



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου με τη  
χρήση απεικονιστικών μεθόδων σε  
ασθενείς φορείς του HIV.**

**Διδακτορικής Διατριβής  
Μασούρης Θ. Γεώργιος**

**ΑΘΗΝΑ**

**2023**

Ημερομηνία αίτησης εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής: 7/6/2017

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 30/6/2017

Ημερομηνία ορισμού θέματος διδακτορικής διατριβής: 28/2/2018

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 14/11/2023

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς εξεταστικής επιτροπής: 1/12/2023

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

1. Αν. Καθηγητής Σπηλιόπουλος Σταύρος (Επιβλέπων)
2. Καθηγητής Σύψας Νικόλαος
3. Καθηγητής Πρωτογέρου Αθανάσιος

Επταμελής εξεταστική επιτροπή:

1. Αν. Καθηγητής Σπηλιόπουλος Σταύρος (Επιβλέπων)
2. Καθηγητής Σύψας Νικόλαος
3. Καθηγητής Πρωτογέρου Αθανάσιος
4. Καθηγητής Παπαϊωάννου Θεόδωρος
5. Καθηγητής Κόλλιας Αναστάσιος
6. Καθηγητής Παπαναγιωτου Παναγιώτης
7. Αν. Καθηγήτρια Ψυχογιού Μήνα

Στη μνήμη του πατέρα μου

## Ὅρκος τοῦ Ἱπποκράτη

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωύτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξῃν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἰοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἶρξιν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι συμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμαίων καὶ ἀνδρώων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἦ ἴδω, ἦ ἀκούσω, ἦ καὶ ἄνευ θεραπήϊης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἂ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἕξω, σιγήσομαι, ἄρρήτα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ συγχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.

## Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

---

**Μασούρης Γεώργιος**

**Ημερ/νία γέννησης:** 17/09/1986

### ΣΠΟΥΔΕΣ

---

1. Πτυχίο Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.  
Βαθμός πτυχίου: 8.54 Άριστα  
Ημερ/νία εγγραφής: 23/09/2004, Ημερ/νία Ορκωμοσίας: 21/07/2010
2. Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης, Επεμβατική Ακτινολογία, Ιατρικής Σχολής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών  
Βαθμός πτυχίου: 9.42 Άριστα  
Ημερ/νία εγγραφής: 19/10/2015, Ημερ/νία Ορκωμοσίας: 30/11/2017  
Διπλωματική Εργασία: Απεικόνιση και μελέτη με αξονικό τομογράφο της αορτικής βαλβίδας και της αορτής προ της διαδερμικής αντικατάστασης της
3. Υποψήφιος διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών από τις 30/06/2017  
Τίτλος ερευνητικού πρωτοκόλλου: Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου με τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων σε ασθενείς φορείς του HIV
4. Λήψη τίτλου ιατρικής ειδικότητας στην Ακτινολογία στις 28/01/2019.

### ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

---

1. Βραβείο-υποτροφία ΙΚΥ ως πρώτος για την απόδοση για το 1ο έτος σπουδών
2. Βραβείο-υποτροφία ΙΚΥ ως πρώτος για την απόδοση για το 2ο έτος σπουδών
3. Βραβείο-υποτροφία ΙΚΥ ως πρώτος για την απόδοση για το 3ο έτος σπουδών
4. Βραβείο-υποτροφία ΙΚΥ ως πρώτος για την απόδοση για το 4ο έτος σπουδών
5. Βραβείο-υποτροφία ΙΚΥ ως πρώτος για την απόδοση για το 6ο έτος σπουδών
6. Απαγγελία του Όρκου κατά την απονομή των πτυχίων στις 21/07/2010
7. Έπαινος Αναγνώρισης από τη Περιφέρεια Θεσσαλίας, το Δήμο Λάρισας και τη Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας στις 08/09/2018

### ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ

---

1. Εκπλήρωση της υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου στο Γ.Ν. Σπάρτης από 11/03/2011 έως και 13/06/2011 και στο Π.Ι. Καρυών, του Κ.Υ. Βλαχιώτη από 14/06/2011 έως και 13/03/2012, εκτελώντας εικοσιτετράωρες εφημερίες στο Γ.Ν. Σπάρτης και στο Κ.Υ. Βλαχιώτη.

2. Παροχή υπηρεσίας ως οπλίτη ιατρού για 200 ημέρες σε στρατιωτική μονάδα της Σάμου και εικοσιτετράωρες εφημερίες στο στρατιωτικό υγειονομικό κέντρο του νησιού.
3. Από τις 21/06/2013 έως τις 05/08/2013 εργάστηκα ως ιατρός σε παιδική κατασκήνωση του ομίλου Τράπεζας Πειραιώς.
4. Ειδικευόμενος Ιατρός στο Γ.Ν.Α. Λαϊκό από τις 21/02/2014 έως τις 21/11/2018, όπου συμμετείχα στην εκτέλεση και γνωμάτευση αξονικών στεφανιογραφιών.
5. Τετράμηνη κλινική εκπαίδευση στη μονάδα Επεμβατικής Ακτινολογίας του Β' Εργαστηρίου Ακτινολογίας στο ΠΓΝ «Αττικόν», από τις 15/02/2016 έως τις 15/04/2016 και 06/02/2017 έως τις 31/03/2017.
6. Εξάμηνη εκπαίδευση στο Εργαστήριο Μαγνητικής Τομογραφίας του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας, από τις 18/04/2016 έως τις 18/10/2016.
7. Τρίμηνη εκπαίδευση στη μαστογραφία, στις επεμβατικές πράξεις στο μαστό και στην ψηφιακή αφαιρετική μαστογραφία μετά ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού μέσου, στο Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα», από τις 01/11/2016 έως τις 31/01/2017.
8. Εξάμηνη εκπαίδευση σε κλασικές μεθόδους ακτινολογίας και εξειδικευμένες ακτινοσκοπικές εξετάσεις, στο Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν. Ν. Ιωνίας από τις 03/04/2017 έως τις 04/09/2017.
9. Τρίμηνη εκπαίδευση στις τεχνικές αξονικής καρδιάς, αορτογραφίας προ TAVI, αγγειογραφίας και μαγνητική καρδιάς, στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο ΩΚΚ, από τις 01/09/2017 έως τις 30/11/2017.
10. Τρίμηνη εκπαίδευση στην κλασική ακτινολογία και υπερηχογραφία (υπερηχογράφημα εγκεφάλου, μυοσκελετικού, υπερηχογραφικών κυστεογραφιών, εξετάσεις Triplex και shear-wave ελαστογραφία) βρεφών και παιδιών, στο Νοσοκομείο Παιδών «Π&Α.Κυριακού», από τις 07/12/2017 έως τις 07/03/2018.
11. Εξάμηνη εκπαίδευση στο τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας του Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς», από τις 19/04/2018 έως τις 18/10/2018.
12. Παρατασιακός Ειδικευόμενος Ιατρός χωρίς τίτλο ειδικότητας στο Γ.Ν.Α. Λαϊκό από τις 21/11/2018 έως 28/01/2019.
13. Παρατασιακός Ειδικευόμενος Ιατρός με τίτλο ειδικότητας στο Γ.Ν.Α. Λαϊκό από τις 28/01/2019 έως 18/03/2019, όπου συμμετείχα και απέκτησα εμπειρία στην εκτέλεση και γνωμάτευση Υπερήχων, CDS, αξονικής τομογραφίας και αξονικών στεφανιογραφιών.
14. Επικουρικός ιατρός στον Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν. Ν. Ιωνίας από τις 18/03/2019 έως 14/10/2019, όπου διενεργούσα αξονικές τομογραφίες στα πλαίσια της καθημερινής λειτουργία το τμήματος αξονικού τομογράφου, όπως και αξονικές στεφανιογραφίες και αξονικές αγγειογραφίες.
15. Εφημερίες ως ιατρός στο Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας από το Νοέμβριο του 2015 έως τον Οκτώβριο του 2019.
16. Ιδιώτης ιατρός με σύμβαση εργασίας στην Ιατρόπολις Αρκαδίας Ε.Π.Ε, από τις 15/10/2019 έως και σήμερα, όπου παρέχω ακτινολογικές υπηρεσίες στα

διαγνωστικά τους Ιατρική Μέριμνα Τρίπολης, Παναρκαδική Ιατρική Μέριμνα Τρίπολης, Ιατρική Μέριμνα Αργολίδας.

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

---

1. Ioannis A. Voutsadakis, George Masouris, Konstantinos Tsapakidis, Christos N. Papandreou, Rapid fatal outcome from pulmonary arteries compression in transitional cell carcinoma, J Oncol. 2009;2009:579407. Epub 2010 Jan 6.
2. George Kyrgias, Stergios Doumas, George Masouris, Maria Papagianni, Engin Kigitzi, John Skarlatos, Kontantinos Tsanadis, Manthos Papamantchos, Alexandros Kolokotronis, Alexandros Rapidis, Intraoperative radiation therapy (IORT) in head and neck cancer: friend or foe?, Eur Arch Otorhinolaryngol (2010) 267 (Suppl 1):S1-S117
3. Kapelios CJ, Masouris G, Argyris A, Konstantinidis I, Gamaletsou MN, Kontos A, Zormpala A, Spiliopoulos S, Sipsas NV, Protogerou AD. Detection of Subclinical Coronary Artery Lesions by Framingham Risk Score, Peripheral Artery Atheromatosis and Coronary Artery Calcium Score: A Pilot Study in Asymptomatic Individuals Living with HIV. AIDS Res Hum Retroviruses. 2021 May;37(5):343-349.

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΝΔΡΙΑ**

---

1. Παρουσίαση στο 1<sup>st</sup> Congress of the MMOF του poster: Kyrias G., Masouris G., Doumas S., Papagianni M., Kigitzi E. Papamantchos M., Kolokotronis A., Rapidis A., Intraoperative radiation therapy (IORT) in advanced or recurrent head and neck cancer, 10-13 September 2009, ESMO, Athens, Greece
2. S. Doumas, M. Papagianni, E. Kigitzis, G. Masouris, Local immune privilege: A plausible rationale for locoregional recurrence and second primary tumors in head and neck cancer?, 3<sup>rd</sup> International Symposium on Cancer Metastasis and the Lymphovascular System: The Basis for Rational Therapy, 6-9 May 2009, Division of General Surgery at the University of California, San Francisco
3. George Kyrgias, Stergios Doumas, George Masouris, Maria Papagianni, Engin Kigitzi, John Skarlatos, Kontantinos Tsanadis, Manthos Papamantchos, Alexandros Kolokotronis, Alexandros Rapidis, Intraoperative radiation therapy (IORT) in head and neck cancer: friend or foe?, 4-6 March 2010, 4<sup>th</sup> EHNS, Athens, Greece
4. Παρουσίαση ως ελεύθερη ανακοίνωση στο 22<sup>ο</sup> Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας:  
Απεικονιστικά ευρήματα της CT κοιλίας σε ασθενείς τέταρτης ηλικίας (>85ετών) που προσέρχονται στο τμήμα επειγόντων

Μασούρης Γ., Κόκκαλη Κ., Ζώτος Π., Παπαθεοφάνη Α., Ρεβένας Κ., Ζορμπαλά Α. Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Λαϊκό»

5. Παρουσίαση ως ελεύθερη ανακοίνωση στο ESER Annual Scientific Meeting 2016: MDCT in the evaluation of acute abdominal pain in very elderly (>85 years) patients, at the emergency department.  
G. Masouris , G. Spiliopoulos, A. Karvelis, S. Verras, K. Flessas, K. Revenas, A. Zormpala. Radiology Department, Laiko General Hospital of Athens, Athens, Greece
6. Παρουσία ως ηλεκτρονικό πόστερ στο RSNA 2017: Comparison of Three Different Protocols of CT Cardiac Imaging and CT Angiography as Pre- Procedural Assessment of Trans-Catheter Aortic Valve Implantation (TAVI): A Prospective Study.  
G. Masouris , E. Agadakos, S. Spiliopoulos, K. Flessas, M. Vavuranakis, K. Revenas, A. Zormpala. Radiology Department, Laiko General Hospital of Athens, Athens, Greece
7. Παρουσία ως ηλεκτρονικό πόστερ στο ESGAR 2018: Early abdominal CT after the Whipple procedure, allows timely diagnosis of complications, even in patients without clinical or laboratory findings.  
G. Masouris , E. Agadakos, C. Chronis, S. Verras, K. Revenas, A. Zormpala. Radiology Department, General Hospital of Athens “Laiko”, Athens, Greece
8. Παρουσία ως ηλεκτρονικό πόστερ στο 29ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιεγχειρητικής Νοσηλευτικής: Εκτίμηση της ελπίδας απόμων με μεταμόσχευση νεφρού.  
Τζίμα Λ, Μασούρης Γ, Θεοχάρης Μ, Παπαγεωργίου Χ, Μπολέτης Ι, Οικονόμου Μ.
9. Παρουσία ως ηλεκτρονικό πόστερ στο RSNA 2018: Comparison of Abdominal Computed Tomography for Acute Appendicitis is necessary even in patients with an equivocal Alvarado score (3-6), in the Emergency Department.  
Masouris G, Vergadis C, Chronis C, Kokkali K, Revenas K, Zormpala A. Radiology Department, Laiko General Hospital of Athens, Athens, Greece. ER212-SD-MOB2
10. Παρουσίαση ως ελεύθερη ανακοίνωση στο 21ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο: CT πνευμονική αγγειογραφία σε ασθενείς με υποψία πνευμονικής εμβολής με χαμηλή δόση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού και δόση ακτινοβολίας.  
Μασούρης Γ., Αγαδάκος Ε., Βεργαδής Χ., Φλέσσας Κ., Ρεβένας Κ., Ζορμπαλά Α.
11. Παρουσίαση ως ελεύθερη ανακοίνωση στο 21ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο: Βελτιστοποίηση δόσης στην αξονική στεφανιογραφία: Η εμπειρία στον 128 τομών αξονικό τομογράφο.  
Μασούρης Γ., Αγαδάκος Ε., Κόκκαλη Α., Κασιώχα Χ., Φλέσσας Κ., Ρεβένας Κ., Ζορμπαλά Α.
12. Παρουσίαση ως ελεύθερη ανακοίνωση στο 21ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο: Σύγκριση του φορτίου ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών ασθενών φορέων του HIV σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.



- Μασούρης Γ., Αγαδάκος Ε., Σύψα Γ., Φλέσσας Κ., Ρεβένας Κ., Ζορμπαλά Α.
13. Παρουσία ως ηλεκτρονικό πόστερ στο 21ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο: Απουσία κύριου στελέχους αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, μία σπάνια ασυμπτωματική παραλλαγή.  
Μασούρης Γ, Κόκκαλη Α, Κασιώχα Χ, Σύψα Γ, Φλέσσας Κ, Ρεβένας Κ, Ζορμπαλά Α.
14. Παρουσία ως ηλεκτρονικό πόστερ στο 21ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο: Υπερηχογραφική απεικόνιση της καρωτιδικής αθηροσκληρωτικής νόσου συμπεριλαμβανομένου της εξελκωμένης αθηρωματικής πλάκας.  
Κυριακοπούλου Α, Μασούρης Γ, Φλέσσας Κ, Ρεβένας Κ.

## ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

---

1. Ημερίδα «Επίκαιρα Θέματα Ταξιδιωτικής Ιατρικής», Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Ελληνική Εταιρεία Ταξιδιωτικής Ιατρικής, ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., 14 Μαρτίου 2008, Λάρισα, Ελλάδα
2. 11ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 9-12 Οκτωβρίου 2008
3. Συνέδριο Παθολογίας Κεντρικής Ελλάδας, Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 19-21 Μαρτίου 2009, Λάρισα, Ελλάδα
4. 9ο Κεντρικής Ελλάδας Παιδιατρικό Συμπόσιο, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 5 Απριλίου 2009, Λάρισα, Ελλάδα
5. 1st Congress of Mediterranean Multidisciplinary Oncology Forum, European Society for Medical Oncology, 10-13 September 2009, Athens, Greece
6. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Ελληνική Εταιρεία Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, 27-30 Μαΐου 2010, Πύλος, Ελλάδα
7. 22ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας, 12-14 Νοεμβρίου 2015, Αθήνα, Ελλάδα
8. 9th IDKD Intensive Course in Greece: Diseases of the Heart and Chest Athens, Greece, September 15 – 18, 2016
9. 10th IDKD Intensive Course in Greece: Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine Athens, Greece, September 29 – October 01, 2017
10. Annual Scientific Meeting of the European Society of Cardiovascular Radiology, Milan, Italy, October 12-14, 2017
11. Παρακολούθηση κύκλου μαθημάτων του Τομέα Καρδιαγγειακής Ακτινολογίας της Ελληνικής Ακτινολογικής Εταιρίας κατά τη χρονική περίοδο Οκτωβρίου 2017 – Ιανουαρίου 2018, 12 συνολικών εκπαιδευτικών ωρών.
12. Meeting of ESTI and ESCR, Geneva/Switzerland, May 24-26, 2018.
13. 11th IDKD Intensive Course in Greece: Musculoskeletal Diseases Athens, Greece September 07 – 09, 2018

14. Ημερίδα Υπερηχογραφίας Ελαστογραφίας Μαστών Hands on – Επεμβατικών Αθήνα, Ελλάδα, 29 Σεπτεμβρίου 2018
15. 104th Scientific Assembly and Annual Meeting, November 25-30, 2018, Radiological Society of North America
16. 21ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο 7-9 Δεκεμβρίου 2018, Αθήνα, Ελλάδα
17. Ημερίδα Ψηφιακής Τομοσύνθεσης Μαστογραφικά Καθοδηγούμενων Βιοψιών 18 Μαΐου 2019, Αθήνα, Ελλάδα

## **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

---

Κάτοχος του ECCE 23/05/2015

## **ΑΛΛΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ**

---

Άψογη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή, λειτουργικών συστημάτων Windows, Mac OS, χρήσης διαδικτύου, εφαρμογών Office, στατιστικού πακέτου SPSS, εφαρμογών Adobe.

Δίπλωμα οδήγησης αυτοκινήτου

## Περιεχόμενα

Όρκος του Ιπποκράτη.....	4
Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα.....	5
Πρόλογος.....	12
Συντμήσεις .....	13
Περίληψη .....	15
Abstract .....	16
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	18
HIV και στεφανιαία νόσος .....	18
cIMT και PLWH .....	20
CAC και PLWH .....	26
CCTA και PLWH .....	29
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ .....	31
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	32
Εισαγωγή.....	32
Ειδικό μέρος Α.....	33
Υλικά και Μέθοδος.....	33
Μέτρηση Περιφερικής Πίεσης, Αρτηριακής Σκληρίας & PWV .....	34
Μέτρηση Aix.....	35
Μέτρηση IMT .....	35
Αξονική στεφανιογραφία.....	36
Στατιστική ανάλυση .....	36
Αποτελέσματα.....	37
Σύνολο δεδομένων.....	37
Συσχετίσεις.....	43
Συζήτηση .....	46
Ειδικό μέρος Β.....	48
Μέθοδος .....	48
Αποτελέσματα.....	49
Συζήτηση .....	54
Περιορισμοί.....	55
Βιβλιογραφία .....	56

Δημοσιεύσεις από τη παρούσα διατριβή.....	74
Παράρτημα .....	88
.....	88

## Πρόλογος

Από το πρώτο κιόλας έτος στην ιατρική σχολή, γοητευμένος στην ιδέα της αναζήτησης του αγνώστου και της μελέτης των αναπάντητων ερωτημάτων της νόσου και της υγείας, η επιθυμία για ενασχόληση με την επιστημονική έρευνα έγινε η κινητήρια δύναμη για μελέτη, εκμάθηση και άσκηση. Αποκορύφωμα των φιλοδοξιών μου ήταν η εκπόνηση διδακτορικής διατριβής. Η τριβή όμως με την καθημερινότητα της ακαδημαϊκής ζωής, οι πενιχρές ευκαιρίες και η ρουτίνα της κλινικής άσκησης μετέπειτα, δυστυχώς με οδήγησαν στη πεποίθηση πως κάτι τέτοιο ήταν απρόσιτο και αδύνατο.

Είχα λανθάνει καθώς η Διευθύντρια μου κ. Αλεξάνδρα Ζορμπαλά, την οποία ευχαριστώ από καρδιάς, διακρίνοντας την όρεξη μου για μάθηση, έρευνα και διάκριση, μου προσέφερε την δυνατότητα να πραγματοποιήσω το όνειρο μου.

Παράλληλα έχοντας την στήριξη και εμπιστοσύνη του Καθηγητή κ. Νικόλαου Σύψα, την καθοδήγηση και τις εμπειριστατωμένες συμβουλές του Καθηγητή κ. Αθανάσιου Πρωτογέρου και την καθοριστική συμβολή του Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Σταύρου Σπηλιόπουλου, τους οποίους ευχαριστώ θερμά, κατάφερα να ολοκληρώσω τη διδακτορική διατριβή μου.

Ευχαριστώ επίσης τον Συντονιστή Διευθυντή κ. Κωνσταντίνο Ρεβένα που επέτρεψε και διευκόλυνε την εκτέλεση των απεικονίσεων, τους Τεχνολόγους Ακτινολόγους κ. Ευθύμιο Αγαδάκο, κ. Αλεξάνδρα Κόκκαλη, κ. Ειρήνη Αμανάκη για την βοήθεια και συνεργασίας τους, τον κ. Αθανάσιο Κοντό που με την συμβολή του έγινε δυνατή η συλλογή των ασθενών και τον κ. Αντώνιο Αργύρη που με καθοδήγησε στην ανάκτηση των απαραίτητων δεδομένων.

Τέλος θέλω να ευχαριστήσω τη σύζυγο μου Αριστέα Χριστοδούλου για την κατανόηση, υπομονή και συμπαράσταση που μου έδειξε όλα αυτά τα χρόνια.

## Συντμήσεις

AEE	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Διάστημα R-R	Το διάστημα μεταξύ μεγιστοσυστολικών φάσεων δύο συνεχόμενων καρδιακών κύκλων
Δt	Χρόνος κυματομορφής
TKE	Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
Aix	Augmentation Index
Aix75	Augmentation Index στους 75 καρδιακούς παλμούς
ALT	Alanine Transaminase
AST	Aspartate Aminotransferase
ART	Antiretroviral Therapy
ASCVD score	Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score
AUC	Area Under the Curve
A-way ANOVA	One-way Analysis of Variance
BMI	Body Mass Index
CAD	Coronary Artery Disease
cART	Combination Antiretroviral Therapy
CDC stage	Centers for Disease Control and Prevention Classification
cIMT	Carotid Artery Intima-Media Thickness
CAC/CACs	Coronary Artery Calcium
CAC-%θέση	Η εκατοστιαία θέση του φορτίου ασβεστίου σε σχέση με την ηλικία και το φύλο
CAD-RADS	Coronary Artery Disease - Reporting and Data System

CCTA	Coronary Computed Tomography Angiography
nadir CD4	Ελάχιστη τιμή των CD4 κυττάρων
CD4/CD8	Λόγος ανοσοφαινότυπου κυττάρων CD4 / CD8
CMR	Cardiac MRI
CMV	Cytomegalovirus
CPK	Creatine Phosphokinase
CRP	C-reactive Protein
CT	Computed Tomography
CVD	Cardiovascular Disease
DAD score	Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Cohort score
DLP	Dose Length Product
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FRMs	Framingham score
FRM-10y	10ετή κλίμακα του Framingham score
HDL	High-density Lipoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HIV-	Μη φορείς του HIV
HbA1c	Hemoglobin A1C
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
IMT	Artery Intima-Media Thickness
LDL	Low-density Lipoprotein
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET/CT	Positron Emission Tomography Scan
PIs	Protease Inhibitors
PLWH	People living with HIV
PROCAM	Prospective Cardiovascular Munster

PWA	Pulse Wave Analysis
PWV	Pulse Wave Velocity
sCAD	Subclinical Coronary Artery Disease
SCORE/ESC Heart Score	Systematic Coronary Risk Evaluation
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SVI	Subendocardial Viability Ratio
TBAR	Total Brachial Artery Reactivity
TNF	Tumor Necrosis Factor
TSH	Thyroid-stimulating Hormone

## Περίληψη

### Γενικό μέρος:

Είναι αναγνωρισμένη η σύνδεση της λοίμωξης με το HIV και της στεφανιαίας νόσου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και των λοιπών αγγειακών βλαβών. Δεν υπάρχει όμως αξιόπιστη κλίμακα εκτίμησης του κινδύνου, ούτε κάποιος υποκατάστατος δείκτης ικανός να προβλέψει την υποκλινική στεφανιαία νόσο. Οι μέχρι τώρα κλασικές μέθοδοι υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου που χρησιμοποιούνται στον γενικό πληθυσμό, υποεκτιμούν το κίνδυνο στους PLWH.

Για την ανάδειξη του κινδύνου και της παρουσίας στεφανιαίας νόσου με τη βοήθεια μη επεμβατικών απεικονιστικών μεθόδων σε PLWH έχουν χρησιμοποιηθεί, μεταξύ άλλων μεθόδων: ο υπολογισμός του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT), η αξονική τομογραφία φορτίου ασβεστίου στεφανιαίων αγγείων (CAC) και η αξονική στεφανιογραφία (CCTA).

Τα ευρήματα της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας για την σύγκριση του cIMT, του CAC και των στεφανιαίων στενώσεων με CCTA στους PLWH ποικίλουν σημαντικά, με παρουσία αρκετών μελετών, συμπεριλαμβανομένου των μετα-αναλύσεων, να αναδεικνύουν συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου αυξημένες τιμές στην ομάδα των PLWH. Ειδικά η CCTA ανέδειξε αυξημένη παρουσία μαλακής υφής αθηρωματικών πλακών στα στεφανιαία αγγεία των PLWH και η χρήση ART φαίνεται να είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου.

### Ειδικό μέρος A:

Σε μια ομάδα 78 PLWH με ελεύθερο ιστορικό στεφανιαίας νόσου συλλέξαμε τα δεδομένα του ιατρικού ιστορικού, των αιματολογικών εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένου τα σχετιζόμενα με τη λοίμωξη του HIV, του ειδικού αγγειακού ελέγχου (PWV, AIx, cIMT) και τους υποβάλαμε σε CCTA,

όπου υπολογίστηκε το CAC και τις στεφανιαίες στενώσεις. Κατά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων αναδείξαμε θετική συσχέτιση του CD4/CD8 με το A1x, του nadir CD4 με την εκατοστιαία θέση του CAC, του αριθμού των ART με το SVI, το A1x75, το βαθμό στένωσης και του όγκου του μυοκαρδίου.

### **Ειδικό μέρος Β:**

Επειδή δεν υπάρχει κλίμακα εκτίμησης του κινδύνου, ούτε κάποιος υποκατάστατος δείκτης ικανός να προβλέψει την υποκλινική στεφανιαία νόσο (sCAD) στους PLWH, αξιολογήσαμε την απόδοση: (i) του Framingham score (FRMs), (ii) της αθηρωμάτωσης των καρωτίδων και μηριαίων αρτηριών και (iii) του φορτίου ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών (CACs), σε PLWH.

**Μέθοδος:** Σε μια ομάδα PLWH με ελεύθερο ιστορικό στεφανιαίας νόσου, υπολογίσαμε το CAC με CCTA, υπολογίσαμε το FRMs και εκτιμήσαμε τις καρωτιδικές και μηριαίες αθηρωματικές αλλοιώσεις με υπερηχογραφικό έλεγχο.

**Αποτέλεσμα:** Σε 56 συμμετέχοντες (ηλικίας:  $49 \pm 10$  ετών, άντρες: 88%, FRMs:  $7,2 \pm 6,9$ ; μέσος αριθμός αθηρωματικών αλλοιώσεων καρωτίδων/μηριαίων:  $1,4 \pm 1,5$ ; CAC>0 παρόν στο 59%, μέση τιμή CACs 0,9 [(IQR 0-22]): (i) η ελάχιστη sCAD (στένωση 1-24%; παρόν στο 30%) και η ήπια sCAD (στένωση 25-49%, παρόν στο 25%) ανιχνεύθηκε αποτελεσματικά από το σκορ FRMs, τον αριθμό των αθηρωματικών αλλοιώσεων και με CACs (η περιοχή κάτω της καμπύλης (AUC) του CACs ήταν καλύτερο σε σχέση με το FRM και τις αθηρωματικές πλάκες,  $p < 0,05$ ); (ii) η μέτρια sCAD (στένωση 50-69%; παρόν στο 8.9%) ανιχνεύθηκε από τον αριθμό των αθηρωματικών πλακών και το CACs, αλλά με παρόμοιο AUC (0,969 vs 0,867, respectively,  $p = NS$ ); (iii) η σοβαρή sCAD (στένωση 70-99%, παρόν μόνο σε 3 [5,4%]) αναδείχθηκε μόνο με CACs.

**Συμπέρασμα:** Σημαντικά αυξημένος επιπολασμός sCAD ανιχνεύθηκε σε ασυμπτωματικούς PLWH χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Το CAC είναι ένας εξαιρετικά αποτελεσματικός δείκτης ανίχνευσης οποιοδήποτε βαθμού sCAD. Ωστόσο ο συνδυασμός του αριθμού των αθηρωματικών αλλοιώσεων των καρωτίδων και των μηριαίων αρτηριών είναι επίσης ένας πολλά υποσχόμενος, χαμηλού κόστους και μη εκτιθέμενος στην ακτινοβολία, υποκατάστατος δείκτης. Απαιτούνται μελλοντικές μεγαλύτερες μελέτες για την επαλήθευση αυτών των αποτελεσμάτων.

## **Abstract**

### **General part:**

The association of human immunodeficiency virus (HIV) with coronary artery disease (CAD), myocardial infarction and others vascular diseases has been well recognized. There is no risk cardiovascular disease (CVD) score, nor a surrogate biomarker able to adequately predict the incidence of CVD or the presence of subclinical coronary artery disease (sCAD). The classical methods of CVD risk assessment, that are derived from and applied to the general population, underestimate the CVD risk in people living with HIV (PLWH).



Most published data on noninvasive cardiac imaging regarding the estimation CVD risk and the detection of subclinical atherosclerosis in PLWH has focused on carotid artery intima-media thickness (cIMT), coronary artery calcium (CAC) and coronary computed tomography angiography (CCTA).

The evidence derived from the presence of subclinical carotid damage (carotid intimal-medial-thickness) cIMT, coronary artery calcium (CAC) and coronary stenoses with coronary computed tomograph (CCTA) in PLWH vary, however several studies, including meta-analyses, show increased values in the PLWH group compared to controls. Especially in CCTA revealed an increased presence of non-calcified plaques in the coronary arteries of PLWH, and the use of ART was an important risk factor.

