως οι περισσότεροι είναι νέοι σε ηλικία, επομένως οι αριθμοί τέτοιων συμβαμάτων είναι μικροί. Αυτό το γεγονός σημαίνει ότι μια κλινική μελέτη θα απαιτούσε ένα τεράστιο αριθμό ασθενών για να καταλήξει σε

συμπεράσματα. Αυτό δημιούργησε την ανάγκη να ανευρεθούν δείκτες (surrogate markers) της πρώιμης αθηροσκλήρωσης και να χρησιμοποιηθούν στην μελέτη της νόσου.

1.4. Ακτινολογικές απεικονίσεις κλινικών οντοτήτων της HIV/AIDS λοίμωξης

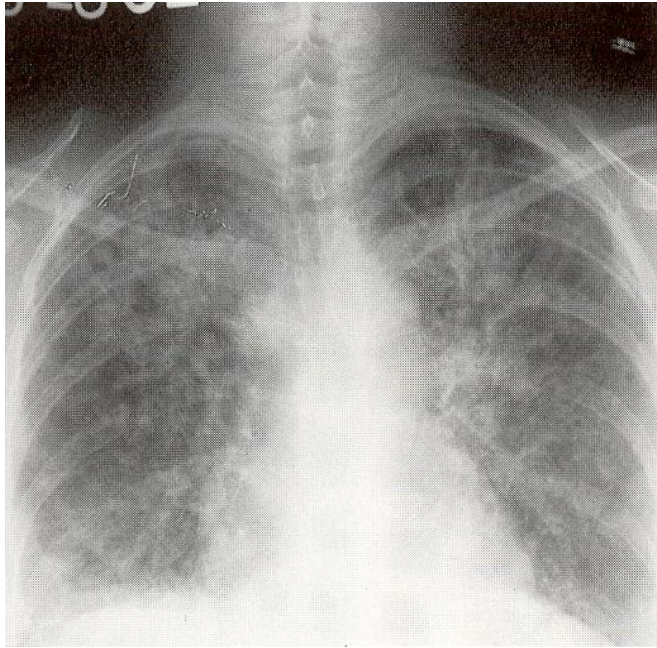
Οι ασθενείς με HIV λοίμωξη εμφανίζουν ευκαιριακές λοιμώξεις και νεοπλασμάτα. Οι ακτινολογικές εικόνες είναι συνήθως άτυπες και διαφέρουν από αυτές των ανοσοεπαρκών ασθενών. Παρακάτω παρατίθενται ενδεικτικά μερικές χαρακτηριστικές απεικονίσεις νοσολογικών οντοτήτων που χαρακτηρίζουν την HIV λοίμωξη.

1.4.1. Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*



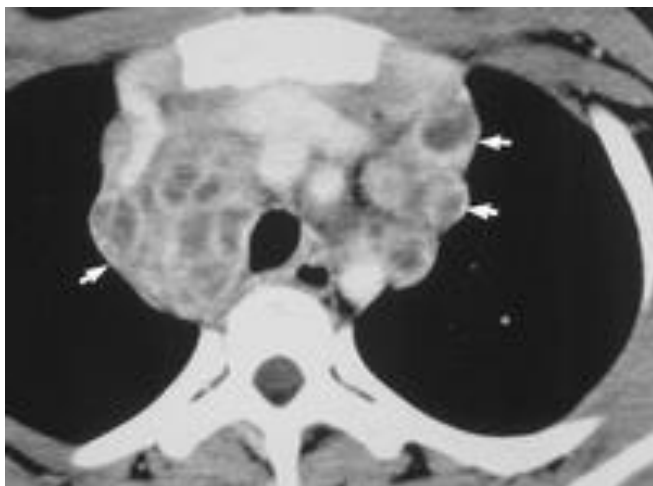
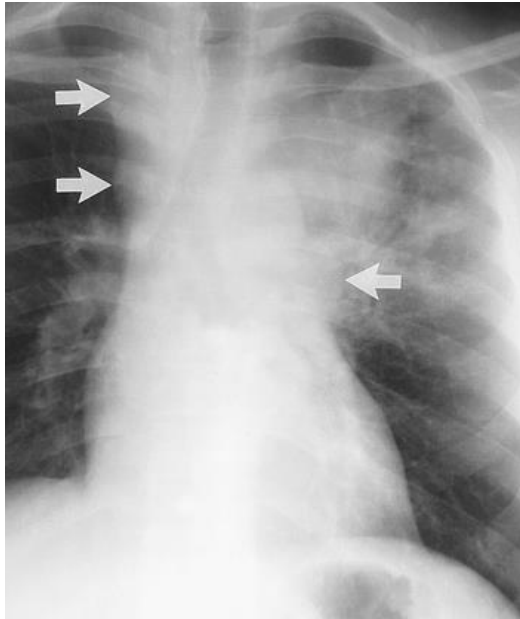
Ασθενής με HIV λοίμωξη, που προσήλθε με πυρετό, ξηρό βήχα και δύσπνοια. Η απλή ακτινογραφία θώρακα έδειξε αμφοτερόπλευρα διηθήματα του τύπου της διάμεσης πνευμονίτιδας, στην περιοχή των πνευμονικών πυλών. Με βάση την ακτινολογική εικόνα ο ασθενής πήρε θεραπεία για *P. jirovecii* και εμφάνισε γρήγορη κλινική και ακτινολογική βελτίωση

1.4.2. Πνευμονίτιδα από τον ιό CMV



Ασθενής με HIV λοίμωξη, σε στάδιο πλήρους AIDS, προσήλθε με υψηλό πυρετό, ξηρό βήχα και δύσπνοια. Η ακτινογραφία θώρακα έδειξε διάχυτα διηθήματα αμφο, του τύπου της διάμεσης πνευμονίτιδας. Έγινε βρογχοσκόπηση και η κυτταρολογική του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) έδειξε ενδοκυττάρια έγκλειστα χαρακτηριστικά της λοίμωξης από CMV.

1.4.3. Πνευμονική φυματίωση σε ασθενή με HIV λοίμωξη



Ασθενής με HIV λοίμωξη προσέρχεται με παρατεινόμενο εμπύρετο, ανορεξία, καταβολή και απώλεια βάρους. Η ακτινογραφία θώρακα έδειξε μεγάλη διόγκωση του μεσοθωρακίου (βέλη) και διήθημα στον αριστερό μέσο και άνω λοβό. Επακόλουθη αξονική τομογραφία θώρακα έδειξε λεμφαδενίτιδα του μεσοθωρακίου. Η εξέταση των πτυέλων με χρώση Ziehl-Nielsen και η καλλιέργεια πτυέλων έδειξε την παρουσία *M. tuberculosis*.

1.4.4. Τοξοπλάσμωση κεντρικού νευρικού συστήματος



Ασθενής με HIV λοίμωξη και πλήρες AIDS προσέρχεται με πυρετό, αστάθεια και σύγχυση. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου έδειξε την παρουσία αποστήματος στον δεξιό μετωπιαίο λοβό με χαρακτηριστική δακτυλιοειδή πρόσληψη του σκιαγραφικού, ένα εύρημα που υποδηλώνει οίδημα και φλεγμονή γύρω από τη βλάβη. Ο ασθενής μπήκε σε θεραπεία για εγκεφαλική τοξοπλάσμωση με βάση την ακτινολογική εικόνα και επήλθε ταχύτατα κλινική και απεικονιστική βελτίωση.

1.4.5. Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια οφειλόμενη στον ιό JC σε ασθενή με HIV λοίμωξη



Ασθενής με HIV λοίμωξη και πλήρες AIDS προσέρχεται με πυρετό, αστάθεια και σύγχυση. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, πριν και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού έδειξε εκτεταμένες βλάβες της λευκής ουσίας με πρόσληψη παραμαγνητικής ουσίας. Έγινε οσφυνωτιαία παρακέντηση και ανιχνεύθηκε στο εγκεφαλο-νωτιαίο υγρό με PCR ο ιός JC.

1.5 Απεικονιστικοί δείκτες της πρώιμης αθηροσκλήρυνσης

Ερευνητές έχουν δείξει ότι η ελάττωση της ελαστικότητας της αορτής είναι ένα πρώιμο στάδιο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης [46-50]. Η διατασιμότητα της αορτής (Aortic Distensibility- AD) είναι ένας δείκτης ελαστικότητας του τοιχώματος της ανιούσας αορτής και μαζί με το πάχος του μέσου χιτώνα του τοιχώματος της καρωτίδας (carotid artery Intima-Media Thickness, c-IMT) είναι απλοί και εύκολα επαναλήψιμοι δείκτες υποκλινικής αθηροσκλήρωσης. Οι δείκτες αυτοί μελετήθηκαν σε διάφορα νοσήματα και αποδείχτηκε ότι είναι ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο [51-52].

Η AD μετράται με μη παρεμβατικές μεθόδους. Κάθε μέτρηση στηρίζεται στη σχέση μεταξύ των αλλαγών στη διάμετρο της αορτής με την πίεση σε κάθε καρδιακό παλμό. Στην υπερηχογραφική μελέτη της καρδιάς η καταγραφή της ανιούσας αορτής γίνεται σε ένα επίπεδο 3 cm πάνω από την αορτική βαλβίδα σε M-mode, καθοδηγούμενο από το δισδιάστατο υπερηχογράφημα καρδιάς, στο παράθυρο του επιμήκους παραστερνικού άξονα. Οι εσωτερικές διαμέτροι της αορτής μετρώνται μέσω ισοστάθμισης της συστολής και της διαστολής, ως η απόσταση μεταξύ του ακολουθούντος ορίου του προσθίου αορτικού τοιχώματος και του προηγούμενου ορίου του οπισθίου αορτικού τοιχώματος. Η συστολική διάμετρος της αορτής μετράται ως η μέγιστη πρόσθια κινητικότητα της αορτής και η διαστολική διάμετρος στην αιχμή του συμπλέγματος QRS στην ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή που γίνεται ταυτόχρονα. Συνήθως γίνονται μετρήσεις σε δέκα διαδοχικούς καρδιακούς παλμούς και υπολογίζεται ο μέσος όρος των τιμών που καταγράφονται. Η AD υπολογίζεται με βάση μαθηματικό τύπο που περιλαμβάνει όλες τις παραπάνω διαμέτρους.

Καρδιοαγγειακός κίνδυνος και πάχος του μέσου χιτώνα της καρωτίδας

Σε υγιείς ενήλικες το πάχος του μέσου χιτώνα (IMT) των καρωτίδων κυμαίνεται από 0.25 – 1.5 mm (53, 54). Ορισμένοι ερευνητές θεωρούν ότι τιμές > 1 mm είναι παθολογικές (55). Η αξία της μέτρησης του IMT ως πρώιμου δείκτη αθηροσκλήρωσης έχει αναδειχτεί με συγκριτικές μελέτες του IMT σε υγιείς εθελοντές και άτομα με καρδιοαγγειακή νόσο, όπου αποδείχτηκε η προγνωστική αξία αλλά και η ευαισθησία της μεθόδου (56). Είναι πλέον σαφές ότι ανάμεσα στους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου για καρδιοαγγειακή νόσο (κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία) περιλαμβάνεται και το αυξημένο IMT της καρωτίδας (57).

Το IMT αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία και εξαρτάται και από το φύλο διότι είναι μεγαλύτερο στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (58) (Πίνακας 4). Σε μεγάλη προοπτική μελέτη υπολογίστηκε ότι το πάχος του μέσου χιτώνα της καρωτίδας αυξάνεται κατά 0.06 mm για κάθε δεκαετία ζωής. Μελέτη σε εργαζόμενους της ασφαλιστικής εταιρείας AXA (59) ανέδειξε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο IMT με την ηλικία και παράγοντες κινδύνου για καρδιοαγγειακά νοσήματα όπως ο δείκτης μάζας του σώματος, η αρτηριακή πίεση (συστολική και διαστολική), η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η γλυκόζη και το κάπνισμα.

Άνδρες						
Εκατοστημόριο ηλικίας	25	35	45	55	75	85
25	0,515	0,585	0,634	0,68	0,814	0,83
50	0,567	0,633	0,686	0,746	0,914	0,937
75	0,633	0,682	0,756	0,837	1,028	1,208
Γυναίκες						
Εκατοστημόριο ηλικίας	25	35	45	55	75	85
25	0,524	0,575	0,619	0,665	0,771	0,807
50	0,567	0,615	0,665	0,719	0,837	0,880
75	0,612	0,66	0,713	0,776	0,921	0,935

Πίνακας 4. Συσχέτιση του πάχους του μέσου χιτώνα της καρωτίδας με την ηλικία και το φύλο. (από αναφορά 58)

Στη μελέτη MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study) (60) η χοληστερόλη, ο δείκτης μάζας σώματος και το κάπνισμα ήταν σημαντικοί παράγοντες στην ετήσια αύξηση του πάχους του μέσου χιτώνα. Το ίδιο ισχύει και για τον σακχαρώδη διαβήτη όπως έδειξε η μελέτη IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) (61). Η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση σχετίζονται επίσης με αυξημένο πάχος του μέσου χιτώνα των καρωτίδων, όπως έδειξαν οι μελέτες PCVME TRA (Prevention Cardio-Vasculaire en Medecine du Travail) και PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study), (62) αντίστοιχα.

