



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**ВАСКУЛАРНА ДИСФУНКЦИЈА
КОД ОСОБА ИНФИЦИРАНИХ
ВИРУСОМ ХУМАНЕ
ИМУНОДЕФИЦИЈЕНЦИЈЕ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментори:

Проф. др Ото Барак

Проф. др Анастасија Стојшић Милосављевић

Кандидат:

Асист. др Андреј Преведен

Нови Сад, 2023. године

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Андреј Преведен
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	<ul style="list-style-type: none"> • Проф. др Ото Барак, редовни професор, Медицински факултет Нови Сад • Проф. др Анастасија Стојшић-Милосављевић, редовни професор, Медицински факултет Нови Сад
Наслов рада:	Васкуларна дисфункција код особа инфицираних вирусом хумане имунодефицијенције
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница 101 Поглавља 7 Референци 179 Табела 10 Слика 16 Графикона 11 Прилога 0
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Интерна медицина, кардиологија
Кључне речи / предметна одредница:	васкуларни ендотел; брахијална артерија; вазодилатација; циркулација крви; брзина протока крви; вирус хумане имунодефицијенције; ХИВ инфекција; антиретровирусни лекови; кардиоваскуларне болести
Резиме на језику рада:	<p>Увод: Ендотелна дисфункција убрзано се развија код особа инфицираних вирусом хумане имунодефицијенције (ХИВ) деловањем самог вируса, нежељеним ефектима антиретровирусне терапије и класичним факторима ризика. Оштећење ендотела је најизраженије на местима где је поремећен ламинарни ток крви и где доминира осцилаторно смицајуће напрезање са ретроградним током крви. Циљ овог истраживања била је процена ендотелне функције особа са ХИВ инфекцијом, као и провера да ли је њихов ендотел осетљивији на краткотрајно повећање ретроградног тока крви од ендотела здравих испитаника.</p> <p>Метод: Истраживање је обухватило 62 особе са ХИВ инфекцијом и 38 особа без ХИВ инфекције, којима је процењена ендотелна функција мерењем протоком посредоване дилатације, чије су вредности презентоване у апсолутним (ФМД) и релативним (ФМД%) вредностима.</p>

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штапане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штапаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

	<p>Потом је извршена интервенција којом је током 20 минута успостављено осцилаторно смицајуће напрезање и повећање ретроградног тока крви, а затим је поновљена процена ендотелне функције.</p> <p>Резултати: Почетне вредности ФМД ($0,30 \pm 0,07$ vs. $0,36 \pm 0,07$ mm; $p < 0,05$) и ФМД% ($6,84 \pm 1,57$ vs. $7,89 \pm 1,19$ %, $p < 0,05$) биле су ниже у ХИВ групи у односу на контролну групу. ФМД и ФМД% су након интервенције у ХИВ групи опали за 0,03 mm и 0,7% ($p < 0,05$), док су у контролној групи опали за 0,09 mm и 2,0% ($p < 0,05$). Крајње вредности ФМД и ФМД% након интервенције нису се разликовале између група ($p > 0,05$).</p> <p>Закључак: Особе са ХИВ инфекцијом имају лошију ендотелну функцију у односу на здраве особе. Ретроградни ток крви и осцилаторно смицајуће напрезање доводе до погоршања ендотелне функције и код ХИВ пацијената и код здравих особа, али је ово погоршање знатно израженије код здравих.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	10.9.2019.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Andrej Preveden
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof. dr Otto Barak, Full Professor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad Prof. dr Anastazija Stojšić-Milosavljević, Full Professor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad
Thesis title:	Vascular dysfunction in people infected with human immunodeficiency virus
Language of text (script):	Serbian language (latin script)
Physical description:	Number of: Pages 101 Chapters 7 References 179 Tables 10 Illustrations 16 Graphs 11 Appendices 0
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Internal medicine, cardiology
Subject, Key words:	Endothelium, Vascular; Brachial Artery; Vasodilation; Blood Circulation; Blood Flow Velocity; HIV; HIV Infections; Anti-Retroviral Agents; Cardiovascular Diseases
Abstract in English language:	Introduction: People infected with human immunodeficiency virus (HIV) are more susceptible to endothelial dysfunction due to the virus itself, side effects of the antiretroviral therapy and classical risk factors. Endothelial damage is most prominent at the locations where laminar blood flow is disturbed and oscillatory shear stress with retrograde blood flow is dominating. The goal of this study was to assess the endothelial function in people with HIV, and to determine whether their endothelium is more susceptible to a short-term increase in retrograde blood flow in comparison to healthy individuals. Methods: The study included 62 people with HIV infection and 38 people without HIV infection, in whom endothelial function was assessed using flow-mediated dilatation, which was presented in absolute (FMD) and relative (FMD%) values. The intervention produced oscillatory shear stress and retrograde blood flow during 20 minutes, after which the endothelial function assessment was repeated. Results: Baseline FMD (0.30±0.07 vs. 0.36±0.07 mm; p<0.05) and FMD% (6.84±1.57 vs. 7.89±1.19 %, p<0.05) were lower in the HIV group in compare

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5b – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

	<p>to controls. FMD and FMD% decreased in the HIV group by 0.03 mm and 0.7% ($p < 0.05$), while in the control group they decreased by 0.09 mm and 2.0% ($p < 0.05$). The post-intervention FMD and FMD% were not different between the groups ($p > 0.05$).</p> <p>Conclusion: People with HIV infection express worse endothelial function in compare to healthy individuals. Retrograde blood flow and oscillatory shear stress deteriorate endothelial function in both HIV patients and healthy controls, although this decline is more pronounced in healthy individuals.</p>
Accepted on Scientific Board on:	10.9.2019.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member:
Note:	

SADRŽAJ

1. Uvod	3
1.1. Virus humane imunodeficijencije – HIV	3
1.1.1. Epidemiologija HIV infekcije	3
1.1.2. Socioekonomski aspekti HIV infekcije.....	6
1.1.3. Istorijat AIDS epidemije	8
1.1.4. Struktura virusa	12
1.1.5. Patofiziologija i klinički tok bolesti	15
1.1.6. Antiretrovirusna terapija	18
1.2. HIV infekcija i kardiovaskularne bolesti	21
1.2.1. Uticaj virusa na kardiovaskularne bolesti	24
1.2.2. Uticaj antiretrovirusne terapije na kardiovaskularne bolesti.....	25
1.2.3. Klasični faktori rizika za kardiovaskularne bolesti	26
1.3. Endotelna disfunkcija	26
1.3.1. Protokom posredovana dilatacija – FMD	32
2. Cilj	34
2.1. Hipoteze	34
3. Metode	35
3.1. Mesto istraživanja	35
3.2. Učesnici.....	35
3.3. Protokol istraživanja.....	36
3.3.1. Upitnik za procenu nivoa fizičke aktivnosti.....	37
3.3.2. Hemodinamika brahijalne arterije.....	38
3.3.3. Protokom posredovana dilatacija – FMD	38
3.4. Etičko odobrenje	39
3.5. Statistička analiza.....	40
4. Rezultati	42
4.1. Opšte karakteristike osoba sa HIV infekcijom.....	42
4.2. Intervencija i stopa smicajućeg naprezanja.....	44
4.3. Endotelna funkcija i efekat oscilatornog smicajućeg naprezanja	45
4.4. Faktori koji utiču na endotelnu funkciju	50
4.5. Uticaj fizičke aktivnosti na endotelnu funkciju	53
5. Diskusija	64