#### **Special part A:**

In 56 participants of PLWH free of CVD, we recorded demographic characteristics, detailed medical history, laboratory tests, clinical characteristics and drug treatment, as well as, performed extensive vascular examinations for the detection of subclinical arterial damage, including pulse wave velocity (PWV) to assess aortic stiffness, augmentation index (AIx) to assess pressure wave reflections, and cIMT to assess carotid artery hypertrophy/atheromatosis; we also assessed sCAD and CACs by computed tomography.

A positive association between CD4/CD8 with AIx, of nadir CD4 with CAC percentile, and of the number of ARTs with SVI, AIx75, degree of coronary stenosis and myocardial volume, were observed.

#### **Special part B:**

There is no CVD risk estimation score to predict the incidence of CAD, nor a surrogate vascular biomarker able to detect subclinical coronary artery disease (sCAD). We assessed the performance of: (i) Framingham risk score (FRMs), (ii) peripheral (carotid and femoral) artery atheromatosis, and (iii) CACs, to detect the presence of sCAD, in PLWH.

**Methods:** In a cohort of PLWH free of CVD, we measured sCAD and CACs by CCTA, calculated FRMs and assessed carotid/femoral plaques by ultrasound.

**Results:** In 56 participants (age:  $49 \pm 10$  years, men: 88%, FRMs:  $7.2 \pm 6.9$ ; mean number of carotid/femoral plaques:  $1.4 \pm 1.5$ ; CACs >0 present in 59%, median CACs 0.9 [(IQR 0-22]): (i) minimal sCAD (stenosis 1-24%; present in 30%) and mild sCAD (25-49%, 25%) were effectively detected by FRMs, number of plaques and CACs (AUC of CACs was better than that of both FRM and plaques,  $p < 0.05$ ); (ii) moderate sCAD (stenosis 50-69%; present in 8.9%) was detected by number of plaques and CACs, but similar AUC (0.969 vs 0.867, respectively,  $p = \text{NS}$ ); (iii) severe sCAD (70-99%, present in only 3 [5.4%]) was detected only by CACs.

**Conclusion:** A very high prevalence of sCAD in asymptomatic PLWH with no history of CVD was detected; CACs is a highly efficient biomarker to detect all grades of sCAD, however, the number of carotid/femoral plaques combined is also a very promising - lower cost and radiation free - surrogate biomarker. Future, larger studies are needed to verify these results.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### HIV και στεφανιαία νόσος

Αυτή τη στιγμή περίπου 38,4 εκατομμύρια άνθρωποι είναι μολυσμένοι με το ιό του HIV (PLWH), με 1,5 εκατομμύρια νέες μολύνσεις και 650000 θανάτους το 2021. Στην Ελλάδα υπολογίζονται αντίστοιχα 17000 PLWH, με εμφάνιση 740 νέων περιπτώσεων το 2021 [1].

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες η συνδυασμένη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας (ART) έχει οδηγήσει σε μείωση της θνησιμότητας στους PLWH, με τη πλειοψηφία των θανάτων να αποδίδονται σε επιπλοκές που δεν σχετίζονται με το AIDS [2].

Ειδικότερα είναι καλά αναγνωρισμένη η σύνδεση της λοίμωξης με το HIV και της στεφανιαίας νόσου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και των λοιπών αγγειακών βλαβών [3,4,5,6], ειδικά μετά την μετατροπή της HIV μόλυνσης από μια θανατηφόρα ασθένεια σε μια χρόνια ιατρική κατάσταση, λόγω των θεραπειών όπως η cART [6,7]. Η στεφανιαία νόσος είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου εκτός από το AIDS σε ασθενείς μολυσμένους με τον ιό HIV [5]. Επίσης πολλαπλές μελέτες εκτιμούν ότι η λοίμωξη με HIV αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου σε 1,5 με 2 φορές [3,8,9].

Για αυτή την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους PLWH, πέρα από τον αυξημένο επιπολασμό των κλασικών παραγόντων κινδύνου [10,11], οφείλεται η φλεγμονή και η ανοσολογική διαταραχή που προκαλεί ο HIV [12], αλλά και η ίδια η αντιρετροϊκή αγωγή [13].

Ειδικότερα στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγεται η αυξημένη επίπτωση καπνίσματος, ζαχαρώδους διαβήτη, υπέρτασης και υπερλιπιδαιμίας στους PLWH [9,14,15,14]. Ως προς την ανοσολογική διαταραχή που προκαλεί ο HIV έχουν δειχτεί υψηλότερες τιμές C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, ιντερλευκίνης 6, παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF) αλλά και των ανοσολογικών δεικτών CD163, CXCL10, CD14β, CD16β [17,18,19,20], συνεκτιμώντας και την δυσλειτουργία που προκαλεί ο ιός του HIV στο ενδοθήλιο των αγγείων [21]. Επίσης έχει συσχετιστεί ο μειωμένος αριθμός των CD4+ Tcell, ο αυξημένος αριθμός των CD8+ και ο μειωμένος λόγος CD4+:CD8+, με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου [14]. Το ίδιο έχει φανεί και με την αύξηση των προ-φλεγμονωδών CD14 + / CD16 + [22]. Επιπλέον η αύξηση των τιμών σε μια σειρά παραγόντων της πήξης όπως, τα D-dimers, το ινωδογόνο, ο παράγοντας VII, ο παράγοντας von Willebrand και η θρομβομοντουλίνη, αλλά και η χρόνια διέγερση των αιμοπεταλίων δεικνύει την διαταραχή του μηχανισμού της πήξης στους PLWH [23,24,25]. Ως προς την αντιρετροϊκή αγωγή, η χρήση της cART και ειδικότερα της abacavir συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου [4,14]. Τέλος η συν-μόλυνση με άλλους ιούς όπως ο HBV, ο HCV και ο CMV μπορεί να τροποποιήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των PLWH [14,22].

Στο γενικό πληθυσμό η παρουσία υποκλινικής στεφανιαίας νόσου, η οποία ορίζεται ως η παρουσία οποιασδήποτε αθηρωματικής πλάκας στις στεφανιαίες αρτηρίες, οι οποίες

ανιχνεύονται με αξονική στεφανιογραφία (CCTA) σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης οξέου καρδιαγγειακού συμβάντος [166]. Ο βαθμός των στεφανιαίων στενώσεων (απόφραξης έναντι μη απόφραξης, είτε στενώσεις 1-49% ή 1-69% έναντι μη στενώσεων) και ο αριθμός των προσβαλλόμενων αρτηριών στην CCTA σχετίζεται στενά με τις επιπτώσεις της στεφανιαίας νόσου και με τη θνησιμότητα οποιαδήποτε αιτίας, όπως και με καλύτερη διαστρωμάτωση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου σε νεαρούς ενήλικες, συγκριτικά με το φορτίο ασβεστίου (CAC) [167]. Αρκετές μελέτες έχουν επίσης αναδείξει συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης με το HIV με τη παρουσία sCAD, όπως αξιολογήθηκαν με την CCTA [168]. Δεδομένων των περιορισμών της χρήσης του CCTA, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα προγνωστικά τεστ του κινδύνου όπως και μη επεμβατικοί αγγειακοί δείκτες, για την επαναταξινόμηση των ασθενών σε σχέση με τον κίνδυνο sCAD [169,170]. Ωστόσο, τέτοιες μελέτες σε PLWH λείπουν προς το παρόν.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν μικρότερο μέσο όρο ηλικίας εκδήλωσης οξέως στεφανιαίου συνδρόμου σε PLWH κατά μία δεκαετία σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [27,28,29]. Επίσης μελέτες δείχνουν αυξημένα ποσοστά ασθενών με υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση των στεφανιαίων και των καρωτιδικών αρτηριών [16,30,31,32,33,34]. Δυστυχώς οι μέχρι τώρα κλασικές μέθοδοι υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου όπως το Framingham Risk Score, PROCAM, SCORE, που χρησιμοποιούνται στον γενικό πληθυσμό, υποεκτιμούν το κίνδυνο στους PLWH [35,36,37,38, 39]. Σαν πιο ειδικό δείκτη για την εκτίμηση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου έχει αναπτυχθεί το DAD score, το οποίο εκτός από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου συνεκτιμάει και τη διάρκεια της θεραπείας με cART και την έκθεση σε ορισμένα φάρμακα (αβακαβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη). Ενώ φαίνεται πως έχει καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με τις προαναφερόμενες κλασικές μεθόδους, ομοίως υποεκτιμά το κίνδυνο [37,38,39,40,41,42].

Για την ανάδειξη του κινδύνου και της παρουσίας στεφανιαίας νόσου με τη βοήθεια μη επεμβατικών απεικονιστικών μεθόδων σε PLWH έχουν χρησιμοποιηθεί: ο υπολογισμός του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (CIMT), η αξονική τομογραφία φορτίου ασβεστίου στεφανιαίων αγγείων (CAC), η αξονική στεφανιογραφία (CCTA), το PET/CT και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) [11,43,44].

Οι μέθοδοι απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών έχουν αποκτήσει σημαντική δημοτικότητα τα τελευταία χρόνια, με σκοπό την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της CAD και της βελτίωσης της εκτίμησης του κινδύνου πέραν των κλασικών παραγόντων, σε αυτόν τον ειδικό πληθυσμό [171]. Από αυτή την άποψη, η χρήση του CAC, μέσω αξονικής τομογραφίας χωρίς ενδοφλέβιο σκιαγραφικό, για τη διαστρωμάτωση ασθενών σχετικά με το κίνδυνο για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάντα έχει μελετηθεί διεξοδικά και έχει καθιερωθεί στον γενικό πληθυσμό [172]. CACs > 100 έχει αποδειχθεί ότι έχει θετική προγνωστική αξία σε PLWH [173]. Δεδομένου όμως, ότι το CAC έχει περιορισμένη ικανότητα ανίχνευσης μη ασβεστοποιημένων αθηρωματικών πλακών, τα οποία φαίνεται να είναι ο κυρίαρχος τύπος αλλοιώσεων στους PLWH [174], το CAC μπορεί να μην είναι ο βέλτιστος δείκτης διαστρωμάτωσης του κινδύνου σε αυτήν την ομάδα του πληθυσμού. Από την άλλη πλευρά, η λιγότερο δαπανηρή, άμεσα διαθέσιμη και χωρίς ακτινοβολία, υπερηχογραφική απεικόνιση των περιφερικών αρτηριών έχει τεκμηριώσει την αυξημένη παρουσία της υποκλινικής περιφερικής αρτηριοπάθειας (καρωτίδων και/ή μηριαίων αρτηριών) σε PLWH [175, 176-180] και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατος δείκτης στεφανιαίων στενώσεων ακόμη και σε υποκλινικό στάδιο.

## cIMT και PLWH

Η εκτίμηση του IMT των κοινών καρωτίδων γίνεται κατά την υπερηχογραφική απεικόνιση του καρωτιδικού συστήματος, με τον υπολογισμό του πάχους μεταξύ της ηχογενούς γραμμής του έσω χιτώνα του τοιχώματος του αγγείου και της ηχογενούς γραμμής του ορίου μέσου και έξω χιτώνα αυτού. Επιπλέον υπερηχογραφικά μπορεί να γίνει η εκτίμηση της παρουσίας αθηρωματικών πλακών τόσο στις κοινές καρωτίδες, τους καρωτιδικούς βολβούς και στις εκφύσεις των έσω και έξω καρωτίδων [45].

Το αυξημένο cIMT έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και έχει χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης αυτής [46], μετατρέποντας το σε ευρέως χρησιμοποιούμενο υποκατάστατο δείκτη αθηροσκλήρυνσης [47]. Παρά όμως αυτήν την ισχυρή συσχέτιση, παραμένει ασαφές εάν η μέτρηση ρουτίνας της cIMT είναι χρήσιμη για την ανίχνευση της υποκλινικής αθηρωματικής νόσου. Μετα-αναλύσεις προτείνουν ότι το cIMT μόνο ελάχιστα βελτιώνει την προγνωστική αξία πέρα από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Αντίθετα η ανάδειξη αθηρωματικών πλακών στους καρωτιδικούς βολβούς βελτιώνει την πρόβλεψη τόσο του καρδιακού κινδύνου όσο και του κινδύνου εγκεφαλικών επεισοδίων, καθιστώντας τη παρουσία αθηρωματικών πλακών ως πιο ισχυρό προγνωστικό παράγοντα [45,47]. Ειδικά για τους ενήλικες PLWH έχουν γίνει πολλαπλές μελέτες, όπου γίνεται σύγκριση του cIMT μεταξύ των PLWH και HIV οροαρνητικών.

Για αυτό το λόγο έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων του PubMed, για να συγκεντρωθεί το σύνολο των μελετών όπου γίνεται σύγκριση της τιμής του cIMT μεταξύ δύο ομάδων PLWH και HIV-. Εφαρμόστηκαν οι περιορισμοί σε άρθρα στην αγγλική γλώσσα, που συμπεριλαμβάνουν μόνο ενήλικες ασθενείς και δημοσιεύθηκαν μεταξύ του Ιανουαρίου του 2002 έως το Δεκέμβριο του 2022. Οι λέξεις κλειδιά ήσαν HIV AND IMT και HIV AND Intima Media Thickness. Σε άρθρα με κοινό πληθυσμό μελέτης, έγινε επιλογή του άρθρου που μελετά τις σχέσεις ειδικά ως προς το IMT.

Συνολικά συγκεντρώθηκαν 75 άρθρα τα οποία συγκρίνουν τις τιμές του cIMT και την παρουσία αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες μεταξύ ομάδων PLWH και HIV- [22,48-121]. (Πίνακας 1)

Εργασία	PLWH	PLWH vs HIV- σε σχέση με το cIMT	PLWH vs HIV- σε σχέση με τη παρουσία αθηρωματικών πλακών	Μέθοδος διόρθωσης των αποτελεσμάτων
Athnasiadi, 2022 [48]	103	διαφορά	διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο
Siedner, 2021 [49]	155	όχι διαφορά		Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Bibangamah, 2021 [50]	155		διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο
Saumoy, 2021 [51]	379	όχι διαφορά	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο και adjust BMI/υπέρταση/χοληστερίνη
Phalane, 2021 [52]	126	όχι διαφορά		Διόρθωση των αποτελεσμάτων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/αρτηριακή πίεση/BMI/HbA1c/χοληστερίνη/ αντυπερταση και αντιδιαβητική θεραπεία
Rernasem, 2020 [53]	789	διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/συννοσηρότητες
Leite, 2020 [54]	99	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για φύλο/κάπνισμα/διαβήτη

Levy, 2020 [55]	513	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/εκπαίδευση/διαβήτης/χοληστερίνη
Vos, 2020 [56]	1775	όχι διαφορά	όχι διαφορά	Διόρθωση των αποτελεσμάτων για ηλικία/φύλο
Angelovich, 2020 [57]	39	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα/ FRMs
Meron, 2019 [58]	209	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/υπέρταση/διαβήτης/HBV-HCV
Vos, 2019 [59]	382	όχι διαφορά	όχι διαφορά	Διόρθωση των αποτελεσμάτων για ηλικία/φύλο/ FRMs
Sarfo, 2019 [60]	451	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για φύλο/κάπνισμα
Hiransuthikul, 2019 [61]	340	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα/διαβήτη
Nonterah, 2019 [62]	978	όχι διαφορά		Διόρθωση των αποτελεσμάτων για ηλικία/φύλο/ FRMs
Lin, 2019 [63]	1425	διαφορά	διαφορά	Διόρθωση των αποτελεσμάτων για ηλικία/φύλο/ FRMs
Putcharoen, 2019 [64]	60	όχι διαφορά	διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο
Brusca, 2019 [65]	270	όχι διαφορά	όχι διαφορά	Διόρθωση των αποτελεσμάτων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/κάπνισμα/έσοδα/εκπαίδευση/χρήση αλκόολ/BMI/διαβήτη/αρτηριακή πίεση/χρήση αντιυπερτασικών, αντιυπερλιπιδαιμίας/χοληστερίνης
Kirichenko, 2018 [66]	109	όχι διαφορά/διαφορά μετά από 2 χρόνια		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα/διαβήτη/αρτηριακή πίεση/χοληστερίνη
Psichogiou, 2018 [67]	138	διαφορά	διαφορά	Διόρθωση των αποτελεσμάτων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα/αρτηριακή πίεση/γλυκόζη/χοληστερόλη
Salmazo, 2018 [68]	264	διαφορά	διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για φύλο/αρτηριακή πίεση/διαβήτη
Moran, 2018 [69]	572	όχι διαφορά		Μη αντιστοίχιση των ομάδων
Glesby, 2018 [70]	244	όχι διαφορά	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα/διαβήτη/υπέρταση
Taramasso, 2018 [71]	59	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/BMI/χοληστερίνη/γλυκόζη ορού
Bergmann, 2018 [72]	67	διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα/υπέρταση/διαβήτη
Karim, 2017 [73]	67	όχι διαφορά/διαφορά μετά από 12μήνες		Μη αντιστοίχιση των ομάδων
Mosepele, 2017 [74]	208	όχι διαφορά	διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για φύλο/κάπνισμα/διαβήτη/δυσλιπιδαιμία
Dirajjal-Fargo, 2017 [75]	274	διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για φύλο/αρτηριακή πίεση
Barska, 2017 [76]	121	διαφορά	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα/γλυκόζη ορού
Yong, 2016 [77]	47	όχι διαφορά	διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/BMI/αρτηριακή πίεση/χοληστερίνη/γλυκόζη ορού
Pacheco, 2016 [78]	535	όχι διαφορά		Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Krikke, 2016 [79]	292	διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο
D'Abamo, 2016 [80]	94	διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα/BMI/αρτηριακή πίεση/ FRMs
Godoi, 2016 [81]	80	διαφορά	διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εκπαίδευση/BMI/αρτηριακή υπέρταση
Goulenok, 2015 [82]	59	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/BMI/διαβήτη/ FRMs
Jung, 2015 [83]	1282	όχι διαφορά		Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης

Gleason, 2015 [84]	281	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/BMI
Hanna, 2015 [85]	1277	όχι διαφορά	διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Fourie, 2015 [86]	144	αντίστροφη διαφορά		Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Knudsen, 2014 [87]	26	όχι διαφορά		Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Layegh, 2014 [88]	58	διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο
Pirs, 2014 [89]	86	διαφορά	διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/BMI/κάπνισμα/οικογενειακό ιστορικό CAD
Kristoffersen, 2013 [90]	105	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα
Fitch, 2013 [91]	166	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα/εθνικότητα/BMI/χοληστερίνη/αρτηριακή πίεση
Viskovic, 2013 [92]	110	όχι διαφορά	όχι διαφορά	Μη αντιστοίχιση των ομάδων
Desvarieux, 2013 [93]	100	διαφορά σε αυτούς που λαμβάνουν ART >4χρόνια		Διόρθωση των αποτελεσμάτων για ηλικία/αρτηριακή υπέρταση/διαβήτη
Westhorpe, 2013 [94]	51	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο
Karim, 2013 [95]	1185	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για φύλο/εθνικότητα/διαβήτη/αρτηριακή πίεση
Hileman, 2013 [96]	85	όχι διαφορά		Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Maloberti, 2013 [97]	108	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για φύλο/BMI/αρτηριακή πίεση/γλυκόζη ορού
Crystal, 2012 [98]	774	διαφορά	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για LDL/διαβήτη/υπέρταση
Zormpala, 2012 [99]	105	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/διαβήτη/κάπνισμα
Hsue, 2012 [100]	253	διαφορά		Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Monroe, 2012 [101]	534	όχι διαφορά	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Papita, 2011 [102]	63	διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για age/sex/BMI/κάπνισμα/αρτηριακή πίεση
Ferraioli, 2011 [103]	54	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/BMI/ FRMs
Cristofaro, 2010 [104]	286	διαφορά	διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο
Vigano, 2010 [105]	23	διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/BMI
Grunfeld, 2009 [22]	433	διαφορά		Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Becker, 2009 [106]	428	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/BMI/χοληστερίνη
Oliviero, 2009 [107]	38	διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/BMI/αρτηριακή πίεση/κάπνισμα/χοληστερίνη/γλυκόζη ορού
Kaplan, 2009 [108]	1831	όχι διαφορά	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Mondy, 2008 [109]	50	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/BMI/αρτηριακή πίεση/κάπνισμα/ FRMs
Lorenz, 2008 [110]	292	διαφορά	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Lekakis, 2008 [111]	71	διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα/BMI/χοληστερίνη/γλυκόζη ορού/αρτηριακή πίεση
Currier, 2008 [112]	88	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/κάπνισμα/αρτηριακή πίεση/εμμηνόπαυση
Bongiovanni, 2008 [113]	186	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία

Lebech, 2007 [114]	25	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα
Hsue, 2006 [115]	93	διαφορά	διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Johnsen, 2006 [116]	97	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/BMI
Yaldizli, 2006 [117]	47	διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο
Currier, 2005 [118]	88	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/κάπνισμα/αρτηριακή πίεση/εμμηνόπαυση
Hsue, 2004 [119]	148	διαφορά	διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/BMI/χοληστερίνη/γλυκόζη ορού
Chironi, 2003 [120]	36	όχι διαφορά		Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Seminari, 2002 [121]	43	διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/BMI/κάπνισμα/αρτηριακή πίεση/διαβήτη/οικογενιακό ιστορικό CAD

Πίνακας 1. Ο όρος αντίστροφη διαφορά αναφέρεται στη ανάδειξη χαμηλότερων τιμών cIMT στην ομάδα των HIV- σε σχέση με την ομάδα των PLWH.

Σε 26 από τα άρθρα (35%) αναφέρεται στατιστικά σημαντική αύξηση του cIMT στην ομάδα των PLWH, σε 44 (59%) δεν αναδείχθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων, σε ένα άρθρο αναδείχθηκε διαφορά μετά από 12 μήνες παρακολούθησης [73], σε έτερο αναδείχθηκε διαφορά μετά από 2 έτη παρακολούθησης [66], σε ένα άρθρο αναδείχθηκε διαφορά μετά από 4 έτη χρήσης ART [93], ενώ σε ένα άρθρο αναδείχθηκε αντίστροφη διαφορά (μεγαλύτερες τιμές cIMT στην HIV- ομάδα) [86]. Τέλος ένα άρθρο μελέτησε μόνο την παρουσία αθηρωματικών πλακών. Από τα 26 άρθρα που ανέδειξαν διαφορά, τα 12 (το 16% του συνόλου) είχε γίνει εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων τουλάχιστον για την ηλικία, το φύλο και τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων. Αντίστοιχα από τα 44 άρθρα που δεν ανέδειξαν διαφορά ή ανέδειξαν αντίστροφη διαφορά, σε 21 (το 28% του συνόλου) είχε γίνει εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων.

Αν από το σύνολο των άρθρων αποκλείσουμε αυτά που έχουν λιγότερο από 100 PLWH, δεν έχουν κάνει κάποια διόρθωση των αποτελεσμάτων, ή δεν έχουν κάνει τουλάχιστον για την ηλικία και το φύλο των δύο ομάδων σύγκρισης, τότε απομένουν 36 άρθρα. Από αυτά τα 13 (36%) ανέδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση του cIMT στην ομάδα των PLWH, ή μετά από 2 έτη παρακολούθησης, ή μετά από 4 έτη χρήσης ART, ενώ σε 22 (61%) δεν αναδείχθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων ή αναδείχθηκε αντίστροφη διαφορά.

Ως προς την σύγκριση της παρουσίας αθηρωματικών πλακών μεταξύ PLWH και HIV- ομάδας, αναφέρονται 25 άρθρα. Από αυτά τα 14 (56%) ανέδειξαν στατιστικά σημαντική παρουσία πλακών στην ομάδα των PLWH, ενώ 11 (44%) δεν ανέδειξε διαφορά.

Αντίστοιχα αν αποκλείσουμε τα άρθρα που έχουν λιγότερο από 100 PLWH, δεν έχουν κάνουν κάποια διόρθωση των αποτελεσμάτων, ή δεν έχουν κάνει τουλάχιστον για την ηλικία και το φύλο των δύο ομάδων σύγκρισης, τότε απομένουν 16 άρθρα. Από αυτά τα 7 (44%) ανέδειξαν στατιστικά σημαντική παρουσία πλακών στην ομάδα των PLWH, ενώ σε 9 (56%) δεν αναδείχθηκε διαφορά.

Τα προαναφερόμενα ευρήματα αναδεικνύουν την ανομοιογένεια και την ποικιλία μεταξύ των μελετών, με τις περισσότερες να μην αναδεικνύουν αυξημένες τιμές cIMT στην ομάδα των PLWH, ενώ οι μισές μελέτες να αποδεικνύουν μεγαλύτερο επιπολασμό αθηρωματικών πλακών σε αυτούς.

Επιπλέον στη βιβλιογραφία έχουν πραγματοποιηθεί τέσσερις μετα-αναλύσεις σχετικά με την υποκλινική αθηρωματική νόσο των καρωτίδων σε PLWH, το 2009 Hulten κ.α. [122], το 2015 Sun D κ.α.[123], το 2019 Msoka TF κ.α.[124] και το 2021 Liu X κ.α.[125].

Η μελέτη των Hulten κ.α.[122] συμπεριέλαβε 12 από τα άρθρα που συλλέξαμε [108-111,113, 114,116-121] και ανέδειξε αυξημένες τιμές cIMT στην ομάδα των PLWH, όχι όμως αυξημένο επιπολασμό υποκλινικής αθηρωμάτωσης του καρωτιδικού συστήματος.

Η μελέτη των Sun D κ.α.[123] συμπεριέλαβε 21 από τα άρθρα που συλλέξαμε [38,89-91,93,95,98-101,104-107,109-111,114,117,120,121] και ανέδειξε αυξημένες τιμές cIMT στην ομάδα των PLWH.

Η μελέτη των Msoka TF κ.α.[124] συμπεριέλαβε 18 από τα άρθρα που συλλέξαμε [83,91,93,95,96,99-101,104,105,107,109,110,112,116,119,121] και η οποία δεν απέδειξε αυξημένες τιμές cIMT στην ομάδα των PLWH στις προοπτικές μελέτες (cohort studies), αλλά ανέδειξε διαφορά στις διατομεακές μελέτες (cross-control studies).

Η μελέτη των Liu X κ.α.[125] συμπεριέλαβε 7 από τα άρθρα που συλλέξαμε [60,63,72,74,81,89,92] και ανέδειξε αυξημένο επιπολασμό υποκλινικής αθηρωμάτωσης του καρωτιδικού συστήματος στην ομάδα των PLWH.

Από τα άρθρα που συγκεντρώθηκαν στον πίνακα 1, 41 μελέτησαν τη συσχέτιση του cIMT και της χρήσης ή της διάρκειας χρήσης με ART. (Πίνακας 2).

<b>Εργασία</b>	<b>Σχέση cIMT με ART</b>
Saumoy, 2021 [51]	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση
Leite, 2020 [54]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Vos, 2020 [56]	Στατιστικά σημαντική διαφορά
Vos, 2019 [59]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Sarfo, 2019 [60]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Nonterah, 2019 [62]	Στατιστικά σημαντική αντίστροφη διαφορά
Lin, 2019 [63]	Στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση
Kirichenko, 2018 [66]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Psichogiou, 2018 [67]	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση
Salmazo, 2018 [68]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Bergmann, 2018 [72]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Karim, 2017 [73]	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση
Mosepele, 2017 [74]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της



	ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Krikke, 2016 [79]	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση
Godoi, 2016 [81]	Στατιστικά σημαντική διαφορά
Goulenok, 2015 [82]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Jung, 2015 [83]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Gleason, 2015 [84]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Hanna, 2015 [85]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Fourie, 2015 [86]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Pirs, 2014 [89]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Fitch, 2013 [91]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Desvarieux, 2013 [93]	Στατιστικά σημαντική διαφορά
Maloberti, 2013 [97]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Hsue, 2012 [100]	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση
Monroe, 2012 [101]	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση
Papita, 2011 [102]	Στατιστικά σημαντική διαφορά
Cristofaro, 2010 [104]	Στατιστικά σημαντική διαφορά
Vigano, 2010 [105]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Kaplan, 2009 [108]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Mondy, 2008 [109]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Lorenz, 2008 [110]	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση
Lekakis, 2008 [111]	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση
Currier, 2008 [112]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Bongiovanni, 2008 [113]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν

Lebech, 2007 [114]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Johnsen, 2006 [116]	Στατιστικά σημαντική διαφορά
Yaldizli, 2006 [117]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Currier, 2005 [118]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Chironi, 2003 [120]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Seminari, 2002 [121]	Στατιστικά σημαντική διαφορά

Πίνακας 2. Ο όρος διαφορά/όχι διαφορά αναφέρεται σε σύγκριση δύο ομάδων PLWH με χρήση ART και PLWH χωρίς χρήση ART. Ο όρος συσχέτιση/όχι συσχέτιση αναφέρεται σε ανάδειξη συσχέτισης της τιμής cIMT με τη χρήση ή/και τη διάρκεια χρήσης με ART. Ο όρος αντίστροφη διαφορά/συσχέτιση αναφέρεται σε χαμηλότερες τιμές cIMT σε PLWH οι οποίοι λαμβάνουν ART.

Σε 15 από τα άρθρα (37%) αναδεικνύεται στατιστικά σημαντική αύξηση των τιμών του cIMT στους PLWH που λάμβαναν ART ή συσχέτιση των τιμών cIMT με τη λήψη ART. Αντίθετα σε 24 από τα άρθρα (59%) δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική σχέση του cIMT με τη χρήση ART, ενώ δύο άρθρα (5%) ανέδειξαν χαμηλότερες συγκριτικές τιμές cIMT ή αντίστροφη συσχέτιση όταν γινόταν χρήση ART.

Επιπλέον οι μετα-αναλύσεις των Sun D κ.α.[123] και Msoka TF κ.α.[124], ανέδειξαν αυξημένες τιμές cIMT στους PLWH που λάμβαναν αντιρετροϊκή αγωγή (ART), ενώ των Hulthen κ.α.[122] δεν ανέδειξε συσχέτιση με χρήση Protease inhibitors (PIs).

## CAC και PLWH

Με την αξονική τομογραφία φορτίου ασβεστίου στεφανιαίων αγγείων (CAC) γίνεται η ανάδειξη και η μέτρηση της συνολικής ποσότητας ασβεστίου στις στεφανιαίες αρτηρίες, χρησιμοποιώντας συνήθως τη κλίμακα Agatston (Agatston score) [26,126]. Στον γενικό πληθυσμό έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη στεφανιαίων συμβάντων και συστήνεται η χρήση του σε ασυμπτωματικούς πληθυσμούς μικρού προς μεσαίου και μεσαίου κινδύνου στεφανιαίας νόσου [127,128]. Επιπλέον φαίνεται να προβλέπει και να αξιολογεί τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου πιο αξιόπιστα σε σχέση με τη μέτρηση του cIMT [129,130].