Όλες οι παραπάνω μελέτες τεκμηρίωσαν τη σχέση του IMT με τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου και ανέδειξαν έτσι την αύξηση του IMT ως έναν ισχυρό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

1.5 Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992;328: 327-335
2. Τσότσος Α: Πετροϊοί, Από: Τσότσος Α, Ιατρική Ιολογία, Εκδόσεις Λίτσαζ, Αθήνα 1992, σ. 471-526
3. Rous P. A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *J Exp Med* 1911;13:397-411
4. Temin HM, Mizutani S. RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature* 1970;226:1211-1213
5. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:7415-7419
6. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1981; 305 : 1425-1431
7. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Gurroff M, et al. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 1982;218:571-573
8. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220 : 868-70
9. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retransviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984;224:500-504

10. Clavel F, Guetard F, Brun-Vezinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from Western African patients with AIDS. *Science* 1986;233: 343-346
11. Kanki PJ, Barin F, M'Boup M, et al. New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic virus type III (STLV-III). *Science* 1986;232:238-240
12. Dalglish AG, Beverly PCL, Clapham PR, et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1985;312:763-767
13. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as a receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1985;312:767-768
14. Stein BS, Gowda SD, Lifson JD, et al. pH-independent HIV entry into CD4-positive T cells via virus envelope fusion to the plasma membrane. *Cell* 1987;49:659-668
15. Maddon PJ, Dalglish AG, McDougal JS, et al. The T4 gene encodes the AIDS virus receptor and is expressed in the immune system and the brain. *Cell* 1986;47:333-348
16. Rogers MF, Shaffer N. Reducing the risk of maternal-infant transmission of HIV by attacking the virus [editorial; comment]. *N Engl J Med* 1999; 341:441-45
17. UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic. December 2012. Joint United Nations Program on HIV/AIDS.
18. Roos MT, de Leeuw NA, Claessen FA, et al. Viro-immunological studies in acute HIV-1 infection. *AIDS* 1994; 8: 1533-1538

19. Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MB. Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency type 1 infection. *J Virol* 1994; 68: 4650-4655
20. Mussey L, Hughes J, Sahacker T, Shea T, Corey L, Mc Elrath J. Cytotoxic T-cell responses, viral load and disease progression in early human immunodeficiency type 1 infection. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1267-1274
21. Goujard C, Bonarek M, Meyer L, et al; Agence Nationale de Recherche sur le Sida PRIMO Study Group. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 709-715
22. Vento S, Di Pierri G, Garofano T, Concia E, Basstei D. Pneumocystis carinii pneumonia during primary HIV-1 infection. *Lancet* 1993; 342: 24-25
23. Perrin L, Yerly S. Acute HIV infection. *J Biol Regul Homeost Agents* 1995; 9: 95-99
24. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167-1170
25. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiological features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 125: 257-264
26. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339: 33-39
- 26a. Branson BM. The future of HIV testing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55 Suppl 2:S102-5.

27. Chaisson RE, Volberding PA. Clinical manifestations of HIV infection. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. New York, NY: Churchill Livingstone, 1990:1061
28. Brinkman K, Kakuda TN. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: a looming obstacle for long-term antiretroviral therapy? *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13:5-11
29. Cossarizza A, Moyle G. Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria. *AIDS* 2004; 18:137-151
30. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2006; 296: 827-843
31. Grobler JA, Dornadula G, Rice MR, Simcoe AL, Hazuda DJ, Miller MD. HIV-1 reverse transcriptase plus-strand initiation exhibits preferential sensitivity to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in vitro. *J Biol Chem* 2007; 282: 8005-8010
32. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999; 341: 1865-1873
33. Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998; 338: 1281-1292
34. Hicks C, Gulick RM. Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 931-939
35. Murray JM, Emery S, Kelleher AD, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS* 2007; 21: 2315-02321

36. Soriano V, Geretti, AM, Perno CF, et al. Optimal use of maraviroc in clinical practice. *AIDS* 2008; 22: 2231-2240
37. Currier JS: Update on cardiovascular complications in HIV infection. *Top HIV Med* 2009, 17:98-103.
38. Martínez E, Larrousse M, Gatell JM: Cardiovascular disease and HIV infection: host, virus, or drugs? *Curr Opin Infect Dis* 2009, 22:28-34.
39. Riddler SA, Li X, Chu H, Kingsley LA, Dobs A, Evans R, et al: Longitudinal changes in serum lipids among HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2007, 8:280-7.
40. Calza L, Manfredi R, Chiodo F: Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004, 53:10
41. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, et al: Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003, 289:2978-82.
42. Morse CG, Kovacs JA: Metabolic and skeletal complications of HIV infection: the price of success. *JAMA* 2006, 296:844-54.
43. d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, et al: Writing Committee of the D:A:D Study Group. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004, 18:1811-7.
44. DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al: Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007, 356:1723-35.
45. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al: Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the DAD study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008, 371:1417-26.

46. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A, et al: Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension* 2005, 46:194-9.
47. Currier JS: Update on cardiovascular complications in HIV infection. *Top HIV Med* 2009, 17:98-103.
48. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al: Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006, 113:664–670.
49. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, et al: Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J* 2005, 69:259–264
50. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001, 37:1236-41.
51. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al: Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005, 111:3384-90.
52. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al: Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006, 113:657-63.
53. Belcaro G, Nicolaides AN, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, Barsotti A. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:851–856.

54. Rita F. Redberg, Robert A. Vogel, Michael H. Criqui, David M. Herrington, Joao A. C. Lima, Mary J. Roman, TAYLOR ET AL., 34th BETHESDA CONFERENCE: Can Atherosclerosis Imaging Techniques Improve the Detection of Patients at Risk for Ischemic Heart Disease? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:11:1855-917
55. Veller MG, Fisher CM, Nicolaides AN. Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surg.* 1993;17:719–725.
56. Crouse JR III. B-mode ultrasound in clinical trials: answers and questions. *Circulation.* 1993;88:319–321.
57. Belcaro G, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis MT, Renton S, Chong LC. Evaluation of arteriosclerosis progression with ultrasonic biopsy and intima-media thickness measurements. *Vasa.* 1993;22:15–21.
58. Stein JH, et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:93-111
59. Garipey J, Salomon J, Denarie N et al. Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and thickening of carotid and femoral arteries in male subjects with coronary risk profile in a French working cohort: the AXA Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:584–590.
60. Markus RA, Mack WJ, Azen SP, Hodis HN. Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness of young coronary patients. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1000–1004.

61. Wagenknecht LE, D'Agostino Jr. RB, Haffner SM, Savage PJ, Rewers M.
Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the
Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1998;21:1812–1818.
62. Garipey J, Simon A, Massonneau M, Linhart A, Levenson J. Wall thickening of
carotid and femoral arteries in male subjects with isolated hypercholesterolemia.
PCVMETRA Group. *Prevention Cardio-Vasculaire en Medecine du Travail.*
Atherosclerosis 1995;113:141–151.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Impaired distensibility of ascending aorta in patients with HIV infection

Alexandra Zormpala¹, Nikolaos V Sipsas², Ioannis Moyssakis³, Sarah P Georgiadou^{2*}, Maria N Gamaletsou², Athanasios N Kontos², Panayiotis D Ziakas² and Theodore Kordossis²

Abstract

Background: Our aim was to investigate the aortic distensibility (AD) of the ascending aorta and carotid artery intima-media thickness (c-IMT) in HIV-infected patients compared to healthy controls.

Methods: One hundred and five HIV-infected patients (86 males [82%], mean age 41 ± 0.92 years), and 124 age and sex matched HIV-1 uninfected controls (104 males [84%], mean age 39.2 ± 1.03 years) were evaluated by high-resolution ultrasonography to determine AD and c-IMT. For all patients and controls clinical and laboratory factors associated with atherosclerosis were recorded.

Results: HIV- infected patients had reduced AD compared to controls: 2.2 ± 0.01 vs. 2.62 ± 0.01 10^{-6} $\text{cm}^2 \text{dyn}^{-1}$, respectively ($p < 0.001$). No difference was found in c-IMT between the two groups. In multadjusted analysis, HIV infection was independently associated with decreased distensibility (beta -0.45 , $p < 0.001$). Analysis among HIV-infected patients showed that patients exposed to HAART had decreased AD compared to HAART-naïve patients [mean (SD): $2.18(0.02)$ vs. $2.28(0.03)$ 10^{-6} $\text{cm}^2 \text{dyn}^{-1}$, $p = 0.01$]. In multadjusted analysis, increasing age and exposure to HAART were independently associated with decreased AD.

Conclusion: HIV infection is independently associated with decreased distensibility of the ascending aorta, a marker of subclinical atherosclerosis. Increasing age and duration of exposure to HAART are factors further contributing to decreased AD.

Keywords: HIV, Aortic distensibility, HAART, Atherosclerosis, Carotid artery intima-media thickness

Background

The use of highly active antiretroviral therapy (HAART) resulted in a significant decrease in morbidity and mortality in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection [1], turning this lethal infection to a chronic ambulatory disease. However, the initial optimism has been tempered when it became evident that HAART has metabolic side effects such as fat redistribution, dyslipidemia, insulin resistance, glucose intolerance, metabolic syndrome, and overt diabetes; all of them are established risk factors for atherosclerosis and cardiovascular disease [2-5]. Indeed, soon after the introduction of HAART into the clinical practice, researchers

reported unexpected vascular events among young patients. A large prospective study confirmed that HAART, especially the protease inhibitor (PI)-containing regimens, increases the risk for cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons [6]. This finding suggests that HAART causes early atherosclerosis [7,8]. The observed excess cardiovascular risk cannot be attributed solely to the side effects of antiretroviral drugs since chronic HIV infection itself has a role, as it has been shown for other chronic inflammatory diseases [9]. Moreover, HAART increased life expectancy and as HIV seropositive population ages, chronic diseases like atherosclerotic cardiovascular disease become increasingly important [10,11].

It is difficult to dissect relative contributions of conventional cardiovascular risk factors, metabolic side effects of antiretroviral drugs, and HIV infection itself on early atherosclerosis and cardiovascular events, as

* Correspondence: sgeorg@med.uth.gr

²Infectious Diseases Unit, Pathophysiology Department, Laikon General Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University, Mikras Asias 75, 11527 Athens, Greece

Full list of author information is available at the end of the article



these factors frequently co-exist in the same patient. Moreover, studies using clinical endpoints to investigate cardiovascular outcomes in patients with HIV infection, who typically are young or middle-aged, need large numbers of patients because of the low event rate. Therefore, studies using surrogate markers for early atherosclerosis are required.

Researchers have reported that the reduction of the elastic properties of aorta represents an early stage in the atherosclerotic process [12-16]. Aortic distensibility (AD) is an elasticity index of the ascending aorta, and along with carotid artery intima-media thickness (c-IMT) are simple and reproducible markers of subclinical arteriosclerotic disease and have been identified as strong predictors of cardiovascular mortality in different clinical settings [17-24]. There are no studies for early atherosclerosis of ascending aorta among HIV-infected patients. The aim of this study was to investigate the distensibility of the ascending aorta and c-IMT in HIV-infected patients compared with age and sex matched uninfected controls, and to investigate whether HIV infection itself, conventional risk factors for atherosclerosis, and/or HAART are associated with early atherosclerosis.

Methods

We enrolled in the study a total of 105 consecutive, HIV-infected patients attending the outpatient clinic of the Athens Laikon Hospital. Controls were 124 healthy volunteers recruited from hospital staff, as well as their relatives or friends. HIV infection was ruled out in controls by serologic testing with their consent. Control subjects were individually matched with patients by age (± 5 years) and sex.

Demographic and clinical data such as age, sex, body weight, arterial blood pressure, and history of smoking were obtained from all patients and control subjects, as well as blood samples for laboratory measurements, including blood count, glucose, total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein (HDL), low-density-lipoprotein (LDL) and creatinine levels. Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia were defined as triglyceride and cholesterol level equal or more than 150 and 200 mg/dl, respectively. Hypertension was defined as systolic and diastolic blood pressure level above 140mmHg and 90mmHg, respectively. Moreover, for each HIV-infected patient the following information corresponding to the sampling time point was recorded: risk group, disease duration, CDC stage, CD4 cell count, viral load, and HAART. The study was approved by the Institutional Review Board of the Laikon General Hospital, Athens, Greece. All participants gave their informed consent.