5.1. Uzroci endotelne disfunkcije.....	64
5.2. Endotelna disfunkcija kod osoba sa HIV infekcijom.....	67
5.3. Endotelne mikročestice kod osoba sa HIV infekcijom.....	71
5.4. Uticaj retrogradnog toka krvi na endotelnu funkciju	73
5.5. Fizička aktivnost i endotelna funkcija.....	76
6. Zaključak	80
7. Reference.....	81

1. UVOD

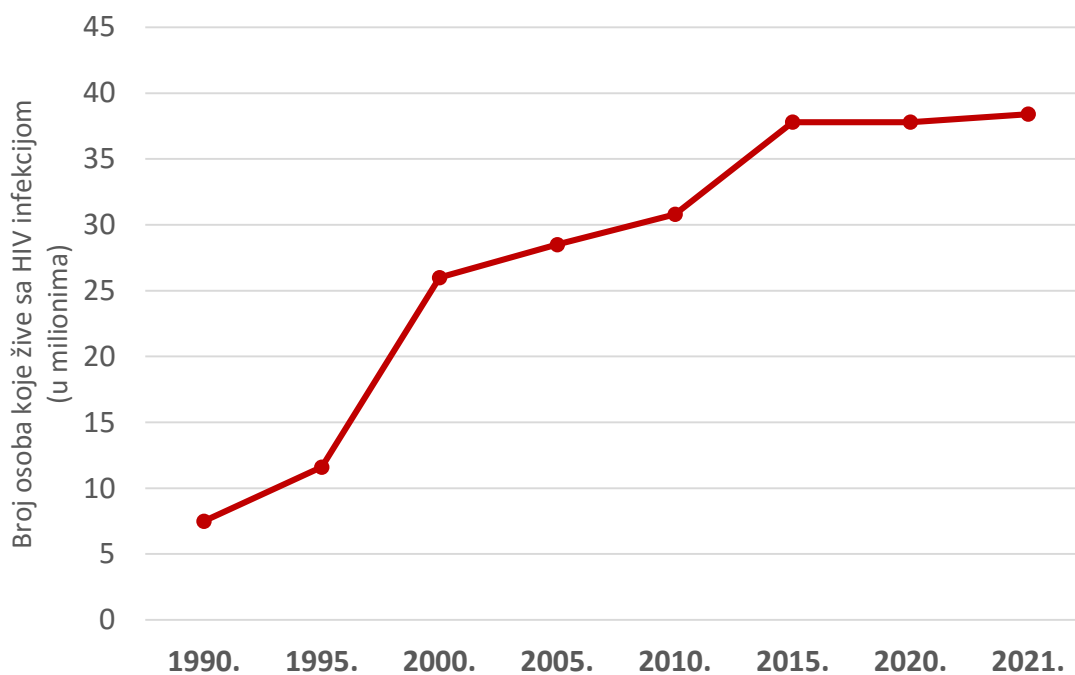
1.1. Virus humane imunodeficijencije – HIV

Virus humane imunodeficijencije (eng. *Human Immunodeficiency Virus* – HIV) je uzročnik globalne pandemije koja još od svog pojavljivanja pre 40 godina pa sve do danas i dalje predstavlja značajan zdravstveni problem. Iako nije moguće reći da je HIV infekcija izlečiva, ona više nije smrtonosna bolest. Zahvaljujući velikom napretku i najnovijim dostignućima na polju antiretrovirusne terapije, koja čini osnovu lečenja HIV infekcije, sada je moguće kontrolisati virusnu replikaciju u organizmu domaćina i na taj način bolest uvesti u hroničnu fazu. Kao rezultat ovoga, ostvareno je značajno produženje očekivanog života kod osoba sa HIV infekcijom na antiretrovirusnoj terapiji, a ova se cifra sve više približava onoj koja važi za opštu populaciju [1,2].

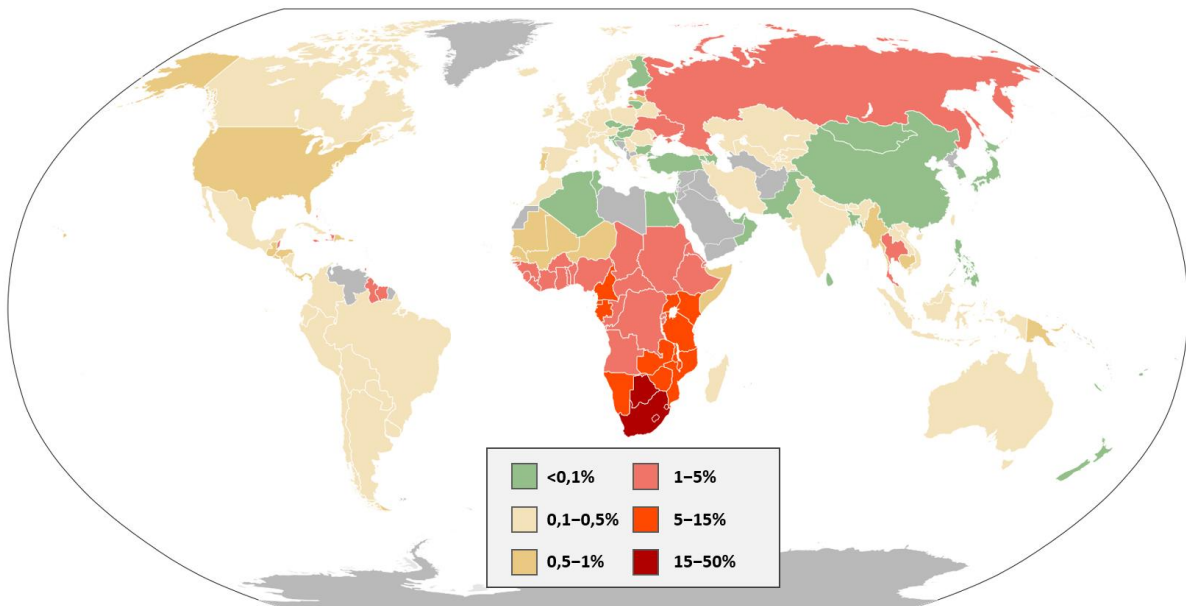
1.1.1. Epidemiologija HIV infekcije

Aktuelni podaci pokazuju da u svetu trenutno živi 38,4 miliona ljudi sa HIV infekcijom, od čega čak 1,7 miliona čine deca mlađa od 14 godina. Nakon drastičnog skoka globalne prevalencije HIV infekcije koji se dogodio tokom devedesetih godina XX veka, ovakvo dramatično širenje infekcije je u značajnoj meri usporeno, ali je i dalje u konstantnom porastu (Slika 1.1). U ovom trenutku, svake godine HIV-om se inficira novih 1,5 milion ljudi [3]. Više od polovine inficiranih osoba nalazi se na teritoriji supsaharske Afrike (Slika 1.2), u zemljama među kojima su Bocvana, Lesoto, Mozambik, Namibija, Južnoafrička Republika, Svaziland,

Zambija i Zimbabve najugroženije, gde prevalenca prevazilazi čak 10% populacije [4]. Globalno na godišnjem novu 680 hiljada osoba umre od posledica sindroma stečene imunodeficijencije (eng. *Acquired Immune Deficiency Syndrome* – AIDS; fr. *Syndrome d'ImmunoDéfiance Acquise* – SIDA), koji predstavlja završni stadijum HIV infekcije [3].