Οπότε, για να διερευνηθεί ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου στους PLWH με τη μέθοδο του CAC έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων του PubMed. Συγκεντρώθηκε το σύνολο των μελετών όπου γίνεται σύγκριση των τιμών του CAC μεταξύ των δύο ομάδων PLWH και HIV-. Εφαρμόστηκαν οι περιορισμοί σε άρθρα στην αγγλική γλώσσα, που συμπεριλαμβάνουν μόνο ενήλικες ασθενείς και δημοσιεύθηκαν μεταξύ του Ιανουαρίου του 2002

έως το Δεκέμβριο του 2022. Οι λέξεις κλειδιά ήταν HIV AND CAC και HIV AND Coronary Artery Calcium. Σε άρθρα με κοινό πληθυσμό μελέτης, έγινε επιλογή του άρθρου που μελετά τις σχέσεις ειδικά ως προς το φορτίο ασβεστίου.

Συνολικά συγκεντρώθηκαν 35 άρθρα τα οποία συγκρίνουν τις τιμές του CAC (φορτίο ασβεστίου στεφανιαίων αγγείων) μεταξύ των ομάδων PLWH και HIV- [20,65,90,100,101,131-160]. (Πίνακας 3)

Εργασία	PLWH	PLWH vs HIV- σε σχέση με το CAC	Adjustment method
Sadouni, 2022 [131]	169	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/εθνικότητα/FRMs /αρτηριακή υπέρταση
Jeady, 2022 [132]	60	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα/αρτηριακή πίεση/χοληστερίνη/ASCVD score
Boldeanu, 2021 [133]	155	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Tarr, 2020 [134]	340	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Senoner, 2019 [135]	69	διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/BMI/διαβήτης/υπέρταση/κάπνισμα/δυσλιπιδαιμία/οικογενειακό ιστορικό
Brusca, 2019 [65]	149	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Alencherry, 2019 [136]	100	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Chandra, 2018 [137]	177	όχι διαφορά	Μη αντιστοίχιση των ομάδων
Tarr, 2018 [138]	428	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Lai, 2016 [139]	953	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Rau, 2016 [140]	39	όχι διαφορά	Μη αντιστοίχιση των ομάδων
Palella, 2016 [141]	597	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/κάπνισμα/BMI
Nadel, 2016 [142]	32	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/κάπνισμα/FRMs /διαβήτης/υπέρταση/χοληστερίνη
McKibben, 2015 [143]	613	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Kingsley, 2015 [144]	541	διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Chow, 2015 [145]	100	διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Miller, 2014 [146]	618	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Brener, 2014 [147]	579	όχι διαφορά	Μη αντιστοίχιση των ομάδων
Post, 2014 [148]	618	διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Kristoffersen, 2013 [90]	105	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα
Subramanian, 2012 [149]	27	διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/FRMs
Duarte, 2012 [150]	26	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/BMI/FRMs
Monroe, 2012 [101]	534	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Hsue, 2012 [100]	253	διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Burdo, 2011 [151]	102	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/κάπνισμα/BMI/FRMs
Jang, 2011 [152]	37	διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα/BMI/FRMs
Guavaldi, 2011 [153]	25	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα/διαβήτης/υπερχοληστερολαιμία
Fitch, 2010 [154]	114	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα/FRMs
Lo, 2010 [20]	78	διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/BMI/FRMs
Becker, 2009 [155]	428	αντίστροφη διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για φύλο/κάπνισμα/αρτηριακή πίεση
Kingsley, 2008 [156]	615	διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Robinson, 2005 [157]	27	διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/BMI
Lai, 2005 [158]	192	διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Talwani, 2002 [159]	60	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα
Acevedo, 2002 [160]	17	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/BMI/διαβήτης/υπέρταση/κάπνισμα/οικογενειακό ιστορικό

Πίνακας 3. Ο όρος αντίστροφη διαφορά αναφέρεται στη ανάδειξη χαμηλότερων τιμών cIMT στην ομάδα των HIV- σε σχέση με την ομάδα των PLWH.

Σε 11 από τα άρθρα (31%) αναφέρεται στατιστικά σημαντική αύξηση του CAC στην ομάδα των PLWH, σε 23 (66%) δεν αναδείχθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων και σε ένα άρθρο αναδείχθηκε αντίστροφη διαφορά (μεγαλύτερες τιμές CAC στην HIV- ομάδα) [155].

Από τα 11 άρθρα που ανέδειξαν διαφορά, τα 10 (το 30% του συνόλου) είχε γίνει εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων, τουλάχιστον για την ηλικία, το φύλο και τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων. Αντίστοιχα από τα 24 άρθρα που δεν ανέδειξαν διαφορά ή ανέδειξαν αντίστροφη διαφορά, σε 16 (το 46% του συνόλου) είχε γίνει εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων.

Αν από το σύνολο των άρθρων αποκλείσουμε αυτά που έχουν λιγότερο από 100 PLWH, δεν έχουν κάνει κάποια διόρθωση των αποτελεσμάτων, ή δεν έχουν κάνει τουλάχιστον για την ηλικία και το φύλο των δύο ομάδων σύγκρισης, τότε απομένουν 19 άρθρα. Από αυτά τα 6 (32%) ανέδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση του CAC στην ομάδα των PLWH, ενώ σε 13 (68%) δεν αναδείχθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων ή αναδείχθηκε αντίστροφη διαφορά.

Επιπλέον στη βιβλιογραφία έχουν πραγματοποιηθεί δύο μετα-αναλύσεις σχετικά με το φορτίο ασβεστίου σε PLWH, το 2009 Hulten κ.α. [161] και το 2021 Soares κ.α.[162].

Η μελέτη των Hulten κ.α.[161] συμπεριέλαβε 5 από τα άρθρα που συλλέξαμε [151,156-159] και ανέδειξε μη συσχέτιση του CAC με HIV θετικότητα, όπως και μη συσχέτιση με χρήση PIs.

Η μελέτη των Soares κ.α.[162] συμπεριέλαβε 18 από τα άρθρα που συλλέξαμε [90,100,101,134,135,137-139,142,144,145,145-150,156,158,159,160] και ανέδειξε μη διαφορά του CAC μεταξύ PLWH και HIV- ομάδων.

Από τα άρθρα που συγκεντρώθηκαν στον πίνακα 3, 12 μελέτησαν τη συσχέτιση του CAC και της χρήσης ή της διάρκειας χρήσης με ART. (Πίνακας 4).

<b>Εργασία</b>	<b>Σχέση CAC με ART</b>
Senoner, 2019 [135]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Alencherry, 2019 [136]	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Chandra, 2018 [137]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Tarr, 2018 [138]	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση
Lai, 2016 [139]	Στατιστικά σημαντική διαφορά
Kingsley, 2015 [144]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Post, 2014 [148]	Στατιστικά σημαντική διαφορά
Monroe, 2012 [101]	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση
Lo, 2010 [20]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν

Kingsley, 2008 [156]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Talwani, 2002 [159]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Acevedo, 2002 [160]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν

Πίνακας 4. Ο όρος διαφορά/όχι διαφορά αναφέρεται σε σύγκριση δύο ομάδων PLWH με χρήση ART και PLWH χωρίς χρήση ART. Ο όρος συσχέτιση/όχι συσχέτιση αναφέρεται σε ανάδειξη συσχέτισης της τιμής CAC με τη χρήση ή/και τη διάρκεια χρήσης με ART.

Σε 4 από τα άρθρα (33%) αναδεικνύεται στατιστικά σημαντική αύξηση των τιμών του CAC στους PLWH που λάμβαναν ART ή συσχέτιση των τιμών CAC με τη λήψη ART. Αντίθετα σε 8 από τα άρθρα (67%) δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική σχέση του CAC με τη χρήση ART.

## CCTA και PLWH

Η αξονική αγγειογραφία στεφανιαίων αρτηριών (CCTA) είναι μία μη επεμβατική απεικονιστική εξέταση ελέγχου της βατότητας των στεφανιαίων αρτηριών με πολυτομικούς αξονικούς τομογράφους, με ταυτόχρονη έγχυση ενδοφλέβιας σκιαγραφικής ουσίας, η οποία πέραν της ανάδειξης των στενώσεων επιτρέπει τον χαρακτηρισμό των αθηρωματικών πλακών σε αποτιτανωμένες, μαλακής και μικτής υφής, εύρημα που συνδέεται προγνωστικά με οξεία στεφανιαία συμβάματα [11,163]. Ειδικότερα η διαγνωστική ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική προγνωστική και η αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου εκτιμάται στο 94%, 97%, 87% και 99% αντίστοιχα [164].

Οπότε, για να διερευνηθεί ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου στους PLWH με τη μέθοδο του CCTA έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων του PubMed. Συγκεντρώθηκε το σύνολο των μελετών όπου γίνεται σύγκριση των ευρημάτων της CCTA μεταξύ των δύο ομάδων PLWH και HIV-. Εφαρμόστηκαν οι περιορισμοί σε άρθρα στην αγγλική γλώσσα, που συμπεριλαμβάνουν μόνο ενήλικες ασθενείς και δημοσιεύθηκαν μεταξύ του Ιανουαρίου του 2002 έως το Δεκέμβριο του 2022. Οι λέξεις κλειδιά ήσαν HIV AND CCTA και HIV AND Coronary Computed Tomography Angiography. Σε άρθρα με κοινό πληθυσμό μελέτης, έγινε επιλογή του άρθρου που μελετά τις σχέσεις ειδικά ως προς τα ευρήματα της CCTA.

Συνολικά συγκεντρώθηκαν 18 άρθρα τα οποία συγκρίνουν τα ευρήματα της CCTA ως προς την παρουσία αθηρωματικών αλλοιώσεων και στενώσεων μεταξύ των ομάδων PLWH και HIV- [20,69,131-135,138,139,141-143,146-148,150,151,154]. (Πίνακας 5)

Εργασία	PLWH	Σύγκριση μεταξύ PLWH και HIV- σε σχέση με αποτιτανωμένες πλάκες	Σύγκριση μεταξύ PLWH και HIV- σε σχέση με μαλακής υφής πλάκες	Σύγκριση μεταξύ PLWH και HIV- σε σχέση με μικτής υφής πλάκες	Σύγκριση μεταξύ PLWH και HIV- σε σχέση με το σύνολο των πλακών	Σύγκριση μεταξύ PLWH και HIV- σε σχέση με τις στεφανιαίες στενώσεις	Adjustment method
Sadouni, 2022 [131]	149	όχι διαφορά	διαφορά	διαφορά	όχι διαφορά		Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/εθνικότητα/FRMs /αρτηριακή υπέρταση
Jeudy, 2022 [132]	60	-	αντίστροφη διαφορά	-	-	-	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης

Boldeanu, 2021 [133]	155	αντίστροφη διαφορά	διαφορά	όχι διαφορά	όχι διαφορά	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Tarr, 2020 [134]	340	όχι διαφορά	όχι διαφορά	όχι διαφορά	όχι διαφορά	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Senoner, 2019 [135]	69	-	όχι διαφορά	διαφορά	διαφορά	διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/BMI/διαβήτης/υπέρταση/κάπνισμα/δυσλιπιδαιμία/οικογενειακό ιστορικό
Brusca, 2019 [65]	149	όχι διαφορά	όχι διαφορά	όχι διαφορά	όχι διαφορά	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Tarr, 2018 [138]	428	αντίστροφη διαφορά	όχι διαφορά	-	όχι διαφορά	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Lai, 2016 [139]	953	όχι διαφορά	όχι διαφορά	-	όχι διαφορά	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Palella, 2016 [141]	597	όχι διαφορά	διαφορά	όχι διαφορά	όχι διαφορά	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/κάπνισμα/BMI
Nadel, 2016 [142]	32	όχι διαφορά	διαφορά	όχι διαφορά	όχι διαφορά	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/κάπνισμα/FRMs/διαβήτης/υπέρταση/χοληστερίνη
McKibben, 2015 [143]	613	όχι διαφορά	διαφορά	όχι διαφορά	διαφορά	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Miller, 2014 [146]	618	όχι διαφορά	όχι διαφορά	όχι διαφορά	διαφορά	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Brener, 2014 [147]	579	όχι διαφορά	διαφορά	όχι διαφορά	όχι διαφορά	-	Μη αντιστοίχιση των ομάδων
Post, 2014 [148]	618	όχι διαφορά	διαφορά	όχι διαφορά	διαφορά	όχι διαφορά	Εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των ομάδων σύγκρισης
Duarte, 2012 [150]	26	-	όχι διαφορά	-	-	-	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/BMI/FRMs
Burdo, 2011 [151]	102	όχι διαφορά	όχι διαφορά	-	διαφορά	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/εθνικότητα/κάπνισμα/BMI/FRMs
Fitch, 2010 [154]	114	-	διαφορά	-	διαφορά	-	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/κάπνισμα/FRMs
Lo, 2010 [20]	78	-	-	-	διαφορά	όχι διαφορά	Αντιστοίχιση των ομάδων για ηλικία/φύλο/BMI/FRMs

Πίνακας 5. Ο όρος αντίστροφη διαφορά αναφέρεται στη ανάδειξη λιγότερων αθηρωματικών αλλοιώσεων στην ομάδα των HIV- σε σχέση με την ομάδα των PLWH.

Σε 12 από τα άρθρα (67%) αναφέρεται στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη παρουσία μιας τουλάχιστον κατηγορίας αθηρωματικών αλλοιώσεων στην ομάδα των PLWH, ενώ σε 6 (33%) δεν αναδείχθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων.

Από τα 12 άρθρα που ανέδειξαν διαφορά, τα 9 (το 50% του συνόλου) είχε γίνει εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων, τουλάχιστον για την ηλικία, το φύλο και τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων. Αντίστοιχα και τα 6 άρθρα που δεν ανέδειξαν διαφορά, είχε γίνει εκτεταμένη διόρθωση των αποτελεσμάτων των δύο συγκρινόμενων ομάδων.

Αν από το σύνολο των άρθρων αποκλείσουμε αυτά που έχουν λιγότερο από 100 PLWH, δεν έχουν κάνει κάποια διόρθωση των αποτελεσμάτων, ή δεν έχουν κάνει τουλάχιστον για την ηλικία και το φύλο των δύο ομάδων σύγκρισης, τότε απομένουν 11 άρθρα. Από αυτά τα 7 (64%) ανέδειξαν στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη παρουσία μιας τουλάχιστον κατηγορίας

αθηρωματικών αλλοιώσεων στην ομάδα των PLWH, ενώ σε 4 (36%) δεν αναδείχθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων.

Ειδικότερα, οι περισσότερες διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ήσαν ως προς την παρουσία μαλακής υφής αθηρωματικών αλλοιώσεων, ήτοι 8 στα 17 άρθρα (47%) ανέδειξε στατιστικά σημαντική παρουσία στην ομάδα των PLWH. Αντίθετα ένα μόνο άρθρο [135], στα 13 (8%), ανάδειξε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη παρουσία κλινικών στενώσεων >50% στην ομάδα των PLWH.

Επιπλέον στη βιβλιογραφία έχουν πραγματοποιηθεί δύο μετα-αναλύσεις σχετικά με την ανάδειξη αθηρωματικών αλλοιώσεων στα στεφανιαία αγγεία με τη χρήση CCTA σε PLWH, το 2014 D'Ascenzo κ.α. [165] και το 2021 Soares κ.α.[162].

Η μελέτη των D'Ascenzo κ.α. [165] συμπεριέλαβε 5 από τα άρθρα που συλλέξαμε [20,148,150,151,154] και ανέδειξε αυξημένη παρουσία μαλακή υφής αθηρωματικών αλλοιώσεων στα στεφανιαία αγγεία στους PLWH έναντι της HIV- ομάδας, αλλά όχι διαφορά στις αναδεικνυόμενες στενώσεις των στεφανιαίων αγγείων.

Η μελέτη των Soares κ.α.[162] συμπεριέλαβε 7 από τα άρθρα που συλλέξαμε [134,135,138,139,142,148,150] και ανέδειξε αυξημένη παρουσία μαλακή υφής αθηρωματικών αλλοιώσεων στα στεφανιαία αγγεία στους PLWH έναντι της HIV- ομάδας.

Από τα άρθρα που συγκεντρώθηκαν στον πίνακα 5, 7 μελέτησαν τη συσχέτιση της παρουσία αθηρωματικών αλλοιώσεων και της χρήσης ή της διάρκειας χρήσης με ART. (Πίνακας 6).

<b>Εργασία</b>	<b>Σχέση ευρημάτων CCTA με ART</b>
Boldeanu, 2021 [133]	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση
Senoner, 2019 [135]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Tarr, 2018 [138]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Lai, 2016 [139]	Στατιστικά σημαντική διαφορά
Post, 2014 [148]	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση
Duarte, 2012 [150]	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που λαμβάνουν ART και της ομάδας που δεν λαμβάνουν
Lo, 2010 [20]	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση

Πίνακας 6. Ο όρος διαφορά αναφέρεται σε σύγκριση δύο ομάδων PLWH με χρήση ART και PLWH χωρίς χρήση ART. Ο όρος συσχέτιση/όχι συσχέτιση αναφέρεται σε ανάδειξη συσχέτισης των ευρημάτων της CCTA με τη χρήση ή/και τη διάρκεια χρήσης με ART.

Σε 4 από τα άρθρα (57%) αναδεικνύεται στατιστικά σημαντική αύξηση μεγαλύτερη παρουσία μιας τουλάχιστον κατηγορίας αθηρωματικών αλλοιώσεων στην ομάδα των PLWH που λάμβαναν ART ή συσχέτιση των ευρημάτων της CCTA με τη λήψη ART. Αντίθετα σε 3 από τα άρθρα (43%) δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Τα ευρήματα των μελετών που ερεύνησαν τη πιθανή αύξηση των τιμών του cIMT στους PLWH ποικίλουν σημαντικά, με παρουσία όμως αρκετών συμπεριλαμβανομένου των μετα-αναλύσεων, να αναδεικνύουν την συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου αυξημένη πάχυνση του cIMT στην ομάδα των PLWH.

Αντίστοιχα ευρήματα παρατηρήθηκαν και στις μελέτες που ερεύνησαν τη πιθανή αύξηση των τιμών του CAC στους PLWH, που επίσης ποικίλουν σημαντικά, με τις μετα-αναλύσεις, να μην αναδεικνύουν διαφορά.

Η αυξημένη επίπτωση της στεφανιαίας νόσου δεν πρέπει να αμφισβητηθεί αφού αναδείχθηκε στη πλειοψηφία των μελετών που σύγκριναν τις στεφανιαίες στενώσεις μέσω της CCTA, της κατεξοχήν αξιόπιστης απεικόνισης για αυτές, όπως και των μετα-αναλύσεων. Όπως αναδείχθηκε σε αυτές η κύρια αρνητική επίδραση της λοίμωξης του HIV στα στεφανιαία αγγεία εκφράζεται με τον αυξημένο σχηματισμό μαλακής υφής αθηρωματικών πλακών, εύρημα που μπορεί να δικαιολογήσει την χαμηλότερη διαγνωστική ικανότητα της μέτρησης του CAC.

Σε όλα τα παραπάνω πρέπει να συμπεριληφθεί και ο παράγοντας χρήσης της ART θεραπείας, που όπως φαίνεται θα μπορούσε να αυξήσει το κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Όπως και πριν, οι μελέτες που συγκρίνουν το cIMT ή το CAC και αναδεικνύουν διαφορά στους ασθενείς που χρησιμοποιούν ART, είναι σχετικά λιγότερες, σε σχέση με τις μελέτες του χρησιμοποιούν τα δεδομένα της CCTA.

Οπότε μαζί με τους κλασικούς μη αμφισβητήσιμους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, φαίνεται πως σε PLWH, πιθανόν έχουν θέσει στην υποκλινική διάγνωση της στεφανιαίας νόσου οι μετρήσεις του cIMT, του CAC και η χρήση ή ο χρόνος χρήσης των ART. Επιπλέον τίθεται το ερώτημα εάν έχει θέση η CCTA, η οποία είναι η κατεξοχήν αξιόπιστη μη επεμβατική μέθοδος ελέγχου της στεφανιαίας νόσου, ή σε ποια υποομάδα αυτών των PLWH θα ήταν χρήσιμη.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Εισαγωγή

Κεντρική υπόθεση της μελέτης αυτής είναι ότι η χρήση μη-επεμβατικών αγγειακών βιοδεικτών θα βοηθήσει στην στατιστικά σημαντική επαναδιαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και θα αυξήσει σημαντικά την ικανότητα διάγνωσης και ανίχνευσης σημαντικού βαθμού βλάβης των στεφανιαίων αρτηριών σε PLWH, ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Έτσι θα βελτιωθεί η προγνωστική αξία των υπάρχουσών μοντέλων καρδιαγγειακού κινδύνου βοηθώντας στην επαναδιαστρωμάτωση του πληθυσμού αυτού.

Πρωτεύοντες στόχοι της πρότασης είναι η μελέτη της ικανότητας των σύγχρονων μη-επεμβατικών αγγειακών βιοδεικτών:



(α) να ανιχνεύουν την παρουσία ασυμπτωματικής στεφανιαίας νόσου όπως αυτή ορίζεται από την παρουσία σημαντικής στένωσης (>50%) στεφανιαίας αρτηρίας στην αξονική στεφανιογραφία,

(β) να οδηγούν σε κλινικά σημαντική επαναδιαστρώματωση του καρδιαγγειακού κινδύνου πέρα από τα υπάρχοντα κλασικά μοντέλα πρόβλεψης σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που δεν πάσχουν από ήδη διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο.

Δευτερεύοντες στόχοι της πρότασης:

(α) η ανίχνευση του επιπολασμού της υποκλινικής στεφανιαίας νόσου με τη χρήση αξονικής στεφανιογραφίας,

(β) η ανίχνευση παραγόντων της νόσου που σχετίζονται με την ασυμπτωματική καρδιαγγειακή νόσο.

Οι πρωτεύοντες στόχοι αναλύονται στο Ειδικό μέρος Β, ενώ οι δευτερεύοντες στόχοι στο Ειδικό μέρος Α.

## Ειδικό μέρος Α

### Υλικά και Μέθοδος

Ο πληθυσμός της μελέτης προήλθε από τους PLWH που παρακολουθούνται ως εξωτερικοί ασθενείς στα εξωτερικά ιατρεία του Γενικού νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό», από το Ιανουάριο του 2017 έως τον Ιούλιο του 2018, με τυχαίο τρόπο.

Κριτήρια εισαγωγής στο πρωτόκολλο:

- Anti-HIV (+) ασθενείς με ανοσοενζυμική μέθοδο 2<sup>ης</sup> ή 3<sup>ης</sup> γενεάς.
- Όλοι οι ασθενείς που βρίσκονταν υπό παρακολούθηση στα ανωτέρω εξωτερικά ιατρεία ανεξαρτήτως θεραπευτικής αγωγής και συμφωνούν-μπορούν να δώσουν έγγραφη συναίνεση.

Κριτήρια αποκλεισμού από το πρωτόκολλο:

- Γνωστή εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος (ΑΕΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου, περιφερική αγγειοπάθεια).
- Ηλικία μικρότεροι των 18 ετών
- Μόνιμη κολπική μαρμαρυγή.
- Ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και κρεατινίνη ορού >1,5 mg/dL.
- Προηγούμενη σοβαρή αλλεργική αντίδραση στην ενδοφλέβια σκιαγραφική ουσία.
- Ενεργή χρήση ενέσιμων ναρκωτικών ουσιών
- Συνλοίμωξη με HBV ή HCV

Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης (Παράρτημα 1).

Έγινε καταγραφεί των δημογραφικών δεδομένων, πάρθηκε λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένων των κλασικών παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου όπως το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, τα κλινικά χαρακτηριστικά, τα θεραπευτικά σχήματα και οι φαρμακευτική αγωγή.

Υποβλήθηκαν σε αιματολογικές εξετάσεις και συγκεκριμένα σε:

- Αιματοκρίτης, Αιμοσφαιρίνη, Λευκά αιμοσφαίρια, Αιμοπετάλια, TKE
- Ολική χοληστερόλη, Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL), Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL), Τριγλυκερίδια, Γλυκόζη, Κάλιο, Νάτριο, Κρεατινίνη ορού, Ουρία, AST, ALT, CPK, Ουρικό οξύ, TSH, Ca, Mg, Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη
- C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) χρησιμοποιώντας ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία (ELISA)
- CD4 + και CD8 + μετρήσεις T-κυττάρων με κυτταρομετρία ροής
- HIV ιικό φορτίο, προσδιοριζόμενο με ultrasensitive real-time PCR
- Τίτλοι κυτταρομεγαλοϊού IgG (CMV IgG), HBV και HCV

Ακολούθως έγινε ο αγγειακός έλεγχος. Συγκεκριμένα όλοι οι συμμετέχοντες πριν την εξέταση έλαβαν τις οδηγίες:

- Να είναι νηστικοί για τουλάχιστον 3 ώρες πριν από την εξέταση
- Να απέχουν από αλκοόλ και κάπνισμα την ίδια μέρα πριν την εξέταση
- Να ενημερώσουν το προσωπικό του εργαστηρίου σε περίπτωση που πρόσφατα ξεκίνησαν μία φαρμακευτική αγωγή.

Εκτιμήθηκαν οι ακόλουθοι αιμοδυναμικοί και αγγειακοί δείκτες:

- Προσδιορισμός της αρτητικής πίεσης, των παραμέτρων του κύματος ανάκλασης και της αρτηριακής σκληρίας σε στατικές συνθήκες με τη χρήση της συσκευής Sphygmocor (AtCor Medical Australia Sydney).
- Μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης με την ταλαντωσιμετρική συσκευή Microlife WatchBP Office/ABI (Microlife AG, Widnau, Switzerland ) στο επίπεδο της βραχιονίου αρτηρίας.
- Μέτρηση του κνημοβραχιόνιου δείκτη με τη χρήση ταλαντωσιμετρικής συσκευής
- Μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα στην κοινή καρωτίδα με τη χρήση υψηλής ευκρίνειας υπερήχων (Logic V5, GE).
- Εκτίμηση της ελαστικότητας της κοινής καρωτίδας (Logic V5, GE)

## Μέτρηση Περιφερικής Πίεσης, Αρτηριακής Σκληρίας & PWV

Η περιφερική πίεση εκτιμήθηκε τρεις φορές στη δεξιά βραχιόνια αρτηρία, μετά από 10 λεπτά παραμονής σε ύπτια θέση, με ηλεκτρονικό πιεσόμετρο βραχίονα (Microlife WatchBP Pro) και καταγράφηκε ο μέσος όρος των τριών μετρήσεων.

Η εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας με μέτρηση της καρωτίδο-μηριαίας ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV) έγινε με τη μέθοδο της τονομετρίας και της ανάλυσης του σφυγμικού κύματος μετά τον υπολογισμό της απόστασης μεταξύ των θέσεων που καταγράφονται οι κυματομορφές της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας.

Συγκεκριμένα, για τον υπολογισμό του δείκτη PWV έγινε καταγραφή του κύματος παλμού σε δύο διαδοχικές θέσεις και στη συνέχεια μετρήθηκε η μεταξύ τους απόσταση και ο χρόνος διέλευσης [181]. Η εξίσωση που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της ταχύτητας είναι η εξής:

$$PWV = \text{απόσταση (m)} / \text{χρόνος διέλευσης (s)}$$

Για τη μέτρηση αυτή, χρησιμοποιήθηκε η συσκευή Sphygmocor Atcor, Australia, η οποία διαθέτει τις προδιαγραφές μέτρησης PWV όπως αυτές καθορίζονται από τη European Artery Research society [182]. Η μέτρηση της PWV έγινε μεταξύ ενός σημείου στη δεξιά καρωτίδα και ενός δεύτερου σημείου στην αριστερή μηριαία αρτηρία, στα οποία ελήφθησαν δύο διαφορετικά κύματα παλμού. Για τον υπολογισμό της απόστασης αφαιρέθηκε το κομμάτι μεταξύ της δεξιάς καρωτίδας και της στερνικής εγκοπής, καθώς και το κομμάτι μεταξύ της αριστερής μηριαίας αρτηρίας και της στερνικής εγκοπής.

## Μέτρηση AIX

Ο υπολογισμός της κεντρικής πίεσης και του δείκτη προσαύξησης αυτής (AIX) πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της τονομετρίας και της ανάλυσης του σφυγμικού κύματος (Pulse wave analysis-PWA, Sphygmocor Atcor, Australia). Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε στην κερκιδική αρτηρία. Για τη βαθμονόμηση των κερκιδικών τονομετρικών σημάτων χρησιμοποιήθηκε η πίεση της βραχιονίου αρτηρίας. Ο εξεταζόμενος παρέμεινε ακίνητος με το χέρι του τοποθετημένο σε ειδική θέση καθ' όλη τη διάρκεια της εξέτασης. Ο εξεταστής ψηλαφεί την κερκιδική αρτηρία, ακουμπά το τονόμετρο στο κατάλληλο σημείο και καταγράφει μια σειρά από ομοιόμορφες κυματομορφές σε διάστημα 1-2 λεπτών. Η κυματομορφή είναι η γραφική αναπαράσταση των κυμάτων πίεσης. Η κυματομορφή αναλύεται από το λογισμικό και προκύπτουν τα αποτελέσματα για την κεντρική αορτική πίεση (συστολική και διαστολική), το δείκτη ενίσχυσης των κυμάτων ανάκλασης (AIX) και το χρόνο κατά τον οποίο το κύμα ταξιδεύει μέχρι την περιφέρεια ( $\Delta t$ ) [183].

## Μέτρηση IMT

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα στις καρωτίδες αρτηρίες για τον υπολογισμό του cIMT, με τη χρήση του υπερηχοτομογράφου Vivid 7 Pro, General Electric. Η απεικόνιση περιλαμβάνει τη δεξιά και την αριστερή καρωτίδα και προσδιορίστηκαν τρία τμήματα της κάθε αρτηρίας:

- α) Κοινή καρωτίδα (ορίζεται ως το τμήμα που απέχει 1 cm από το σημείο διάτασης της καρωτίδας)
- β) Καρωτιδικός βολβός (ορίζεται ως το τμήμα ανάμεσα στο σημείο διάτασης της καρωτίδας και στο σημείο διαχωρισμού της ροής)
- γ) Έσω καρωτίδα (ορίζεται ως το αρτηριακό τμήμα μήκους 1 cm που απέχει το περισσότερο από το σημείο διαχωρισμού της ροής)

Επίσης μετρήθηκε το πάχος του έσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (3 μετρήσεις) και στη συνέχεια θα υπολογίστηκε ο μέσος όρος τους, ο οποίος θα χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση. Ο προσδιορισμός της πλάκας έγινε στο μεγαλύτερο μέγεθος και η καλύτερη απεικόνιση αυτής αποθηκεύτηκε ψηφιακά. Η παρουσία πλάκας ορίζεται ως πάχος τοιχώματος  $>1,5$  mm ή ως δομή που εισχωρεί στον αυλό της αρτηρίας κατά τουλάχιστον κατά το 50% της τιμής των περιφερικών IMT [184]. Οι μετρήσεις του IMT πραγματοποιήθηκε από το ίδιο άτομο για κάθε ασθενή, προκειμένου να αποφευχθεί η μεταβλητότητα μεταξύ διαφορετικών χειριστών του μηχανήματος.