All HIV-infected patients and seronegative controls were evaluated to determine c-IMT and AD. Visualization of the carotid artery was obtained via high resolution, B-mode carotid artery ultrasonography, and c-IMT was measured by the same investigator. Measurement of c-IMT was performed in the common carotid artery, of both left and right side, 1cm proximal to carotid bulb and at least three separate measurements of each side were obtained according to previous recommendations [25]. Abnormal c-IMT was defined as a value of equal or more than 0.9 mm. AD was determined noninvasively based on the relationship between changes in aortic diameter and pressure with each cardiac pulse [26,27]. The echocardiographic study was carried out using a Hewlett Packard Sonos 1000 ultrasound system (Hewlett Packard), using a 2.5-MHz transducer. Each subject was placed in the mild left recumbent position and the ascending aorta was recorded at a level 3 cm above the aortic valve in the M-mode tracings guided by the two-dimensional echocardiogram in the parasternal long axis view [26]. Internal aortic diameters were measured by means of a caliper in systole and diastole as the distance between the trailing edge of the anterior aortic wall and the leading edge of the posterior aortic wall. Systolic aortic diameter was measured as the maximal anterior motion of the aorta and diastolic diameter at the peak of the QRS complex on the simultaneously recorded electrocardiogram. Ten consecutive cardiac beats were measured routinely and averaged [26,27]. Blood pressure was measured with a Dinamap TM XL vital signs monitor (Johnson-Johnson, Arlington, VA). AD was calculated according to the formula [26,28]:

$$\text{Aortic distensibility} = \frac{2\Delta D}{Dd(P_s - P_d)} 10^{-6} \text{dyn}^{-1} \text{cm}^2$$

Where ΔD is the change of the aortic diameter between systole and diastole, Dd is the aortic diameter in diastole, P_s is the systolic arterial blood pressure and P_d is the diastolic arterial blood pressure. The cardiologist who performed the measurements (IM) was blind of the results of the autonomic function tests of the examined subjects. The intraobserver and interobserver mean percentage error (absolute difference between two observations divided by the mean and expressed as percentage) was determined for the aortic dimensions in 20 randomly selected subjects and were 4.2% and 4.6% for the systolic and 4.1% and 4.4% for the diastolic dimensions in our centre, respectively.

Statistical analysis

STATA package v8 (Stata Corporation, College Station, TX, USA) was used for data analysis. Continuous

variables are presented as mean \pm SD, and compared using the *t*-test. Dichotomous variables are presented as frequency (%) and compared using the chi-square test. For HIV-infected patients vs. controls comparison, a multiaadjusted analysis for AD (dependent variable) which was the major outcome was performed using the linear regression technique and all significant variables of the univariate analysis entered the model as independent covariates.

In a second step, a univariate and multivariate linear regression (using a stepwise, backward selection technique) were performed in HIV-positive group only to identify influential factors for AD. A two-sided P-value <0.05 was considered as statistically significant.

Results

Characteristics of the study population

The study population consisted of 105 HIV seropositive patients (86 male [82%]) with mean age \pm SD, 41 \pm 0.92 years and 124 control subjects (104 male [84%]) with mean age 39.2 \pm 1.03 years. Sixty out of the 105 HIV-infected patients (57%) had acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and 89 of them (85%) were receiving HAART. Patients' clinical characteristics are shown on Table 1. The prevalence of dislipidemia was higher among HIV-infected patients, as they had higher fasting plasma concentrations of total cholesterol ($p < 0.001$),

Table 1 Clinical data in HIV-infected patients

Patients characteristics	N=105
AIDS, (%)	60 (57)
HAART, (%)	89 (85)
Disease duration (median/range, months)	81/1-246
CD4 (cells/ μ L)	519 \pm 346
Viral load (copies/ml)	
Median	80
Range	40 - 860000
Undetectable (%)	50 (48)
IV Drug abuse	3 (3)
Treatment with PIs, (%)	71 (68)
Treatment with NNRTIs, (%)	42 (40)
Treatment with NRTIs, (%)	87 (83)
Duration of treatment, (median/range, months)	
HAART	75/1-147
PIs	47/3-104
NNRTIs	16/1-64
NRTIs	66/1-173

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HAART, highly active antiretroviral treatment; PI, protease inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; IV, intravenous.

Data are given as mean \pm standard deviation.

triglycerides ($p < 0.001$) and LDL ($p = 0.08$) and lower concentrations of HDL ($p < 0.001$), compared to HIV-seronegative controls. On the contrary, the prevalence of obesity [Body mass index (BMI) > 30 kg/m²] was significantly higher in control subjects than in HIV-infected patients ($p < 0.001$). The mean arterial pressure was higher among controls regarding both systolic and diastolic arterial pressure ($p < 0.001$); hypertension was statistically more frequent in controls than in HIV-infected patients [13, (10.5%) vs. 1, (1%), respectively, $p = 0.003$] (Table 2).

Table 2 Comparison of the two groups (Univariable analysis)

	Patients (N=105)	Controls (N=124)	P value
<i>Basic Demographics</i>			
Male sex, (%)	86 (82)	104 (84)	0.69
Age (years)	41.0 \pm 0.92	39.2 \pm 1.03	0.19
Greek origin, (%)	99 (94)	110 (89)	0.13
<i>Metabolic profile</i>			
Obesity, (BMI > 30 kg/m ²)	5 (4.8)	25 (20.2)	0.001
Diabetes, (%)	4 (3.8)	3 (2.5)	0.54
Glucose (mg dL ⁻¹)	93.5 \pm 1.67	95.2 \pm 2.13	0.55
Hypertriglyceridemia, (%)	64 (61)	36 (30)	<0.001
Triglycerides (mg dL ⁻¹)	234.3 \pm 19.5	118.5 \pm 6.1	<0.001
Hypercholesterolemia, (%)	98 (93)	51 (41)	<0.001
Total cholesterol (mg dL ⁻¹)	220.5 \pm 5.84	195.8 \pm 4.14	<0.001
LDL (mg dL ⁻¹)	135.1 \pm 5.07	124.2 \pm 3.59	0.08
HDL (mg dL ⁻¹)	41.9 \pm 0.95	47.9 \pm 1.20	<0.001
Smokers, (%)	47 (37.9)	59 (56.2)	0.36
<i>History/Laboratory values</i>			
Coronary Artery Disease/Stroke, (%)	1 (1)	6 (4.8)	0.09
Arterial Hypertension, (%)	1 (1)	13 (10.5)	0.003
-systolic (mmHg)	117.7 \pm 0.91	123.5 \pm 1.03	<0.001
-diastolic (mmHg)	72.8 \pm 0.63	77.9 \pm 0.78	<0.001
Hb values (mg dL ⁻¹)	13.4 \pm 0.17	14.2 \pm 0.15	<0.001
Creatinine (mg dL ⁻¹)	0.95 \pm 0.01	1.08 \pm 0.02	<0.001
CRP (mg dL ⁻¹)	5.0 \pm 0.78	9.4 \pm 2.25	0.09
<i>Cardiac Indexes</i>			
IMT right (mm)	0.59 \pm 0.01	0.66 \pm 0.08	0.41
IMT right \geq 0.9mm	4(4)	9(7)	0.26
IMT left (mm)	0.62 \pm 0.01	0.67 \pm 0.08	0.59
IMT left \geq 0.9mm	11(10)	9(7)	0.39
Distensibility (10 ⁻⁶ dyn ⁻¹ cm ²)	2.20 \pm 0.01	2.62 \pm 0.01	<0.001

Data are given as mean \pm standard deviation.

BMI, body mass index; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; Hb, hemoglobin; CRP, C-reactive protein; IMT, Intima-media thickness of carotid artery.

Distensibility of the ascending aorta and HIV infection in the whole study population

We first compared HIV-infected patients with controls using *t*-test. AD was statistically lower in patients' population than in uninfected controls: 2.2 ± 0.01 vs. $2.62 \pm 0.01 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ dyn}^{-1}$, respectively ($p < 0.001$) (Table 2). Nevertheless, no difference was found in c-IMT between the two groups.

In multiaadjusted analysis, after adjustment for all significant confounders, HIV infection was independently associated with decreased distensibility (beta -0.45 , $p < 0.001$) (Table 3). Other factors associated with decreased AD were, as expected, obesity and increasing diastolic pressure.

Distensibility of the ascending aorta in HIV-infected patients

A separate analysis was performed within the group of HIV-infected patients. Patients exposed to HAART had decreased distensibility of the ascending aorta compared to HAART-naïve patients [mean (SD): $2.18(0.02)$ vs. $2.28(0.03)$, $p = 0.01$]. In multivariate linear regression analysis only increasing age and cumulative duration of exposure to HAART were independently associated with decreased AD (Table 4). Based on the previous model, Figure 1 shows the effect of HAART therapy on the distensibility of the ascending aorta, stratified for age > 40 years vs. < 40 years.

Discussion

The main findings of our study were that HIV-infected patients had significantly reduced distensibility of the ascending aorta compared to age and sex matched control subjects. On the contrary, no difference in c-IMT

Table 3 Multivariate* linear regression analysis: the potential effect of various confounding factors on aortic distensibility in the total study population (HIV-infected persons and controls)

	Beta coefficient	P-value
Obesity (yes vs. no)	-0.053	0.05
Triglycerides (mg/dl)	-0.00006	0.36
Total Cholesterol (mg/dl)	-0.0003	0.09
Systolic pressure (mm Hg)	-0.002	0.08
Diastolic pressure (mm Hg)	-0.003	0.03
Hb values (gr/dl)	+0.008	0.13
Creatinine (mg/dl)	+0.07	0.19
HIV seropositivity (yes vs. no)	-0.45	<0.001

HIV, human immunodeficiency virus; Hb, hemoglobin.
 Beta coefficient expresses the mean difference in distensibility. Positive sign corresponds to protective effect while minus sign to decreased distensibility.
 *All the significant variables of Table 2 (with $p < 0.05$) were included. When the same characteristic was reported as both continuous and categorical, the continuous variable was preferred, (e.g. cholesterol in mg/dl vs. hypercholesterolemia).

was observed between the two groups. Multiadjusted analysis showed that after adjustment for conventional cardiovascular risk factors HIV infection was independently associated with decreased AD. Among HIV-infected patients, those exposed to HAART had significantly decreased AD compared to HAART-naïve patients. In multivariate analysis, increasing age and duration of HAART exposure were factors independently associated with decreased AD. Moreover, the effect of HAART on the distensibility was more pronounced among patients older than 40 years old (Figure 1).

The reduced distensibility of the ascending aorta that we found among HIV-infected patients compared to uninfected controls is a marker of subclinical arteriosclerotic disease and has been identified as a strong predictor of cardiovascular mortality in different clinical settings [17-21]. In a large population study, AD was inversely related to conventional cardiovascular disease risk factors, such as older age, hypertension, smoking, and low HDL-cholesterol levels [29]. In accordance, in our study multiaadjusted analysis showed that vascular risk factors such as obesity, and increasing diastolic pressure were also important for decreased distensibility of the ascending aorta. It is interesting that we found decreased distensibility among HIV-infected patients despite the fact that obesity and blood pressure were significantly higher among controls. One explanation could be that dyslipidemia was statistically more frequent among HIV-infected patients, due to the HAART side effects or to the chronic infection *per se*.

Multi-adjusted analysis showed that after correction for other vascular risk factors, HIV infection was independently associated with decreased AD. In fact, premature atherosclerosis has been reported in young adults with HIV infection in the pre-HAART era [30]. The cardiovascular disease risk associated with HIV infection appears to be partially attenuated by antiretroviral treatment, since treatment interruption increases short-term risk of cardiovascular disease events [11]. These findings suggest that HIV infection itself may increase the risk for cardiovascular disease, as it has been shown for other chronic inflammatory diseases [9] in the non-HIV setting. Many markers of inflammation are markedly elevated in individuals with untreated HIV infection and are only partially reversed by effective combination antiretroviral therapy [31].