Slika 1.1. Broj osoba koje žive sa HIV infekcijom na globalnom nivou [3]

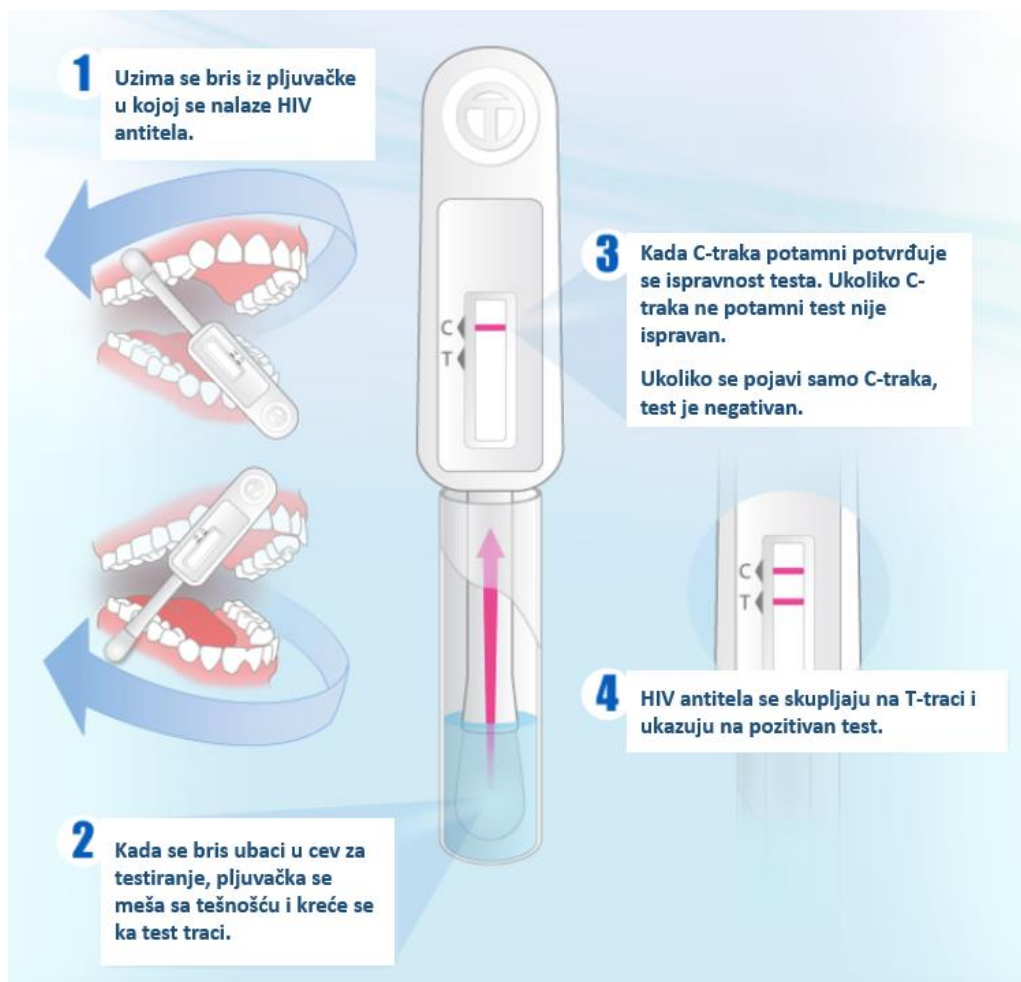


Slika 1.2. Prevalenca HIV infekcije raspoređena po državama. *Preuzeto i modifikovano sa internet stranice: https://www.unaids.org/globalreport/HIV_prevalence_map.htm*

Procenjuje se da u Srbiji trenutno živi oko 3.300 osoba sa HIV infekcijom, dok se svake godine pojavi između 200-500 novih slučajeva. Od tog broja 87% pacijenata je upoznato sa svojim HIV statusom, a svega 65% je na antiretrovirusnoj terapiji i aktivno leči svoju HIV infekciju. Ako su u obzir uzme da godišnje u Srbiji dođe do svega 100 smrtnih slučajeva povezanih sa AIDS-om, jasno je da se populacija osoba inficiranih HIV-om u našoj zemlji svake godine uvećava, te da se gotovo udvostručila u poslednjih 10 godina [3,5].

U poslednje dve decenije prepoznat je krucijalan značaj širokog i lako dostupnog HIV testiranja i upravo u ovaj aspekt uložena je velika količina resursa. Naime, smatra se da se u razvijenim zemljama između 60-80% novih infekcija HIV-om prenese upravo sa osoba koje nisu svesne svog HIV statusa ili nisu još uvek na terapiji [6]. U tu svrhu stvoren je HIV test za samotestiranje (Slika 1.3), koji omogućava zainteresovanim ispitanicima koji se smatraju rizičnim da sami obave testiranje na prisustvo HIV-a u kućnim uslovima i orijentišu se o svom

HIV statusu. Ovakvi setovi već su ušli u rutinsku upotrebu u pojedinim zdravstvenim sistemima, a u brojnim zemljama dostupni su besplatno [7,8].



Slika 1.3. HIV test za samotestiranje. Preuzeto i modificirano sa internet stranice:

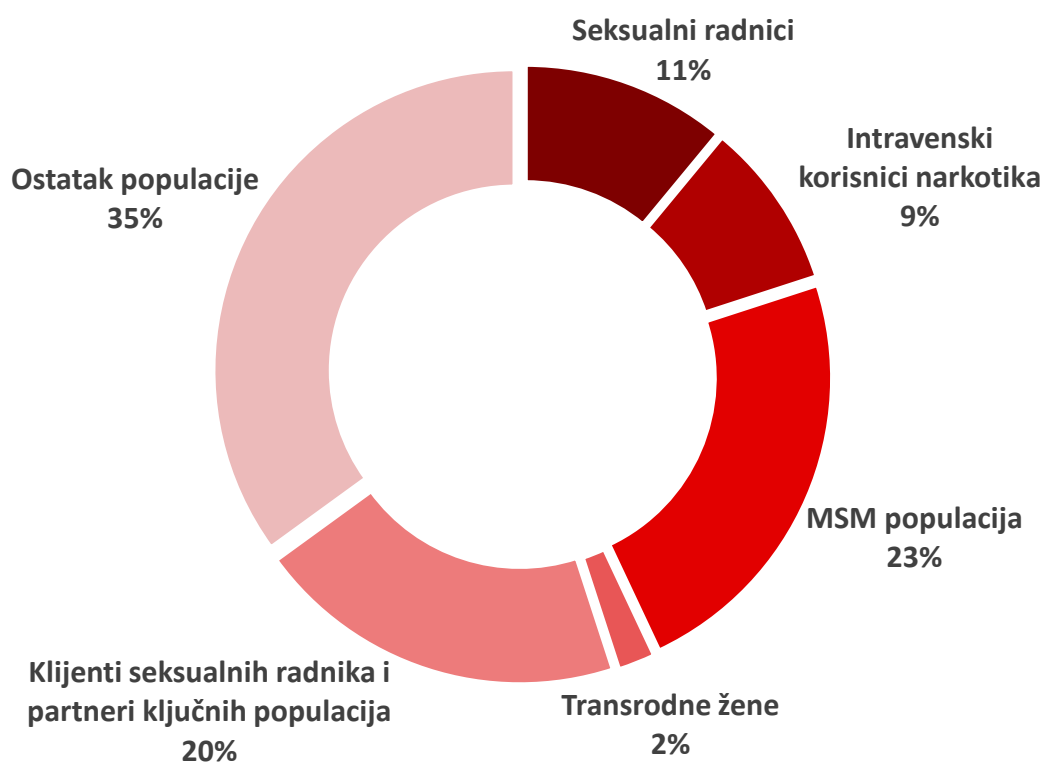
<https://www.e-pharmacyke.com/product/oraquick-in-home-oral-hiv-self-test-kit-1-kit/>

1.1.2. Socioekonomski aspekti HIV infekcije

Različiti socioekonomski faktori imaju značajan uticaj na HIV infekciju u određenim populacijama, kao i na sveukupni morbiditet i mortalitet kod HIV inficiranih osoba. Lošiji socioekonomski status, niži nivo obrazovanja, manja primanja, nezaposlenost i beskućništvo

neki su od najznačajnijih socioekonomskih faktora koji negativno utiču na razvoj HIV infekcije i njen tok [9,10]. Finansijska nesigurnost, koja na žalost nije retkost kod osoba koje žive sa HIV infekcijom zbog još uvek visoke cene lečenja i drugih medicinskih troškova, značajno smanjuje kvalitet života pacijenata sa HIV-om [11].