## Αξονική στεφανιογραφία

Όλες οι αξονικές στεφανιογραφίες εκτελέστηκαν στον υπολογιστικό τομογράφο Siemens Somatom Definition AS 128+ (εγκατάσταση 2015). Η εξέταση έγινε με ηλεκτροκαρδιογραφικό συγχρονισμό, με προδρομική μέθοδο λήψης των δεδομένων, με παράγοντες έκθεσης βάσει αυτόματου ελέγχου έκθεσης, AEC με την χρήση CARE kV™ και CARE Dose 4D™, όπως επίσης χρησιμοποιήθηκαν επαναληπτικοί αλγόριθμοι ανακατασκευής SAFIRE™, επιπέδου ισχύος 3 για την μείωση του θορύβου, που επιτρέπουν την ελαχιστοποίηση της δόσης ακτινοβολίας προς τον ασθενή. Αφού ελέγχθηκε η κρεατινίνη ορού, να είναι < 1.5 mg/dl σε εξέταση αίματος που θα έχει πραγματοποιηθεί εντός μηνός [185], χορηγήθηκαν 60-100 ml σκιαγραφικής ουσίας με ρυθμό έγχυσης 6ml/s, ακολουθώντας ξέπλυμα με 40ml φυσιολογικού ορού. Το μέσο σκιαγραφικής αντίθεσης που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως είναι περιεκτικότητας 400mgI/ml inj.sol. 81,65g Iomerprol που αντιστοιχεί σε 40% Iodine, χρησιμοποιώντας αντλία έγχυσης Swiss Medical Care CT Exprès™ [186]. Ειδικότερα το πρωτόκολλο απόκτησης δεδομένων αποτελούταν από δύο μέρη. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε σάρωση χωρίς ενδοφλέβιο σκιαγραφικό για τον υπολογισμό του CAC. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε σάρωση για αξιολόγηση των στεφανιαίων αρτηριών με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό και ηλεκτροκαρδιογραφική αναδρομική απεικόνιση της καρδιάς. Σε όλους τους ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν υπογλώσσια νιτρικά αγγειοδιασταλτικά. Το πάχος τομής ήταν 128 x 0,6 mm, με περιστροφή του gantry στα 0,5 sec και βήμα 0,6.

Με τη χρήση του λογισμικού συστήματος του αξονικού τομογράφου (Siemens-SyngoVia) έγινε η εκτίμηση της καρδιάς, των στεφανιαίων αγγείων, της ανιούσης αορτής με τις εκφύσεις των κλάδων τους, του αορτικού τόξου και του αρχικού τμήματος της θωρακικής αορτής. Έγινε εκτίμηση του φορτίου ασβεστίου των στεφανιαίων αγγείων και των καρδιακών βαλβίδων και υπολογίστηκε το φορτίο ασβεστίου και υπολογίστηκε η εκατοστιαία θέση του φορτίου ασβεστίου σε σχέση με την ηλικία και το φύλο των ασθενών [187]. Αναδείχθηκαν τα στεφανιαία αγγεία και υπολογίστηκε ο βαθμός της πιθανής στένωσης, η μορφή και η πυκνότητα των πλακών [188]. Τα αρτηριακά τμήματα ενδιαφέροντος ανακατασκευάστηκαν κατά την τελοσυστολική φάση, τη τελοδιαστολική φάση, στο 40% και στο 70% του διαστήματος R-R. Ο βαθμός της σοβαρότητας της στένωσης του αυλού των στεφανιαίων αγγείων που χρησιμοποιήθηκε ήταν η προτεινόμενη από την Society of Cardiovascular Computed Tomography [189], ήτοι: 0% = μη ορατή στένωση, 1-24% = ελάχιστη στένωση. 25-49% = ήπια στένωση; 50-69% = μέτρια στένωση; 70-99% = σοβαρή στένωση; 100% = απόφραξη. Επίσης υπολογίστηκαν διάφορες παράμετροι της καρδιάς, όπως το πάχος του διακοιλιακού διαφράγματος, ο τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας, το κλάσμα εξώθησης και ο όγκος του καρδιακού μυός [190].

## Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το Microsoft Excel 2010 (v14.0). Ο έλεγχος των συσχετίσεων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της παλινδρόμησης με βαθμό εμπιστοσύνης στο 95%. Η σύγκριση μεταξύ δύο ομάδων έγινε με τη μέθοδο ελέγχου t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα με βαθμό εμπιστοσύνης (Άλφα) στο 0,05. Τέλος η σύγκριση πολλαπλών ομάδων έγινε με ανάλυση διασποράς με ένα παράγοντα (A-way ANOVA), με διόρθωση Bonferroni, με βαθμό εμπιστοσύνης (Άλφα) στο 0,05, με τις επιμέρους συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων σε περίπτωση

διαφοράς, να χρησιμοποιείται το t-test. Όλες οι τιμές σημαντικότητας p ήταν διπλής όψης και τιμή <0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική [192].

## Αποτελέσματα

### Σύνολο δεδομένων

Ο συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων ήταν 78 άτομα, με μέση ηλικία τα 49,9έτη, με τον νεότερο 30 ετών και τον γηραιότερο 76 ετών. Ο μέσος όρος του BMI ήταν 27, με ελάχιστη τιμή 16,3 και μέγιστη 41,9. Τα 36 άτομα ήταν ενεργεί καπνιστές, με μέσο αριθμό πακέτα-έτη στα 18,9. Δύο άτομα έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη, 12 από αρτηριακή υπέρταση και 20 από δυσλιπιδαιμία. [Πίνακας 1]

	Αριθμός	Μέσος όρος±SD	Ελάχιστη	Μέγιστη
Ασθενείς, n	78			
Ηλικία, έτη		49,88±10,42	30	76
Υψος, cm		176,36±7,18	195	153
Βάρος, kg		83,96±17	50	140
BMI		26,95±4,97	16,33	41,87
Καπνιστές, n	36/62 (58,06%)			
Κάπνισμα, πακέτα έτη	61	18,89±19,9	0	110
Χρήση Αλκοόλ, ποτά/βδομάδα	62	2,24±4,42	0	20
Εβδομαδιαία άσκηση, min/βδομάδα	61	177,92±361,39	0	1800
Θετικό Οικογενιακό ιστορικό, n	10/62 (16,13%)			
Σακχαρώδης διαβήτης, n	2/62 (3,23%)			
Υπέρταση, n	12/62 (19,35%)			
Δυσλιπιδαιμία, n	20/62 (32,26%)			
Νεφρική νόσος, n	3/62 (4,84%)			

Πίνακας 1. Δημογραφικά και ατομικά στοιχεία συμμετεχόντων.

Από τον αιματολογικό έλεγχο ακριβείς πρόσφατες επικυρωμένες τιμές κατέσται δυνατό να γίνει συλλογή σε λιγότερους από 55 άτομα. Οι μέσες τιμές γλυκόζης ήσαν 96,5 mg/dl, με μέση ολική χοληστερόλη 186,7 mg/dl, η μέση LDL 109,9 mg/dl, τα μέσα τριγλυκερίδια 170,4 mg/dl, με μέσος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων 7705,8 Κ/μl, η μέση ΤΚΕ 18,2mm και μέση CRP 9,7 mg/L. [Πίνακας 2]

	Αριθμός PLWH	Μέσος όρος	Ελάχιστη	Μέγιστη
Γλυκόζη ορού (mg/dl)	52	96,48±14,3	67	136
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	55	186,68±45,02	100	329
HDL (mg/dl)	53	43,3±12,63	16,2	71,1
LDL (mg/dl)	53	109,93±37,61	50,8	243

Τριγλυκερίδια (mg/dl)	54	170,4±94,27	50	540
Αιματοκρίτης (%)	39	42,89±3,04	36,4	49,8
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	53	14,65±1,45	10,2	16,9
Λευκά αιμοσφαίρια (Κ/μl)	53	7705,77±2066,06	3500	13890
Αιμοπετάλια (Κ/μl)	52	219,52±51,72	122	323
ΤΚΕ (mm)	45	18,18±18,18	2	105
Κάλιο (mmol/L)	55	4,29±0,37	3,3	5,1
Νάτριο (mmol/L)	55	141,54±1,63	138	145
Κρεατινίνη Ορού (mg/dl)	54	0,93±0,2	66	1,68
Ουρία (mg/dl)	53	33,04±8,21	16	51
AST (U/L)	54	24,96±20,96	8	161
ALT (U/L)	54	32,26±41,4	5	301
CPK (U/L)	52	212,04±380,3	41	2715
Ουρικό οξύ (mg/dl)	55	5,65±1,31	3	9,3
CRP (mg/L)	43	9,73±35,51	0,01	233
TSH (mIU/L)	9	2,74±3,21	0,66	10,5
Ca (mg/dl)	29	9,49±0,38	9	10,3
Mg (mg/dl)	19	2,11±0,12	1,93	2,3
Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη (%)	7	5,66±0,4	5,3	6,5

Πίνακας 2. Ευρήματα αιματολογικών εξετάσεων.

Σε 69 άτομα έγινε η συλλογή του πλήρες κλινικού, εργαστηριακού και θεραπευτικού ιστορικού της λοίμωξης με το HIV. Ο μέσος αριθμός των CD4 ήταν 842,9 Κ/μl, με ελάχιστη τιμή τα 68 Κ/μl και μέγιστη τα 1753 Κ/μl. Ο μέσος αριθμός της ελάχιστης τιμής των CD4 (nadir CD4) ήταν 329,5 Κ/μl, με ελάχιστη τιμή τα 9 Κ/μl και μέγιστη τα 1334 Κ/μl [Πίνακας 3]. Ως προς το στάδιο της νόσου, σύμφωνα με το Αμερικανικό Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων [191], 36 άτομα ήταν στο στάδιο A, 16 στο στάδιο B και 17 στο στάδιο C [Πίνακας 4].

Εξήντα επτά από τους 75 συμμετέχοντες λαμβάνουν τουλάχιστον 1 είδος φαρμακευτικής αγωγής κατά του HIV, 41 δύο, 19 τρία είδη και 4 ασθενείς λαμβάνουν τετραπλό σχήμα [Πίνακας 5].

Ειδικότερα η κατηγορία φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν οι συμμετέχοντες αναλύεται στον Πίνακα 6.

	Αριθμός PLWH	Μέσος όρος	Ελάχιστη	Μέγιστη
CD4 (Κ/μl)	74	842,86±387,08	68	1753
Ελάχιστη τιμή CD4 (Κ/μl)	72	329,53±241,1	9	1334

		6		
CD4 %	74	30,15±11,34	4	57
CD4/CD8	74	0,8±0,45	0,07	2,29

Πίνακας 3. Αιματολογικές εξετάσεις σε σχέση με τη λοίμωξη με HIV.

CDC Στάδιο	Αριθμός PLWH	Ποσοστό επί των PLWH, %
A	36	52,17
A1	6	8,70
A2	24	34,78
A3	6	8,70
B	16	23,19
B1	3	4,35
B2	8	11,59
B3	5	7,25
C	17	24,64
C1	0	0,00
C2	2	2,90
C3	15	21,74
Σύνολο	69	

Πίνακας 4. Στάδιο της νόσου HIV/AIDS των συμμετεχόντων.

Αριθμός διαφορετικών φαρμακευτικών κατά του HIV συνδυασμών	Αριθμός PLWH	Ποσοστό επί των PLWH, %
1	67	89,33
2	41	54,67
3	19	25,33
4	6	8,00
Σύνολο	75	

Πίνακας 5. Αριθμός λήψης διαφορετικής κατηγορίας φαρμάκων κατά του HIV ανά ασθενή.

Θεραπεία	Αριθμός PLWH	Ποσοστό επί των PLWH, %
Αβακαβίρη	14	18,67
Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς Ανάστροφης Τρανσκριπτάσης	74	98,67
Μη Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς Ανάστροφης Τρανσκριπτάσης	31	41,33
Αναστολείς πρωτεάσης	35	46,67
Αναστολείς ιντεγκράσης	37	49,33
Ανταγωνιστές CCR5	2	2,67
Σύνολο	75	

Πίνακας 6. Αριθμός συμμετεχόντων που λαμβάνουν την κάθε κατηγορία φαρμακευτικής αγωγής κατά του HIV.

Από το σύνολο των συμμετεχόντων σε 58 άτομα κατέσται να γίνει έστω περιορισμένος αγγειακός έλεγχος. Η μέση συστολική αρτηριακή πίεση βραχιονίου ήταν στα 122,1mmHg, η μέση

διαστολική αρτηριακή πίεση βραχιονίου στα 74,5mmHg, η μέση κεντρική αορτική συστολική πίεση στα 109,1mmHg, η μέση κεντρική αορτική διαστολική πίεση στα 71mmHg, ο μέσος δείκτης προσαύξησης στα 9,6%, ο μέσος δείκτης υπενδοκαρδιακής βιωσιμότητας στα 146,4, το μέσο πάχος έσω-μέσου χιτώνα της αριστερής καρωτίδας στα 0,678mm και της δεξιάς στα 0,652, ο μέσος σφυροβραχιόνιος δείκτης αριστερά στα 1,255 και δεξιά στα 1,262, ενώ το μέσο πάχος έσω-μέσου χιτώνα της αριστερής μηριαίας στα 0,93mm και της δεξιάς στα 0,87. Σε 37 άτομα βρέθηκαν αθηρωματικές πλάκες στις καρωτίδες ή/και στις μηριαίες αρτηρίες, ενώ σε 26 άτομα μόνο στις καρωτίδες. [Πίνακας 7]

	Αριθμός PLWH	Μέσος όρος	Ελάχιστη	Μέγιστη
Ποσοστό σωματικού λίπους, %	19	22,86±7,34	11,8	36,4
Περιφέρεια μέσης, cm	48	97,95±13,57	76	136
Περιφέρεια γλουτών, cm	48	105,34±9,46	90	146,7
Περιφέρεια μέσης/γλουτών	48	0,928±0,08	0,752	1,146
Καρωτίδο-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος, m/s	39	7,86±1,29	4,9	10,2
Καρωτίδο-κερκιδική ταχύτητα σφυγμικού κύματος, m/s	10	7,15±1,18	4,7	8,6
Συστολική αρτηριακή πίεση βραχιονίου, mmHg	58	122,1±16,35	94	161
Διαστολική αρτηριακή πίεση βραχιονίου, mmHg	58	74,47±10,54	54	113
Καρδιακός ρυθμός, bpm	46	72,07±10,85	96	52,5
Μέση αρτηριακή πίεση, mmHg	46	79,35±16,29	19	105
Κεντρική αορτική συστολική πίεση, mmHg	54	109,13±14,86	85	148
Κεντρική αορτική διαστολική πίεση, mmHg	42	70,98±7,05	53	83
Δείκτης προσαύξησης (Aix), %	41	9,56±6,99	-1	27
Δείκτης προσαύξησης, 75 παλμούς (Aix75), %	50	25,24±15,07	-2	66
Δείκτης υπενδοκαρδιακής βιωσιμότητας (SVI)	41	146,41±29,37	100	209
Μέσο πάχος έσω-μέσου χιτώνα αριστερής καρωτίδας (cIMT), mm	58	0,678±0,17	0,44	1,22
Μέσο πάχος έσω-μέσου χιτώνα δεξιάς καρωτίδας (cIMT), mm	57	0,652±0,197	0,395	1,38
Σφυροβραχιόνιος δείκτης αριστερά	50	1,255±0,151	0,87	1,51
Σφυροβραχιόνιος δείκτης δεξιά	50	1,262±0,136	0,725	1,48
Μέσο πάχος έσω-μέσου χιτώνα αριστερής μηριαίας, mm	29	0,93±0,274	0,524	1,716



Μέσο πάχος έσω-μέσου χιτώνα δεξιάς μηριαίας, mm	30	0,87±0,181	0,568	1,264
Παρουσία αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες-μηριαίες, ν	37/60 (61,67%)			
Παρουσία αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες, ν	26/59 (44,07%)			

Πίνακας 7. Ευρήματα αγγειακού ελέγχου.

Και οι 78 συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε αξονική στεφανιογραφία. Το μέσο συνολικό φορτίο ασβεστίου ήταν 141, με 5 άτομα να απεικονίζεται στένωση στο στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, 30 άτομα στο πρόσθιο κατιόντα κλάδο, 15 στον περισπώμενο κλάδο και 18 άτομα στην δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Το μέσο κλάσμα εξώθησης υπολογίστηκε στα 66% και η μέση μυοκαρδιακή μάζα στα 121,33g. Σε 6 άτομα απεικονίστηκε υπόπυκνη απεικόνιση του καρδιακού τοιχώματος και σε 3 παθολογική κινητικότητα του καρδιακού τοιχώματος, ευρήματα που θα μπορούσαν να συνιστούν σε ισχαιμικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου. [Πίνακας 8] Σε 76 άτομα εκτιμήθηκε η εκατοστιαία θέση του φορτίου ασβεστίου σε σχέση με την ηλικία και το φύλο, όπου 30 άτομα βρίσκονται στην μηδενική θέση, 12 σε μικρότερες της 50% θέσης, 8 στην 50%, 12 στη >50% και <70%, 8 στην >70% και <90%, 6 πάνω από την 90% θέση. [Πίνακας 9] Ως προς το βαθμό των στενώσεων των στεφανιαίων αγγείων σε 44 άτομα δεν αναδείχθησαν αξιόλογες απεικονιστικά στενώσεις, σε 13 στενώσεις της τάξης του 1-24%, σε 11 της τάξης του 25-50%, σε 4 της τάξης του 50-69%, σε 4 της τάξης του 70-99% και σε 2 άτομα με εικόνα απόφραξης. [Πίνακας 10]

	Αριθμός PLWH	Μέσος όρος	Ελάχιστη	Μέγιστη
Αριθμός συνολικών αποτιτανωμένων πλακών, ν	75	3,87±5,15	0	24
Συνολικό φορτίο ασβεστίου, ν	75	141,03±381,85	0	2016,4
Στένωση στο στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας, ν	5/77 (6,49%)			
Στένωση στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο, ν	30/78 (38,46%)			
Στένωση στον περισπώμενο κλάδο, ν	15/77 (19,48%)			
Στένωση στη δεξιά στεφανιαία, ν	18/78 ( 23,08%)			
Κλάσμα εξώθησης (%)	75	65,97±7,49	45	84
Μυοκαρδιακή Μάζα (g)	75	121,33±24,63	65,05	247,58
Παθολογικές διαστάσεις καρδιακών κοιλοτήτων, ν	3/78 (3,85%)			
Παθολογική κινητικότητα καρδιακού τοιχώματος, ν	3/78 (3,85%)			
Υπόπυκνη απεικόνιση καρδιακού	6/78 (7,69%)			

τοιχώματος, ν				
---------------	--	--	--	--

Πίνακας 8. Ευρήματα CCTA.

Εκατοστιαία θέση φορτίου ασβεστίου σε σχέση με την ηλικία και το φύλο	Αριθμός PLWH	Ποσοστό επί των PLWH, %
0	30	39,47
<50%	12	15,79
50%	8	10,53
>50%<75%	12	15,79
>75%<90%	8	10,53
>90%	6	7,89
Σύνολο	76	

Πίνακας 9. Εκατοστιαίες θέσεις του φορτίου ασβεστίου των συμμετεχόντων σε σχέση με την ηλικία και το φύλο τους.

Βαθμός στένωσης στεφανιαίας αρτηρίας	Αριθμός PLWH	Ποσοστό επί των PLWH, %
Χωρίς στένωση	44	56,4
1%-24%	13	16,7
25%-49%	11	14,1
50%-69%	4	5,1
70%-99%	4	5,1
Απόφραξη	2	2,6
Σύνολο	78	100

Πίνακας 10. Βαθμός στενώσεων των στεφανιαίων αρτηριών αναδεικνυόμενες στην CCTA.

Ως προς τα υπολογιζόμενα ευρήματα της δόσης της ακτινοβολίας που έλαβαν οι συμμετέχοντες κατά την εκτέλεση της CAC και της CCTA μαζί, η μέση τιμή των KV ήταν 107, των mAs 159, με μέσο DLP (Γινόμενο Δόσης Μήκους) στα 386,8 mGycm. [Πίνακας 11]

	Αριθμός PLWH	Μέσος όρος	Ελάχιστη	Μέγιστη
KV	78	106,92±12,41	80	120
80 KV	6 (7,69%)			
100 KV	39 (50%)			
120 KV	33 (42,31%)			
mAs	78	159,35±31,13	85	280
CTDL (mGy)	78	20,67±9,92	5,38	44,96
DLP (mGycm)	78	386,84±202,31	102	1014
Μήκος έκθεσης (cm)	78	18,64±2,82	12,23	24,96

Πίνακας 11. Τιμές δόσης ακτινοβολίας CAC μαζί με CCTA

## Συσχετίσεις

Με τη χρήση του συνόλου των προαναφερόμενων δεδομένων έγιναν έλεγχοι συσχετίσεων μεταξύ των τιμών που συσχετίζονται με την HIV λοίμωξη και με τα ευρήματα του αγγειακού και απεικονιστικού ελέγχου.

Συγκεκριμένα έγιναν ανεξάρτητες μεταξύ τους συγκρίσεις για έλεγχο συσχέτισης μεταξύ του αριθμού CD4, του CD4/CD8, του Nadir CD4, της διάρκειας της νόσου από τη διάγνωση με HIV, το CDC Στάδιο, το είδος της αντι-HIV φαρμακευτικής αγωγής, τον αριθμό των διαφορετικών ειδών αντι-HIV φαρμάκων και ειδικά τη λήψη ή μη των αναστολέων πρωτεάσης (PI), με το PWV, SVI, Aix, Aix75, cIMT, τον αριθμό αποτιτανωμένων στεφανιαίων πλακών, CAC, την εκατοστιαία θέση του CAC, το βαθμό στένωση στην CCTA, το κλάσμα εξώθησης, τον όγκο μυοκαρδίου.

Από όλες τις συγκρίσεις οι στατιστικά σημαντικές που ανεδείχθησαν είναι:

### CD4/CD8 και Aix

Αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ( $P=0,02$ ) μεταξύ του λόγου του αριθμού των CD4/CD8 και του δείκτη προσαύξησης (Aix).

Στατιστικά παλινδρόμησης									
Πολυπλό R	0,356279642								
R Τετράγωνο	0,126935184								
Προσαρμοσμένο R Τετράγωνο	0,103959794								
Τυπικό σφάλμα	0,401292125								
Μέγεθος δείγματος	40								
ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗΣ									
	βαθμοί ελευθερίας	SS	MS	F	Σημαντικότητα F				
Παλινδρόμηση	1	0,889693461	0,889693	5,524833	0,02404096				
Υπόλοιπο	38	6,119344039	0,161035						
Σύνολο	39	7,0090375							
	Συντελεστές	Τυπικό σφάλμα	t	τιμή-P	Κατώτερο 95%	Υψηλότερο 95%	Κατώτερο 95,0%	Υψηλότερο 95,0%	
Τεταγμένη επί την αρχή	0,640740347	0,108891857	5,88419	8,21E-07	0,420300307	0,861180387	0,420300307	0,861180387	
Μεταβλητή X 1	0,022609745	0,009619137	2,350496	0,024041	0,003136821	0,042082669	0,003136821	0,042082669	

### Nadir CD4 και CAC-%θέση

Αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ( $P=0,02$ ) μεταξύ του ελάχιστου αριθμού των CD4 και της εκατοστιαίας θέσης του φορτίου ασβεστίου σε σχέση με την ηλικία και το φύλο (δεν συμπεριλήφθησαν οι ασθενείς τις μηδενικής θέσης).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ						
Ομάδες	Πλήθος	Άθροισμα	Μέσος όρος	Διακύμανση		
1	7	3131	447,2857143	44591,57143		
2	6	1977	329,5	19967,5		
3	10	2166	216,6	30969,37778		
4	7	3321	474,4285714	79660,28571		
5	2	54	27	8		
ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗΣ						
Προέλευση διακύμανσης	SS	βαθμοί ελευθερίας	MS	F	τιμή-P	κριτήριο F
Μεταξύ ομάδων	554276,4259	4	138569,1065	3,328377343	0,02437195	2,727765306
Μέσα στις ομάδες	1124081,043	27	41632,63122			
Σύνολο	1678357,469	31				

Συγκεκριμένα όσο μεγαλύτερη ήταν η εκατοστιαία θέση του φορτίου ασβεστίου τόσο μικρότερος ήταν ο αριθμός των Nadir CD4, με εξαίρεση τις τιμές της ομάδα της θέσης >75%, <90%. Εάν δεν συμπεριλάβουμε την ομάδα αυτή η στατιστική σημαντικότητα παραμένει (P=0,02).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ						
Ομάδες	Πλήθος	Άθροισμα	Μέσος όρος	Διακύμανση		
1	7	3131	447,2857143	44591,57143		
2	6	1977	329,5	19967,5		
3	10	2166	216,6	30969,37778		
5	2	54	27	8		
ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗΣ						
Προέλευση διακύμανσης	SS	βαθμοί ελευθερίας	MS	F	τιμή-P	κριτήριο F
Μεταξύ ομάδων	374503,3114	3	124834,4371	4,05733595	0,0201935	3,072466986
Μέσα στις ομάδες	646119,3286	21	30767,58707			
Σύνολο	1020622,64	24				

### Αριθμός φαρμάκων κατά του HIV και SVI

Αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (P=0,04) μεταξύ των ασθενών που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή κατά του HIV και αυτών που λάμβαναν τουλάχιστον 2 διαφορετικά είδη φαρμακευτικής αγωγής, ως προς το δείκτη υπενδοκαρδιακής βιωσιμότητας SVI.

	0	2+
Μέσος	116,5	150,63333333
Διακύμανση	174,33333333	989,1367816
Μέγεθος δείγματος	4	30
Διάμεση διακύμανση	912,7489583	
Υποτιθέμενη διαφορά μέσων	0	
βαθμοί ελευθερίας	32	
t	-2,12253174	
P(T<=t) μονόπλευρη	0,020813127	
t κρίσιμο, μονόπλευρο	1,693888748	
P(T<=t) δίπλευρη	0,041626254	
t κρίσιμο, δίπλευρο	2,036933343	

### Αριθμός φαρμάκων κατά του HIV και AIX75

Αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ( $P=0,02$ ) μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν λιγότερα από 2 φαρμακευτικά είδη ή κανένα κατά του HIV και αυτών που λάμβαναν τουλάχιστον 3 διαφορετικά είδη φαρμακευτικής αγωγής, ως προς δείκτη προσαύξησης, 75 παλμούς (AIX75).

	0-2	3-4
Μέσος	27,54545455	16,38461538
Διακύμανση	173,021645	201,2564103
Μέγεθος δείγματος	22	13
Διάμεση διακύμανση	183,2888324	
Υποτιθέμενη διαφορά μέσων	0	
βαθμοί ελευθερίας	33	
t	2,356556418	
P(T<=t) μονόπλευρη	0,012266773	
t κρίσιμο, μονόπλευρο	1,692360309	
P(T<=t) δίπλευρη	0,024533546	
t κρίσιμο, δίπλευρο	2,034515297	

### Αριθμός φαρμάκων κατά του HIV και βαθμός στένωσης στην CCTA

Αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ( $P=0,03$ ) μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν λιγότερα από 2 φαρμακευτικά είδη ή κανένα κατά του HIV και αυτών που λάμβαναν τουλάχιστον 3 διαφορετικά είδη φαρμακευτικής αγωγής, ως προς το βαθμό στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών κατά την CCTA.

	0-2	3-4
Μέσος	0,75	1,727272727
Διακύμανση	1,527777778	3,445887446
Μέγεθος δείγματος	28	22
Διάμεση διακύμανση	2,366950758	
Υποτιθέμενη διαφορά μέσων	0	
βαθμοί ελευθερίας	48	
t	-2,229597771	
P(T<=t) μονόπλευρη	0,015243855	
t κρίσιμο, μονόπλευρο	1,677224196	
P(T<=t) δίπλευρη	0,030487709	
t κρίσιμο, δίπλευρο	2,010634758	

### Αριθμός φαρμάκων κατά του HIV και Όγκος μυοκαρδίου

Αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ( $P=0,046$ ) μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν λιγότερα από 3 φαρμακευτικά είδη ή κανένα κατά του HIV και αυτών που λάμβαναν 4 διαφορετικά είδη φαρμακευτικής αγωγής, ως προς τον όγκο του μυοκαρδίου.

	3	4
Μέσος	121,91156	93,99
Διακύμανση	708,80373	325,5998
Μέγεθος δείγματος	45	4
Διάμεση διακύμανση	684,3439	
Υποτιθέμενη διαφορά μέσων	0	
βαθμοί ελευθερίας	47	
t	2,0456938	
P(T<=t) μονόπλευρη	0,0232028	
t κρίσιμο, μονόπλευρο	1,6779267	
P(T<=t) δίπλευρη	0,0464057	
t κρίσιμο, δίπλευρο	2,0117405	

### Συζήτηση

Όλες οι συγκρίσεις που έγιναν, πέραν της εκατοστιαίας θέσης του φορτίου ασβεστίου, δεν συμπεριέλαβαν τους παράγοντες φύλου, ηλικίας και των κλασικών παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, με αποτέλεσμα τα προκύπτοντα αποτελέσματα να είναι αμφισβητήσιμα.

Εξαιτίας αυτού μπορεί να εξηγηθεί αρχικά η θετική συσχέτιση μεταξύ του CD4/CD8 με το A1x. Οι μικρότερες τιμές CD4/CD8 σημαίνουν μεγαλύτερη χρόνια συστηματική φλεγμονή [193,194], η οποία κατά επέκταση συνδέεται με μεγαλύτερες τιμές A1x [195] και άρα θα έπρεπε να είχαμε αναδείξει αρνητική συσχέτιση. Απόδειξη του παραπάνω στατιστικού σφάλματος είναι η μη ανάδειξη συσχέτισης στη σύγκριση του CD4/CD8 με το A1x75, στον οποίον αποκλείεται ο παράγοντας του καρδιακού παλμού [196].

Αντιθέτως στη σύγκριση του nadir CD4 με την εκατοστιαία θέση του φορτίου ασβεστίου των PLWH ο παράγοντας φύλο και ηλικία εξαλείφονται. Συγκεκριμένα οι PLWH ομαδοποιήθηκαν σε σχέση με το φορτίο ασβεστίου τους σε 6 ομάδες, οι οποίες αντιστοιχούν στην εκατοστιαία θέση σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ίδιου φύλου και ηλικίας [197,198]. Η αρνητική συσχέτιση που αναδείξαμε είναι γνωστή βιβλιογραφικά [199], αφού οι μειωμένες τιμές του nadir CD4 θεωρούνται ως ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου [200], μέσο της συσχέτισης του με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [201].