Our data are consistent with previous studies showing that HIV infection *per se*, as well as HAART is associated with increased stiffness [30,32-36] of peripheral arteries (femoral and branchial) and the carotid artery. Interestingly, recent investigations have shown that biological and vascular age in HIV infected patients is increased [37,38]. Our study did not find increased c-IMT in HIV-infected patients compared to uninfected

Table 4 Univariate & Multivariate* linear regression analysis: the potential effect of various confounding factors on aortic distensibility in HIV-infected patients

	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	Beta coefficient	p	Beta coefficient	p
Age (per year)	-0.007	<0.001	-0.006*	<0.001
Female sex	+0.04	0.20		
Total Cholesterol	-0.0002	0.27		
Hemoglobin	+0.01	0.44		
CD4 (+) T-cell count	+0.00007	0.07		
Viral load (per 1000 copies increase)	+0.00004	0.76		
AIDS	-0.04	0.15		
HAART duration (months)	-0.002	0.004	-0.001*	0.04
HAART (exposed vs. naïve)	-0.1	0.01		
HIV duration (months)	-0.0005	0.02		

HIV, human immunodeficiency virus; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HAART, highly active anti-retroviral therapy. Beta coefficient expresses the mean difference in distensibility. Positive sign corresponds to protective effect while minus sign to decreased distensibility. * after a stepwise, backward selection, using a p >=0.10 for variable exclusion.

controls. Conflicting evidence exists in the bibliography on the c-IMT: some studies reported increased c-IMT in HIV- infected patients compared with HIV-negative controls [30,33,39-44] but others did not [45-48]. It is noteworthy that our HIV-infected population had decreased distensibility of the ascending aorta and a normal c-IMT. This may imply that there are differences in the effect of HIV along the arterial system and reduced AD is an earlier marker of subclinical atherosclerosis compared to c-IMT. An alternative explanation could be that although arterial stiffening is thought to be a generalized phenomenon, different arterial segments are known to respond differently to atherosclerotic risk factors [49-51].

Our study showed that among HIV-infected patients, increasing age and longer exposure to HAART contribute further to decreased distensibility of the ascending

aorta. Moreover, the effect of HAART on the AD was more pronounced among patients older than 40 years old. While increasing age is a well known risk for atherosclerosis, the effect of HAART on accelerating atherosclerosis remains controversial. Chronic HIV infection may lead to vascular endothelial damage and damage the elastic properties of an artery by sustaining a low degree of inflammation [52]. HAART has beneficial effects by reducing the inflammation due to active HIV infection, and detrimental effects such as dyslipidemia. Although it is difficult to determine the net effect in an individual patient and in different arterial segments, a recent study showed that endothelial dysfunction actually improved after start of HAART despite the rapid onset of dyslipidemia [53]. Our study had not enough statistical power to detect if PI containing regimens had different effect on the AD compared to NNRTI-containing regimens.

Our study has some limitations. Aortic diameters were measured echocardiographically and not invasively. A previous study has shown that aortic diameter can be determined with a high degree of accuracy in subjects whose cardiothoracic anatomy permits an echocardiographic signal of satisfactory quality, and the values obtained by echocardiography were not significantly different from those obtained by angiography [26]. In addition, pulse pressure estimated non-invasively from the brachial artery by external sphygmomanometry has been used for the calculation of AD in previous reports [26,54-56]. These non-invasive techniques have also been used for calculating AD in previous studies [55-57]. Thus a reliable estimation of the elastic properties of the ascending aorta using completely non-invasive techniques is feasible. Another limitation was the very high proportion of male subjects included in the cohort,

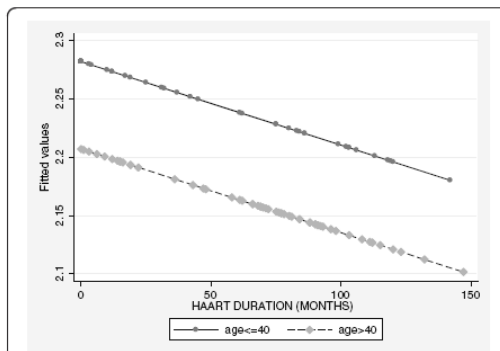


Figure 1 Effect of HAART therapy on the distensibility of ascending aorta, stratified for age <=40 years vs. >40 years old (fitted values).

which could limit the generalization of results to female HIV-infected patients. Moreover, the potential impact of past/active drug abuse could not be reliably evaluated, as only 3 patients (3%) had a history of drug abuse.

Conclusions

HIV infection is independently associated with decreased distensibility of the ascending aorta, a marker of premature atherosclerosis. This suggests that patients with HIV infection may be at increased cardiovascular disease risk, independent of the presence of classical cardiovascular risk factors. Study of arterial elasticity as early marker of vascular damage could be promising and more appropriate investigation in HIV people than evaluation of cIMT.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

AZ and NVS designed the study and drafted the study protocol with input from TK. SPG and MNG collected the data with input from ANK. IM performed the ultrasound measurements and contributed in the interpretation of data. PDZ conducted the data analysis. AZ and NVS wrote the manuscript. TK revised the final draft. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

NVS acknowledges support by the Special Account of Research Funds (ELKE) of the National and Kapodistrian University of Athens.

Author details

¹Radiology Department, Laikon General Hospital of Athens, Medical School, National and Kapodistrian University, Mikras Asias 75, 11527 Athens, Greece. ²Infectious Diseases Unit, Pathophysiology Department, Laikon General Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University, Mikras Asias 75, 11527 Athens, Greece. ³Cardiology Department, Laikon General Hospital of Athens, Mikras Asias 75, 11527 Athens, Greece.

Received: 1 May 2011 Accepted: 21 June 2012
Published: 30 July 2012

References

1. Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, et al: Swiss HIV Cohort Study. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005, **366**:378–384.
2. Riddler SA, Li X, Chu H, Kingsley LA, Dobs A, Evans R, et al: Longitudinal changes in serum lipids among HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2007, **8**:280–287.
3. Calza L, Manfredi R, Chiodo F: Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004, **53**:10.
4. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, et al: Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003, **289**:2978–2982.
5. Morse CG, Kovacs JA: Metabolic and skeletal complications of HIV infection: the price of success. *JAMA* 2006, **296**:844–854.
6. d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, et al: Writing Committee of the D:A:D Study Group. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004, **18**:1811–1817.
7. DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al: Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007, **356**:1723–1735.
8. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al: Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the DAD study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008, **371**:1417–1426.
9. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A, et al: Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension* 2005, **46**:194–199.
10. Currier JS: Update on cardiovascular complications in HIV infection. *Top HIV Med* 2009, **17**:98–103.
11. Martínez E, Larrousse M, Gatell JM: Cardiovascular disease and HIV infection: host, virus, or drugs? *Curr Opin Infect Dis* 2009, **22**:28–34.
12. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al: Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006, **113**:664–670.
13. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, et al: Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J* 2005, **69**:259–264.
14. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001, **37**:1236–1241.
15. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudeau RM, Venkatchalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al: Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005, **111**:3384–3390.
16. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al: Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006, **113**:657–663.
17. Moysakakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, Boki K, Votteas V, Sfikakis PP, et al: Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2009, **38**:216–221.
18. Moysakakis I, Gialafos E, Tentolouris N, Floudas CS, Papaioannou TG, Kostopoulos Ch, et al: Impaired aortic elastic properties in patients with systemic sarcoidosis. *Eur J Clin Invest* 2008, **38**:82–89.
19. Moysakakis I, Gialafos E, Vassiliou V, Taktikou E, Katsiari C, Papadopoulos DP, et al: Aortic stiffness in systemic sclerosis is increased independently of the extent of skin involvement. *Rheumatology (Oxford)* 2005, **44**:251–254.
20. Margos PN, Moysakakis IE, Tzioufas AG, Zintzaras E, Moutsopoulos HM: Impaired elastic properties of ascending aorta in patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2005, **64**:253–256.
21. Tentolouris N, Liatis S, Moysakakis I, Tsiapogas P, Psallas M, Diakoumopoulou E, et al: Aortic distensibility is reduced in subjects with type 2 diabetes and cardiac autonomic neuropathy. *Eur J Clin Invest* 2003, **33**:1075–1083.
22. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997, **96**:1432–1437.
23. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M: Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006, **37**:87–92.
24. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999, **340**:14–22.
25. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al: American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008, **21**:93–111.
26. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P: Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with arterial disease. *Eur Heart J* 1990, **11**:990–996.
27. Stefanadis C, Demellis J, Vlachopoulos C, Tsioufis C, Tsiamis E, Toutouzas K, et al: Aortic function in arterial hypertension determined by pressure-diameter relation: effects of diltiazem. *Circulation* 1997, **96**:1853–1858.
28. Boudoulas H, Wooley CF: Aortic function. In *Functional abnormalities of the aorta*. Edited by Toutouzas PK, Wooley CF. Armonk, NY: Futura Publishing Co. Inc; 1996:3–36.
29. Malayeri AA, Natori S, Bahrami H, Bertoni AG, Kronmal R, Lima JA, et al: Relation of aortic wall thickness and distensibility to cardiovascular risk factors (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol* 2008, **102**:491–496.

30. van Vonderen MG, Smulders YM, Stehouwer CD, Danner SA, Gundy CM, Vos F, et al: Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, **50**:153-161.
31. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, Lurain N, Sharrett AR, Gange SJ, et al: T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *J Infect Dis* 2011, **203**:452-463.
32. Seaberg EC, Benning L, Sharrett AR, Lazar JM, Hodis HN, Mack WJ, et al: Association between human immunodeficiency virus infection and stiffness of the common carotid artery. *Stroke* 2010, **41**:2163-2170.
33. van Vonderen MG, Hassink EA, van Agtmael MA, Stehouwer CD, Danner SA, Reiss P, et al: Increase in carotid artery intima-media thickness and arterial stiffness but improvement in several markers of endothelial function after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2009, **199**:1186-1194.
34. Baker JV, Duprez D, Rapkin J, Hullsiek KH, Quick H, Grimm R, Neaton JD, Henry K, et al: Untreated HIV infection and large and small artery elasticity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, **52**:25-31.
35. Schillaci G, De Socio GV, Pirro M, Savarese G, Mannarino MR, Baldelli F, Stagni G, Mannarino E, et al: Impact of treatment with protease inhibitors on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, **25**:2381-2385.
36. Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, Mannarino MR, Helou J, Pirro M, Mannarino E, et al: Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension* 2008, **52**:308-313.
37. Guaraldi G, Zona S, Alexopoulos N, Orlando G, Carli F, Ligabue G, et al: Coronary aging in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2009, **49**:1756-1762.
38. De Socio GV, Ricci E, Parruti G, Maggi P, Madeddu G, Quirino T, Bonfanti P, et al: Chronological and biological age in HIV infection. *J Infect* 2010, **61**:428-430.
39. Ross AC, Storer N, O'Riordan MA, Dogra V, McComsey GA: Longitudinal changes in carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in human immunodeficiency virus-infected children and young adults compared with healthy controls. *Pediatr Infect Dis J* 2010, **29**:634-638.
40. Viganò A, Bedogni G, Cerini C, Meroni L, Giacomet V, Stucchi S, et al: Both HIV-infection and long-term antiretroviral therapy are associated with increased common carotid intima-media thickness in HIV-infected adolescents and young adults. *Curr HIV Res* 2010, **8**:411-417.
41. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, et al: Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2009, **23**:1059-1067.
42. Oliviero U, Bonadies G, Apuzzi V, Foggia M, Bosso G, Nappa S, et al: Human immunodeficiency virus per se exerts atherogenic effects. *Atherosclerosis* 2009, **204**:586-589.
43. Lorenz MW, Stephan C, Harmjan A, Staszewski S, Buehler A, Bickel M, et al: Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008, **196**:720-726.
44. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al: Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004, **109**:1603-1608.
45. Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, Bellal N, Blanche S: Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS* 2004, **18**:1037-1041.
46. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, AACTG 5078 Study Team, et al: Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005, **19**:927-933.
47. Currier JS, Kendall MA, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, Tebas P, et al: Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS* 2007, **21**:1137-1145.
48. Merdié P, Thiébaud R, Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Morlat P, et al: Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med* 2002, **34**:55-63.
49. Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al: Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation* 2003, **107**:2089-2095.
50. van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortel LM: Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000, **35**:637-642.
51. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD: The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med* 2005, **165**:875-882.
52. Fisher SD, Miller TL, Lipshultz SE: Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006, **185**:1-11.
53. Torriani F: Antiretroviral therapy improves endothelial function in treatment-naïve HIV infected patients: a prospective, randomized multicenter trial (A5152s). Dublin: EACS; 2005. Presented at.
54. Gatzka CD, Cameron JD, Kingwell BA, Dart AM: Relation between coronary artery disease, aortic stiffness, and left ventricular structure in a population sample. *Hypertension* 1998, **32**:575-578.
55. Dart AM, Lacombe F, Yeoh JK, Cameron JD, Jennings GL, Lauder E, et al: Aortic distensibility in patients with isolated hypercholesterolaemia, coronary artery disease, or cardiac transplant. *Lancet* 1991, **338**:270-273.
56. Eren M, Gorgulu S, Uslu N, Celik S, Dagdeviren B, Tezel T: Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes or both. *Heart* 2004, **90**:37-43.
57. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Lauder E: Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992, **13**:1040-1045.

doi:10.1186/1471-2334-12-167

Cite this article as: Zormpala et al: Impaired distensibility of ascending aorta in patients with HIV infection. *BMC Infectious Diseases* 2012 **12**:167.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Ελαττωμένη διατασιμότητα της ανιούσας αορτής σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη.