Pojedine populacije stanovništva posebno su podložne razvoju HIV infekcije i osobe koje pripadaju ovim grupama neproporcijonalno su zastupljene među HIV pacijentima u odnosu na veoma mali udeo koji zapravo čine u opštem stanovništvu (Slika 1.4). Ključne populacije koje najviše obolevaju od HIV-a i među kojima se beleži najveći broj novoinficiranih osoba čine muškarci koji imaju seks sa muškarcima (tzv. MSM populacija od engleskog izraza „*Men who have Sex with Men*“), seksualni radnici, intravenski korisnici narkotika, klijenti seksualnih radnika i partneri ključnih populacija, transrodne osobe i osobe na odsluženju zatvorske kazne [6,12,13].



Slika 1.4. Distribucija HIV infekcije u odnosu na rizične populacije [3]

Upravo zbog ogromne disproporcije i udela u populaciji oboleloj od HIV-a, Ujedinjene nacije i Svetska zdravstvena organizacija oformile su posebni program pod nazivom UNAIDS čiji je cilj globalno podizanje svesti o HIV infekciji, informisanje stanovništva o različitim aspektima HIV infekcije i pružanje sveobuhvatne podrške obolelim osobama. Pored toga, ulažu se veliki trud i sredstva u edukaciju i podizanje svesti ovih ciljnih grupa stanovništva, kako o prevenciji prenošenja same bolesti, tako i važnosti pravovremene dijagnostike.

1.1.3. Istorijat AIDS epidemije

Nova bolest koja se manifestuje stečenom imunodeficijencijom prvi put je prepoznata u leto 1981. godine u Sjedinjenim Američkim Državama, mnogo pre otkrića uzroka same bolesti, odnosno HIV virusa. Godinu dana kasnije, bolest je prvi put otkrivena i u Evropi. Od strane Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. *Center for disease control and prevention* – CDC) u Sjedinjenim Američkim Državama bolest 1982. godine dobija svoj današnji naziv AIDS (akronim engleskih reči *Acquired Immune Deficiency Syndrome* – sindrom stečene imunodeficijencije), dok joj u Francuskoj i Španiji daju naziv SIDA (akronim francuskih i španskih reči *Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquisée / Síndrome de InmunoDeficiencia Adquirida* sa istim značenjem). Veliki američki gradovi kao što su Njujork i San Francisco ubrzo su bili preplavljeni obolelim mladim ljudima, često opisivanim kao „prebrzo ostarelim“, koji su imali rapidan klinički tok. Ova nezaustavljiva deterioracija gotovo bez izuzetka bila je praćena smrtnih ishodom, dok su se doktori bezuspešno borili protiv brojnih oportunističkih infekcija, ali i atipičnih neoplazmi koje su se manifestovale tamno ljubičastim lezijama na koži ruku i lica, za šta je ustavnovljeno da se radi o specifičnom hematološkom malignitetu, kasnije nazvanom Kaposijev sarkom [14,15].

U traganju za uzrokom ove nove opake bolesti stručnjaci su prve teorije zasnivali na stilu života i životnim navikama, uzimajući u obzir da se bolest u početku dominantno javljala kod homoseksualaca i intravenskih korisnika narkotika. Bolest je pripisivana „preopterećenju“ imunološkog sistema zbog multiplih infekcija, reakciji na semenu tečnost, infekciju nepoznatom vrstom gljivica, multiplim seksualnim partnerima, itd. Iako nisu bile u potpunosti naučno potkrepljene, ove teorije uzrokovale su strah i predrasude u vezi sa bolešću i obolelim pacijentima u javnosti.

Tek 1983. godine zabeležena je prva heteroseksualna transmisija bolesti, što je konačno dovelo do delimičnog razbijanja predrasuda i donekle ustaljenog mišljenja da se radi o bolesti koja napada samo homoseksualnu populaciju [14]. Bolest se potom počela pojavljivati i kod pacijenata obolelih od hemofilije, koji nisu mogli biti svrstani u prethodne dve grupe sa rizičnim ponašanjem. Usledio je veoma mračan period za pacijente sa hemofilijom kod kojih se AIDS počeo masovno pojavljivati. Procenjuje se da je u periodu od 1981-1984. godine od AIDS-a obolelo 15.000 hemofiličara [16]. Naknadno je ustanovljeno da je bolest prenošena transfuzijom kontaminiranih krvnih produkata, zbog čega je i uspostavljena teorija o prenošenju bolesti krvlju i telesnim tečnostima [15]. Zbog velikog broja obolelih na Haitiju tokom ranih 1980-ih godina, bolest je jedno vreme nazivana i „bolest 4H“, skrećući pažnju na specifične populacije obolelih (homoseksualci, heroinski zavisnici, hemofiličari, Haićani) [17].

U Pasterovom institutu u Francuskoj 1983. godine, čak dve godine nakon prve pojave bolesti, izolovan je novi soj humanog retrovirusa za koji je potvrđeno da je njen uzročnik, kome je potom dodeljen naziv HIV [18]. Ubrzo zatim, počeli su se razvijati i prvi lekovi koji deluju na ovaj virus, koji će kasnije sačiniti osnovu anitetrovirusne terapije za borbu protiv HIV-a.

Kraj 1980-ih i početak 1990-ih godina bio je naročito turbulentan period u istorijatu AIDS-a, koji je obeležen sa jedne strane značajnim medicinskim dostignućima, ali sa druge strane i mnogobrojnim političkim i društvenim previranjima. Postalo je jasno da je AIDS veoma