Σε μετανάλυση του 2021 [202] η οποία περιλαμβάνει 20 μελέτες οι οποίες ελέγχουν τη σχέση της χρήσης ART με την αρτηριακή δυσκαμψία, ανέδειξε ανεξάρτητη συσχέτιση της χρήσης των ART με αύξηση της ποσοστιαίας μεταβολής της παλμικής πίεσης συμπεριλαμβανομένου του A1x75. Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να αιτιολογήσουν την αναδεικνυόμενη συσχέτιση, ως προς τις τιμές του A1x75 μεταξύ αυτών που λάμβαναν λιγότερα από δύο φαρμακευτικά είδη ART και αυτών που λάμβαναν περισσότερα. Ομοίως αιτιολογεί τις αυξημένες τιμές του SVI σε αυτούς που λάμβαναν ART σε σχέση με αυτούς που δεν λάμβαναν αν και το πλήθος των τελευταίων είναι μικρό (4 άτομα).

Σε αντιστοιχία, όπως αναδείξαμε στο κεφάλαιο 4 του γενικού μέρους, ένας σημαντικός αριθμός μελετών συσχετίζει τη χρήση των ART με αναδεικνυόμενες στη CCTA στενώσεις των στεφανιαίων αρτηριών. Στο πλαίσιο αυτό θα μπορούσε να αιτιολογηθεί και το εύρημα μας ότι η λήψη 3 ή περισσότερων ειδών ART συνδέεται με σημαντικότερες στενώσεις των στεφανιαίων αρτηριών.

Η καθαυτό λοίμωξη με το HIV, ο πιθανόν αυξημένος επιπολασμός κλασικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στους PLWH και η χρήση-χρονιότητα της χρήσης των ART συνδέονται με μυοκαρδιοπάθειες [203,204] και ειδικότερα με τον όγκο του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας [205,206]. Στα πλαίσια αυτών η ανάδειξη μας ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν περισσότερα από 4 είδη ART έχουν μικρότερο μυοκαρδιακό όγκο, θα μπορούσε να αποδοθεί στο συνδυασμό της μεγαλύτερης διάρκειας νόσησης, στη λιγότερο αποτελεσματική αντιμετώπιση, στα περισσότερα και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ART, αλλά και στη πιθανή παρουσία κάποιου άλλου ισχυρού παράγοντα μυοκαρδιοπάθειας που δεν απαλείφθηκε, αφού το πλήθος των ατόμων αυτών ήταν μικρό (τέσσερα άτομα).

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι κατά τη μελέτη μας, σε 6 άτομα βρέθηκαν σημαντικές στενώσεις των στεφανιαίων αγγείων (μεγαλύτερες του 70%), με αποτέλεσμα να οδηγηθούν άμεσα σε περεταίρω διερεύνηση και πιθανή θεραπεία.

Ως προς τη δόση ακτινοβολίας της μεθόδου ανίχνευσης των ασβεστώσεων και των στεφανιαίων στενώσεων με το αξονικό τομογράφο, αν και εξαρτάται από πολλούς διαφορετικούς παράγοντες, όπως τον αξονικό τομογράφο ως μηχανήμα, από την περιοχή απεικόνισης και από τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή, θα μπορούσαμε να εξάγουμε κάποια συμπεράσματα χρησιμοποιώντας το CTDL, το DLP και την ενεργό δόση [207].

Οπότε με βάση τις μέσες τιμές, η μέση τιμή ενεργού δόσης που έλαβε κάθε ασθενής κατά την εκτέλεση της CCTA εκτιμάται στα 6,948 mSv, τιμή η οποία είναι μικρότερη από την ενεργή δόση μιας μονής απεικόνισης κλασικής τομογραφίας θώρακος η οποία εκτιμάται στα 7 mSv [208]. Η

σχετικά χαμηλή δόση της μεθόδου μπορεί να αποτυπωθεί περαιτέρω συγκρίνοντας την με το αποδεκτό όριο για επαγγελματική έκθεση που είναι 20 mSv το έτος [209], την ακτινοβολία περιβάλλοντος που είναι 1,5-3,5 mSv το έτος [210] και την ενεργή δόση της αξονικής τομογραφίας θώρακος χαμηλής δόσης (low dose) που είναι 2 mSv [208].

## Ειδικό μέρος Β

### Μέθοδος

#### *Πληθυσμός μελέτης*

Συγκεντρώθηκαν PLWH μετά συγκατάθεση, οι οποίοι παρακολουθούνται στο Εξωτερικό Ιατρείο της Μονάδας Λοιμώξεων του τμήματός μας από τον Ιανουάριο 2017 έως τον Ιούλιο 2018. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: 1) ηλικία μικρότερη των 18 ετών, 2) ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και/ή παρουσία γνωστής καρδιαγγειακής νόσου, 3) ενεργή χρήση ενέσιμων ναρκωτικών ουσιών, 4) συνλοίμωξη με HBV ή HCV.

#### *Σχεδιασμός της μελέτης*

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε CCTA, αγγειακή αξιολόγηση, όπως και συμπλήρωσαν ιατρικά δομημένο ερωτηματολόγιο.

#### *Διαδικασία μελέτης και συλλογή δεδομένων*

Έγινε από την αρχή καταγραφεί των δημογραφικών δεδομένων, λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένων των κλασικών παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου όπως το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, τα κλινικά χαρακτηριστικά, τα θεραπευτικά σχήματα και οι φαρμακευτική αγωγή. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδεδειγμένη κλινική και εργαστηριακή εξέταση. Επιπρόσθετα, καταγράφηκε ο αριθμός CD4, το ιικό φορτίο του HIV, η λήψη αντιρετροϊκών φαρμάκων και η διάρκεια της θεραπείας με αυτά, ο αριθμός του nadir CD4 και η διάρκεια της νόσου. Επιλέχθηκε να χρησιμοποιηθεί στην παρούσα ανάλυση η 10ετή κλίμακα στεφανιαίας νόσου Framingham.

#### *Χωρίς ενδοφλέβιο σκιαγραφικό CT and CCTA*

Η λήψη και η ανάλυση των εικόνων της CCTA πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με το προαναφερόμενο στο ειδικό μέρος Α πρωτόκολλο απεικόνισης.

#### *Εκτίμηση περιφερικής αθηρωμάτωσης με υπερηχογράφημα*

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε αγγειακή εξέταση από τον ίδιο εκπαιδευμένο χειριστή. Έγινε υπερηχογραφικός έλεγχος με LOGIQ V5 Expert (General Electric Healthcare, Little Chalfont, Ηνωμένο Βασίλειο) σε 8 συνολικά αρτηριακές θέσεις για την αξιολόγηση της παρουσίας



αθηρωματικών πλακών, ήτοι την έσω καρωτίδα, την κοινή καρωτίδα, τον καρωτιδικό βολβό και τις μηριαίες αρτηρίες άμφω. Ως αθηρωματική πλάκα ορίστηκε μια διόγκωση του έσω-μέσου τοιχώματος (IMT) μεγαλύτερη από 1,5mm ή τοπική αύξηση του IMT περισσότερο από 50% σε σύγκριση με το παρακείμενο αγγειακό τμήμα, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες [24].

#### Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το Superior Performance Software System, έκδοση 21.0 (IBM, Armonk, Νέα Υόρκη) και Medcalc, έκδοση 19.5.3. Ο έλεγχος καλής προσαρμογής Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της κατανομής κάθε μεταβλητής. Οι συνεχείς μεταβλητές, οι οποίες ήταν κανονικά κατανεμημένες, παρουσιάζονται ως μέσος όρος  $\pm$  της τυπικής απόκλισης (SD), ενώ οι μη κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές [25ο, 75ο εκατοστημόριο]. Οι ονομαστικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστά. Για την αξιολόγηση της διαγνωστικής χρησιμότητας κάθε παραμέτρου για την ανίχνευση της παρουσίας sCAD στον πληθυσμό της μελέτης, εφαρμόστηκαν καμπύλες ROC. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI). Η σύγκριση των AUC των διαφορετικών παραμέτρων έγινε με τη μέθοδο Delong [211]. Όλες οι τιμές σημαντικότητας  $p$  ήταν διπλής όψης και τιμή  $<0,05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

## Αποτελέσματα

Πενήντα έξι ασθενείς συμμετείχαν μεταξύ Ιανουαρίου 2017 και Ιουλίου 2018. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν  $49 \pm 10$  έτη, με το 88% να ήταν άνδρες, το 57% ενεργοί καπνιστές, ενώ η μέση διάρκεια του HIV ήταν  $8,9 \pm 6,9$  έτη. Ο μέσος όρος του FRMs ήταν  $7,2 \pm 6,9$ . Τα βασικά χαρακτηριστικά της μελέτης απεικονίζονται στον **Πίνακα 1**.

Ηλικία, έτη	$49 \pm 10$
Θύλο άρρεν, n (%)	49 (88)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	$27 \pm 5$
Περίμετρος καρπού, cm	$98 \pm 14$
Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου n (%)	8 (14)
Κάπνισμα, n (%)	
Όχι	15 (27)
Ενεργός	32 (57)
Πρώην	9 (16)

Κάπνισμα πακέτα/έτη	23 ±13
Ιστορικό υπέρτασης, n (%)	9 (16)
Ιστορικό δυσλιπιδαιμίας, n (%)	15 (27)
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	119 ± 19
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	70 ± 7
Καρδιακός παλμός, bpm	71 ± 10
Γλυκόζη, mg/dl	95 ± 14
Συνολική χοληστερίνη, mg/dl	184 ± 42
Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, mg/dl	111 ± 34
Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, mg/dl	44 ± 12
Τριγλυκερίδια, mg/dl	152 ± 78
Κρεατινίνη, mg/dl	0,9 ± 0,2
HIV διάρκεια νόσου, μήνες	8,9 ± 6,9
Αριθμός Nadir CD4	300 ± 205
Αριθμός CD4	841 ± 400
Αντιρετροϊκή αγωγή, n (%)	48 (86)

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων (n=56)

#### CCTA

CAC>0 ήταν παρόν σε 33/56 (59%) ασθενείς και CAC>100 σε 8/56 (14%). Η μέση τιμή βαθμολογία του CAC ήταν 0,9 [IQR 0,22]. Η sCAD, η οποία ορίζεται ως η παρουσία τουλάχιστον μιας ελάχιστης στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας ήταν παρόν σε 17/56 (30%) των ασθενών. Μεταξύ αυτών, 4 (23,5%) ασθενείς είχαν τουλάχιστον μία μη ασβεστοποιημένη πλάκα, ενώ 10 (58,8%) είχαν μόνο ασβεστοποιημένες πλάκες και 3 (17,6%) ασβεστοποιημένες και μικτού τύπου αλλοιώσεις. Ο ακριβής επιπολασμός του sCAD και τα λοιπά ευρήματα του CCTA απεικονίζονται λεπτομερώς στον **Πίνακα 2**. Το μέσο κλάσμα εξώθησης και η μάζα της αριστερής κοιλίας ήταν 66 ± 7% και 124 ± 41 γραμμάρια, αντίστοιχα. Κλάσμα εξώθησης μικρότερο από 40% δεν ανιχνεύθηκε σε κανένα άτομο.

Ο επιπολασμός των αθηρωματικών αλλοιώσεων των καρωτίδων και των μηριαίων αρτηριών ήταν 38% και 46%, αντίστοιχα (**Πίνακας 2**). Ο μέσος αριθμός των περιφερικών αθηρωματικών

πλακών ήταν  $1,4 \pm 1,5$  πλάκες. Κανένας συμμετέχων δεν είχε εμφανή περιφερική αρτηριακή νόσο, που να τεκμηριώνεται από έναν μη φυσιολογικό δείκτη αστραγάλου-βραχιονίου ( $<0,9$ ).

<b>Υπερηχογραφική περιφερική υποκλινική αθηρωμάτωση</b>	
Μέσος αριθμός καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών	0,9±1,3
Καρωτιδική αρτηριακή αθηρωμάτωση(τουλάχιστον 1 από τις 8 αξιολογήσιμες θέσεις), n (%)	21 (38)
Μέσος αριθμός μηριαίων αθηρωματικών πλακών	0,5±0,5
Μηριαία αρτηριακή αθηρωμάτωση (τουλάχιστον 1 από τις 8 αξιολογήσιμες θέσεις), n (%)	26 (46)
Μέσος αριθμός περιφερικής αθηρωμάτωσης (καρωτιδικές και μηριαίες πλάκες)	1,4±1,5
Περιφερική αθηρωμάτωση (καρωτιδικές ή μηριαίες πλάκες), n (%)	34 (61)
<b>Αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό</b>	
Μέση τιμή φορτίου ασβεστίου στεφανιαίων αρτηριών (CACs)	0,9 [0, 22]
CACs> 0, n (%)	33 (59)
CACs> 100, n (%)	8 (14)
<b>Στεφανιαίες αρτηρίες και καρδιακή αξιολόγηση με CCTA</b>	
Μέσος αριθμός στεφανιαίων βλαβών	3,6±4,5
Οποιαδήποτε στεφανιαία αθηρωματική πλάκα, n (%)	17 (30)
Ασβεστωμένη στεφανιαία πλάκα, n (% του συνόλου αυτών που έχουν στεφανιαίες αθηρωματικές αλλοιώσεις)	10 (59)
Μέσος αριθμός στεφανιαίων στενώσεων	2,0±3,3
Τουλάχιστον ελάχιστη στένωση στεφανιαίων (CAD-RAD≥1), n (%)	17 (30)
Τουλάχιστον ήπια στένωση στεφανιαίων (CAD-RAD≥2), n (%)	14 (25)

Τουλάχιστον μέτρια στένωση στεφανιαίων (CAD-RAD $\geq$ 3), n (%)	5 (8,9)
Σοβαρή στένωση στεφανιαίων (CAD-RAD $\geq$ 4), n (%)	3 (5,4)
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας	66 $\pm$ 7,0
Όγκος μυοκαρδίου αριστερής κοιλίας, gr/1,73m <sup>2</sup>	124 $\pm$ 41

#### CAD-RAD: Coronary Artery Disease - Reporting and Data System

**Πίνακας 2.** Αποτελέσματα υπερηχογραφήματος, αξονικής τομογραφίας χωρίς σκιαγραφικό και αξονικής στεφανιογραφίας σε PLWH, ελεύθεροι συμπτωμάτων καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαίας και περιφερικής).

*Ικανότητα μη επεμβατικών δεικτών να αναγνωρίζουν μη φυσιολογικές τιμές CAC και παρουσία sCAD*

Η απόδοση των FRM, του CAC και ο συνολικός αριθμός περιφερειακών αθηρωματικών πλακών για την ανίχνευση της παρουσίας sCAD απεικονίζεται στον **Πίνακα 3**. Η ελάχιστη και η ήπια sCAD μπορούν να ανιχνευθούν αξιόπιστα και από τους τρεις δείκτες. Το CAC είχε υψηλότερο AUC σε σύγκριση με το FRM ( $p=0,006$  και  $p=0,03$  για την ελάχιστη και την ήπια sCAD, αντίστοιχα), καθώς και με τον συνολικό αριθμό των περιφερειακών αθηρωματικών πλακών ( $p=0,002$  τόσο για την ελάχιστη όσο και για την ήπια sCAD). Το μέτριο sCAD δεν μπορούσε να ανιχνευθεί αξιόπιστα από το FRM, σε αντίθεση με το CACs (με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 93% όταν χρησιμοποιήθηκε cut-off CAC $>$ 50) και τον αριθμό των περιφερικών αθηρωματικών πλακών (με ευαισθησία 75% και ειδικότητα 86% όταν χρησιμοποιήθηκε cut-off  $>$ 3 πλάκες). Το πιο σημαντικό είναι ότι οι καμπύλες ROC των δύο δεικτών δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά όσον αφορά την ανίχνευση μέτριου sCAD ( $p=0,10$ ). Τέλος η παρουσία σοβαρού sCAD (**Πίνακας 3**) μπορούσε να ανιχνευθεί μόνο από το CAC. Όταν χρησιμοποιήθηκε cut-off CAC $>$ 50 υπολογίστηκε ευαισθησία 100% και ειδικότητα 93%.

Όσον αφορά τις μη ασβεστοποιημένες στενώσεις, ούτε το FRMs (AUC: 0,667; 95% CI: 0,372-0,962,  $p=0,332$ ), ούτε το CACs (AUC: 0,731; 95% CI: 0,436-1,000,  $p=0,7$ ), ούτε ο αριθμός αθηρωματικών αλλοιώσεων (AUC: 0,771; 95% CI: 0,538-1,000,  $p=0,115$ ) θα μπορούσε να ανιχνεύσει αξιόπιστα την παρουσία τους.

	AUC (95% CI)	p-value
<b>Τουλάχιστον ελάχιστη sCAD, n=17</b>		
FRMs	0,821 (0,709-0,932)	<b>&lt;0,001</b>

Συνολικός αριθμός περιφερικών πλακών	0,765 (0,625-0,905)	<b>0,002</b>
CACs	0,977 (0,001-1,000)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Τουλάχιστον ήπια sCAD, n=14</b>		
FRMs	0.826 (0,715-0,937)	<b>&lt;0,001</b>
Συνολικός αριθμός περιφερικών πλακών	0.765 (0,625-0,905)	<b>0,002</b>
CACs	0.952 (0,900-1,000)	<b>&lt;0,001**</b>
<b>Τουλάχιστον μέτρια sCAD, n=5</b>		
FRMs	0.720 (0,536-0,904)	0,107
Συνολικός αριθμός περιφερικών πλακών	0,837 (0,637-1,000)	<b>0,026</b>
CACs	0,969 (0,001-1,000)	<b>0,001***</b>
<b>Σοβαρή sCAD, n=3</b>		
FRMs	0,718 (0,429-1,000)	0,208
Συνολικός αριθμός περιφερικών πλακών	0,797 (0,549-1,000)	0,087
CACs	0,962 (0,001-1,000)	<b>0,007</b>

AUC: area under the curve

\* $p < 0,05$  για τη διαφορά του “CACs” AUC και του AUC του συνδυασμού “FRMs” και “Συνολικός αριθμός περιφερικών πλακών”, από τη σύγκριση με τη μέθοδο Delong [25]

\*\* $p < 0,05$  για τη διαφορά του “CACs” AUC και του AUC του συνδυασμού “FRMs” και “Συνολικός αριθμός περιφερικών πλακών”, από τη σύγκριση με τη μέθοδο Delong [25]

\*\*\* όχι αξιόλογη διαφορά μεταξύ του AUC του “CACs” και του “Συνολικός αριθμός περιφερικών πλακών”, από τη σύγκριση με τη μέθοδο Delong [25]

**Πίνακας 3.** Απόδοση του FRMs, της περιφερικής αθηρωμάτωση (σύνολο αριθμού καρωτιδικών και μηριαίων πλακών) και του φορτίου ασβεστίου (CACs) για την ανίχνευση της υποκλινικής στεφανιαίας νόσου (sCAD).

## Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη ελέγξαμε την απόδοση: (i) μιας ευρέως χρησιμοποιούμενης κλίμακα υπολογισμού καρδιαγγειακού κινδύνου σχεδιασμένη για τον γενικό πληθυσμό, όπως την FRM, (ii) έναν εύκολο, χωρίς ακτινοβολία, μη επεμβατικό δείκτη, όπως την ανίχνευση υπερηχογραφικά των αθηρωματικών αλλοιώσεων των καρωτίδων και μηριαίων αρτηριών και (iii) του CAC με την χρήση αξονικής τομογραφίας, ώστε να εκτιμήσουμε τους διαφορετικούς βαθμούς sCAD και της παρουσίας των μη ασβεστοποιημένων στεφανιαίων στενώσεων, όπως ανιχνεύτηκαν από την CCTA, σε PLWH. Υπάρχουν πέντε βασικά ευρήματα αυτής της μελέτης. Πρώτον, το sCAD είναι παρόν σχεδόν σε 1 από τους 3 ασυμπτωματικούς PLWH. Δεύτερον, το FRM απέδωσε ικανοποιητικά στον εντοπισμό μόνο της παρουσίας της ελάχιστης και της ήπιας sCAD, αποτυγχάνοντας να προβλέψει την παρουσία της μέτριας ή σοβαρής sCAD. Τρίτον, η περιφερική αθηρωμάτωση (συνδυασμός καρωτιδικών και μηριαίων πλακών), ανίχνευσε την παρουσία της ελάχιστης, ήπιας και μέτριας sCAD με κλινικά σημαντική ακρίβεια (ευαισθησία 75% και ειδικότητα 86% όταν χρησιμοποιήθηκε cut-off >3 πλάκες). Τέταρτον, το CAC έδειξε άριστη διαγνωστική ακρίβεια στην ανίχνευση του sCAD, ανεξαρτήτως του βαθμού της στένωσης, με βέλτιστο επίπεδο cut-off CAC στα 50. Τέλος, σε αντίθεση με προηγούμενες δημοσιεύσεις [168], στην μελέτη μας οι ασταθείς και μη ασβεστοποιημένες πλάκες δεν ήταν ο πιο διαδεδομένος τύπος στένωσης και καμία από τις εξεταζόμενες παραμέτρους δεν μπόρεσε να προβλέψει αξιόπιστα την παρουσία τους, αν και αυτό μπορεί να σχετίζεται με μικρό το αριθμό των παρατηρήσιμων περιπτώσεων.

Αυτή η μελέτη έγινε σε ένα κέντρο, ενός μόνο παρατηρητή και αντιπροσωπεύει τη μοναδική διαθέσιμη μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία απόπειρα διαστρωμάτωσης των PLWH σχετικά με τον κίνδυνο παρουσίας sCAD, επιβεβαιωμένη με CCTA, χρησιμοποιώντας μια ήδη διαθέσιμη προβλεπτική κλίμακα, ένα μη επεμβατικό αγγειακό δείκτη καθώς και ένα πιο ακριβή μέθοδο όπως το CAC. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι PLWH έχουν αυξημένο κίνδυνο για sCAD, το οποίο συνεπάγεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων, κατά την παρακολούθηση, σε σύγκριση με τα HIV-αρνητικά άτομα [142]. Πράγματι, η μελέτη μας ανέδειξε ότι σχεδόν 1 στα 3 ασυμπτωματικά και χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο PLWH έχουν τουλάχιστον ελάχιστο sCAD. Επομένως, η έγκαιρη ανίχνευση του sCAD σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών μπορεί να έχει σημαντικές θεραπευτικές επιπτώσεις.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της European AIDS Clinical Society (EACS) συνιστούν ότι η διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου σε PLWH θα πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον κάθε 2 χρόνια και ότι οι εθνικές κλίμακες θα πρέπει να προτιμώνται όταν είναι διαθέσιμες [212]. Παρ' όλα αυτά, έχουμε πρόσφατα αναδείξει -τουλάχιστον για τον ελληνικό πληθυσμό- ότι για την ανάδειξη και την εξέλιξη της υποκλινικής αγγειακής νόσου σε PLWH το FRMs ξεπερνά όλες τις άλλες κλίμακες, συμπεριλαμβανομένου του ειδικού για τον ιό HIV D:A:D, αλλά και του ειδικού για τον ελληνικό πληθυσμό 10ετή ESC Heart Score. [175]. Μια μεμονωμένη μελέτη, που διεξήχθη πριν από μια δεκαετία, έδειξε ότι υπήρχε μια στατιστικά σημαντική, αν και δεν πραγματοποιήθηκε διόρθωση για συγχρητικούς παράγοντες, συσχέτιση μεταξύ του FRM και της sCAD σε άνδρες που ζουν με HIV [20], εύρημα που επιβεβαιώνεται από τη μελέτη μας.

Αν και ήταν πέρα από το πεδίο της μελέτης μας να ελέγξουμε τη συσχέτιση του FRM με του CAC, διαπιστώσαμε ότι το CAC μπορούσε να ανιχνεύσει την παρουσία όλων των βαθμών sCAD (από ήπια έως σοβαρή) με υψηλότερη ακρίβεια σε σύγκριση με τις λοιπές παραμέτρους που δοκιμάστηκαν. Είναι ενδιαφέρον ότι το ιδανικότερο cut-off για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου ήταν το 50, σε αντίθεση με τα συχνά χρησιμοποιούμενα cut-offs 0 ή 100. Η χρήση CACs έχει πρόσφατα προταθεί για την καλύτερη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και είναι καταλληλότερο για της θεραπευτική καθοδήγηση σε ασυμπτωματικούς PLWH [213]. Ωστόσο, το CAC υπολογίζεται με χρήση της αξονικής τομογραφίας χωρίς ενδοφλέβιο σκιαγραφικό, η οποία έχει αυξημένο κόστος και εκθέτει σε ακτινοβολία τον εξεταζόμενο [214] και επί του παρόντος σπάνια ενδείκνυται για εκτίμηση κινδύνου ή ανίχνευση sCAD σε ασυμπτωματικά άτομα [215]. Ωστόσο, θα μπορούσε εύλογα να χρησιμοποιηθεί για την ανάδειξη ασθενών υψηλού κινδύνου - με βάση άλλες παραμέτρους - που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από περαιτέρω διερεύνηση, όπως την εκτέλεση CCTA.

Δεδομένου του κόστους και των περιορισμών εξαιτίας της έκθεσης σε ακτινοβολία της CACs, χρειάζεται η χρήση άλλων μη επεμβατικών και χαμηλού κόστους μεθόδων, που θα μπορούν να εκτιμήσουν τον κίνδυνο CAD σε PLWH, με σκοπό να επιλεγεί το υποσύνολο των PLWH που θα ωφεληθεί από περαιτέρω διερεύνηση, επιτρέποντας στοχευμένη χρήση της CAC και της CCTA και κατά επέκταση βελτιστοποίηση των υγειονομικών πόρων και καλύτερης αξιοποίησης του κόστους. Σε αυτή την κατεύθυνση, το υπερηχογράφημα των αρτηριών έχει τη δυνατότητα να παίξει καθοριστικό ρόλο. Η μελέτη μας ενισχύει αυτήν την ιδέα. Ο συνολικός αριθμός των περιφερικών (καρωτιδικών και μηριαίων αρτηριών) αθηρωματικών πλακών (με βέλτιστο cut-off στις 3 αθηρωματικές πλάκες) θα μπορούσε να ανιχνεύσει την παρουσία σχεδόν όλων των βαθμών sCAD (εξαιρουμένης της σοβαρής στένωσης, πιθανότατα λόγω του μικρού αριθμού των 3 περιστατικών στη μελέτη μας) με κλινικά σημαντική ακρίβεια, ανώτερη από αυτή που παρέχεται από το FRM και σε ορισμένες περιπτώσεις στατιστικά παρόμοιο με το CAC. Συνεπώς, μια συνδυασμένη προσέγγιση με FRMs, υπερηχογράφημα περιφερικών αρτηριών και CACs μπορεί να δοκιμαστεί σε μελλοντικές μελέτες και να χρησιμοποιηθεί για τη βέλτιστη διαστρωμάτωση του ασυμπτωματικού PLWH, με σκοπό να αναδειχθούν αυτή που χρειάζονται περαιτέρω διαγνωστικές ή/και θεραπευτικές ενέργειες.

Οι μη ασβεστοποιημένες στενώσεις ήταν συγκριτικά λιγότερες στους συμμετέχοντες της μελέτης μας, σε σχέση με τις προηγηθείσες αναφορές για τους PLHW [174]. Καμία από τις ελεγχόμενες παραμέτρους δεν κατάφερε να ανιχνεύσει αξιόπιστα την παρουσία μη ασβεστοποιημένων πλακών, εύρημα που θα μπορούσε να αποδοθεί στο μικρό αριθμό αυτών στον πληθυσμό που μελετήσαμε. Βέβαια αντανακλά και τον εγγενή περιορισμό της μεθόδου του υπολογισμού του CAC στην ανίχνευση μη ασβεστοποιημένων βλαβών, όπως έχει ήδη αναφερθεί [174]. Συνεπώς, η χρήση της μεθόδου υπολογισμού του φορτίου ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών φαίνεται να προβλέπει καλύτερα το sCAD στους PLWH [216].

## Περιορισμοί

Πρόκειται για μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ένα μοναδικό κέντρο, με σχετικά μικρής κλίμακας πληθυσμό και μη τυχαίοποιημένο σχεδιασμό, που δεν επιτρέπει την εξαγωγή

απόλυτων ή αιτιακών σχέσεων. Ως εκ τούτου, η γενίκευση των αποτελεσμάτων θα πρέπει να εφαρμόζεται με προσοχή προτού επιβεβαιωθούν τα ευρήματα από μελέτες μεγαλύτερων πληθυσμών. Επιπλέον, λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος, αλλά και του περιορισμένου αριθμού ατόμων με σοβαρή στένωση (n=3), τα αντίστοιχα αποτελέσματα για το FRMs και το υπερηχογράφημα των αγγείων (περιφερική αθηρωμάτωση) μπορεί να είναι αναξιόπιστα.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι οι ασυμπτωματικοί PLWH χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου έχουν υψηλό επιπολασμό sCAD, ιδιαίτερα ασβεστοποιημένων. Με σειρά αυξανόμενης προγνωστικής αξίας, η 10ετή κλίμακα στεφανιαίας νόσος Framingham, η παρουσία περιφερικής (καρτιδικής και μηριαίας) αθηρωμάτωσης και η βαθμολογία CAC >50 μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου των PLWH σχετικά με την παρουσία sCAD και μπορούν να βοηθήσουν στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τους προαναφερόμενους περιορισμούς του CAC και την ανάδειξη από εμάς προγνωστική υπεροχή του υπερήχου της περιφερικής αθηρωμάτωσης έναντι του FRM-10y, φαίνεται εύλογο να προτείνουμε το υπερηχογράφημα ως τη βέλτιστη, χαμηλού κόστους και ευρέως διαθέσιμη μέθοδο για την ανίχνευση των PLWH που βρίσκονται σε κίνδυνο για sCAD. Απαιτούνται μελλοντικές μεγαλύτερες μελέτες για να επικυρώσουν τα ευρήματα μας.

## Βιβλιογραφία

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2022
2. Zhao Y, Wu Z, McGoogan JM, Shi CX, Li A, Dou Z, Ma Y, Qin Q, Brookmeyer R, Detels R, Montaner JSG. Immediate Antiretroviral Therapy Decreases Mortality Among Patients With High CD4 Counts in China: A Nationwide, Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2018 Feb 10;66(5):727-734.
3. Vachiat A, McCutcheon K, Tsabedze N, Zachariah D, Manga P. HIV and Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan 3;69(1):73-82.
4. Talwani R, Falusi OM, de Mendes Leon CF, et al. Electron beam computed tomography for assessment of coronary artery disease in HIV-infected men receiving antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* (1999). 2002;30(2):191-5.
5. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:27-34.
6. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384(9939):241-8.
7. Acevedo M, Sprecher DL, Calabrese L, et al. Pilot study of coronary atherosclerotic risk and plaque burden in HIV patients: 'a call for cardiovascular prevention'. *Atherosclerosis*. 2002;163(2):349-54.
8. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2506-12.



9. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, Butt AA, BidwellGoetz M, Leaf D, Oursler KA, Rimland D, RodriguezBarradas M, Brown S, Gibert C, McGinnis K, Crothers K, Sico J, Crane H, Warner A, Gottlieb S, Gottdiener J, Tracy RP, Budoff M, Watson C, Armah KA, Doebler D, Bryant K, Justice AC. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA InternMed.* 2013;173:614-22.
10. Gutierrez J, Albuquerque ALA, Falzon L. HIV infection as vascular risk: A systematic review of the literature and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 May 11;12(5):e0176686.
11. Schoepf IC, Buechel RR, Kovari H, Hammoud DA, Tarr PE. Subclinical Atherosclerosis Imaging in People Living with HIV. *J Clin Med.* 2019 Jul 29;8(8):1125.
12. Vella S, Schwartzlander B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL: The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS (London, England)* 2012, 26(10):1231–1241
13. Lacson JC, Barnes RP, Bahrami H. Coronary Artery Disease in HIV-Infected Patients: Downside of Living Longer. *Curr Atheroscler Rep.* 2017 Apr;19(4):18.
14. Fitch KV, Lo J, Abbara S, et al. Increased coronary artery calcium score and noncalcified plaque among HIV-infected men: relationship to metabolic syndrome and cardiac risk parameters. *J Acquir Immune Defic Syndr (1999).* 2010;55(4):495–9.
15. Silverberg MJ, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Chao CR, Towner WJ, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Klein DB. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 Feb 1;65(2):160-6.
16. Muhl C, Maas M, Turek J, Seehofnerova A, Leijenaar RT, Kok M, Lobbes MB, Wildberger JE, Das M. Contrast Media Administration in Coronary Computed Tomography Angiography - A Systematic Review. *Rofo.* 2017 Apr;189(4):312-325.
17. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010;201:318–30.
18. DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723–35.
19. Armah KA, Chang CC, Baker JV, et al., for the Veterans Aging Cohort Study (VACS) Project Team. Prehypertension, hypertension, and the risk of acute myocardial infarction in HIV-infected and -uninfected veterans. *Clin Infect Dis* 2014;58:121–9.
20. Lo J, Abbara S, Shturman L, Soni A, Wei J, Rocha-Filho JA, Nasir K, Grinspoon SK. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS.* 2010 Jan 16;24(2):243-53.
21. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al., for the INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008;5:e203.
22. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS.* 2009; 23:1841–9.
23. Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:268–73.
24. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2014;210:1248–59.
25. Fitch KV, Srinivasa S, Abbara S, et al. Noncalcified coronary atherosclerotic plaque and immune activation in HIV-infected women. *J Infect Dis* 2013;208:1737–46.

26. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 24;72(4):434-447.
27. de Gaetano Donati K, Rabagliati R, Iacoviello L, et al. HIV infection, HAART, and endothelial adhesion molecules: current perspectives. *Lancet Infect Dis* 2004;4:213–22.
28. Longenecker CT, Sullivan C, Baker JV. Immune activation and cardiovascular disease in chronic HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(2):216–25.
29. Seigneur M, Constans J, Blann A, et al. Soluble adhesion molecules and endothelial cell damage in HIV infected patients. *Thromb Haemost* 1997;77:646–9.
30. Currier JS, Kendall MA, Henry WK, et al. Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS (London, England)*. 2007;21(9):1137–45.
31. Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, et al., for the D:A:D Study Group. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006;7: 218–30.
32. Mooney S, Tracy R, Osler T, et al. Elevated biomarkers of inflammation and coagulation in patients with HIV are associated with higher Framingham and VACS risk index scores. *PLoS One* 2015;10:e0144312.
33. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, et al., for the D:A:D study group. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:214–23.
34. Stein JH, Currier JS, Hsue PY. Arterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection: what has imaging taught us? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 May;7(5):515-25.
35. Ford ES, Greenwald JH, Richterman AG, et al. Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection. *AIDS* 2010;24:1509-17.
36. Boccara F, Lang S, Meuleman C, et al. HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:511–23.
37. Pirš M, Jug B, Eržen B, Šabović M, Karner P, Poljak M, Tomažič J. Cardiovascular risk assessment in HIV-infected male patients: a comparison of Framingham, SCORE, PROCAM and DAD risk equations. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2014;23(3):43-7.
38. Serrano-Villar S, Estrada V, Gómez-Garre D, Ávila M, Fuentes-Ferrer M, San RJ, Soriano V, Sánchez-Parra C, Sainz T, Fernández-Cruz A. Diagnosis of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients: higher accuracy of the D:A:D risk equation over Framingham and SCORE algorithms. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Jun;21(6):739-48.
39. Shaikh K, Bhondokhan F, Haberlen S, Nakanishi R, Roy SK, Alla VM, Brown TT, Lee J, Osawa K, Almeida S, Rahmani S, Nezarat N, Sheidaee N, Kim M, Jayawardena E, Kim N, Hathiramani N, Palella FJ, Witt M, Ahmad K, Kingsley L, Post WS, Budoff MJ. Coronary artery plaque progression and cardiovascular risk scores in men with and without HIV-infection. *AIDS*. 2022 Feb 1;36(2):215-224.
40. Silva AG, Paulo RV, Silva-Vergara ML. Subclinical Carotid Atherosclerosis and Reduced DAD Score for Cardiovascular Risk Stratification in HIV-Positive Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Jan;114(1):68-75.
41. Markowicz S, Delforge M, Necsoi C, De Wit S. Cardiovascular risk evaluation of HIV-positive patients in a case–control study: comparison of the D:A:D and Framingham equations. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19515.

42. Nery MW, Martelli CM, Silveira EA, et al. Cardiovascular risk assessment: a comparison of the Framingham, PROCAM, and DAD equations in HIV-infected persons. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:969281.
43. Heo R, Nakazato R, Kalra D, Min JK. Noninvasive imaging in coronary artery disease. *Semin Nucl Med*. 2014 Sep;44(5):398-409.
44. Liu D, Du C, Shao W, Ma G. Diagnostic Role of Carotid Intima-Media Thickness for Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2020 Feb 25;2020:9879463.
45. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Oct;7(10):1025-38.
46. 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 Jan 7;340(1):14-22.
47. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(1):18-31.
48. Athanasiadi E, Bonou M, Basoulis D, Kapelios CJ, Masoura C, Skouloudi M, Mavrogeni S, Aggeli C, Psychogiou M, Barbetseas J. Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction in HIV Patients: Prevalence and Associations with Carotid Atherosclerosis and Increased Adiposity. *J Clin Med*. 2022 Mar 24;11(7):1804.
49. Siedner MJ, Bibangambah P, Kim JH, Lankowski A, Chang JL, Yang IT, Kwon DS, North CM, Triant VA, Longenecker C, Ghoshhajra B, Peck RN, Sentongo RN, Gilbert R, Kakuhikire B, Boum Y 2nd, Haberer JE, Martin JN, Tracy R, Hunt PW, Bangsberg DR, Tsai AC, Hemphill LC, Okello S. Treated HIV Infection and Progression of Carotid Atherosclerosis in Rural Uganda: A Prospective Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jun 15;10(12):e019994.
50. Bibangambah P, Hemphill LC, Acan M, Tsai AC, Sentongo RN, Kim JH, Yang IT, Siedner MJ, Okello S. Prevalence and correlates of carotid plaque in a mixed HIV-serostatus cohort in Uganda. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Dec 15;21(1):593.
51. Saumoy M, Di Yacovo S, Pérez S, Sánchez-Quesada JL, Valdivielso JM, Subirana I, Imaz A, Tiraboschi JM, García B, Ordoñez-Llanos J, Benítez S, Podzamczar D, Grau M. Carotid atherosclerosis in virologically suppressed HIV patients: comparison with a healthy sample and prediction by cardiovascular risk equations. *HIV Med*. 2021 Aug;22(7):581-591.
52. Phalane E, Fourie C, Schutte AE, Kruger IM, Mels C. Arterial structure and function in Africans with HIV for > 5 years: longitudinal relationship with endothelial activation and cardiovascular risk markers. *HIV Med*. 2021 Sep;22(8):650-661.
53. Rerkasem A, Pongtam S, Ounjaijean S, Kulprachakarn K, Wongthanee A, Chaiwarith R, Supparatpinyo K, Salee P, Arworn S, Rerkasem K. Ankle-Brachial Index and Carotid Intima-Media Thickness Progression by Using Ultrasound Among Patients With HIV Infection Versus End-Stage Renal Disease. *Int J Low Extrem Wounds*. 2020 Dec;19(4):364-368.
54. Leite KME, Santos Júnior GG, Godoi ETAM, Vasconcelos AF, Lorena VMB, Araújo PSR, Lima KO, Lacerda HR. Inflammatory Biomarkers and Carotid Thickness in HIV Infected Patients under Antiretroviral Therapy, Undetectable HIV-1 Viral Load, and Low Cardiovascular Risk. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Jan;114(1):90-97.
55. Levy ME, Anastos K, Levine SR, Plankey M, Castel AD, Molock S, Sen S, Asch FM, Milam J, Auizerat B, Weber KM, Golub ET, Kaplan RC, Kassaye S. Depression and Psychosocial Stress

- Are Associated With Subclinical Carotid Atherosclerosis Among Women Living With HIV. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jul 7;9(13):e016425.
56. Vos AG, Barth RE, Klipstein-Grobusch K, Tempelman HA, Devillé WLJ, Dodd C, Coutinho RA, Grobbee DE; Ndlovu Research Consortium\*. Cardiovascular Disease Burden in Rural Africa: Does HIV and Antiretroviral Treatment Play a Role?: Baseline Analysis of the Ndlovu Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2020 Apr 7;9(7):e013466.
57. Angelovich TA, Trevillyan JM, Hoy JF, Wong ME, Agius PA, Hearps AC, Jaworowski A. Monocytes from men living with HIV exhibit heightened atherogenic potential despite long-term viral suppression with antiretroviral therapy. *AIDS.* 2020 Mar 15;34(4):513-518.
58. Kasher Meron M, Xu S, Glesby MJ, Qi Q, Hanna DB, Anastos K, Kaplan RC, Kizer JR. C1q/TNF-Related Proteins, HIV and HIV-Associated Factors, and Cardiometabolic Phenotypes in Middle-Aged Women. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2019 Nov/Dec;35(11-12):1054-1064.
59. Vos AG, Hoeve K, Barth RE, Peper J, Moorhouse M, Crowther NJ, Venter WDF, Grobbee DE, Bots ML, Klipstein-Grobusch K. Cardiovascular disease risk in an urban African population: a cross-sectional analysis on the role of HIV and antiretroviral treatment. *Retrovirology.* 2019 Dec 3;16(1):37.
60. Sarfo FS, Nichols M, Agyei B, Singh A, Ennin E, Nyantakyi AD, Asibey SO, Tagge R, Gebregziabher M, Jenkins C, Ovbiagele B. Burden of subclinical carotid atherosclerosis and vascular risk factors among people living with HIV in Ghana. *J Neurol Sci.* 2019 Feb 15;397:103-111.
61. Hiransuthikul A, Chutinet A, Sakulrak S, Samajarn J, Vongsayan P, Kijpaisalratana N, Akarathanawat W, Apornpong T, Sangarlangkarn A, Gatechompol S, Han WM, Chattranukulchai P, Kerr S, Ruxrungtham K, Avihingsanon A. Short Communication: Carotid Intima-Media Thickness Is Not Associated with Neurocognitive Impairment Among People Older than 50 Years With and Without HIV Infection from Thailand. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2019 Nov/Dec;35(11-12):1170-1173.
62. Nonterah EA, Boua PR, Klipstein-Grobusch K, Asiki G, Micklesfield LK, Agongo G, Ali SA, Mashinya F, Sorgho H, Nakanabo-Diallo S, Debpuur C, Kyobutungi C, Alberts M, Norris S, Tollman S, Tinto H, Soo CC, Mukomana F, Hazelhurst S, Wade AN, Kahn K, Oduro AR, Grobbee DE, Sankoh O, Ramsay M, Bots ML, Crowther NJ; as members and collaborators of AWI-Gen and the H3Africa Consortium. Classical Cardiovascular Risk Factors and HIV are Associated With Carotid Intima-Media Thickness in Adults From Sub-Saharan Africa: Findings From H3Africa AWI-Gen Study. *J Am Heart Assoc.* 2019 Jul 16;8(14):e011506.
63. Lin H, Ding Y, Ning C, Qiao X, Chen X, Chen X, Shen W, Liu X, Hong Y, He N. Age-specific associations between HIV infection and carotid artery intima-media thickness in China: a cross-sectional evaluation of baseline data from the CHART cohort. *Lancet HIV.* 2019 Dec;6(12):e860-e868.
64. Putharoen O, Pleumkanitkul S, Chutinet A, Vongsayan P, Samajarn J, Sophonphan J, Kerr SJ, Hiransuthikul A, Siwamogsatham S, Ruxrungtham K, Avihingsanon A. Comparable carotid intima-media thickness among long-term virologically suppressed individuals with HIV and those without HIV in Thailand. *J Virus Erad.* 2019 Jan 1;5(1):23-27.
65. Brusca RM, Hanna DB, Wada NI, Blankson JN, Witt MD, Jacobson LP, Kingsley L, Palella FJ Jr, Budoff M, Brown TT, Anastos K, Lazar JM, Mack WJ, Bacchetti P, Tien PC, Golzar Y, Plankey M, Golub E, Kaplan RC, Post WS. Subclinical cardiovascular disease in HIV controller and long-term nonprogressor populations. *HIV Med.* 2020 Apr;21(4):217-227.

66. Kirichenko TV, Myasoedova VA, Shimonova TE, Melnichenko AA, Sviridov D, Sobenin IA, Mazus AI, Orekhov AN, Bukrinsky MI. Atherosclerosis in subjects newly diagnosed with human immunodeficiency virus infection. *Biosci Rep*. 2018 Jul 18;38(4):BSR20180597.
67. Psychogiou M, Kapelios CJ, Konstantonis G, Argyris A, Nasothimiou E, Papadopoulou M, Kitas G, Papaioannou TG, Daikos GL, Sfrikakis PP, Protogerou AD. Prevalence, Incidence, and Contributors of Subclinical Atheromatosis, Arteriosclerosis, and Arterial Hypertrophy in HIV-Infected Individuals: A Single-Center, 3-Year Prospective Study. *Angiology*. 2019 May;70(5):448-457.
68. Salmazo PS, Bazan SGZ, Shiraishi FG, Bazan R, Okoshi K, Hueb JC. Frequency of Subclinical Atherosclerosis in Brazilian HIV-Infected Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2018 May;110(5):402-410.
69. Moran CA, Sheth AN, Mehta CC, Hanna DB, Gustafson DR, Plankey MW, Mack WJ, Tien PC, French AL, Golub ET, Quyyumi A, Kaplan RC, Ofotokun I. The association of C-reactive protein with subclinical cardiovascular disease in HIV-infected and HIV-uninfected women. *AIDS*. 2018 May 15;32(8):999-1006.
70. Glesby MJ, Hanna DB, Hoover DR, Shi Q, Yin MT, Kaplan R, Tien PC, Cohen M, Anastos K, Sharma A. Abdominal Fat Depots and Subclinical Carotid Artery Atherosclerosis in Women With and Without HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018 Mar 1;77(3):308-316.
71. Taramasso L, Mirabella M, Cappadona F, Bonino B, Riccardi N, Cenderello G, De Socio GV, Viscoli C, Viazzi F, Di Biagio A. Hypertensive Versus HIV-infected Patients: Who Has the Greatest Target Organ Damage? Comparison of Carotid Plaque Prevalence, Intima Media Thickness and Renal Resistive Index in the Two Groups of Patients. *Curr Hypertens Rev*. 2018;14(1):48-55.
72. Bergmann T, Sengupta S, Bhrushundi MP, Kulkarni H, Sengupta PP, Fergus I. HIV related stigma, perceived social support and risk of premature atherosclerosis in South Asians. *Indian Heart J*. 2018 Sep-Oct;70(5):630-636.
73. Karim, B., Wijaya, I.P., Rahmanyah, R. et al. Factors affecting affect cardiovascular health in Indonesian HIV patients beginning ART. *AIDS Res Ther* 14, 52 (2017).
74. Mosepele M, Hemphill LC, Moloi W, Moyo S, Nkele I, Makhema J, Bennett K, Triant VA, Lockman S. Pre-clinical carotid atherosclerosis and sCD163 among virally suppressed HIV patients in Botswana compared with uninfected controls. *PLoS One*. 2017 Jun 29;12(6):e0179994.
75. Dirajlal-Fargo S, Sattar A, Kulkarni M, Funderburg N, McComsey GA. Soluble TWEAK may predict carotid atherosclerosis in treated HIV infection. *HIV Clin Trials*. 2017 Jul;18(4):156-163.
76. Barska K, Kwiatkowska W, Knysz B, Arczyńska K, Karczewski M, Witkiewicz W. The role of the tissue factor and its inhibitor in the development of subclinical atherosclerosis in people living with HIV. *PLoS One*. 2017 Jul 27;12(7):e0181533.
77. Yong YK, Shankar EM, Westhorpe CLV, Maisa A, Spelman T, Kamarulzaman A, Crowe SM, Lewin SR. Genetic polymorphisms in the CD14 gene are associated with monocyte activation and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(31):e4477.
78. Pacheco AG, Grinsztejn B, Fonseca Mde J, Griep RH, Lotufo P, Bensenor I, Mill JG, Moreira Rde C, Moreira RI, Friedman RK, Santini-Oliveira M, Cardoso SW, Veloso VG, Chor D. HIV Infection Is Not Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Brazil: A Cross-Sectional Analysis from the INI/ELSA-Brasil Study. *PLoS One*. 2016 Jul 8;11(7):e0158999.

79. Krikke M, Arends JE, Van Lelyveld S, Hoepelman A, Visseren F. Greater carotid intima media thickness at a younger age in HIV-infected patients compared with reference values for an uninfected cohort. *HIV Med.* 2017 Apr;18(4):275-283.
80. D'Abramo A, Zingaropoli MA, Oliva A, D'Agostino C, Al Moghazi S, De Luca G, Iannetta M, d'Ettore G, Ciardi MR, Mastroianni CM, Vullo V. Higher Levels of Osteoprotegerin and Immune Activation/Immunosenescence Markers Are Correlated with Concomitant Bone and Endovascular Damage in HIV-Suppressed Patients. *PLoS One.* 2016 Feb 25;11(2):e0149601.
81. Godoi ET, Brandt CT, Lacerda HR, Godoi JT, Oliveira DC, Costa GF, Santos Junior GG, Leite KM, Godoi JT, Vasconcelos AF. Intima-Media Thickness in the Carotid and Femoral Arteries for Detection of Arteriosclerosis in Human Immunodeficiency Virus-Positive Individuals. *Arq Bras Cardiol.* 2017 Jan;108(1):3-11.
82. Goulenok T, Boyd A, Larsen M, Fastenackels S, Boccara F, Meynard JL, Hadour N, Samri A, Desvarieux M, Autran B, Appay V, Girard PM, Sauce D; CHIC Study group. Increased carotid intima-media thickness is not associated with T-cell activation nor with cytomegalovirus in HIV-infected never-smoker patients. *AIDS.* 2015 Jan 28;29(3):287-93.
83. Jung M, Parrinello CM, Xue X, Mack WJ, Anastos K, Lazar JM, Selzer RH, Shircore AM, Plankey M, Tien P, Cohen M, Gange SJ, Hodis HN, Kaplan RC. Echolucency of the carotid artery intima-media complex and intima-media thickness have different cardiovascular risk factor relationships: the Women's Interagency HIV Study. *J Am Heart Assoc.* 2015 Feb 19;4(2):e001405.
84. Gleason RL Jr, Caulk AW, Seifu D, Parker I, Vidakovic B, Getenet H, Assefa G, Amogne W. Current Efavirenz (EFV) or ritonavir-boosted lopinavir (LPV/r) use correlates with elevated markers of atherosclerosis in HIV-infected subjects in Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One.* 2015 Apr 27;10(4):e0117125.
85. Hanna DB, Post WS, Deal JA, Hodis HN, Jacobson LP, Mack WJ, Anastos K, Gange SJ, Landay AL, Lazar JM, Palella FJ, Tien PC, Witt MD, Xue X, Young MA, Kaplan RC, Kingsley LA. HIV Infection Is Associated With Progression of Subclinical Carotid Atherosclerosis. *Clin Infect Dis.* 2015 Aug 15;61(4):640-50.
86. Fourie CM, Schutte AE, Smith W, Kruger A, van Rooyen JM. Endothelial activation and cardiometabolic profiles of treated and never-treated HIV infected Africans. *Atherosclerosis.* 2015 May;240(1):154-60.
87. Knudsen A, Hag AM, Loft A, von Benzon E, Keller SH, Møller HJ, Lebech AM, Ripa RS, Kjær A. HIV infection and arterial inflammation assessed by (18)F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET): a prospective cross-sectional study. *J Nucl Cardiol.* 2015 Apr;22(2):372-80.
88. Layegh P, Shoeibi A, Nikkhah K, Ghabeli Juibary A, Raftari S, Darbarpanah S, Boroumand R, Azarpazhooh M. Can HTLV-1 infection be a potential risk factor for atherosclerosis? *Intervirology.* 2014;57(6):365-8.
89. Pirs M, Eržen B, Sabović M, Karner P, Vidmar L, Poljak M, Jug B, Mikac M, Tomažič J. Early atherosclerosis in HIV-infected patients below the age of 55 years: Slovenian national study. *Wien Klin Wochenschr.* 2014 May;126(9-10):263-9.
90. Kristoffersen US, Lebech AM, Wiinberg N, Petersen CL, Hasbak P, Gutte H, Jensen GB, Hag AM, Ripa RS, Kjaer A. Silent ischemic heart disease and pericardial fat volume in HIV-infected patients: a case-control myocardial perfusion scintigraphy study. *PLoS One.* 2013 Aug 14;8(8):e72066.

91. Fitch KV, Looby SE, Rope A, Eneh P, Hemphill L, Lee H, Grinspoon SK. Effects of aging and smoking on carotid intima-media thickness in HIV-infection. *AIDS*. 2013 Jan 2;27(1):49-57.
92. Višković K, Rutherford GW, Sudario G, Stemberger L, Brnić Z, Begovac J. Ultrasound measurements of carotid intima-media thickness and plaque in HIV-infected patients on the Mediterranean diet. *Croat Med J*. 2013 Aug;54(4):330-8.
93. Desvarieux M, Boccara F, Meynard JL, Bastard JP, Mallat Z, Charbit B, Demmer RT, Haddour N, Fellahi S, Tedgui A, Cohen A, Capeau J, Boyd A, Girard PM. Infection duration and inflammatory imbalance are associated with atherosclerotic risk in HIV-infected never-smokers independent of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013 Oct 23;27(16):2603-14.
94. Westhorpe CL, Maisa A, Spelman T, Hoy JF, Dewar EM, Karapanagiotidis S, Hearps AC, Cheng WJ, Trevillyan J, Lewin SR, Sviridov D, Elliott JH, Jaworowski A, Dart AM, Crowe SM. Associations between surface markers on blood monocytes and carotid atherosclerosis in HIV-positive individuals. *Immunol Cell Biol*. 2014 Feb;92(2):133-8.
95. Karim R, Mack WJ, Kono N, Tien PC, Anastos K, Lazar J, Young M, Cohen M, Golub E, Greenblatt RM, Kaplan RC, Hodis HN. Gonadotropin and sex steroid levels in HIV-infected premenopausal women and their association with subclinical atherosclerosis in HIV-infected and -uninfected women in the women's interagency HIV study (WIHS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr;98(4):E610-8.
96. Hileman CO, Carman TL, Longenecker CT, Labbato DE, Storer NJ, White CA, McComsey GA. Rate and predictors of carotid artery intima media thickness progression in antiretroviral-naive HIV-infected and uninfected adults: a 48-week matched prospective cohort study. *Antivir Ther*. 2013;18(7):921-9.
97. Maloberti A, Giannattasio C, Dozio D, Betelli M, Villa P, Nava S, Cesana F, Facchetti R, Giupponi L, Castagna F, Sabbatini F, Bandera A, Gori A, Grassi G, Mancia G. Metabolic syndrome in human immunodeficiency virus-positive subjects: prevalence, phenotype, and related alterations in arterial structure and function. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013 Dec;11(6):403-11.
98. Crystal HA, Weedon J, Holman S, Manly J, Valcour V, Cohen M, Anastos K, Liu C, Mack WJ, Golub E, Lazar J, Ho A, Kreek MJ, Kaplan RC. Associations of cardiovascular variables and HAART with cognition in middle-aged HIV-infected and uninfected women. *J Neurovirol*. 2011 Oct;17(5):469-76.
99. Zorpala A, Sipsas NV, Moysakis 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 Jul 30;12:167.
100. Hsue PY, Ordovas K, Lee T, Reddy G, Gotway M, Schnell A, Ho JE, Selby V, Madden E, Martin JN, Deeks SG, Ganz P, Waters DD. Carotid intima-media thickness among human immunodeficiency virus-infected patients without coronary calcium. *Am J Cardiol*. 2012 Mar 1;109(5):742-7.
101. Monroe AK, Dobs AS, Xu X, Palella FJ, Kingsley LA, Post WS, Witt MD, Brown TT. Low free testosterone in HIV-infected men is not associated with subclinical cardiovascular disease. *HIV Med*. 2012 Jul;13(6):358-66.
102. Papita A, Albu A, Fodor D, Itu C, Cârstina D. Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in HIV infected patients. *Med Ultrason*. 2011 Jun;13(2):127-34.
103. Ferraioli G, Tinelli C, Maggi P, Gervasoni C, Grima P, Viskovic K, Carerj S, Filice G, Filice C; Arterial Stiffness Evaluation in HIV-Infected Subjects Study Group. Arterial stiffness evaluation

- in HIV-positive patients: a multicenter matched control study. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Nov;197(5):1258-62.
104. Cristofaro M, Cicalini S, Busi Rizzi E, Schininà V, Petrosillo N, Bibbolino C. Ultrasonography in lesions of the carotid vessels in HIV positive patients. *Radiol Med.* 2011 Feb;116(1):61-70. English, Italian.
105. Vigano A, Bedogni G, Cerini C, Meroni L, Giacomet V, Stucchi S, Fabiano V, Coletto S, Catalano M, Minola M, Zuccotti GV. 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 Jul;8(5):411-7.
106. Becker JT, Kingsley L, Mullen J, Cohen B, Martin E, Miller EN, Ragin A, Sacktor N, Selnes OA, Visscher BR; Multicenter AIDS Cohort Study. Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology.* 2009 Oct 20;73(16):1292-9.
107. Oliviero U, Bonadies G, Apuzzi V, Foggia M, Bosso G, Nappa S, Valvano A, Leonardi E, Borgia G, Castello G, Napoli R, Saccà L. Human immunodeficiency virus per se exerts atherogenic effects. *Atherosclerosis.* 2009 Jun;204(2):586-9.
108. Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ, Benning L, Jacobson LP, Lazar J, Anastos K, Tien PC, Sharrett AR, Hodis HN. Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS.* 2008 Aug 20;22(13):1615-24.
109. Mondy KE, de las Fuentes L, Waggoner A, Onen NF, Bopp CS, Lassa-Claxton S, Powderly WG, Dávila-Román V, Yarasheski KE. Insulin resistance predicts endothelial dysfunction and cardiovascular risk in HIV-infected persons on long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008 Apr 23;22(7):849-56.
110. Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, Staszewski S, Buehler A, Bickel M, von Kegler S, Ruhkamp D, Steinmetz H, Sitzer M. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2008 Feb;196(2):720-6.
111. Lekakis J, Tsiodras S, Ikonomidis I, Palios J, Poulakou G, Rallidis L, Antoniadou A, Panagopoulos P, Papadopoulos A, Giamarellou H, Kremastinos DT. HIV-positive patients treated with protease inhibitors have vascular changes resembling those observed in atherosclerotic cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond).* 2008 Sep;115(6):189-96.
112. Currier JS, Kendall MA, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, Tebas P, Li Y, Hodis HN. Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS.* 2007 May 31;21(9):1137-45.
113. Bongiovanni M, Casana M, Cicconi P, Pisacreta M, Codemo R, Pelucchi M, d'Arminio Monforte A, Bini T. Predictive factors of vascular intima media thickness in HIV-positive subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Jan;61(1):195-9.
114. Lebech AM, Wiinberg N, Kristoffersen US, Hesse B, Petersen CL, Gerstoft J, Kjaer A. Carotid intima-media thickness in HIV patients treated with antiretroviral therapy. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2007 May;27(3):173-9.
115. Hsue PY, Hunt PW, Sinclair E, Brecht B, Franklin A, Killian M, Hoh R, Martin JN, McCune JM, Waters DD, Deeks SG. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. *AIDS.* 2006 Nov 28;20(18):2275-83.
116. Johnsen S, Dolan SE, Fitch KV, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, Lees RS, Lee H, Grinspoon S. Carotid intimal medial thickness in human immunodeficiency virus-infected



- women: effects of protease inhibitor use, cardiac risk factors, and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):4916-24.
117. Yaldizli O, Kastrup O, Obermann M, Esser S, Wilhelm H, Ley C, Diener HC, Maschke M. Carotid intima-media thickness in HIV-infected individuals: relationship of premature atherosclerosis to neuropsychological deficits? *Eur Neurol.* 2006;55(3):166-71.
  118. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, Schouten J, Mickelberg K, Li Y, Hodis HN; AACTG 5078 Study Team. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS.* 2005 Jun 10;19(9):927-33.
  119. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, Waters DD. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation.* 2004 Apr 6;109(13):1603-8.
  120. Chironi G, Escaut L, Garipey J, Cogny A, Teicher E, Monsuez JJ, Levenson J, Simon A, Vittecoq D. Brief report: carotid intima-media thickness in heavily pretreated HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003 Apr 15;32(5):490-3.
  121. Seminari E, Pan A, Voltini G, Carnevale G, Maserati R, Minoli L, Meneghetti G, Tinelli C, Testa S. Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors. *Atherosclerosis.* 2002 Jun;162(2):433-8.
  122. Hulten E, Mitchell J, Scally J, Gibbs B, Villines TC. HIV positivity, protease inhibitor exposure and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart.* 2009; 95:1826–35.
  123. Sun D, Wu Y, Yuan Y, Wang Y, Liu W, Yang J. Is the atherosclerotic process accentuated under conditions of HIV infection, antiretroviral therapy, and protease inhibitor exposure? Meta-analysis of the markers of arterial structure and function. *Atherosclerosis.* 2015 Sep;242(1):109-16.
  124. Msoka TF, Van Guilder GP, van Furth M, Smulders Y, Meek SJ, Bartlett JA, Vissoci JRN, van Agtmael MA. The effect of HIV infection, antiretroviral therapy on carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Life Sci.* 2019 Oct 15;235:116851.
  125. Liu X, Sun Y, Zhan Y, Jiang Y. Prevalence and risk of subclinical carotid atherosclerosis in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS.* 2021 Apr;32(5):411-420.
  126. Hoffmann U, Brady TJ, Muller J. Cardiology patient page. Use of new imaging techniques to screen for coronary artery disease. *Circulation.* 2003 Aug 26;108(8):e50-3.
  127. Mehta A, Pandey A, Ayers CR, Khera A, Sperling LS, Szklo MS, Gottesman RF, Budoff MJ, Blaha MJ, Blumenthal RS, Nasir K, Joshi PH. Predictive Value of Coronary Artery Calcium Score Categories for Coronary Events Versus Strokes: Impact of Sex and Race: MESA and DHS. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020 Aug;13(8):e010153.
  128. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr, Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK, Smith SC Jr, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Nishimura R, Ohman EM, Page RL, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Dec 14;56(25):e50-103.

129. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):788-95.
130. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, Budoff MJ, Liu K, Shea S, Szklo M, Tracy RP, Watson KE, Burke GL. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med*. 2008 Jun 23;168(12):1333-9.
131. Sadouni M, Durand M, Boldeanu I, Danieli C, Bodson-Clermont P, Mansour S, Baril JG, Trottier B, Tremblay C, Chartrand-Lefebvre C; investigators of the Canadian HIV and Aging Cohort Study. Association of epicardial fat with noncalcified coronary plaque volume and with low attenuation plaque in people with HIV. *AIDS*. 2021 Aug 1;35(10):1575-1584.
132. Jeudy J, Patel P, George N, Burrowes S, Husson J, Chua J, Conn L, Weiss RG, Bagchi S. Assessment of coronary inflammation in antiretroviral treated people with HIV infection and active HIV/hepatitis C virus co-infection. *AIDS*. 2022 Mar 1;36(3):399-407.
133. Boldeanu I, Sadouni M, Mansour S, Baril JG, Trottier B, Soulez G, S Chin A, Leipsic J, Tremblay C, Durand M, Chartrand-Lefebvre C; Canadian HIV and Aging Cohort Study Group. Prevalence and Characterization of Subclinical Coronary Atherosclerotic Plaque with CT among Individuals with HIV: Results from the Canadian HIV and Aging Cohort Study. *Radiology*. 2021 Jun;299(3):571-580.
134. Tarr PE, Ledergerber B, Calmy A, Doco-Lecompte T, Schoepf IC, Marzel A, Weber R, Kaufmann PA, Nkoulou R, Buechel RR, Kovari H; Swiss HIV Cohort Study. Longitudinal Progression of Subclinical Coronary Atherosclerosis in Swiss HIV-Positive Compared With HIV-Negative Persons Undergoing Coronary Calcium Score Scan and CT Angiography. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Sep 16;7(10):ofaa438.
135. Senoner T, Barbieri F, Adukauskaite A, Sarcletti M, Plank F, Beyer C, Dichtl W, Feuchtner GM. Coronary atherosclerosis characteristics in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy: insights from coronary computed tomography-angiography. *AIDS*. 2019 Oct 1;33(12):1853-1862.
136. Alencherry B, Erem G, Mirembe G, Ssinabulya I, Yun CH, Hung CL, Siedner MJ, Bittencourt M, Kityo C, McComsey GA, Longenecker CT. Coronary artery calcium, HIV and inflammation in Uganda compared with the USA. *Open Heart*. 2019 May 22;6(1):e001046.
137. Chandra D, Gupta A, Fitzpatrick M, Haberlen SA, Neupane M, Leader JK, Kingsley LA, Kleerup E, Budoff MJ, Witt M, Sciruba FC, Post WS, Morris A. Lung Function, Coronary Artery Disease, and Mortality in HIV. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 Jun;16(6):687-697.
138. Tarr PE, Ledergerber B, Calmy A, Doco-Lecompte T, Marzel A, Weber R, Kaufmann PA, Nkoulou R, Buechel RR, Kovari H; Swiss HIV Cohort Study. Subclinical coronary artery disease in Swiss HIV-positive and HIV-negative persons. *Eur Heart J*. 2018 Jun 14;39(23):2147-2154.
139. Lai H, Moore R, Celentano DD, Gerstenblith G, Treisman G, Keruly JC, Kickler T, Li J, Chen S, Lai S, Fishman EK. HIV Infection Itself May Not Be Associated With Subclinical Coronary Artery Disease Among African Americans Without Cardiovascular Symptoms. *J Am Heart Assoc*. 2016 Mar 24;5(3):e002529.
140. Rau P, Durand M, Mansour S, Tremblay CL, Chartrand-Lefebvre C. Coronary calcium assessment with computed tomography in HIV-infected patients. *Atherosclerosis*. 2016 Jun;249:99-100.

141. Palella FJ Jr, McKibben R, Post WS, Li X, Budoff M, Kingsley L, Witt MD, Jacobson LP, Brown TT. Anatomic Fat Depots and Coronary Plaque Among Human Immunodeficiency Virus-Infected and Uninfected Men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Jun 16;3(2):ofw098.
142. Nadel J, O'Dwyer E, Emmanuel S, Huang J, Cheruvu S, Sammel N, Brew B, Otton J, Holloway CJ. High-risk coronary plaque, invasive coronary procedures, and cardiac events among HIV-positive individuals and matched controls. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016 Sep-Oct;10(5):391-7.
143. McKibben RA, Haberlen SA, Post WS, Brown TT, Budoff M, Witt MD, Kingsley LA, Palella FJ Jr, Thio CL, Seaberg EC. A Cross-sectional Study of the Association Between Chronic Hepatitis C Virus Infection and Subclinical Coronary Atherosclerosis Among Participants in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis*. 2016 Jan 15;213(2):257-65.
144. Kingsley LA, Deal J, Jacobson L, Budoff M, Witt M, Palella F, Calhoun B, Post WS. Incidence and progression of coronary artery calcium in HIV-infected and HIV-uninfected men. *AIDS*. 2015 Nov 28;29(18):2427-34.
145. Chow D, Young R, Valcour N, Kronmal RA, Lum CJ, Parikh NI, Tracy RP, Budoff M, Shikuma CM. HIV and coronary artery calcium score: comparison of the Hawaii Aging with HIV Cardiovascular Study and Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohorts. *HIV Clin Trials*. 2015 Aug;16(4):130-8.
146. Miller PE, Budoff M, Zikusoka M, Li X, Palella F Jr, Kingsley LA, Witt MD, Sharrett AR, Jacobson LP, Post WS. Comparison of racial differences in plaque composition and stenosis between HIV-positive and HIV-negative men from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Am J Cardiol*. 2014 Aug 1;114(3):369-75.
147. Brener M, Ketlogetswe K, Budoff M, Jacobson LP, Li X, Rezaeian P, Razipour A, Palella FJ Jr, Kingsley L, Witt MD, George RT, Post WS. Epicardial fat is associated with duration of antiretroviral therapy and coronary atherosclerosis. *AIDS*. 2014 Jul 17;28(11):1635-44.
148. Post WS, Budoff M, Kingsley L, Palella FJ Jr, Witt MD, Li X, George RT, Brown TT, Jacobson LP. Associations between HIV infection and subclinical coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med*. 2014 Apr 1;160(7):458-67.
149. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, Abbara S, Wei J, Vijayakumar J, Corsini E, Abdelbaky A, Zanni MV, Hoffmann U, Williams KC, Lo J, Grinspoon SK. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA*. 2012 Jul 25;308(4):379-86.
150. Duarte H, Matta JR, Muldoon N, Masur H, Hadigan C, Gharib AM. Non-calcified coronary plaque volume inversely related to CD4(+) T-cell count in HIV infection. *Antivir Ther*. 2012;17(4):763-7.
151. Burdo TH, Lo J, Abbara S, Wei J, DeLelys ME, Preffer F, Rosenberg ES, Williams KC, Grinspoon S. Soluble CD163, a novel marker of activated macrophages, is elevated and associated with noncalcified coronary plaque in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2011 Oct 15;204(8):1227-36.
152. Jang JJ, Berkheimer SB, Merchant M, Krishnaswami A. Asymmetric dimethylarginine and coronary artery calcium scores are increased in patients infected with human immunodeficiency virus. *Atherosclerosis*. 2011 Aug;217(2):514-7.
153. Guaraldi G, Zona S, Orlando G, Carli F, Ligabue G, Fiocchi F, Menozzi M, Rossi R, Modena MG, Raggi P. Human immunodeficiency virus infection is associated with accelerated atherosclerosis. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Aug;66(8):1857-60.

154. Fitch KV, Lo J, Abbara S, Ghoshhajra B, Shturman L, Soni A, Sacks R, Wei J, Grinspoon S. Increased coronary artery calcium score and noncalcified plaque among HIV-infected men: relationship to metabolic syndrome and cardiac risk parameters. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Dec;55(4):495-9.
155. Becker JT, Kingsley L, Mullen J, Cohen B, Martin E, Miller EN, Ragin A, Sacktor N, Selnes OA, Visscher BR; Multicenter AIDS Cohort Study. Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology*. 2009 Oct 20;73(16):1292-9.
156. Kingsley LA, Cuervo-Rojas J, Muñoz A, Palella FJ, Post W, Witt MD, Budoff M, Kuller L. Subclinical coronary atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2008 Aug 20;22(13):1589-99.
157. Robinson FP, Hoff JA, Kondos GT. Coronary artery calcium in HIV-infected men treated with highly active antiretroviral therapy. *J Cardiovasc Nurs*. 2005 May-Jun;20(3):149-54.
158. Lai S, Lima JA, Lai H, Vlahov D, Celentano D, Tong W, Bartlett JG, Margolick J, Fishman EK. Human immunodeficiency virus 1 infection, cocaine, and coronary calcification. *Arch Intern Med*. 2005 Mar 28;165(6):690-5.
159. Talwani R, Falusi OM, Mendes de Leon CF, Nerad JL, Rich S, Proia LA, Sha BE, Smith KY, Kessler HA. Electron beam computed tomography for assessment of coronary artery disease in HIV-infected men receiving antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Jun 1;30(2):191-5.
160. Acevedo M, Sprecher DL, Calabrese L, Pearce GL, Coyner DL, Halliburton SS, White RD, Sykora E, Kondos GT, Hoff JA. Pilot study of coronary atherosclerotic risk and plaque burden in HIV patients: 'a call for cardiovascular prevention'. *Atherosclerosis*. 2002 Aug;163(2):349-54.
161. Hulten E, Mitchell J, Scally J, Gibbs B, Villines TC. HIV positivity, protease inhibitor exposure and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart*. 2009 Nov;95(22):1826-35.
162. Soares C, Samara A, Yuyun MF, Echouffo-Tcheugui JB, Masri A, Samara A, Morrison AR, Lin N, Wu WC, Erqou S. Coronary Artery Calcification and Plaque Characteristics in People Living With HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021 Oct 5;10(19):e019291.
163. Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, Nagahara Y, Harigaya H, Kan S, Anno H, Takahashi H, Naruse H, Ishii J, Hecht H, Shaw LJ, Ozaki Y, Narula J. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 28;66(4):337-46.
164. Metkus TS, Brown T, Budoff M, Kingsley L, Palella FJ Jr, Witt MD, Li X, George RT, Jacobson LP, Post WS. HIV infection is associated with an increased prevalence of coronary noncalcified plaque among participants with a coronary artery calcium score of zero: Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *HIV Med*. 2015 Nov;16(10):635-9.
165. D'Ascenzo F, Cerrato E, Calcagno A, Grossomarra W, Ballocca F, Omedè P, Montefusco A, Veglia S, Barbero U, Gili S, Cannillo M, Pianelli M, Mistretta E, Raviola A, Salera D, Garabello D, Mancone M, Estrada V, Escaned J, De Marie D, Abbate A, Bonora S, Zoccai GB, Moretti C, Gaita F. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015 May;240(1):197-204.

166. Hadamitzky M, Täubert S, Deseive S, Byrne RA, Martinoff S, Schömig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomography angiography during 5 years of follow-up in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34:3277-85.
167. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines T, Berman DS; CONFIRM Investigators. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings: results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:849-60.
168. Bonou M, Kapelios CJ, Athanasiadi E, Mavrogeni SI, Psychogiou M, Barbetseas J. Subclinical cardiovascular disease imaging in people living with HIV. Submitted
169. Schmeer S, Bachar GN, Atar E, Koronowski R, Dicker D. Evaluation of Framingham and systematic coronary risk evaluation scores by coronary computed tomographic angiography in asymptomatic adults. *Am J Cardiol*. 2013;111:700-4.
170. Guaricci AI, Arcadi T, Brunetti ND, Maffei E, Montrone D, Martini C, De Luca M, De Rosa F, Cocco D, Midiri M, Cademartiri F, Macarini L, DiBiase M, Pontone G. Carotid intima media thickness and coronary atherosclerosis linkage in symptomatic intermediate risk patients evaluated by coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiol*. 2014;176:988-93
171. Stein JH, Currier JS, Hsue PY. Arterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection: what has imaging taught us? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:515-25.
172. Raggi P, Callister TQ, Coil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, Zelinger A, Mahmarian JJ. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 2000;101:850-5.
173. Raggi P, Zona S, Scaglioni R, Stentarelli C, Ligabue G, Besutti G, Menozzi M, Santoro A, Malagoli A, Bellasi A, Guaraldi G. Epicardial adipose tissue and coronary artery calcium predict incident myocardial infarction and death in HIV-infected patients. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015 Nov-Dec;9(6):553-8.
174. Choi EK, Choi SI, Rivera JJ, Nasir K, Chang SA, Chun EJ, Kim HK, Choi DJ, Blumenthal RS, Chang HJ. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5):357-65.
175. Kapelios CJ, Argyris AA, Protogerou AD, Katsarolis I, Arida A, Papadopoulou M, Ntaroutsou E, Kitas G, Sfikakis PP, Psychogiou M. Progression of Subclinical Vascular Damage in People Living With HIV Is Not Predicted by Current Cardiovascular Risk Scores: A Prospective 3-Year Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;83(5):504-512.
176. Cury RC, Abbara S, Achenbach S, Agatston A, Berman DS, Budoff MJ, Dill KE, Jacobs JE, Maroules CD, Rubin GD, Rybicki FJ, Schoepf UJ, Shaw LJ, Stillman AE, White CS, Woodard PK, Leipsic JA. CAD-RADS(TM) Coronary Artery Disease - Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed

Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10:269-81.

177. Psychogiou M, Kapelios CJ, Konstantonis G, Argyris A, Nasothimiou E, Papadopoulou M, Kitas G, Papaioannou TG, Daikos GL, Sfrikakis PP, Protogerou AD. Prevalence, Incidence, and Contributors of Subclinical Atheromatosis, Arteriosclerosis, and Arterial Hypertrophy in HIV-Infected Individuals: A Single-Center, 3-Year Prospective Study. *Angiology*. 2019;70(5):448-57.
178. Protogerou AD, Fransen J, Zampeli E, Argyris AA, Aissopou E, Arida A, Konstantonis GD, Tentolouris N, Makrilakis K, Psychogiou M, Daikos G, Kitas GD, Sfrikakis PP. The Additive Value of Femoral Ultrasound for Subclinical Atherosclerosis Assessment in a Single Center Cohort of 962 Adults, Including High Risk Patients with Rheumatoid Arthritis, Human Immunodeficiency Virus Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132307.
179. Phan BAP, Weigel B, Ma Y, Scherzer R, Li D, Hur S, Kalapus SC, Deeks S, Hsue P. Utility of 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Guidelines in HIV-Infected Adults With Carotid Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(7):e005995.
180. Subramanya V, McKay HS, Brusca RM, Palella FJ, Kingsley LA, Witt MD, Hodis HN, Tracy RP, Post WS, Haberlen SA. Inflammatory biomarkers and subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected and HIV-uninfected men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214735.
181. Wilkinson IB, Cockcroft JR, Webb DJ. Pulse wave analysis and arterial stiffness. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32 Suppl 3:S33-7
182. Tânia Pereira, Carlos Correia, João Cardoso. Novel Methods for Pulse Wave Velocity Measurement *J Med Biol Eng*. 2015; 35(5): 555–565.
183. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Jun;51(6):507-22.
184. Joseph F. Polak, M.D., M.P.H., Michael J. Pencina, Ph.D., Karol M. Pencina, Ph.D., Christopher J. O'Donnell, M.D., M.P.H., Philip A. Wolf, M.D., and Ralph B. D'Agostino, Sr., Ph.D. Carotid-Wall Intima–Media Thickness and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2011 Jul 21; 365(3): 213–221.
185. Rezaeian P, Miller PE, Haberlen SA, Razipour A, Bahrami H, Castillo R, Witt MD, Kingsley L, Palella FJ Jr, Nakanishi R, Matsumoto S, Alani A, Jacobson LP, Post WS, Budoff MJ. Extra-coronary calcification (aortic valve calcification, mitral annular calcification, aortic valve ring calcification and thoracic aortic calcification) in HIV seropositive and seronegative men: Multicenter AIDS Cohort Study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016 May-Jun;10(3):229-36.
186. Raggi P, Zona S, Scaglioni R, Stentarelli C, Ligabue G, Besutti G, Menozzi M, Santoro A, Malagoli A, Bellasi A, Guaraldi G. Epicardial adipose tissue and coronary

- artery calcium predict incident myocardial infarction and death in HIV-infected patients. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015 Nov-Dec;9(6):553-8.
187. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 15;15(4):827-32.
188. Dinshaw H, Delaney P, Reilly JP. Cardiac computed tomography, changing the way we look at the heart. *Ochsner J*. 2009 Winter;9(4):257-65.
189. Cury RC, Abbara S, Achenbach S, Agatston A, Berman DS, Budoff MJ, Dill KE, Jacobs JE, Maroules CD, Rubin GD, Rybicki FJ, Schoepf UJ, Shaw LJ, Stillman AE, White CS, Woodard PK, Leipsic JA. CAD-RADS(TM) Coronary Artery Disease - Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10:269-81.
190. The Royal College of Physicians, the British Society of Cardiovascular Imaging and Royal College of Radiologists. Standards of practice of computed tomography coronary angiography (CTCA) in adult patients. London: The College of Radiologists, 2014.
191. Centers for Disease Control and Prevention. Terms, Definitions, and Calculations Used in CDC HIV Surveillance Publications. [www.cdc.gov/hiv/statistics/surveillance/terms.html](http://www.cdc.gov/hiv/statistics/surveillance/terms.html)
192. Βιοστατιστική με στοιχεία υπολογιστικής στατιστικής. Ζιντζαράς Ηλίας, Λάρισα 2008.
193. McBride JA, Striker R. Imbalance in the game of T cells: What can the CD4/CD8 T-cell ratio tell us about HIV and health? *PLoS Pathog*. 2017 Nov 2;13(11):e1006624.
194. Serrano-Villar S, Moreno S, Fuentes-Ferrer M, Sánchez-Marcos C, Avila M, Sainz T, de Villar NG, Fernández-Cruz A, Estrada V. The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. *HIV Med*. 2014 Jan;15(1):40-9.
195. Jain S, Khera R, Corrales-Medina VF, Townsend RR, Chirinos JA. "Inflammation and arterial stiffness in humans". *Atherosclerosis*. 2014 Dec;237(2):381-90.
196. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000 May 15;525 Pt 1(Pt 1):263-70.
197. Park HE, Kim MK, Choi SY, Lee W, Shin CS, Cho SH, Oh BH. The prevalence and distribution of coronary artery calcium in asymptomatic Korean population. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012 Jun;28(5):1227-35.
198. Javaid A, Dardari ZA, Mitchell JD, Whelton SP, Dzaye O, Lima JAC, Lloyd-Jones DM, Budoff M, Nasir K, Berman DS, Rumberger J, Miedema MD, Villines TC, Blaha MJ. Distribution of Coronary Artery Calcium by Age, Sex, and Race Among Patients 30-45 Years Old. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 17;79(19):1873-1886.
199. Alencherry B, Erem G, Mirembe G, Ssinabulya I, Yun CH, Hung CL, Siedner MJ, Bittencourt M, Kityo C, McComsey GA, Longenecker CT. Coronary artery calcium, HIV and inflammation in Uganda compared with the USA. *Open Heart*. 2019 May 22;6(1):e001046.

200. Ho JE, Deeks SG, Hecht FM, Xie Y, Schnell A, Martin JN, Ganz P, Hsue PY. Initiation of antiretroviral therapy at higher nadir CD4+ T-cell counts is associated with reduced arterial stiffness in HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010 Jul 31;24(12):1897-905.
201. Ho JE, Scherzer R, Hecht FM, Maka K, Selby V, Martin JN, Ganz P, Deeks SG, Hsue PY. The association of CD4+ T-cell counts and cardiovascular risk in treated HIV disease. *AIDS*. 2012 Jun 1;26(9):1115-20.
202. Kuate Defo A, Chalati MD, Labos C, Fellows LK, Mayo NE, Daskalopoulou SS. Association of HIV Infection and Antiretroviral Therapy With Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021 Aug;78(2):320-332.
203. Casaretti L, Paolillo S, Formisano R, Bologna A, Mattiello G, Conte S, Petraglia L, Lo Iudice F, Fabiani I, Cirillo AP, Vitagliano A, Gambardella F, della Ratta GL, Filardi PP. Effetti metabolici e cardiovascolari della terapia antiretrovirale combinata in pazienti con infezione da HIV. Rassegna sistematica della letteratura [Metabolic and cardiovascular effects of combined antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Systematic review of literature]. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2011 Dec;76(4):175-82. Italian.
204. Barbaro G. Heart and HAART: Two sides of the coin for HIV-associated cardiology issues. *World J Cardiol*. 2010 Mar 26;2(3):53-7.
205. Hsue PY, Hunt PW, Ho JE, Farah HH, Schnell A, Hoh R, Martin JN, Deeks SG, Bolger AF. Impact of HIV infection on diastolic function and left ventricular mass. *Circ Heart Fail*. 2010 Jan;3(1):132-9.
206. Hu X, Zhang Y, Zhang T, Li W, Han J, Zhang X, Meng F. Echocardiographic assessment of left cardiac structure and function in antiretroviral therapy (ART)-naïve people living with HIV/AIDS. *Immun Inflamm Dis*. 2023 Apr;11(4):e799.
207. Smith-Bindman R, Miglioretti DL. CT DIvol, DLP, and effective dose are excellent measures for use in CT quality improvement. *Radiology*. 2011 Dec;261(3):999; author reply 999-1000.
208. Hanley M., Koonce J., Bradshaw M. XrayRisk.com. Available online: <https://www.xrayrisk.com/index.php>
209. Ελληνική επιτροπή ατομικής ενέργειας: <https://eeae.gr>
210. World Nuclear Association: <https://www.world-nuclear.org/>
211. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
212. Ryom L, Boesecke C, Bracchi M, Ambrosioni J, Pozniak A, Arribas J, Behrens G, Mallon P, Puoti M, Rauch A, Miro JM, Kirk O, Marzolini C, Lundgren JD, Battegay M; EACS Governing Board. Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0. *HIV Med*. 2018;19(5):309-15.
213. Pereira B, Mazzitelli M, Milinkovic A, Moyle G, Ranasinghe S, Mandalia S, Pozniak A, Asboe D, Nelson M, Al-Hussaini A, Boffito M. Use of Coronary Artery Calcium Scoring to Improve Cardiovascular Risk Stratification and Guide Decisions to Start Statin Therapy in People Living With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(1):98-105.
214. Min JK, Shaw LJ, Berman DS. The present state of coronary computed tomography angiography a process in evolution. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(10):957-65.



215. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, Min JK, Patel MR, Rosenbaum L, Shaw LJ, Stainback RF, Allen JM; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J AmCollCardiol.* 2014;63(4):380-406.
216. Nakanishi R, Delaney JA, Post WS, Dailing C, Blaha MJ, Palella F, Witt M, Brown TT, Kingsley LA, Osawa K, Ceponiene I, Nezarat N, Rahmani S, Kanisawa M, Jacobson L, Budoff MJ. A novel density-volume calcium score by non-contrast CT predicts coronary plaque burden on coronary CT angiography: Results from the MACS (Multicenter AIDS cohort study). *J CardiovascComputTomogr.* 2020;14(3):266-271.

AIDS Res Hum Retroviruses. 2021 May;37(5):343-349. doi: 10.1089/AID.2021.0015.

**Detection of subclinical coronary artery lesions by Framingham risk score, peripheral artery atheromatosis and coronary artery calcium score: a pilot study in asymptomatic individuals living with HIV**

Giorgos Masouris, Chris J Kapelios, , Antonis Argyris, Ippokratis Konstantinidis, Maria N Gamaletsou, Athanasios Kontos, Alexandra Zormpala, Stavros Spiliopoulos, Nikolaos V Sipsas, Athanase D Protopgerou

**Abstract**

The incidence of acute coronary events is increased among people living with HIV (PLWH), but there is no risk estimation score, nor a surrogate biomarker able to predict subclinical coronary artery disease (sCAD). We assessed the performance of: (i) Framingham risk score (FRMs), (ii) peripheral (carotid and femoral) artery atheromatosis, and (iii) coronary artery calcium (CACs) score, to detect the presence of sCAD, in PLWH. In a cohort of PLWH free of cardiovascular disease (CVD), we measured sCAD and CACs by computed tomography, calculated FRMs, and assessed carotid/femoral plaques by ultrasound. In 56 participants (age:  $49 \pm 10$  years, men: 88%, FRMs:  $7.2 \pm 6.9$ ; mean number of carotid/femoral plaques:  $1.4 \pm 1.5$ ; CACs  $>0$  present in 59%, median CACs 0.9 [IQR 0-22]): (i) minimal sCAD (stenosis 1%-24%; present in 30%) and mild sCAD (25%-49%, 25%) were effectively detected by FRMs, number of plaques, and CACs [area under the curve (AUC) of CACs was better than that of both FRM and plaques,  $p < .05$ ]; (ii) moderate sCAD (stenosis 50%-69%; present in 8.9%) was detected by number of plaques and CACs, but similar AUC (0.969 vs. 0.867, respectively,  $p = \text{NS}$ ); and (iii) severe sCAD (70%-99%, present in only 3 [5.4%]) was detected only by CACs. A high prevalence of sCAD in asymptomatic PLWH free of CVD was detected; CACs is a highly efficient biomarker to detect all grades of sCAD, however, the number of carotid/femoral plaques combined is also a very promising-lower cost and radiation free-surrogate biomarker. Future, larger studies are needed to verify these results.

**Keywords:** Framingham risk score; cardiac computed tomography angiography; cardiovascular risk stratification; carotid and femoral plaques; coronary artery calcium score.

**Introduction**

The advent of antiretroviral therapy (ART) has significantly prolonged the disease progression-free survival of people living with HIV (PLWH) over the past decades [1,2]. PLWH without other significant comorbidities, who started ART early in the course of the infection, can expect a life expectancy approaching that of the general population [3].

Consequently, cardiovascular disease (CVD) has emerged as one of the prevailing causes of death in this population [1-4]. Even well treated PLWH have 50-75% higher risk of acute coronary syndrome compared to the general population after rigorous adjustment for multiple traditional risk factors [5,6]. The mechanisms underlying the appearance of accelerated coronary artery disease (CAD) in PLWH has been shown to be related to increased platelet reactivity, procoagulant state, residual systemic inflammation despite viral suppression, ART exposure, and excess of the traditional cardiovascular risk factors [7].

In the general population, presence of subclinical CAD (sCAD), defined as the presence of any coronary plaque, and detected by coronary computed tomography angiography (CCTA) is associated with higher incidence of CVD events [8]. The degree of coronary artery stenoses (obstructive vs. non-obstructive [either as 1-49% or 1-69% luminal stenosis] vs. no lesions) and the number of diseased vessels in CCTA are closely correlated with CVD outcomes and all-cause mortality, and better stratify risk of CVD compared with coronary artery calcium score (CACs) in young adults [9]. Several studies have also demonstrated an association between HIV infection and the presence of sCAD, as assessed by CCTA [7]. Given the limitations pertaining to the wide use of CCTA (cost, availability, radiation exposure), several risk scores and noninvasively measured vascular biomarkers have been used to reclassify patients with regards to their risk of sCAD [10,11]. One of the most commonly used risk scores is the Framingham risk score (FRMs), which considers six well-established risk factors of CAD, namely age, gender, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, smoking, and systolic blood pressure. However, such studies in PLWH are for the time being lacking.

Multiple scores have been developed to predict the risk of incident CVD. However, these scores are based on large unselected general populations, and their reproducibility and prognostic value in subpopulations with special characteristics, such as PLWH, is limited [12,13]. Interestingly, the best performing score for prediction of prevalence and incidence of peripheral artery disease in PLWH, at least in Greek patients, seems to be the Framingham risk score (FRMs) [14].

Coronary artery imaging modalities have gained significant popularity lately to better understand the pathophysiology of CAD and provide improved risk assessment beyond traditional risk factors in this specific population [15]. In this respect, the utility of CACs, using noncontrast computed tomography (CT), to stratify patients at risk for future CVD events has been well studied and established in the general population [16]. A CACs > 100 has also been shown to have prognostic value in PLWH [17]. Given, though, that CACs has limited ability to detect noncalcified plaques, which seem to be the prevailing type of atheromatic plaques in PLWH [18], CACs may not be the optimal index of risk stratification for future CVD events among these individuals. On the other hand, the less expensive, readily available and radiation-free, ultrasound imaging of peripheral arteries has well established the increased incidence of subclinical peripheral arterial

atheromatosis (carotid and/or femoral) in PLWH [14, 19-23], and might be used as a surrogate biomarker of coronary lesions even at the subclinical level.

The aim of the present cross-sectional pilot study was to assess the performance of: (i) FRMs, (ii) presence of peripheral artery atheromatosis, namely the presence of carotid and/or femoral plaques assessed by ultrasound, and (iii) CACs, to identify the presence of sCAD as assessed by CCTA, in a cohort of asymptomatic, free of established CVD, PLWH.

## **Materials and Methods**

The Ethics Review Board of our institution (Laiko General Hospital of Athnes) approved this study (Protocol No. 12/19-1-2018), which conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki and all its participants granted an informed consent.

### *Study population*

Consecutive consenting PLWH with at least one cardiovascular risk factor who were followed at the outpatient Clinic of the Infectious Diseases Unit from January 2017 to July 2018 of our department were recruited. Exclusion criteria were: 1) age < 18 years, 2) history of diabetes and/or presence of established CVD, 3) active injection drug use, 4) coinfection with hepatitis B or C. Hepatitis/HIV coinfection has been shown to increase the risk of CVD, so selection of a population of HIV mono-infected individuals was included.

### *Study design*

All study participants underwent baseline CCTA and vascular assessment and completed medical structured questionnaires on their demographic, clinical, and medical history characteristics.