Αλεξάνδρα Ζορμπαλά¹, Νικόλαος Β. Σύψας², Ιωάννης Μουσάκης³, Σάρα Γεωργιάδου², Μαρία Ν. Γκαμαλέτσου², Αθανάσιος Ν. Κοντός², Παναγιώτης Δ. Ζιάκας², Θεόδωρος Α. Κορδόσης²

¹Ακτινολογικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αγίου Θωμά 17, 11527, Αθήνα, Ελλάδα

²Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Μικράς Ασίας 75, 11527, Αθήνα, Ελλάδα

³Τμήμα Καρδιολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αγίου Θωμά 17, 11527, Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη.

Σκοπός: Να μελετηθεί η διατασιμότητα της ανιούσας αορτής [aortic distensibility (AD)] και το πάχος του μέσου χιτώνα της καρωτίδας [carotid artery intima-media thickness (c-IMT)] σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.

Μέθοδοι: Εκατόν πέντε ασθενείς με HIV-λοίμωξη (86 άνδρες [82%], διάμεση ηλικία 41 ± 0.92 έτη), και 124 υγιείς μάρτυρες με αντίστοιχη ηλικία και φύλο (104 άνδρες [84%], διάμεση ηλικία 39.2 ± 1.03 έτη) μελετήθηκαν με υπορηχογράφημα υψηλής ευκρίνειας για τον καθορισμό της AD και του c-IMT. Για όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες καταγράφηκαν όλοι οι κλινικοί και εργαστηριακοί παράγοντες που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με HIV-λοίμωξη είχαν ελαττωμένη AD σε σχέση με τους μάρτυρες: 2.2 ± 0.01 vs. $2.62 \pm 0.01 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ dyn}^{-1}$, αντίστοιχα ($p < 0.001$). Δεν βρέθηκαν διαφορές στις τιμές του c-IMT μεταξύ των δύο ομάδων. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση η HIV λοίμωξη σχετιζόταν ανεξάρτητα με ελαττωμένη διατασιμότητα (beta -0.45 , $p < 0.001$). Η στατιστική ανάλυση στην ομάδα των ασθενών με HIV- λοίμωξη έδειξε οι ασθενείς που είχαν λάβει HAART είχαν ελαττωμένη AD συγκρινόμενα με τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ HAART- [μέση τιμή (SD): $2.18(0.02)$ vs. $2.28(0.03) \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ dyn}^{-1}$, $p = 0.01$]. Στην

πολυπαραγοντική ανάλυση, η αυξανόμενη ηλικία και η έκθεση σε HAART σχετιζόταν ανεξάρτητα με ελαττωμένη AD.

Συμπεράσματα: Η HIV λοίμωξη είναι ανεξάρτητος παράγων κινδύνου για ελαττωμένη διατασιμότητα της ανιούσας αορτής, που αποτελεί δείκτη πρόιμης αθηροσκλήρωσης. Η αυξανόμενη ηλικία και η διάρκεια έκθεσης στη HAART αποτελούν παράγοντες που ελαττώνουν ακόμα περισσότερο την AD.

Λέξεις Κλειδιά: HIV, Διατασιμότητα αορτής, HAART, Αθηροσκλήρωση, Πάχος του μέσου χιτώνα της καρωτίδας

Εισαγωγή - Σκοπός

Η τριπλή αντιρετροϊκή θεραπεία (Highly Active Antiretroviral Treatment – HAART), μετά την εισαγωγή της το 1996, ελάττωσε θεαματικά την νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών με λοίμωξη από τον ιό Human Immunodeficiency Virus (HIV) [1], μετατρέποντας αυτή την άλλοτε θανατηφόρο λοίμωξη σε χρόνια εξωνοσοκομειακή νόσο. Όμως, ο αρχικός ενθουσιασμός υποχώρησε όταν έγινε σαφές ότι η HAART έχει μεταβολικές παρενέργειες, όπως λιποδυστροφία με ανακατανομή του σωματικού λίπους, δυσλιπιδαιμία, αυξημένη αντοχή στην ινσουλίνη, δυσανεξία στη γλυκόζη, μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδης διαβήτης. Όλα τα παραπάνω νοσήματα είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση και καρδιοαγγειακή νόσο, ιδιαίτερα στεφανιαία νόσο [2-5]. Πράγματι, σύντομα μετά την εισαγωγή της HAART στην κλινική πράξη, υπήρξαν αναφορές για μη αναμενόμενα αγγειακά συμβάματα μεταξύ ασθενών νεαρής ηλικίας. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη επιβεβαίωσε ότι η HAART, και ειδικά τα σχήματα που περιείχαν αναστολείς της πρωτεάσης (protease inhibitor-PI), αυξάνουν τον κίνδυνο για αγγειακά επεισόδια στην καρδιά και τον εγκέφαλο [6]. Τα δεδομένα αυτά σημαίνουν ότι η HAART προκαλεί πρόωμη αθηροσκλήρωση [7,8]. Ο παρατηρηθείς μεγαλύτερος καρδιο-αγγειακός κίνδυνος δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στις παρενέργειες της αντιρετροϊκής αγωγής, διότι και η χρόνια HIV λοίμωξη μπορεί από μόνη της να προκαλέσει πρόωμη αθηροσκλήρωση, όπως έχει δείχτει και σε άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις [9]. Επιπροσθέτως, η HAART αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης και όπως ο πληθυσμός των ασθενών με HIV λοίμωξη γηράσκει, χρόνιες παθήσεις της τρίτης ηλικίας, όπως η αθηροσκληρωτική καρδιο-αγγειακή νόσος, είναι περισσότερο συχνές και σοβαρές [10, 11]. Τα δεδομένα αυτά καθιστούν ιδιαίτερα σημαντική την έγκαιρη διάγνωση της πρόωμης αθηροσκλήρωσης μεταξύ των ατόμων με HIV-λοίμωξη που λαμβάνουν HAART, έτσι ώστε μια σωστή θεραπευτική παρέμβαση να αποτρέψει μελλοντικές επιπλοκές από το καρδιο-αγγειακό σύστημα.

Είναι δύσκολο να καθοριστεί η σχετική συνεισφορά των παραδοσιακών παραγόντων καρδιοαγγειακού κινδύνου, (όπως κάπνισμα, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης), των μεταβολικών παρενεργειών των αντιρετροϊκών φαρμάκων, ή της HIV λοίμωξης αυτής καθ' εαυτής στην πρόκληση πρόωμης αθηροσκλήρωσης, γιατί αυτοί οι παράγοντες συχνά συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Επίσης είναι πολύ δύσκολο να μελετηθούν τα καρδιοαγγειακά συμβάματα και η τελική τους έκβαση σε ασθενείς με

HIV λοίμωξη γιατί συνήθως οι περισσότεροι είναι νέοι σε ηλικία, επομένως οι αριθμοί τέτοιων συμβαμάτων είναι μικροί. Αυτό το γεγονός σημαίνει ότι μια κλινική μελέτη θα απαιτούσε ένα τεράστιο αριθμό ασθενών για να καταλήξει σε συμπεράσματα. Αυτό δημιούργησε την ανάγκη να ανευρεθούν δείκτες (surrogate markers) της πρώιμης αθηροσκλήρωσης και να χρησιμοποιηθούν στην μελέτη της νόσου.

Ερευνητές έχουν δείξει ότι η ελάττωση της ελαστικότητας της αορτής είναι ένα πρώιμο στάδιο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης [12-16]. Η διατασιμότητα της αορτής (Aortic Distensibility- AD) είναι ένας δείκτης ελαστικότητας του τοιχώματος της ανιούσας αορτής και μαζί με το πάχος του μέσου χιτώνα του τοιχώματος της καρωτίδας (carotid artery Intima-Media Thickness, c-IMT) είναι απλοί και εύκολα επαναλήψιμοι δείκτες υποκλινικής αθηροσκλήρωσης. Οι δείκτες αυτοί μελετήθηκαν σε διάφορα νοσήματα και αποδείχτηκε ότι είναι ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες θνησιμότητας από καρδιοαγγειακή νόσο [17-24]. Δεν υπάρχουν μελέτες για την πρώιμη αθηροσκλήρωση της ανιούσας αορτής σε ασθενείς με HIV λοίμωξη.

Ο σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν να μελετήσει με τη χρήση υπερήχων τη διατασιμότητα της ανιούσας αορτής και το c-IMT σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη, συγκριτικά με μάρτυρες χωρίς HIV-λοίμωξη, με αντιστοιχία φύλου και ηλικίας, και να διερευνήσει εάν η HIV-λοίμωξη καθεαυτή, οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση και/ή η HAART σχετίζονται με την πρώιμη αθηροσκλήρωση.

Ασθενείς και μέθοδοι

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 105 ασθενείς με HIV λοίμωξη που παρακολουθούνται από τη Μονάδα Λοιμώξεων της Κλινικής Παθολογικής Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Λαϊκό Νοσοκομείο. Οι μάρτυρες ήταν 124 υγιείς εθελοντές, μέλη του προσωπικού του νοσοκομείου, συγγενείς και φίλοι τους. Οι μάρτυρες υποβλήθηκαν σε ορολογικό έλεγχο για HIV λοίμωξη και ήταν όλοι αρνητικοί. Υπήρχε ατομική αντιστοιχηση μεταξύ υγιών μαρτύρων και ασθενών όσον αφορά την ηλικία (± 5 έτη) και το φύλο.

Σε όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες καταγράφηκαν τα παρακάτω δημογραφικά και κλινικά στοιχεία: ηλικία, φύλο, σωματικό βάρος, αρτηριακή πίεση, ιστορικό καπνίσματος. Επίσης, από όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες ελήφθη δείγμα

περιφερικού αίματος για εργαστηριακές μετρήσεις που περιλάμβαναν γενική αίματος, σάκχαρο νηστείας, κρεατινίνη ορού, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (high density lipoprotein, HDL), και λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein, LDL). Η υπερ-τριγλυκεριδαιμία και η υπερ-χοληστερολαιμία ορίστηκαν ως επίπεδα τριγλυκεριδίων και ολικής χοληστερόλης μεγαλύτερα των 150 και 200 mg/dl, αντίστοιχα. Η υπέρταση ορίστηκε ως συστολική πίεση μεγαλύτερη των 140 mmHg ή/και διαστολική πίεση μεγαλύτερη των 90 mmHg. Ειδικά για τους ασθενείς με HIV λοίμωξη, καταγράψαμε τις παρακάτω πληροφορίες που αντιστοιχούν στη χρονική στιγμή της αιμοληψίας: ομάδα κινδύνου για HIV λοίμωξη, διάρκεια νόσου, στάδιο νόσου κατά CDC, αριθμός CD4 T-λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα (cells/μl), ιϊκό φορτίο (copies/μl), και HAART.

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Λαϊκού Νοσοκομείου. Όλοι οι ασθενείς καθώς και οι υγιείς μάρτυρες έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Σε όλους τους συμμετέχοντες ασθενείς και υγιείς μάρτυρες έγιναν μετρήσεις της c-IMT και AD. Η απεικόνιση της καρωτίδας γινόταν με B-mode υπερηχογράφημα υψηλής ανάλυσης. Όλες οι μετρήσεις του c-IMT έγιναν από τον ίδιο ερευνητή, στην κοινή καρωτίδα, τόσο τη δεξιά όσο και την αριστερά, 1 cm πάνω από τον καρωτιδικό βολβό. Τουλάχιστον 3 μετρήσεις γινόταν σε κάθε καρωτίδα, σύμφωνα με προηγούμενες συστάσεις [25]. Ως παθολογική τιμή c-IMT ορίστηκε κάθε τιμή μεγαλύτερη ή ίση των 0.9 mm.