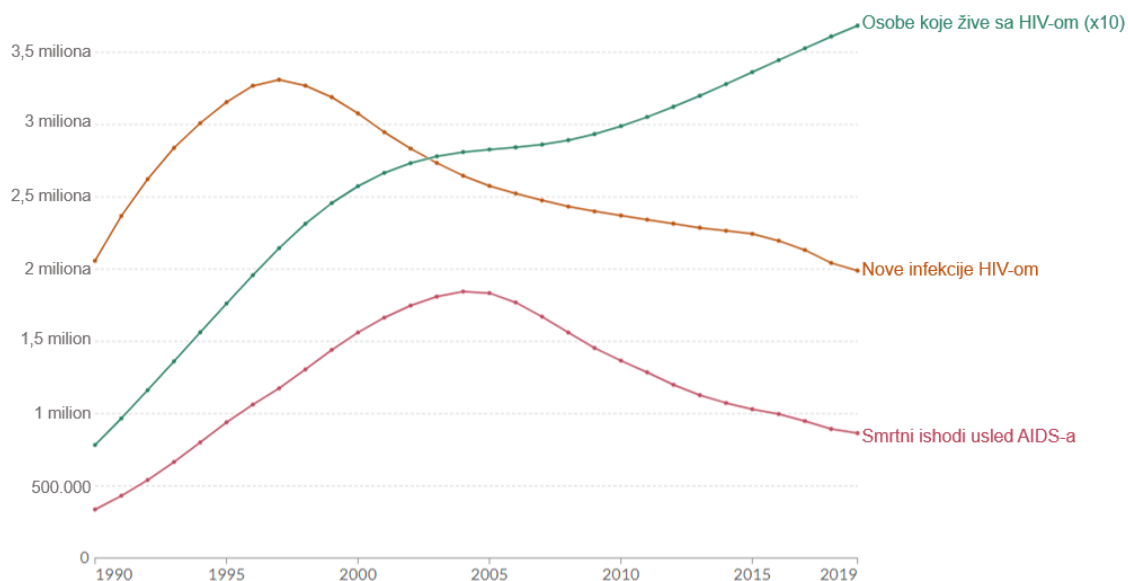
zastupljen u Africi, gde je često nazivan „bolest mršavih“ zbog učestalih dijareja i izraženog mršavljenja obolelih [19]. Iako se bolest pojavila još 1981. godine, tek oko 1987. godine počinju da se izdvajaju značajna sredstva i ulaže trud u istraživanje, edukaciju i adekvatno testiranje. Osim stručnjaka iz svih oblasti medicine, podizanju svesti o AIDS-u u javnosti pomogle su i mnoge javne ličnosti i zvezde tog perioda. Značajnu ulogu u skidanju stigme sa pacijenata i uklanjanja neutemeljenih predrasuda u vezi sa prenošenjem AIDS-om imala je princeza Dajana koje se 1987. godine priključila kampanji [20]. Ona je 1987. godine učestvovala na ceremoniji otvaranja prvog odeljenja za lečenje HIV/AIDS-a koje je oformljeno u bolnici Midlseks u Londonu, i tom prilikom se rukovala sa jednim od pacijenata ne koristeći nikakvu zaštitu, što je imalo ogroman odjek u medijima i ostvarilo veliki uticaj na razbijanje predrasuda o bolesti (Slika 1.5).



Slika 1.5. Fotografija čuvenog rukovanja princeze Dajane i pacijenta u terminalnoj fazi AIDS-a zabeležena 1987. godine. *Preuzeto sa internet stranice:*

<https://www.elle.com/culture/movies-tv/a34732735/princess-diana-aids-activism-the-crown/>

Uprkos tome što su se kampanje za testiranje i sprečavanje daljeg širenja AIDS-a intenzivno zahuktavale već godinama unazad, tek 1996. godine ustanovljena je trojna antiretrovirusna terapija. Iako je u početku imala veoma komplikovane protokole, često veoma teške za sprovođenje, ona je omogućila lečenje ove opake bolesti i izmenila njen prirodni tok iz akutne smrtonosne bolesti u hroničnu infekciju kakvu je danas znamo [21]. Zahvaljujući tome narednih godina postepeno dolazi do kontrole globalne epidemije i smanjena broja umrlih i obolelih od manifestnog AIDS-a (Slika 1.6).



Slika 1.6. Izmena u globalnim trendovima broja inficiranih HIV-om i umrlih od AIDS-a.

Preuzeto i modifikovano sa internet stranice: <https://ourworldindata.org/grapher/deaths-and-new-cases-of-hiv?time=1990..2019>

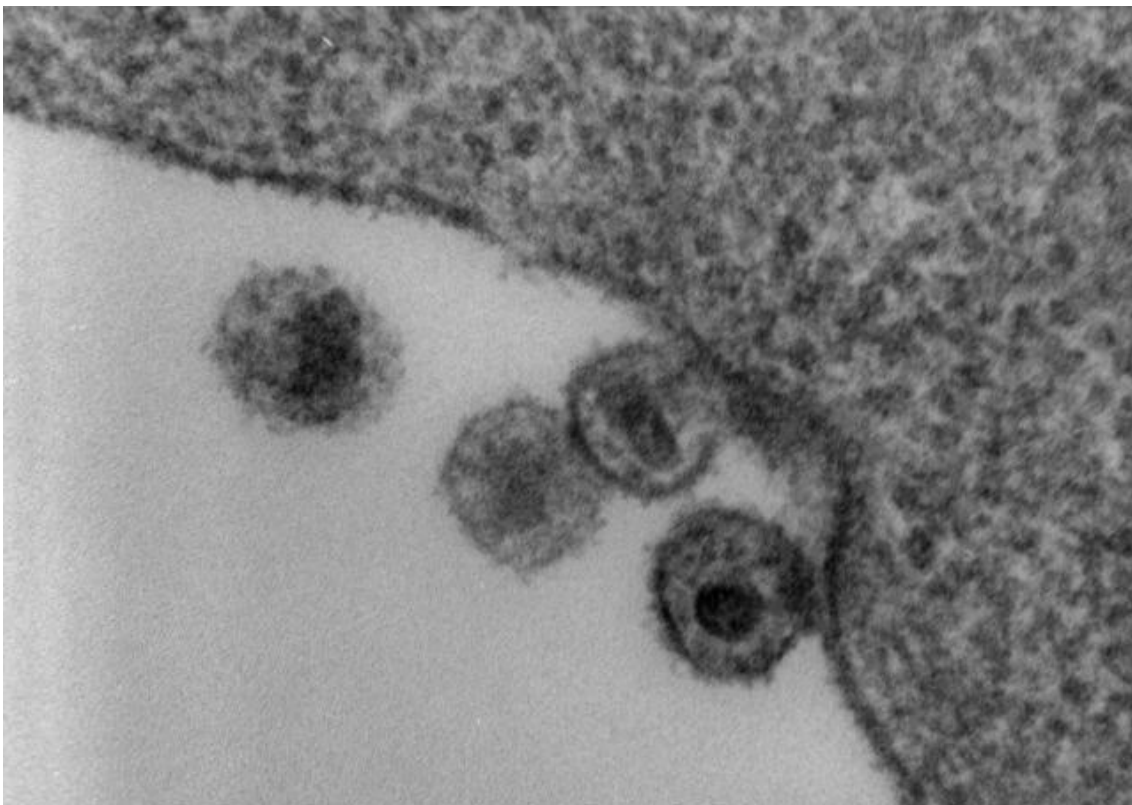
1.1.4. Struktura virusa

HIV pripada familiji retrovirusa (lat. *Retroviridae*) i subfamiliji ortoretrovirusa (lat. *Orthoretrovirinae*) [22]. Osnovna karakteristika retrovirusa je da je njihov genetski materijal sačuvan u obliku jednolančane ribonukleinske kiseline (RNK), a da se nakon infekcije ovaj genetski materijal prenosi na dvolančanu dezoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) pomoću enzima reverzne transkriptaze i na taj način integriše u genetski materijal domaćina [23].