### *Study procedures and data collection*

Demographic characteristics, detailed medical history, including classical CVD risk factors such as smoking, arterial hypertension and dyslipidemia, clinical characteristics and drug regimen and doses were recorded at baseline. The patients underwent thorough physical and laboratory examination, including height and body weight measurements with calculation body mass index, blood pressure and heart rate measurements, and levels of serum glucose, creatinine, and lipid measurements. Additionally, CD4 count, HIV viral load, receipt of antiretroviral medications and duration of therapy with each agent, nadir CD4 count and disease duration were also recorded. The Framingham score equation for 10-year coronary heart disease events was used as FRMs in the present analysis.

### *Non-contrast CT and CCTA*

Acquisition and analysis of CCTA images were performed with a Siemens Somatom Definition AS 128+. The data acquisition protocol consisted of two parts. First, a noncontrast scan was performed for calculation of the CACs. Second, a scan was performed for evaluation the coronary arteries with contrast and standard retrospective gating. On average,  $96\pm 14$  ml of iodinated contrast medium (400mg iodine/ml) was then injected at a flow rate of 6 ml/sec, followed by 30ml of saline at 5ml/sec. Sub-lingual nitrates were used in all patients. Detector collimation was 128 x 0.6mm, with a gantry rotation of 0.5sec and pitch of 0.6. Images were reconstructed using IR algorithms SAFIRE 3. Also, a tube voltage of 80-120 kV with 85-254mAs was used. The arterial segments of interest were reconstructed in end systole, end diastole, 40% and 70% of the R-R interval. The coronary CCTAs were analyzed in a core laboratory by the same observer. The recently proposed Society of Cardiovascular Computed Tomography grading scale for stenosis severity was used to assess the degree of luminal diameter stenosis [19]: 0% = no visible stenosis; 1-24% = minimal stenosis; 25-49% = mild stenosis; 50-69% = moderate stenosis; 70-99% = severe stenosis; 100% = occlusion. A stenosis >50% of the left main coronary artery was considered severe.

### *Peripheral atheromatosis by ultrasound*

All participants underwent vascular examination performed by the same trained operator. Ultrasonography imaging with LOGIQ V5 Expert (General Electric Healthcare, Little Chalfont, United Kingdom) was also utilized to assess the presence of atheromatic plaques at 8 overall arterial sites, that is, the internal carotid artery, the common carotid artery, the carotid sinus and the femoral arteries (right and left). A plaque was defined as a bulging to the lumen intima-medial thickness (IMT) greater than 1.5 mm or local increase of the IMT of more than 50% compared to the adjacent vessel wall, according to international guidelines [24].

### *Statistical analysis*

Statistical analyses were performed with Superior Performance Software System, version 21.0 (IBM, Armonk, NY) and Medcalc, version 19.5.3. The Kolmogorov-Smirnov goodness-of-fit test was used to assess distribution of each variable. Continuous variables, which were normally distributed, are presented as means  $\pm$  standard deviation, whereas non-normally distributed variables are presented as median [25th-75th percentile]. Categorical variables are presented as counts (percentages). For evaluation of the diagnostic utility of each parameter to detect the presence of sCAD in the study population, receiver operating characteristic (ROC) curves were applied. Results are expressed as area under the curve (AUC) with 95% confidence intervals (CI). The AUCs of the different parameters tested were compared with the DeLong method [25]. All p values were two-sided and a value <0.05 was considered statistically significant for all analyses.

## Results

Fifty-six consecutive patients were enrolled between January 2017 and July 2018. Mean age of the participants was  $49 \pm 10$  years, 88% were male, 57% active smokers, whereas mean HIV duration was  $8.9 \pm 6.9$  years. Mean FRMs was  $7.2 \pm 6.9$ . Baseline characteristics of study cohort are depicted in **Table 1**.

### CCTA

CACs $>0$  was present in 33/56 (59%) patients and CACs $>100$  in 8/56 (14%). Median CAC score was 0.9 [IQR 0-22]. sCAD, defined as presence of at least one minimal coronary artery stenosis was prevalent in 17/56 (30%) of patients. Among these, 4 (23.5%) patients had at least one noncalcified plaque, whereas 10 (58.8%) only calcified plaques and 3 (17.6%) both calcified and mixed type of plaques. The exact prevalence of sCAD and the other findings of CCTA are depicted in detail in **Table 2**. Mean left ventricular ejection fraction and mass were  $66 \pm 7\%$  and  $124 \pm 41$  g, respectively; an ejection fraction lower than 40% was not detected in any individual.

Prevalence of carotid and femoral artery atheromatosis was 38% and 46%, respectively (**Table 2**). Mean number of peripheral atheromatic plaques was  $1.4 \pm 1.5$  plaques. No participant had overt peripheral arterial disease, as documented by an abnormal ankle-brachial index ( $<0.9$ ).

### *Ability of noninvasive indices to identify abnormal CAC score and presence of sCAD*

The performance of the various FRMs, CACs and total number of peripheral (carotid and femoral) plaques to detect the presence of sCAD is depicted in **Table 3**. Minimal and mild sCAD could be reliably detected by all three indices. The CACs had the highest AUC compared to FRMs ( $p=0.006$  and  $p=0.03$  for minimal and mild sCAD, respectively), as well as, to the total number of peripheral plaques ( $p=0.002$  for both minimal and mild sCAD). Moderate sCAD could not be reliably detected by FRMs; on the contrary, both CACs (sensitivity of 100% and a specificity of 93% when a cutoff of CAC $>50$  was used) and the number of peripheral plaques (sensitivity of 75% and a specificity of 86% when a cutoff  $>3$  plaques was used), reliably detected moderate sCAD. Most importantly, the ROC curves of the two indices did not differ significantly regarding moderate sCAD detection ( $p=0.10$ ). Notably the presence of severe sCAD (**Table 3**) could be detected only by the CACs. When a cutoff of CAC $>50$  was used a sensitivity of 100% and a specificity of 93% was reported.

With regard to noncalcified stenoses, neither FRMs (AUC: 0.667; 95% CI: 0.372-0.962,  $p=0.332$ ), nor CACs (AUC:0.731; 95% CI: 0.436-1.000,  $p=0.174$ ), or the number of peripheral plaques (AUC: 0.771; 95% CI: 0.538-1.000,  $p=0.115$ ) could reliably detect their presence.

## Discussion

In the present pilot study we tested the performance of: (i) a widely used CVD risk score designed for the general population, that is, the FRMs, (ii) an easy to apply and low cost noninvasive biomarker, that is, the combined number of atheromatic plaques detected by ultrasound at the level of the carotid and femoral bed, and (iii) the CACs as measured by CT, to detect the presence of different grades of sCAD and the presence of noncalcified coronary stenoses, as assessed by CCTA, in PLWH. There are five main findings of this study. First, sCAD is present in almost one out of three asymptomatic PLWH. Second, the FRMs performed reasonably well in identifying only the presence of minimal and mild sCAD, but failed to predict the presence of moderate or severe sCAD. Third, peripheral atheromatosis (carotid and femoral plaques combined), detected the presence of minimal, mild and moderate sCAD with a clinically meaningful accuracy (sensitivity of 75% and a specificity of 86% when a cutoff >3 plaques was used). Fourth, the CACs showed an excellent diagnostic accuracy for detecting sCAD, irrespectively of the grade of the stenosis; the optimal CAC's cutoff level was 50, which provided impressive sensitivity (100%) and specificity (93%). Finally, in contrast to previous publications [7], in our cohort the unstable and non-calcified plaques were not the most prevalent type leading to stenosis and none of the tested parameters could reliably predict their presence, although this may be possibly related to small number of prevalent cases.

This is a single-center, single-operator study that attempts to stratify PLWH as per their risk of sCAD presence assessed by CCTA, using a readily available prediction score, a noninvasive vascular biomarker, and CACs. In this regard, our study is unique in the literature. Recent data suggest that PLWH have a high burden of sCAD, which in turn is followed by a higher incidence of acute coronary syndromes during follow-up compared with HIV-negative individuals [26]. Indeed, our cohort suggests that almost one out of three asymptomatic and free of established CVD individuals with HIV have at least minimal sCAD. Therefore, timely detection of sCAD in this specific patient population may have important therapeutic implications.

The current European AIDS Clinical Society guidelines recommend that the CVD risk stratification should be performed at least every 2 years in PLWH and that national scores should be preferred when available [27]. Nonetheless, we have recently shown that -at least in the Greek population- the FRMs score outperforms all the other scores, including the HIV-specific D:A:D score, and the Greek population-specific ESC 10-year Heart Score in detecting the presence and progression of subclinical vascular disease in PLWH [14]. A single study, performed a decade ago, demonstrated that there was a significant, although unadjusted for confounders, association between FRMs and sCAD burden in men living with HIV [28], a finding which is corroborated by our study.

Although it was beyond the scope of our study to test the concordance of FRMs and CACs, we found that CACs could detect the presence of sCAD of all grades (from mild

up to severe) with the highest accuracy compared to the other tested parameters. Interestingly, the best cutoff for risk stratification was 50, which provided impressive sensitivity (100%) and specificity (93%), contrary to the frequently used cutoffs of 0 or 100. The use of CACs has been recently suggested to better stratify CVD risk and guide therapeutic decisions in asymptomatic PLWH [29]. However, CACs can be calculated with use of noncontrast chest CT, which is accompanied by significant cost, it exposes the examinees to excessive radiation [30], and it is at present rarely indicated for sCAD detection and risk assessment in asymptomatic individuals with stable coronary heart disease [31]. However, it could be reasonably used to identify high risk patients - based on other parameters-who would benefit from further investigations, including CCTA.

Given the cost and radiation-related limitations of CACs, other noninvasive, low-cost modalities, able to stratify CAD risk in PLWH are needed to identify the subset of PLWH who would most benefit from further work-up, enabling targeted use of CACs and CCTA and optimizing health care resources and cost utilization. In this direction, vascular ultrasound has the potential to play a pivotal role. Our study reinforces this notion; the total number of peripheral (carotid and femoral) atheromatic plaques (with optimal cutoff of the number of three plaques) could detect the presence of almost all grades of sCAD (excluding severe stenosis, most likely due to the very small number of three events in the present cohort) with clinically significant accuracy, superior to the one provided by FRMs and in some case statistically similar to CACs. Consequently, a stepped and combined approach of FRMs, peripheral artery ultrasound and CACs might be tested in future studies and used to optimally risk stratify asymptomatic PLWH and forward them for further diagnostic and/or therapeutic modalities.

Noncalcified stenoses were least prevalent in the participants of our study, contrary to previous reports on PLWH [18]. None of the tested parameters could reliably detect the presence of noncalcified plaques, finding which could be attributable to the small number of noncalcified stenosis, which were found in our population. It certainly also reflects an intrinsic limitation of the CAC score in detecting noncalcified lesions, as previously suggested [18]. Accordingly, the use of a novel density/volume calcium score seems to better predicts sCAD in PLWH [32].

## **Limitations**

This is a single-center pilot study, with relatively small-scale population and a nonrandomized design, which does not allow deduction of definite or causal relationships. Therefore, generalization of the results should be applied with caution before confirmation is available from larger population analyses. Moreover, due to the small sample size and the limited number of participants with severe stenosis (n=3) the corresponding results for FRMs and vascular ultrasound (peripheral atheromatosis) may be unreliable. Therefore, it is of paramount significance that larger studies are performed to confirm or refute our findings.



In conclusion, the present pilot study demonstrated that asymptomatic PLWH with no history of CVD have a high prevalence of sCAD, particularly calcified. In order of increasing predictive value, FRM-CHD-10y, the presence of peripheral (carotid and femoral) artery atheromatosis, and the CAC score >50 can be used to stratify the risk of these patients regarding the presence of sCAD and can guide therapeutic decision making. However, given the abovementioned limitations of CAC score and the herein predictive superiority of peripheral atheromatosis ultrasound over the FRM-CHD-10y score, it seems plausible to suggest vascular ultrasonography as the optimal, low cost, and widely available method to detect PLWH at risk for sCAD. Given the limited number of participants, especially ones with severe coronary stenoses, future, larger studies are needed to validate our findings.

## References

1. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J AcquirImmuneDeficSyndr.* 2008;48:590-8.
2. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J AcquirImmuneDeficSyndr.* 2006;43:27-34.
3. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One.* 2013;8(12):e81355.
4. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet.* 2014;384(9939):241-8.
5. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J ClinEndocrinolMetab.* 2007;92:2506-12.
6. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, Butt AA, BidwellGoetz M, Leaf D, Oursler KA, Rimland D, RodriguezBarradas M, Brown S, Gibert C, McGinnis K, Crothers K, Sico J, Crane H, Warner A, Gottlieb S, Gottdiener J, Tracy RP, Budoff M, Watson C, Armah KA, Doebler D, Bryant K, Justice AC. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA InternMed.* 2013;173:614-22.
7. Bonou M, Kapelio sC, Athanasiadi E, Mavrogeni SI, Psychogiou M, Barbetseas J. Subclinical cardiovascular disease imaging in people living with HIV. Submitted

8. Hadamitzky M, Täubert S, Deseive S, Byrne RA, Martinoff S, Schömig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomography angiography during 5 years of follow-up in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34:3277-85.
9. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines T, Berman DS; CONFIRM Investigators. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:849-60.
10. Schneer S, Bachar GN, Atar E, Koronowski R, Dicker D. Evaluation of Framingham and systematic coronary risk evaluation scores by coronary computed tomographic angiography in asymptomatic adults. *Am J Cardiol*. 2013;111:700-4.
11. Guaricci AI, Arcadi T, Brunetti ND, Maffei E, Montrone D, Martini C, De Luca M, De Rosa F, Cocco D, Midiri M, Cademartiri F, Macarini L, DiBiase M, Pontone G. Carotid intima media thickness and coronary atherosclerosis linkage in symptomatic intermediate risk patients evaluated by coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiol*. 2014;176:988-93.
12. D'Agostino RB, Sr. Cardiovascular risk estimation in 2012: lessons learned and applicability to the HIV population. *J Infect Dis*. 2012 Jun;205(Suppl 3):S362-7.
13. Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, D'Agostino RB Sr. Cardiovascular Risk Prediction Functions Underestimate Risk in HIV Infection. *Circulation*. 2018;137(21):2203-14.
14. Kapelios CJ, Argyris AA, Protogerou AD, Katsarolis I, Arida A, Papadopoulou M, Ntaroutsou E, Kitas G, Sfrikakis PP, Psychogiou M. Progression of Subclinical Vascular Damage in People Living With HIV Is Not Predicted by Current Cardiovascular Risk Scores: A Prospective 3-Year Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;83(5):504-512.
15. Stein JH, Currier JS, Hsue PY. Arterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection: what has imaging taught us? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:515-25.
16. Raggi P, Callister TQ, Coil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, Zelinger A, Mahmarian JJ. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 2000;101:850-5.
17. Raggi P, Zona S, Scaglioni R, Stentarelli C, Ligabue G, Besutti G, Menozzi M, Santoro A, Malagoli A, Bellasi A, Guaraldi G. Epicardial adipose tissue and coronary artery calcium predict incident myocardial infarction and death in HIV-infected patients. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9:553-8.

18. Choi EK, Choi SI, Rivera JJ, Nasir K, Chang SA, Chun EJ, Kim HK, Choi DJ, Blumenthal RS, Chang HJ. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5):357-65.
19. Cury RC, Abbara S, Achenbach S, Agatston A, Berman DS, Budoff MJ, Dill KE, Jacobs JE, Maroules CD, Rubin GD, Rybicki FJ, Schoepf UJ, Shaw LJ, Stillman AE, White CS, Woodard PK, Leipsic JA. CAD-RADS(TM) Coronary Artery Disease - Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10:269-81.
20. Psychogiou M, Kapelios CJ, Konstantonis G, Argyris A, Nasothimiou E, Papadopoulou M, Kitas G, Papaioannou TG, Daikos GL, Sfikakis PP, Protogerou AD. Prevalence, Incidence, and Contributors of Subclinical Atheromatosis, Arteriosclerosis, and Arterial Hypertrophy in HIV-Infected Individuals: A Single-Center, 3-Year Prospective Study. *Angiology*. 2019;70(5):448-57.
21. Protogerou AD, Franssen J, Zampeli E, Argyris AA, Aissopou E, Arida A, Konstantonis GD, Tentolouris N, Makrilakis K, Psychogiou M, Daikos G, Kitas GD, Sfikakis PP. The Additive Value of Femoral Ultrasound for Subclinical Atherosclerosis Assessment in a Single Center Cohort of 962 Adults, Including High Risk Patients with Rheumatoid Arthritis, Human Immunodeficiency Virus Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132307.
22. Phan BAP, Weigel B, Ma Y, Scherzer R, Li D, Hur S, Kalapus SC, Deeks S, Hsue P. Utility of 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Guidelines in HIV-Infected Adults With Carotid Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(7):e005995.
23. Subramanya V, McKay HS, Brusca RM, Palella FJ, Kingsley LA, Witt MD, Hodis HN, Tracy RP, Post WS, Haberman SA. Inflammatory biomarkers and subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected and HIV-uninfected men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214735.
24. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E. American society of echocardiography report. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med*. 2006;11:201-11.
25. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
26. Nadel J, O'Dwyer E, Emmanuel S, Huang J, Cheruvu S, Sammel N, Brew B, Otton J, Holloway CJ. High-risk coronary plaque, invasive coronary procedures, and cardiac

- events among HIV-positive individuals and matched controls. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10(5):391-7.
27. Ryom L, Boesecke C, Bracchi M, Ambrosioni J, Pozniak A, Arribas J, Behrens G, Mallon P, Puoti M, Rauch A, Miro JM, Kirk O, Marzolini C, Lundgren JD, Battegay M; EACS Governing Board. Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0. *HIV Med*. 2018;19(5):309-15.
  28. Lo J, Abbara S, Shturman L, Soni A, Wei J, Rocha-Filho JA, Nasir K, Grinspoon SK. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS*. 2010;24:243-53.
  29. Pereira B, Mazzitelli M, Milinkovic A, Moyle G, Ranasinghe S, Mandalia S, Pozniak A, Asboe D, Nelson M, Al-Hussaini A, Boffito M. Use of Coronary Artery Calcium Scoring to Improve Cardiovascular Risk Stratification and Guide Decisions to Start Statin Therapy in People Living With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(1):98-105.
  30. Min JK, Shaw LJ, Berman DS. The present state of coronary computed tomography angiography a process in evolution. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(10):957-65.
  31. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, Min JK, Patel MR, Rosenbaum L, Shaw LJ, Stainback RF, Allen JM; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):380-406.
  32. Nakanishi R, Delaney JA, Post WS, Dailing C, Blaha MJ, Palella F, Witt M, Brown TT, Kingsley LA, Osawa K, Ceponiene I, Nezarat N, Rahmani S, Kanisawa M, Jacobson L, Budoff MJ. A novel density-volume calcium score by non-contrast CT predicts coronary plaque burden on coronary CT angiography: Results from the MACS (Multicenter AIDS cohort study). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020;14(3):266-271

**Table 1.** Baseline characteristics of study participants (n=56)

Age, years	49 ± 10
Male sex, n (%)	49 (88)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	27 ± 5
Waist circumference, cm	98 ± 14
Family history of coronary artery disease, % n (%)	8 (14)
Smoking, n (%)	
No	15 (27)
Active	32 (57)
Former	9 (16)
Smoking pack-years	23 ± 13
History of hypertension, n (%)	9 (16)
History of dyslipidemia, n (%)	15 (27)
Systolic arterial pressure, mmHg	119 ± 19
Diastolic arterial pressure, mmHg	70 ± 7
Heart rate, bpm	71 ± 10
Glucose, mg/dl	95 ± 14
Total cholesterol, mg/dl	184 ± 42
Low density lipoprotein, mg/dl	111 ± 34
High density lipoprotein, mg/dl	44 ± 12
Triglycerides, mg/dl	152 ± 78
Creatinine, mg/dl	0.9 ± 0.2
HIV duration, months	8.9 ± 6.9
Nadir CD4 count	300 ± 205
CD4 count	841 ± 400

Antiretroviral therapy, n (%)	48 (86)
-------------------------------	---------

**Table 2.** Results of vascularultrasound, noncontrast computed tomography and contrast coronary computed tomography angiography in people living with HIV, all free of symptomatic cardiovascular disease (coronary and peripheral).

<b>Peripheral subclinical atheromatosis by ultrasound</b>	
Mean number of carotid plaques	0.9±1.3
Carotid artery atheromatosis(at least 1 out of 8 evaluated site), n (%)	21 (40)
Mean number of femoral plaques	0.5±0.5
Femoral artery atheromatosis (at least 1 out of 2 evaluated sites), n (%)	26 (49)
Mean number of peripheral atheromatosis (carotid and femoral plaques)	1.4±1.5
Peripheral atheromatosis (carotid or femoral plaques), n (%)	34 (59)
<b>Non contrast computed tomography</b>	
Median coronary artery calcium score (CACs)	0.9 [0, 22]
CACs> 0, n (%)	33 (59)
CACs> 100, n (%)	8 (14)
<b>Coronary artery&amp; heart assessment by contrast computed tomography angiography</b>	
Mean number of coronary lesions	3.6±4.5
Any coronary plaque, n (%)	17 (30)
Calcified coronary plaques, n (% among individuals with a coronary plaque)	10 (59)
Mean number of coronary stenosis	2.0±3.3
At least minimal coronary stenosis (CAD-RAD≥1), n (%)	17 (30)
At least mild coronary stenosis (CAD-RAD≥2), n (%)	14 (25)
At least moderate coronary stenosis (CAD-RAD≥3), n (%)	5 (8.9)
Severe coronary stenosis (CAD-RAD≥4), n (%)	3 (5.4)

Left ventricular ejection fraction	66±7.0
Left ventricular mass, gr/1.73m <sup>2</sup>	124±41

**CACs, coronary artery calcium; CAD-RAD: Coronary Artery Disease - Reporting and Data System**

**Table 3.** Performance of Framingham 10-year Coronary Heart Disease Score (FRMs), peripheral atheromatosis (combined total number of carotid and femoral plaques combined) and coronary artery calcium score to detect the presence of subclinical coronary artery disease presence

	AUC (95% CI)	p-value
<b>At least minimal sCAD, n=17</b>		
FRMs	0.821 (0.709-0.932)	<0.001
Total number of peripheral plaques	0.765 (0.625-0.905)	0.002
CACs	0.977 (0.001-1.000)	<0.001*
<b>At least mild sCAD, n=14</b>		
FRMs	0.826 (0.715-0.937)	<0.001
Total number of peripheral plaques	0.765 (0.625-0.905)	0.002
CACs	0.952 (0.900-1.000)	<0.001**
<b>At least moderate sCAD, n=5</b>		
FRMs	0.720 (0.536-0.904)	0.107
Total number of peripheral plaques	0.837 (0.637-1.000)	0.026
CACs	0.969 (0.001-1.000)	0.001***
<b>Severe sCAD, n=3</b>		
FRMs	0.718 (0.429-1.000)	0.208
Total number of peripheral plaques	0.797 (0.549-1.000)	0.087

Figures in bold are statistically significant.

\* $p < 0.05$  for the difference of “CACs” AUC and the AUC of both “FRMs” and “Total number of peripheral plaques”, as compared with the Delong method [25]

\*\* $p < 0.05$  for the difference of “CACs” AUC and the AUC of both “FRMs” and “Total number of peripheral plaques”, as compared with the Delong method [25]

\*\*\* Non-significant difference between the AUC of “CAC” and “Total number of peripheral plaques”, as compared with the Delong method [25]

AUC, area under the curve; CI, confidence interval; FRM, Framingham risk score; sCAD, subclinical coronary artery disease.

## Παράρτημα

### Παράρτημα 1. Έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης



ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ & ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ  
Διευθυντής: Καθηγητής Αθανάσιος Γ. Τζιούφας

ΜΟΝΑΔΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ & ΕΡΕΥΝΑΣ  
Υπεύθυνος: Αναπληρωτής Καθηγητής Αθανάσιος Δ. Πρωτογέρου

**Πρωτόκολλο μελέτης:** «Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου με τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων σε ασθενείς φορείς του HIV»

## ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΚΑΤΟΠΙΝ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

### A. ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Είναι καλά αναγνωρισμένη η σύνδεση της λοίμωξης με το ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) με τη στεφανιαία νόσο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τις λοιπές αγγειακές βλάβες. Εκτιμάται ότι η λοίμωξη με HIV αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου σε 1,5 με 2 φορές.

Οι κλασικές μέθοδοι υπολογισμού του κινδύνου (Framingham Risk Score) είτε τον υποεκτιμούν, είτε δεν καταφέρνουν να τον εκτιμήσουν ικανοποιητικά σε μεγάλες μακροπρόθεσμες μελέτες.

Στόχος της μελέτης αυτής είναι, ότι η χρήση μη-επεμβατικών αγγειακών βιοδεικτών θα βοηθήσει στη στατιστικά σημαντική επαναδιαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και θα αυξήσει



σημαντικά την ικανότητα διάγνωσης και ανίχνευσης σημαντικού βαθμού βλάβης των στεφανιαίων αρτηριών σε φορείς του HIV, ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Έτσι θα βελτιωθεί η προγνωστική αξία των υπαρχουσών μοντέλων καρδιαγγειακού κινδύνου βοηθώντας στην επαναδιαστρωμάτωση του πληθυσμού αυτού.

Η εξέταση εκλογής για τον έλεγχο των στεφανιαίων αγγείων σε ασθενείς μεσαίου κινδύνου για στεφανιαία νόσο είναι η αξονική στεφανιογραφία καρδιάς.

Για τους λόγους αυτούς, οι συμμετέχοντες στη μελέτη θα υποβληθούν σε αξονική στεφανιογραφία καρδιάς. Είναι μία διαγνωστική εξέταση, η οποία χρησιμοποιεί ιοντίζουσα ακτινοβολία (ακτίνες X) και με τη βοήθεια υπολογιστή παράγει εικόνες του εσωτερικού του σώματος. Θα τοποθετηθεί ενδοφλέβιος καθετήρας σε περιφερική φλέβα και θα ξαπλώσετε στο εξεταστικό τραπέζι του αξονικού τομογράφου. Για την τέλεση της εξέτασης είναι απαραίτητη η έγχυση ενδοφλέβιας ιωδιούχου σκιαγραφικής ουσίας, η οποία θα γίνει με ειδικό μηχάνημα έγχυσης. Το ιωδιούχο σκιαγραφικό που θα χρησιμοποιηθεί θα είναι τέτοιο ώστε οι πιθανότητες επιπλοκών να είναι η ελάχιστες δυνατές (χαμηλή οσμωτικότητα, μη-ιονικό). Κατά τη διάρκεια της έγχυσης μπορεί να νιώσετε ένα αίσθημα ζέστης και μεταλλική γεύση στο στόμα. Μπορεί να νιώσετε ήπια ναυτία για λίγα λεπτά. Μια ήπια αλλεργική αντίδραση μπορεί να συμβεί με τη μορφή βήχα, φτάρνισμα, δερματικό εξάνθημα και κνησμό. Περισσότερο σοβαρές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Αυτές περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο του λαιμού, πτώση της αρτηριακής πίεσης, αναφυλακτικό σοκ, νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή ανακοπή και θάνατο. Αν και οι σοβαρές αντιδράσεις είναι υπαρκτές, αυτές είναι ιδιαίτερα σπάνιες. Ήπιο πρήξιμο και εκχύμωση μπορεί να εμφανιστεί στη θέση της ένεσης. Επίσης είναι πιθανό να εγχυθεί σκιαγραφικό έξω από την φλέβα. Εάν αυτό συμβεί, θα νιώσετε πόνο και διόγκωση στο σημείο της ένεσης. Επειδή χρησιμοποιούμε μη-ιονικό, χαμηλής οσμωτικότητας σκιαγραφικό, αυτό είναι απίθανο να προκαλέσει σοβαρή βλάβη των ιστών.

Επίσης θα υποβληθούν σε αγγειακή μελέτη με τη χρήση υψηλής ευκρίνειας υπερήχων, ταλαντωσιμετρίας, τονομετρίας και ψηφιακής βυθοσκόπησης, η οποία θα περιλαμβάνει τη μελέτη του αγγειακού δικτύου των καρωτίδων, των μηριαίων αρτηριών, της αορτής και των αρτηριών των κάτω άκρων με σκοπό την εκτίμηση αγγειακών βλαβών ως επακόλουθο του νοσήματός τους. Πρόκειται για απολύτως ασφαλείς, μη επεμβατικές τεχνικές στις οποίες θα υποβληθούν σε 3 με 5 διαδοχικές επισκέψεις σε 6 με 9 μήνες.

Τα δεδομένα που θα προκύψουν από την παρούσα μελέτη θα δημοσιευθούν σε έγκυρα επιστημονικά περιοδικά.

- Θα ενημερωθείτε για όλα τα αποτελέσματα των εξετάσεων.
- Τα προσωπικά σας δεδομένα δεν θα δημοσιευθούν και το ιατρικό απόρρητο θα προστατευτεί με χρήση των προσωπικών κωδικών. Πρόσβαση στα δεδομένα θα έχουν μόνο τα μέλη της ερευνητικής ομάδας.
- Το άμεσο όφελος για τα άτομα που θα συμμετάσχουν στην κλινική μελέτη είναι ο έλεγχος των στεφανιαίων αγγείων, της ανατομίας και της λειτουργικότητας της καρδιάς τους. Η θεραπευτική σας αγωγή είναι πιθανό να βελτιωθεί και να προσαρμοστεί στα ευρήματα της μελέτης. Αυτό αναμένεται να συνεισφέρει ουσιαστικά στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

## **B. ΓΡΑΠΤΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ**

Μετά από προσεκτική ανάγνωση της παραγράφου «Α. Ενημέρωση ασθενών» δηλώνω:

Έχω καταλάβει ότι θα υποβληθώ σε αξονική στεφανιογραφία καρδιάς (CCTA) και μη-επεμβατική αγγειακή μελέτη και έχω λάβει γνώση σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της μελέτης:

**«Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου με τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων σε ασθενείς φορείς του HIV»**

και ότι δέχομαι να συμμετέχω σ' αυτή.

Εθελοντικά και αβίαστα δίνω τη συγκατάθεσή και την άδειά μου να γίνει η εξέταση και ακολούθως να χρησιμοποιηθεί για ερευνητική μελέτη για την καλύτερη κατανόηση της παθογένειας του νοσήματός μου.

Η έγγραφη αυτή συγκατάθεση είναι δυνατόν ανά πάσα στιγμή να ανακληθεί σύμφωνα και αποκλειστικά με την επιθυμία μου.

Ημερομηνία Συγκατάθεσης: \_\_\_\_/\_\_\_\_/201\_\_

Ονοματεπώνυμο ασθενούς: \_\_\_\_\_

Υπογραφή ασθενούς: \_\_\_\_\_

Υπεύθυνος ερευνητής της μελέτης

**Μασούρης Γεώργιος**

Ειδικευόμενος Ακτινοδιαγνωστικής,  
Υπ. Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)