Η AD μετρήθηκε με μη παρεμβατικές μεθόδους. Κάθε μέτρηση στηρίχτηκε στη σχέση μεταξύ των αλλαγών στη διάμετρο της αορτής με την πίεση σε κάθε καρδιακό παλμό [26, 27]. Η υπερηχογραφική μελέτη της καρδιάς έγινε με ένα μηχάνημα υπερήχων τύπου Hewlett Packard Sonos 1000 , με τη χρήση ενός ηχοβολέα 2.5-MHz. Κάθε συμμετέχων στη μελέτη ετοποθετείτο σε πλάγια κατακλιμένη θέση και η καταγραφή της ανιούσας αορτής γινόταν σε ένα επίπεδο 3 cm πάνω από την αορτική βαλβίδα σε M-mode, καθοδηγούμενο από το δισδιάστατο υπερηχογράφημα καρδιάς, στο παράθυρο του επιμήκους παραστερνικού άξονα [26]. Οι εσωτερικές διαμέτροι της αορτής μετρήθηκαν μέσω ισοστάθμισης της συστολής και της διαστολής, ως η απόσταση μεταξύ του ακολουθούντος ορίου του προσθίου αορτικού τοιχώματος και του προηγούμενου ορίου του οπισθίου αορτικού τοιχώματος. Η συστολική διάμετρος της αορτής μετρήθηκε ως η μέγιστη πρόσθια κινητικότητα της αορτής και η

διαστολική διάμετρος στην αιχμή του συμπλέγματος QRS στην ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή που γινόταν ταυτόχρονα. Συνήθως γινόταν μετρήσεις σε δέκα διαδοχικούς καρδιακούς παλμούς και υπολογίζονταν ο μέσος όρος των τιμών που καταγραφόντουσαν [26, 27]. Η αρτηριακή πίεση καταγράφονταν με ένα μόνιτορ ζωτικών σημείων τύπου Dinamap™ XL (Johnson-Johnson, Arlington, VA). Η AD υπολογιζόταν με βάση τον παρακάτω τύπο [26, 28]:

$$\text{Aortic distensibility} = \frac{2\Delta D}{Dd (Ps-Pd)} \cdot 10^{-6} \text{ dyn}^{-1} \text{ cm}^2$$

Όπου ΔD είναι η μεταβολή της διαμέτρου της αορτής μεταξύ συστολής και διαστολής, Dd είναι η διάμετρος της αορτής στη διαστολή, Ps είναι η συστολική αρτηριακή πίεση και Pd είναι η διαστολική αρτηριακή πίεση. Ο ερευνητής που έκανε τις μετρήσεις δεν γνώριζε τα αποτελέσματα των λοιπών εξετάσεων του εξεταζομένου. Το μέσο ποσοστιαίο λάθος μεταξύ 2 διαφορετικών εξεταστών και μεταξύ 2 εξετάσεων από τον ίδιο εξεταστή (intraobserver και interobserver mean percentage error), μετρήθηκε ως η απόλυτη διαφορά μεταξύ 2 μετρήσεων διαιρεμένη δια της μέσης τιμής και εκφράστηκε ως ποσοστό, και υπολογίστηκε για τις διαστάσεις της αορτής σε 20 τυχαία επιλεγμένους συμμετέχοντες στη μελέτη και ήταν 4.2% και 4.1 % αντίστοιχα για τις συστολικές διαστάσεις και 4.1% και 4.4% για τις συστολικές διαστάσεις αντίστοιχα.

Στατιστική ανάλυση.

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήσαμε το λογισμικό STATA package v8 (Stata Corporation, College Station, TX, USA). Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως mean \pm SD, και συγκρίθηκαν με τη χρήση της δοκιμασίας t-test. Οι διχοτόμες μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητα (%) και συγκρίθηκαν με τη χρήση της δοκιμασίας χ^2 . Η πολυπαραγοντική ανάλυση για την AD (εξαρτώμενη μεταβλητή) που ήταν το κύριο σημείο έκβασης της μελέτης μας έγινε με την στατιστική μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης, όπου όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές της μονοπαραγοντικής ανάλυσης μπήκαν στο μοντέλο ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Μία αμφίπλευρη τιμή $P < 0.05$ θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική.

Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 105 οροθετικούς ασθενείς (86 άρρενες [82%]) με μέση ηλικία \pm SD, 41 ± 0.92 έτη και 124 υγιείς μάρτυρες (104 άρρενες [84%]) με μέση ηλικία \pm SD, 39.2 ± 1.03 έτη. Εξήντα από τους 105 ασθενείς με HIV λοίμωξη είχαν πλήρες AIDS και 89 από αυτούς ελάμβαναν HAART. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα 1. Ο επιπολασμός της δυσλιπιδαιμίας ήταν υψηλότερος μεταξύ των ασθενών με HIV λοίμωξη, έχοντας στο πλάσμα υψηλότερες συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης ($p < 0.001$), τριγλυκεριδίων ($p < 0.001$), και LDL ($p = 0.08$) και χαμηλότερες συγκεντρώσεις HDL ($p < 0.001$) νηστείας, συγκρινόμενοι με τους HIV αρνητικούς μάρτυρες. Αντίθετα ο επιπολασμός της παχυσαρκίας οριζόμενης ως body mass index (BMI) > 30 kg/m², ήταν σημαντικά υψηλότερος στους μάρτυρες σε σχέση με τους ασθενείς με HIV λοίμωξη ($p < 0.001$). Η μέση αρτηριακή πίεση, τόσο η συστολική όσο και η διαστολική, ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στους μάρτυρες και η υπέρταση ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά συχνότερη στους υγιείς μάρτυρες σε σχέση με τους ασθενείς με HIV λοίμωξη [13, (10.5%) έναντι 1, (1%), αντίστοιχα, $p = 0.003$] (Πίνακας 2).

Διατασιμότητα της ανιούσας αορτής και HIV λοίμωξη σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης

Πρώτα συγκρίναμε τους ασθενείς με HIV λοίμωξη με τους μάρτυρες με την χρήση της δοκιμασίας t-test. η AD ήταν στατιστικά χαμηλότερη στους ασθενείς παρά στους υγιείς μάρτυρες: 2.2 ± 0.01 έναντι 2.62 ± 0.01 10⁻⁶ cm² dyn⁻¹, αντίστοιχα ($p < 0.001$) (Πίνακας 2). Αντίθετα δεν βρέθηκε διαφορά όσον αφορά την c-IMT μεταξύ των δύο ομάδων.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, μετά από διόρθωση για όλες τις ανεξάρτητες μεταβλητές, η HIV λοίμωξη σχετιζόταν ανεξάρτητα με ελαττωμένη διατασιμότητα της αορτής (beta coefficient: -0.45 , $p < 0.001$) (Πίνακας 3). Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με ελαττωμένη AD ήταν, όπως αναμένετο, η παχυσαρκία και η αυξημένη διαστολική υπέρταση.

Διατασιμότητα της ανιούσας αορτής στους ασθενείς με HIV λοίμωξη

Εγινε μια ξεχωριστή στατιστική ανάλυση στην ομάδα των ασθενών με HIV λοίμωξη. Οι ασθενείς που είχαν λάβει HAART είχαν ελαττωμένη διατασιμότητα της ανιούσας αορτής συγκρινόμενοι με ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ HAART [μέση τιμή

(SD): 2.18(0.02) έναντι 2.28(0.03), $p=0.01$]. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση που έγινε με τη μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης, μόνο η αυξανόμενη ηλικία και η αθροιστική διάρκεια έκθεσης του ασθενούς στη HAART σχετιζόταν ανεξάρτητα με ελαττωμένη διατασιμότητα της ανιούσας αορτής (Πίνακας 4). Με βάση το προηγούμενο στατιστικό μοντέλο, η Εικόνα 1 δείχνει την επίδραση της HAART στην διατασιμότητα της ανιούσας αορτής, ανάλογα με την ηλικία > 40 ετών έναντι < 40 ετών.

Συζήτηση

Τα κύρια ευρήματα της μελέτης μας ήταν ότι οι ασθενείς με HIV λοίμωξη είχαν σημαντικά ελαττωμένη διατασιμότητα της ανιούσας αορτής συγκρινόμενοι με υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Αντίθετα, δεν βρέθηκε διαφορά στο πάχος του μέσου χιτώνα του τοιχώματος της καρωτίδας (c-IMT) μεταξύ των δυο ομάδων. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι μετά τη διόρθωση για τους γνωστούς παράγοντες καρδιο-αγγειακού κινδύνου, η HIV λοίμωξη παρέμεινε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ελαττωμένη διατασιμότητα της ανιούσας αορτής. Μεταξύ των ασθενών με HIV λοίμωξη, όσοι εκτέθηκαν σε HAART είχαν σημαντικά ελαττωμένη AD σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν πήραν ποτέ HAART. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η αυξανόμενη ηλικία και η διάρκεια της θεραπείας με HAART ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες σχετιζόμενοι με ελαττωμένη AD. Τέλος, η επίδραση της HAART στη διατασιμότητα της αορτής ήταν πιο εκσεσημασμένη μεταξύ ασθενών μεγαλύτερων των 40 ετών.

Η ελαττωμένη διατασιμότητα της ανιούσας αορτής που βρήκαμε στους ασθενείς με HIV λοίμωξη σε σχέση με υγιείς μάρτυρες είναι ένας δείκτης υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης και ισχυρός προγνωστικός δείκτης καρδιο-αγγειακής θνησιμότητας μεταξύ ομάδων ασθενών με άλλα νοσήματα [17-21]. Σε μία μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη, η AD σχετιζόταν αντίστροφα με άλλους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για καρδιο-αγγειακά νοσήματα, όπως μεγαλύτερη ηλικία, υπέρταση, κάπνισμα και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης [29]. Αντίστοιχα στη μελέτη μας η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι παράγοντες κινδύνου για αγγειακά νοσήματα, όπως η παχυσαρκία και η αυξημένη διαστολική πίεση ήταν επίσης σημαντικοί παράγοντες για ελάττωση της AD. Είναι ενδιαφέρον ότι βρήκαμε ελαττωμένη διατασιμότητα μεταξύ των ασθενών με HIV λοίμωξη παρά το γεγονός ότι η παχυσαρκία και η υπέρταση ήταν σημαντικά συχνότερα μεταξύ των μαρτύρων.

Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η δυσλιπιδαιμία ήταν στατιστικά συχνότερη μεταξύ των ασθενών με HIV λοίμωξη, λόγω των παρενεργειών της HAART ή λόγω της χρόνιας λοίμωξης αυτής καθ' εαυτής.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι μετά τη διόρθωση για άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η HIV λοίμωξη σχετιζόταν ανεξάρτητα με ελαττωμένη AD. Πράγματι, πρόωμη αθηροσκλήρωση έχει αναφερθεί σε νεαρούς ενήλικες με HIV λοίμωξη ακόμα και στην εποχή πριν την εισαγωγή της HAART στην κλινική πράξη [30]. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος που σχετίζεται με την HIV λοίμωξη φαίνεται να εξασθενεί μερικώς με την αντιρετροϊκή αγωγή, επειδή η διακοπή της θεραπείας αυξάνει βραχυπρόθεσμα τα καρδιο-αγγειακά συμβάματα [11]. Τα ευρήματα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η HIV λοίμωξη από μόνη της αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, όπως συμβαίνει και σε άλλα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα [9] εκτός του AIDS. Πολλοί δείκτες φλεγμονής είναι σημαντικά αυξημένοι σε άτομα με HIV λοίμωξη, που δεν έχουν πάρει θεραπεία και ελαττώνονται μόνο μερικώς με την έναρξη αποτελεσματικής θεραπείας [31].

Τα ευρήματα μας είναι σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες που έδειξαν ότι η HIV λοίμωξη αυτή καθ' εαυτή, όπως και η HAART, σχετίζονται με αυξημένη stiffness των περιφερικών αρτηριών (βραχιόνια και μηριαία) και της καρωτίδας [30, 32-36]. Είναι ενδιαφέρον ότι πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η βιολογική και η αγγειακή ηλικία των ασθενών με HIV λοίμωξη αυξάνει [37, 38], λόγω επιταχυνόμενης γήρανσης. Η μελέτη μας δεν διαπίστωσε αυξημένη c-IMT στους ασθενείς με HIV λοίμωξη, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την c-IMT. Μερικές μελέτες αναφέρουν αύξηση του c-IMT σε ασθενείς με HIV λοίμωξη [30, 33, 39-44] ενώ άλλες όχι [45-48]. Είναι αξιοσημείωτο ότι στη δική μας μελέτη οι ασθενείς με HIV λοίμωξη είχαν ελαττωμένη διατασιμότητα της ανιούσας αορτής αλλά φυσιολογικό c-IMT. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι μπορεί να υπάρχουν διαφορές στην επίδραση της HIV λοίμωξης κατά μήκος των αρτηριών και ότι η ελάττωση της διατασιμότητας της αορτής είναι πιο πρώιμος δείκτης αθηροσκλήρωσης από το c-IMT. Μια εναλλακτική ερμηνεία των ευρημάτων μας είναι αν και η αθηροσκλήρωση θεωρείται ένα γενικευμένο φαινόμενο, στην πραγματικότητα τα διάφορα τμήματα των αρτηριών ανταποκρίνονται διαφορετικά στην επίδραση των παραγόντων κινδύνου για αθηροσκλήρωση [49-51].