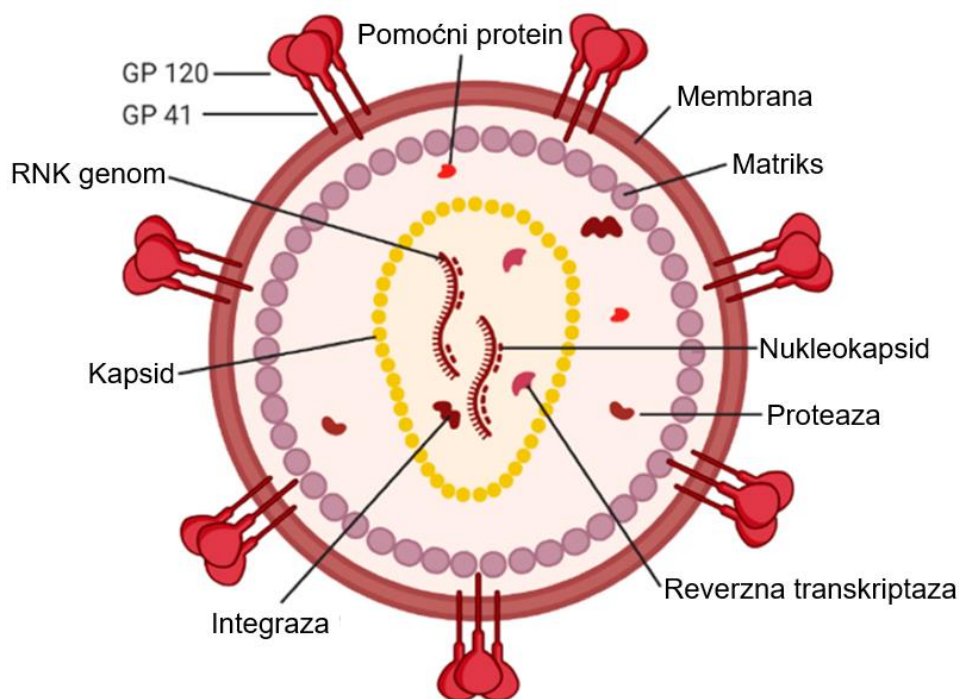
Smatra se da HIV vodi poreklo od sličnog virusa koji izaziva imunodeficijenciju kod primata (eng. *Simian Immunodeficiency Virus* – SIV). Epidemiološke i filogenetske analize ukazuju na to da je HIV ušao u humanu populaciju mutacijom i evolucijom SIV virusa šimpanze u periodu između 1920. i 1940. godine na teritoriji centralne Afrike [24,25]. Na osnovu genetskih karakteristika i razlika u virusnim antigenima, HIV se klasifikuje u dva

podtipa: HIV-1 i HIV-2. HIV-1 podtip je daleko virulentniji, i odgovoran u daleko većoj meri za broj slučajeva AIDS-a na globalnom nivou [26]. On se dalje klasifikuje u nekoliko sojeva koji su obeleženi latiničnim slovima M, N, O (od engleskih reči *Major*, *New*, *Outlier*).

Zrela virusna partikula je okruglog oblika, prečnika oko 100 nm (Slike 1.7 i 1.8). Spolja se nalazi dvoslojna lipidna membrana porekla ćelija domaćina, u koju su ugrađeni virusni glikoproteini gp120 i gp41, koji su odgovorni za vezivanje i kontakt sa ćelijama domaćina prilikom infekcije. Ispod lipidnog dvosloja nalazi se kapsid izgrađen od proteina p6, p7, p17 i p24. Unutar samog jezgra smešten je virusni genom sačinjen od dva identična RNK lanca, zajedno sa enzimima proteaza, integraza i reverzna transkriptaza, koji su neophodni za započinjanje životnog ciklusa virusa u ćeliji domaćina [22,27–30].



Slika 1.7. Virusne partikule HIV-a na površini inficiranog T-limfocita na elektronskoj mikroskopiji. *Preuzeto sa internet stranice: <https://www.nisenet.org/catalog/scientific-image-hiv-infected-cells>*



Slika 1.8. Šematski prikaz strukture virusne partikule HIV-a. *Preuzeto i modificirano sa internet stranice: <https://www.vedantu.com/question-answer/draw-the-diagram-showing-the-structure-of-hiv-class-12-biology-cbse-5f77319bf0a76525d2140498>*

Životni ciklus virusa može se podeliti u dve faze. U prvoj (ranjoj) fazi HIV virion se vezuje za ćeliju domaćina pomoću svojih receptora, čime se odigrava samo inficiranje ćelije domaćina, da bi se potom virusni RNK genom integrirao u DNK domaćina pomoću enzima prisutnih unutar virusne partikule. Enzim reverzna transkriptaza vrši proces transformacije virusne jednolančane RNK u dvolančanu DNK (reverzna transkripcija), koja se potom ubacuje pomoću enzima integraze u tačno precizirana transkripciono aktivna mesta hromatina u genomu domaćina [26,31–33].

Nakon integracije započinje druga (kasna) faza životnog ciklusa HIV-a tokom koje dolazi do formiranja i sazrevanja novih viriona. Virusni geni integrirani u DNK domaćina se u ovoj fazi umnožavaju procesom transkripcije i transportuju izvan jedra ćelije u citoplazmu.

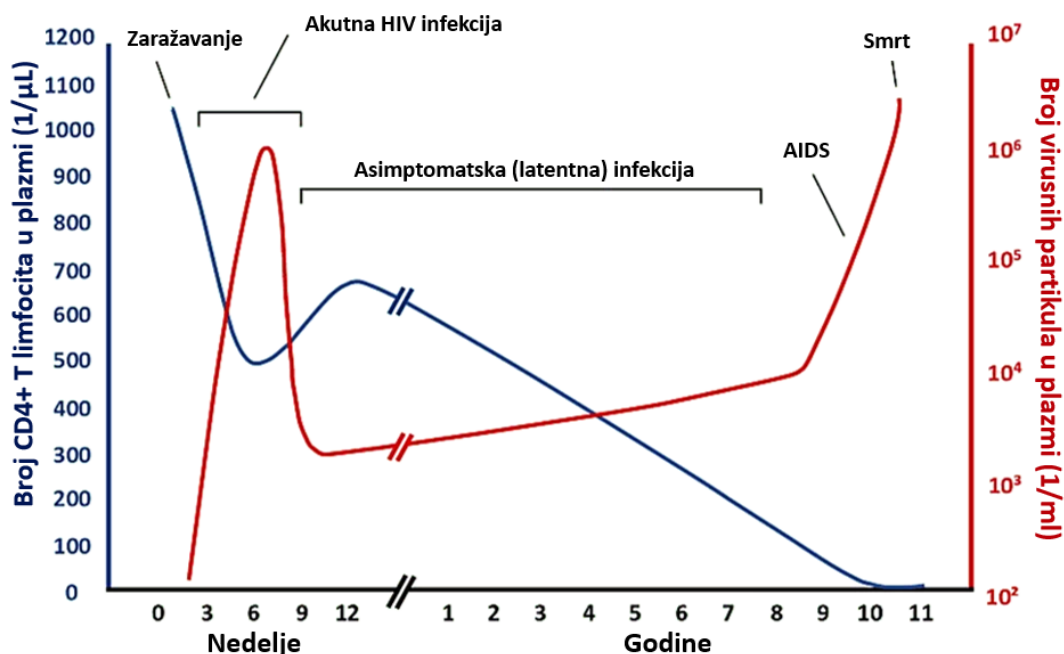
Potom se vrši translacija i sinteza proteinskih struktura koje učestvuju u izgradnji novih virusnih partikula koje se transportuju do ćelijske membrane domaćina [26,34,35]. Virusni proteini se inicijalno nakon sinteze nalaze u formi velikih poliproteinskih kompleksa, a sam proces maturacije je posredovan enzimima virusnim proteazama koji ovaj poliprotein isecaju na manje funkcionalne jedinice. Na površini ćelijske membrane dolazi do spajanja virusnog genoma sa ovim proteinima i formiranja virusnih omotača u procesu koji se naziva maturacija, čime nastaju potpuno zreli novi infektivni virioni, koji imaju sposobnost da dalje inficiraju nove neinficirane ćelije [36].