Η μελέτη μας έδειξε ότι μεταξύ των ασθενών με HIV λοίμωξη, η αυξανόμενη ηλικία και η μακρύτερη έκθεση στη HAART συμβάλλουν στην περαιτέρω ελάττωση της διατασιμότητας της ανιούσας αορτής. Επιπροσθέτως, η επίδραση της HAART στην AD ήταν περισσότερο εκσεσημασμένη μεταξύ των ασθενών με ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών. Ενώ η ηλικία είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για καρδιοαγγειακή νόσο, η επίδραση της HAART στην επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης παραμένει αμφιλεγόμενη. Η χρόνια HIV λοίμωξη μπορεί να οδηγεί σε βλάβη του αγγειακού ενδοθηλίου και έτσι να βλάπτει τις ελαστικές ιδιότητες μιας αρτηρίας διατηρώντας μια συνεχή ήπια φλεγμονή [52]. Η HAART έχει ευεργετική δράση διότι ελαττώνει τη φλεγμονή που οφείλεται στην ενεργό HIV λοίμωξη και επιβλαβή δράση λόγω παρενεργειών, όπως η δυσλιπιδαιμία. Αν και είναι δύσκολο να καθοριστεί η συνολική επίδραση της HAART σε κάθε ασθενή και σε κάθε τμήμα των αρτηριών ξεχωριστά, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου βελτιώθηκε μετά την έναρξη της HAART παρά την ταχεία έναρξη της δυσλιπιδαιμίας [53]. Η μελέτη μας δεν είχε αρκετή στατιστική ισχύ για να ανιχνεύσει εάν τα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν αναστολέα της πρωτεάσης έχουν διαφορετική επίδραση στην AD συγκριτικά με τα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν NNRTIs.

Η μελέτη μας έχει κάποιους περιορισμούς. Οι διάμετρος της αορτής μετρήθηκε υπερηχογραφικά και όχι με επεμβατικές μεθόδους. Μια προηγούμενη μελέτη έχει δείξει ότι η διάμετρος της αορτής μπορεί να μετρηθεί με μεγάλη ακρίβεια σε άτομα των οποίων η καρδιοθωρακική ανατομία επιτρέπει να έχουμε ένα υπερηχογραφικό σήμα επαρκούς ποιότητας και οι τιμές που λαμβάνονται με υπερηχογράφημα δεν διαφέρουν σημαντικά από αυτές που λαμβάνονται με αγγειογραφία [26]. Επιπλέον, η πίεση του σφυγμού που μετρήθηκε μη-επεμβατικά στην βραχιόνιο αρτηρία με εξωτερική σφυγμανομετρία έχει χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της AD σε προηγούμενες μελέτες [55-57]. Επομένως, η αξιόπιστη εκτίμηση των ελαστικών ιδιοτήτων της ανιούσας αορτής χρησιμοποιώντας αποκλειστικά μη-επεμβατικές μεθόδους, είναι εφικτή. Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης μας είναι το πολύ μεγάλο ποσοστό ανδρών που πήραν μέρος στη μελέτη, γεγονός που δεν επιτρέπει τη γενίκευση των ευρημάτων μας σε γυναίκες με HIV λοίμωξη. Επίσης, η πιθανή επίδραση προηγούμενης ή τρέχουσας χρήσης ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών δεν μπορεί να εκτιμηθεί γιατί μόνο 3 ασθενείς μας είχαν τέτοιο ιστορικό.

Συμπεράσματα

Η HIV λοίμωξη σχετίζεται ανεξάρτητα με ελαττωμένη διατασιμότητα της ανιούσας αορτής, ένα δείκτη πρόιμης αθηροσκλήρωσης. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς με HIV λοίμωξη είναι σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων κλασσικών παραγόντων κινδύνου. Η μελέτη της ελαστικότητας της αορτής, ως πρόιμου δείκτη αγγειακής βλάβης είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και πιο ακριβής από την c-IMT.

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία, εργαστηριακές τιμές, και υπερηχογραφικές μετρήσεις των ασθενών με HIV-λοίμωξη σε σύγκριση με τους μάρτυρες

	(N=105)	Μάρτυρες (N=124)	P
<i>Βασικά Δημογραφικά Στοιχεία</i>			
Άρρεν φύλο, (%)	86 (82)	104 (84)	0.69
Ηλικία (έτη)	41.0 ± 0.92	39.2 ± 1.03	0.19
Ελληνικής καταγωγής, (%)	99 (94)	110 (89)	0.13
<i>Μεταβολικό προφίλ</i>			
Παχυσαρκία, (BMI > 30 kg/m ²)	5 (4.8)	25 (20.2)	0.001
Διαβήτης, (%)	4 (3.8)	3 (2.5)	0.54
Σάκχαρο ορού (mg dL ⁻¹)	93.5 ± 1.67	95.2 ± 2.13	0.55
Υπερτριγλυκεριδαμία, (%)	64 (61)	36 (30)	<0.001
Τριγλυκερίδια (mg dL ⁻¹)	234.3 ± 19.5	118.5 ± 6.1	<0.001
Υπερ-χοληστερολαιμία, (%)	98 (93)	51 (41)	<0.001
Ολική Χοληστερόλη (mg dL ⁻¹)	220.5 ± 5.84	195.8 ± 4.14	<0.001
LDL (mg dL ⁻¹)	135.1 ± 5.07	124.2 ± 3.59	0.08
HDL (mg dL ⁻¹)	41.9 ± 0.95	47.9 ± 1.20	<0.001
<i>Ιστορικό / Εργαστηριακές εξετάσεις</i>			
Καπνιστές, (%)	47 (37.9)	59 (56.2)	0.36
Στεφανιαία Νόσος / ΑΕΕ, (%)	1 (1)	6 (4.8)	0.09
Αρτηριακή Υπέρταση, (%)	1 (1)	13 (10.5)	0.003

-Συστολική (mmHg)	117.7 ± 0.91	123.5 ± 1.03	<0.001
-Διαστολική (mmHg)	72.8 ± 0.63	77.9 ± 0.78	<0.001
Hb (mg dL ⁻¹)	13.4 ± 0.17	14.2 ± 0.15	<0.001
Κρεατινίνη (mg dL ⁻¹)	0.95 ± 0.01	1.08 ± 0.02	<0.001
CRP (mg dL ⁻¹)	5.0 ± 0.78	9.4 ± 2.25	0.09

Υπερηχογραφικές Μετρήσεις

IMT Δεξιά (mm)	0.59 ± 0.01	0.66 ± 0.08	0.41
IMT Δεξιά ≥ 0.9mm	4(4)	9(7)	0.26
IMT Αριστερά (mm)	0.62 ± 0.01	0.67 ± 0.08	0.59
IMT Αριστερά ≥ 0.9mm	11(10)	9(7)	0.39
Διατασιμότητα (10 ⁻⁶ dyn ⁻¹ cm ²)	2.20 ± 0.01	2.62 ± 0.01	<0.001

Οι τιμές αναφέρονται ως mean ± standard deviation

BMI, body mass index; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein;
Hb, hemoglobin; CRP, C-reactive protein; IMT, Intima-media thickness of carotid
artery

Πίνακας 2. Κλινικά στοιχεία των ασθενών με HIV-λοίμωξη

Χαρακτηριστικά των ασθενών	N=105
AIDS, (%)	60 (57)
HAART, (%)	89 (85)
Διάρκεια λοίμωξης (διάμεση/εύρος, σε μήνες)	81/1-246
CD4 (cells/ μ L)	519 \pm 346
Ίικό φορτίο [Viral load (copies/ml)]	
Διάμεση τιμή	80
Εύρος	40 - 860000
Μη ανιχνεύσιμο (%)	50 (48)
Χρήση Ενδοφλεβίων Ουσιών	3 (3)
Θεραπεία με PIs, (%)	71 (68)
Θεραπεία με NNRTIs, (%)	42 (40)
Θεραπεία με NRTIs, (%)	87 (83)
Διάρκεια Θεραπείας, (διάμεση/εύρος, σε μήνες)	
HAART	75/1-147
PIs	47/3-104
NNRTIs	16/1-64
NRTIs	66/1-173

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HAART, highly active antiretroviral treatment; PI, protease inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

Οι τιμές αναφέρονται ως mean \pm standard deviation

Πίνακας 3. Πολυπαραγοντική* ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης: Η επίδραση διαφόρων συγχυτικών παραγόντων στην διατασιμότητα της αορτής, στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης (ασθενείς με HIV-λοίμωξη και μάρτυρες).

	Beta συντελεστής	P-value
Παχυσαρκία (ναι vs. όχι)	-0.053	0.05
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	-0.00006	0.36
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	-0.0003	0.09
Συστολική Πίεση (mm Hg)	-0.002	0.08
Διαστολική Πίεση (mm Hg)	-0.003	0.03
Τιμές Hb (gr/dl)	+0.008	0.13
Κρεατινίνη (mg/dl)	+0.07	0.19
HIV οροθετικότητα (ναι vs. όχι)	-0.45	<0.001

HIV, human immunodeficiency virus; Hb, hemoglobin.

Ο συντελεστής Beta εκφράζει τη μέση διαφορά στην διατασιμότητα της αορτής. Το θετικό πρόσημο αντιστοιχεί σε προστατευτική δράση και το αρνητικό πρόσημο αντιστοιχεί σε μειωμένη διατασιμότητα.

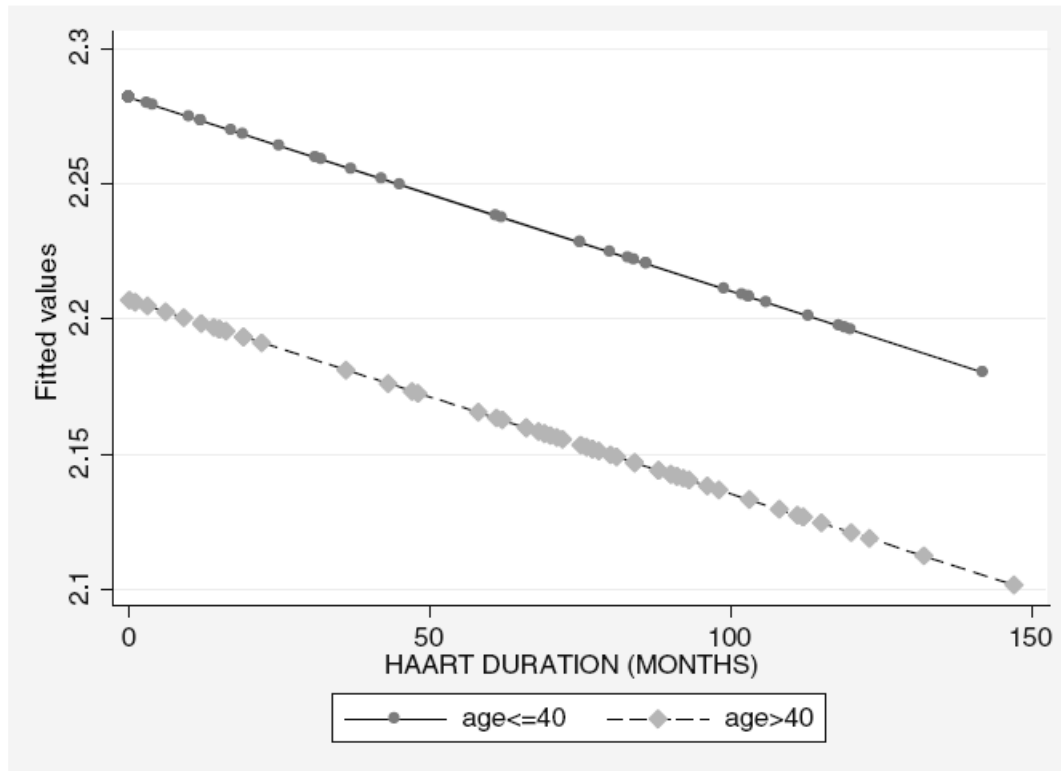
*Έχουν περιληφθεί όλες οι σημαντικές (με $p < 0.05$) παράμετροι του Πίνακα 1.

Πίνακας 4. Μονοπαραγοντική & Πολυπαραγοντική* ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης: Η επίδραση διαφόρων συγχυτικών παραγόντων στη διατασιμότητα της αορτής, σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη.

	Μονοπαραγοντική Ανάλυση		Πολυπαραγοντική Ανάλυση	
	Beta coefficient	p	Beta coefficient	p
Ηλικία (ανά έτος)	-0.007	<0.001	-0.006*	<0.001
Θήλυ φύλο	+0.04	0.20		
Ολική Χοληστερόλη	-0.0002	0.27		
Αιμοσφαιρίνη	+0.01	0.44		
CD4 (+) T-cell	+0.00007	0.07		
Εϊκό φορτίο (ανά αύξηση 1000 αντιγράφων)	+0.00004	0.76		
AIDS	-0.04	0.15		
Διάρκεια HAART (μήνες)	-0.002	0.004	-0.001*	0.04
HAART (λήψη vs. όχι)	-0.1	0.01		
Διάρκεια HIV λοίμωξης (μήνες)	-0.0005	0.02		

HIV, human immunodeficiency virus; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HAART, highly active anti-retroviral therapy.

Σχήμα 1. Επίδραση της HAART στη διατασιμότητα της αορτής ανάλογα με την ηλικία < 40 ετών έναντι > 40 ετών (προσαρμοσμένες τιμές).



Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, *et al*: Swiss HIV Cohort Study. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005, 366:378-84.
2. Riddler SA, Li X, Chu H, Kingsley LA, Dobs A, Evans R, *et al*: Longitudinal changes in serum lipids among HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2007, 8:280-7.
3. Calza L, Manfredi R, Chiodo F: Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004, 53:10
4. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, *et al*: Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003, 289:2978-82.
5. Morse CG, Kovacs JA: Metabolic and skeletal complications of HIV infection: the price of success. *JAMA* 2006, 296:844-54.
6. d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, *et al*: Writing Committee of the D:A:D: Study Group. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004, 18:1811-7.
7. DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, *et al*: Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007, 356:1723-35.
8. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, *et al*: Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of

- myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the DAD study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008, 371:1417-26.
9. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A, *et al*: Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension* 2005, 46:194-9.
 10. Currier JS: Update on cardiovascular complications in HIV infection. *Top HIV Med* 2009, 17:98-103.
 11. Martínez E, Larrousse M, Gatell JM: Cardiovascular disease and HIV infection: host, virus, or drugs? *Curr Opin Infect Dis* 2009, 22:28-34.
 12. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, *et al*: Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006, 113:664–670.
 13. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, *et al*: Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J* 2005, 69:259–264
 14. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, *et al*: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001, 37:1236-41.
 15. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, *et al*: Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005, 111:3384-90.

16. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, *et al*: Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006, 113:657-63.
17. Moysakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, Boki K, Votteas V, Sfikakis PP, *et al*: Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2009, 38:216-21.
18. Moysakis I, Gialafos E, Tentolouris N, Floudas CS, Papaioannou TG, Kostopoulos Ch, *et al*: Impaired aortic elastic properties in patients with systemic sarcoidosis. *Eur J Clin Invest* 2008, 38:82-9.
19. Moysakis I, Gialafos E, Vassiliou V, Taktikou E, Katsiari C, Papadopoulos DP, *et al*: Aortic stiffness in systemic sclerosis is increased independently of the extent of skin involvement. *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44:251-4.
20. Margos PN, Moysakis IE, Tzioufas AG, Zintzaras E, Moutsopoulos HM: Impaired elastic properties of ascending aorta in patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:253-6.
21. Tentolouris N, Liatis S, Moysakis I, Tsapogas P, Psallas M, Diakoumopoulou E, *et al*: Aortic distensibility is reduced in subjects with type 2 diabetes and cardiac autonomic neuropathy. *Eur J Clin Invest* 2003, 33:1075-83.
22. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997, 96: 1432–1437.

23. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M: Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006, 37:87–92.
24. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999, 340:14–22.
25. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:93-111.
26. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P: Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with arterial disease. *Eur Heart J* 1990, 11:990–6.
27. Stefanadis C, Dernellis J, Vlachopoulos C, Tsioufis C, Tsiamis E, Toutouzas K, et al: Aortic function in arterial hypertension determined by pressure-diameter relation: effects of diltiazem. *Circulation* 1997, 96:1853–8.

28. Boudoulas H, Wooley CF. Aortic function. In: Toutouzas PK, Wooley CF, editors. *Functional abnormalities of the aorta*. Armonk, NY: Futura Publishing Co. Inc;1996:3–36.
29. Malayeri AA, Natori S, Bahrami H, Bertoni AG, Kronmal R, Lima JA, *et al*: Relation of aortic wall thickness and distensibility to cardiovascular risk factors (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol* 2008, 102:491-6.
30. van Vonderen MG, Smulders YM, Stehouwer CD, Danner SA, Gundy CM, Vos F, *et al*: Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 50:153-61.
31. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, Lurain N, Sharrett AR, Gange SJ, *et al*: T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *J Infect Dis* 2011, 203:452-63.
32. Seaberg EC, Benning L, Sharrett AR, Lazar JM, Hodis HN, Mack WJ, *et al*: Association between human immunodeficiency virus infection and stiffness of the common carotid artery. *Stroke* 2010, 41:2163-70.
33. van Vonderen MG, Hassink EA, van Agtmael MA, Stehouwer CD, Danner SA, Reiss P, *et al*: Increase in carotid artery intima-media thickness and arterial stiffness but improvement in several markers of endothelial function after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2009, 199:1186-94.

34. Baker JV, Duprez D, Rapkin J, Hullsiek KH, Quick H, Grimm R, Neaton JD, Henry K, *et al*: Untreated HIV infection and large and small artery elasticity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 52:25-31.
35. Schillaci G, De Socio GV, Pirro M, Savarese G, Mannarino MR, Baldelli F, Stagni G, Mannarino E, *et al*: Impact of treatment with protease inhibitors on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25:2381-5
36. Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, Mannarino MR, Helou J, Pirro M, Mannarino E, *et al*: Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension* 2008, 52:308-13.
37. Guaraldi G, Zona S, Alexopoulos N, Orlando G, Carli F, Ligabue G, *et al*: Coronary aging in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1756-62.
38. De Socio GV, Ricci E, Parruti G, Maggi P, Madeddu G, Quirino T, Bonfanti P, *et al*: Chronological and biological age in HIV infection. *J Infect* 2010, 61:428-30.
39. Ross AC, Storer N, O'Riordan MA, Dogra V, McComsey GA: Longitudinal changes in carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in human immunodeficiency virus-infected children and young adults compared with healthy controls. *Pediatr Infect Dis J* 2010, 29:634-8.
40. Vigano A, Bedogni G, Cerini C, Meroni L, Giacomet V, Stucchi S, *et al*: Both HIV-infection and long-term antiretroviral therapy are associated with increased common carotid intima-media thickness in HIV-infected adolescents and young adults. *Curr HIV Res* 2010, 8:411-7.

41. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, *et al*: Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2009, 23:1059-67.
42. Oliviero U, Bonadies G, Apuzzi V, Foggia M, Bosso G, Nappa S, *et al*: Human immunodeficiency virus per se exerts atherogenic effects. *Atherosclerosis* 2009, 204:586-9.
43. Lorenz MW, Stephan C, Harmjan A, Staszewski S, Buehler A, Bickel M, *et al*: Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008, 196:720-6.
44. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, *et al*: Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004, 109:1603-8.
45. Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, Bellal N, Blanche S: Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS* 2004, 18:1037-41.
46. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, *et al*: AACTG 5078 Study Team. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005, 19:927-33.
47. Currier JS, Kendall MA, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, Tebas P, *et al*: Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS* 2007, 21:1137-45.

48. Mercié P, Thiébaud R, Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Morlat P, *et al*: Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med* 2002, 34:55-63.
49. Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, *et al*: Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation* 2003, 107:2089–2095.
50. van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortel LM: Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000, 35:637–642.
51. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD: The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med* 2005, 165:875–882.
52. Fisher SD, Miller TL, Lipshultz SE: Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006, 185:1–11.
53. Torriani F: Antiretroviral therapy improves endothelial function in treatment-naive HIV infected patients: a prospective, randomized multicenter trial (A5152s). Presented at: EACS; 2005; Dublin.

54. Gatzka CD, Cameron JD, Kingwell BA, Dart AM: Relation between coronary artery disease, aortic stiffness, and left ventricular structure in a population sample. *Hypertension* 1998, 32:575–8.
55. Dart AM, Lacombe F, Yeoh JK, Cameron JD, Jennings GL, Laufer E, *et al*: Aortic distensibility in patients with isolated hypercholesterolaemia, coronary artery disease, or cardiac transplant. *Lancet* 1991, 338:270–3.
56. Eren M, Gorgulu S, Uslu N, Celik S, Dagdeviren B, Tezel T: Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes or both. *Heart* 2004, 90:37–43.
57. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E: Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992, 13:1040–5.

3. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ / SUMMARY OF THE MD THESIS

Τίτλος: Υπερηχοτομογραφική μελέτη της διατασιμότητας της ανιούσας αορτής και του πάχους του μέσου χιτώνα της καρωτίδας, ως δεικτών πρόωμης αθηροσκλήρωσης, σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη

Συγγραφείς: Αλεξάνδρα Κ. Ζορμπαλά Νικόλαος Β. Σύψας, Ιωάννης Μωυσάκης, Σάρα Γεωργιάδου, Μαρία Ν. Γκαμαλέτσου, Αθανάσιος Ν. Κοντός, Παναγιώτης Δ. Ζιάκας, Θεόδωρος Α. Κορδόσης

Περίληψη

Σκοπός: Να μελετηθεί η διατασιμότητα της ανιούσας αορτής [aortic distensibility (AD)] και το πάχος του μέσου χιτώνα της καρωτίδας [carotid artery intima-media thickness (c-IMT)] σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.

Μέθοδοι: Εκατόν πέντε ασθενείς με HIV-λοίμωξη (86 άνδρες [82%], διάμεση ηλικία 41 ± 0.92 έτη), και 124 υγιείς μάρτυρες με αντίστοιχη ηλικία και φύλο (104 άνδρες [84%], διάμεση ηλικία 39.2 ± 1.03 έτη) μελετήθηκαν με υπερηχογράφημα υψηλής ευκρίνειας για τον καθορισμό της AD και του c-IMT. Για όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες καταγράφηκαν όλοι οι κλινικοί και εργαστηριακοί παράγοντες που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με HIV-λοίμωξη είχαν ελαττωμένη AD σε σχέση με τους μάρτυρες: 2.2 ± 0.01 vs. $2.62 \pm 0.01 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ dyn}^{-1}$, αντίστοιχα ($p < 0.001$). Δεν βρέθηκαν διαφορές στις τιμές του c-IMT μεταξύ των δύο ομάδων. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση η HIV λοίμωξη σχετιζόταν ανεξάρτητα με ελαττωμένη διατασιμότητα (beta -0.45 , $p < 0.001$). Η στατιστική ανάλυση στην ομάδα των ασθενών με HIV- λοίμωξη έδειξε ότι οι ασθενείς που είχαν λάβει HAART είχαν ελαττωμένη AD συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ HAART- [μέση τιμή (SD): $2.18(0.02)$ vs. $2.28(0.03) \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ dyn}^{-1}$, $p = 0.01$]. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η αυξανόμενη ηλικία και η έκθεση σε HAART σχετιζόταν ανεξάρτητα με ελαττωμένη AD.

Συμπεράσματα: Η HIV λοίμωξη είναι ανεξάρτητος παράγων κινδύνου για ελαττωμένη διατασιμότητα της ανιούσας αορτής, που αποτελεί δείκτη πρόωμης αθηροσκλήρωσης. Η αυξανόμενη ηλικία και η διάρκεια έκθεσης στη HAART αποτελούν παράγοντες που ελαττώνουν ακόμα περισσότερο την AD.

Λέξεις Κλειδιά: HIV λοίμωξη, Διατασιμότητα αορτής, HAART, Αθηροσκλήρωση,
Πάχος του μέσου χιτώνα της καρωτίδας

Authors: Zormpala A, Sipsas NV, Moysakis I, Georgiadou SP, Gamaletsou MN, Kontos AN, Ziakas PD, Kordossis T.

Title: Impaired distensibility of ascending aorta in patients with HIV infection.

Journal: BMC Infect Dis. 2012 Jul 30;12:167

Abstract

Background: Our aim was to investigate the aortic distensibility (AD) of the ascending aorta and carotid artery intima-media thickness (c-IMT) in HIV-infected patients compared to healthy controls.

Methods: One hundred and five HIV-infected patients (86 males [82%], mean age 41 ± 0.92 years), and 124 age and sex matched HIV-1 uninfected controls (104 males [84%], mean age 39.2 ± 1.03 years) were evaluated by high-resolution ultrasonography to determine AD and c-IMT. For all patients and controls clinical and laboratory factors associated with atherosclerosis were recorded.

Results: HIV- infected patients had reduced AD compared to controls: 2.2 ± 0.01 vs. $2.62 \pm 0.01 \text{ } 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ dyn}^{-1}$, respectively ($p < 0.001$). No difference was found in c-IMT between the two groups. In multiadjusted analysis, HIV infection was independently associated with decreased distensibility (beta -0.45 , $p < 0.001$). Analysis among HIV-infected patients showed that patients exposed to HAART had decreased AD compared to HAART-naïve patients [mean (SD): $2.18(0.02)$ vs. $2.28(0.03) \text{ } 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ dyn}^{-1}$, $p = 0.01$]. In multiadjusted analysis, increasing age and exposure to HAART were independently associated with decreased AD.

Conclusion: HIV infection is independently associated with decreased distensibility of the ascending aorta, a marker of subclinical atherosclerosis. Increasing age and duration of exposure to HAART are factors further contributing to decreased AD.

Keywords: HIV, Aortic distensibility, HAART, Atherosclerosis, Carotid artery intima-media thickness