1.1.5. Patofiziologija i klinički tok bolesti

Najčešći put prenošenja HIV-a je seksualna transmisija kontaktom inficirane semene tečnosti sa sluzokožama, dok se znatno ređe virus može preneti i intravenskim putem, konzumiranjem narkotika ili primenom tranfuzije krvi i krvnih produkata, kao i vertikalnim prenošenjem sa majke na fetus ili novorođenče [37]. Uprkos ustaljenom uverenju, mogućnost zaražavanja HIV-om pri svakom kontaktu je veoma mala i iznosi oko 0,1%, a zavisi na prvom mestu od količine virusa u semenoj tečnosti inficirane osobe [38].

Nakon probijanja mukozne barijere, virus se nastanjuje u limfnom tkivu što nadalje predstavlja njegov glavni rezervoar infekcije. Nekoliko dana nakon akutne infekcije, virusne čestice prelaze u plazmu izazivajući viremiju koja diseminuje infekciju po celom organizmu. Centralno mesto u produkciji, skladištenju i opstanku virusnih čestica u imonološkom sistemu ima podgrupa pomoćnih T-limfocita označena skraćenicom CD4⁺ (od engleskog izraza *Cluster of Differentiation 4* – klaster diferencijacije 4, koji se odnosi na protokol imunofenotipizacije) [39]. Ovi CD4⁺ T-limfociti pod uticajem HIV-a bivaju uništeni, te njihov broj i funkcija

značajno opada (Slika 1.9), što se takođe ogleda i u poremećenom odnosu između CD4+ i CD8+ T-limfocita.



Slika 1.9. Faze HIV infekcije. *Preuzeto i modifikovano sa internet stranice:*

<https://www.doorsteptutor.com/Exams/NEET-MDS/Study-Material/Topic-Microbiology-11/Subtopic-Infection-6/Part-1.html>

Ovu akutnu fazu infekcije mogu karakterisati neki od simptoma opšteg infektivnog sindroma kao što su povišena telesna temperatura, malaksalost, bol u grlu, generalizovani kožni osip, ulceracije oralne sluzokože, dijareja i generalizovana limfadenopatija. U laboratorijskim analizama krvi mogu se registrovati povišeni jetreni enzimi i pancitopenija [40,41]. S obzirom da je ovakva simptomatologija krajnje nespecifična, HIV infekcija u ovoj fazi vrlo često ostane nedijagnostikovana. To potencijalno predstavlja značajan epidemiološki problem, jer tokom ove akutne faze koncentracije virusnih čestica u plazmi mogu biti veoma visoke, te ukoliko inficirana osoba nastavi da ima nezaštićene seksualne odnose, postoji veliki rizik od daljeg zaražavanja i širenja infekcije. Procenjuje se da se gotovo polovina svih HIV transmisija dogodi

tokom ove aktune faze infekcije. Zbog toga je osnovna misija zdravstvenih radnika koji se bave javnim zdravljem identifikacija, lečenje i savetovanje inficiranih pojedinaca, kako bi se sprečilo dalje nesvesno širenje infekcije [42].

Po završetku ove inicijalne faze, sledi asimptomatska faza tokom koje se virusna replikacija progresivno nastavlja u svojim rezervoarima u limfnom tkivu, a broj CD4+ T-limfocita nastavlja da opada (Slika 1.5) [37]. Tokom ove faze svakodnevno izumire između 10-100 miliona zaraženih CD4+ T-limfocita, a u njima se svakodnevno stvaraju milijarde novih virusnih jedinica [43,44]. Imunološki sistem domaćina bori se protiv virusa i sopstvenih inficiranih ćelija i od ove borbe zavisi dalji tok i ishod bolesti. Ona može biti stabilna i trajati godinama, mada se ponekad dešava i rapidno pogoršanje sa ubrzanom kliničkom deterioracijom.

Kada imunološki sistem pretrpi značajna oštećenja, što se primarno ogleda padom broja CD4+ T-limfocita, stvaraju se mogućnosti za razvoj oportunističkih infekcija. Ovo stanje nastupa kada broj CD4+ T-limfocita padne ispod 200/ μ L (normalne vrednosti iznose $>500/\mu$ L), što dovodi do potpunog gubitka imunološkog odgovora, kako celularnog tako i humoralnog, i od tog momenta smatra se da osoba ima AIDS [45,46]. Najčešće oportunističke infekcije koje se javljaju kod pacijenata sa AIDS-om čine orofaringealna kandidijaza, tuberkuloza (plućna i vanplućna), bakterijske pneumonije i pneumonija uzrokovana gljivicom *Pneumocystis jirovecii* (ranije poznata kao *Pneumocystis carinii*) [47,48]. Osim infekcija, ovi pacijenti su podložni i razvoju pojedinih maligniteta specifičnih za poremećaj funkcije imunološkog sistema u sklopu AIDS-a, kao što su različite vrste limfoma i Kapošijev sarkom [49].

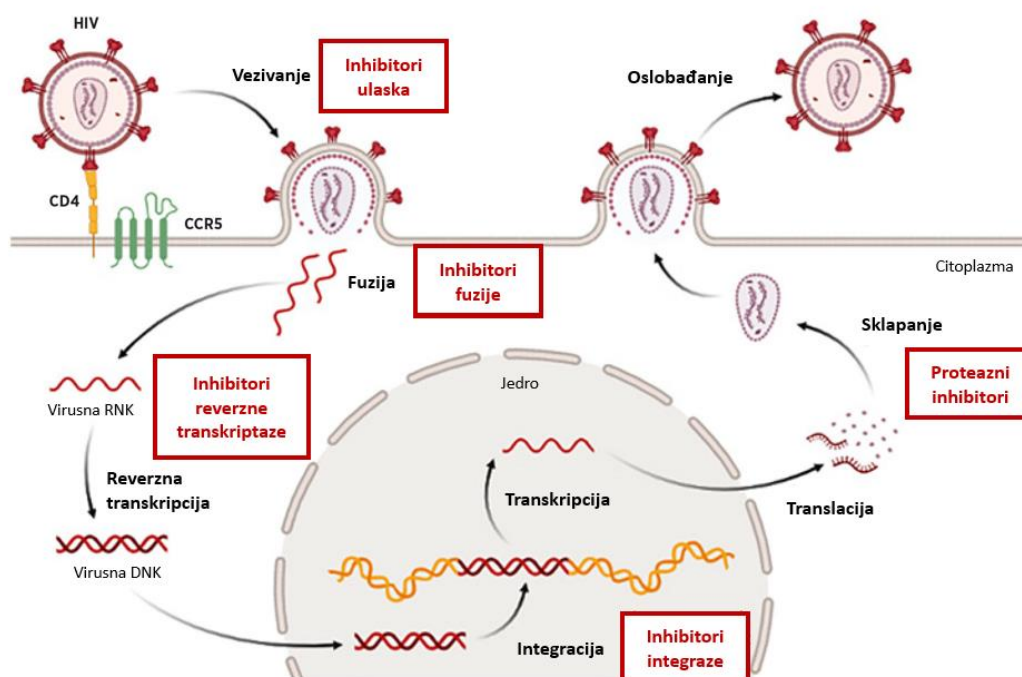
Najveći broj nelečenih HIV pacijenata na kraju umire od komplikacija AIDS-a u terminalnim fazama bolesti. Ipak, zanimljivo je da postoje pojedinci čiji je organizam u stanju da prirodno drži pod kontrolom njihovu HIV infekciju. Ovi tzv. elitni kontroleri (eng. *elite controllers*) uspešno se bore protiv HIV infekcije i bez primenjenog lečenja, zbog čega su oni

u fokusu istraživanja kako bi se rasvetlili mehanizmi njihovog suprotstavljanja virusu, a sve u cilju efikasnijeg lečenja i eventualnog stvaranja vakcine protiv HIV-a [50].

1.1.6. Antiretrovirusna terapija

Osnovna funkcija antiretrovirusne terapije jeste supresija virusa u organizmu domaćina i održavanje viremije ispod detektabilnih nivoa. To dovodi do ponovnog porasta broja CD4+ T-limfocita i oporavka funkcije imunološkog sistema, čime se produžava preživljavanje inficiranih osoba, smanjuje rizik od oportunističkih infekcija i smanjuje mogućnost transmisije HIV-a na druge osobe. Na žalost, ni najmoderniji protokoli antiretrovirusne terapije još uvek nisu u stanju da u potpunosti eliminišu virus iz organizma domaćina, tako da u slučaju obustavljanja terapije, vrlo brzo dolazi do ponovnog porasta viremije, pada broja CD4+ T-limfocita i progresije bolesti [51].

Lekovi koji sačinjavaju antiretrovirusnu terapiju ostvaruju svoje dejstvo inhibicijom različitih faza životnog ciklusa virusa, tako što blokiraju određeni enzim koji u toj fazi učestvuje (Slika 1.10). Na ovim mehanizmima dejstva, kao i delimično na hemijskoj strukturi, zasnovana je klasifikacija antiretrovirusnih lekova (Tabela 1.1). Glavne grupe lekova koje su u upotrebi u svakodnevnoj praksi čine nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, inhibitori integraze, proteazni inhibitori i inhibitori ulaska (fuzije).



Slika 1.10. Ciklus replikacije virusa i mesta delovanja antiretrovirusnih lekova. *Preuzeto i modifikovano sa internet stranice: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/prescribing-for-patients-taking-antiretroviral-therapy>*

S obzirom da je replikacija HIV-a proces koji se odigrava u nekoliko koraka, kombinacijom različitih lekova koji napadaju različite faze replikacije postiže se sinergistički ili aditivni efekat. Time se ostvaruje povećavanje ukupnog dejstva terapije i znatno efikasnija supresija virusne replikacije. Na ovim kombinacijama zasnovan je režim lečenja pod nazivom visoko aktivna antiretrovirusna terapija (eng. *Highly Active AntiRetroviral Therapy* – HAART) koji se bazira na primeni najmanje tri antiretrovirusna leka čije je delovanje usmereno ka najmanje dva različita koraka u replikaciji virusa [50–52].

Tabela 1.1. Klasifikacija antiretrovirusnih lekova, njihove osnovne karakteristike i najčešća neželjena dejstva

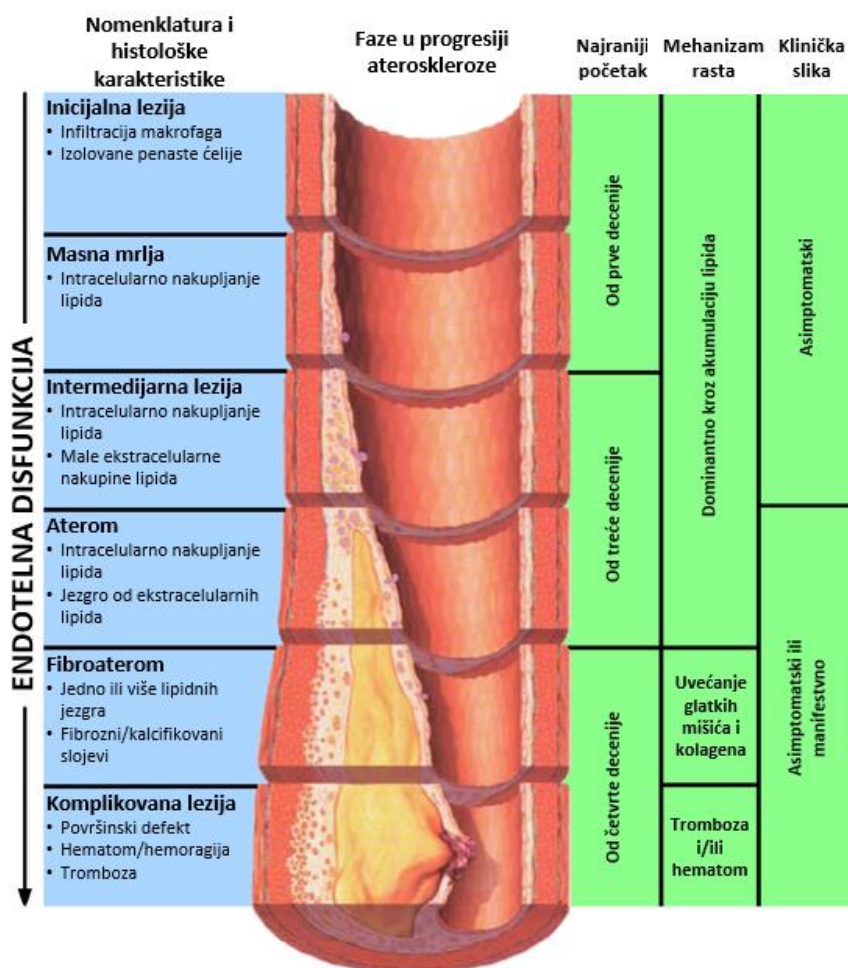
<p>Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mehanizam dejstva:</u> analozi nukleozida koji inhibišu enzim reverznu transkriptazu i tako blokiraju konverziju virusne jednolančane RNK u dvolančanu DNK; da bi postali aktivni zahtevaju intracelularnu fosforilaciju • <u>Neželjena dejstva:</u> mogu dovesti do laktatne acidoze, supresije kosne srži, kardiomiopatije, kao i do reakcije preosetljivosti
<p>Nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mehanizam dejstva:</u> analozi nukleotida koji inhibišu enzim reverznu transkriptazu i tako blokiraju konverziju virusne jednolančane RNK u dvolančanu DNK; da bi postali aktivni zahtevaju manji broj koraka intracelularne fosforilacije u odnosu na prethodnu grupu • <u>Neželjena dejstva:</u> povezani sa bubrežnom i koštanom disfunkcijom
<p>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mehanizam dejstva:</u> deluju kao nekompetitivni inhibitori enzima reverzne transkriptaze koji se vezuju za neaktivno mesto ali dovode do konformacionih promena strukture enzima i time sprečavaju konverziju virusne jednolančane RNK u dvolančanu DNK; za razliku od prethodne dve grupe, ne zahtevaju intracelularnu fosforilaciju da bi postali aktivni • <u>Neželjena dejstva:</u> ispoljavaju hepatotoksičnost i mogu izazvati poremećaje centralnog nervnog sistema

Inhibitori integraze
<ul style="list-style-type: none">• <u>Mehanizam dejstva</u>: blokiraju ugrađivanje (integraciju) virusnog genetskog materijala u DNK domaćina• <u>Neželjena dejstva</u>: imaju najmanje neželjnih dejstava, među kojima se ističu mučnina, povraćanje i nesanica
Proteazni inhibitori
<ul style="list-style-type: none">• <u>Mehanizam dejstva</u>: deluju u kasnoj fazi životnog ciklusa virusa tako što se vezuju i blokiraju HIV proteaze, čime se gubi mogućnost formiranja zrelih funkcionalnih virusnih jedinica• <u>Neželjena dejstva</u>: najčešće se povezuju sa kardiovaskularnim bolestima, hiperlipidemijom, insulinskom rezistencijom i drugim metaboličkim poremećajima
Inhibitori ulaska
<ul style="list-style-type: none">• <u>Mehanizam dejstva</u>: ometaju vezivanje virusa za receptore i ulazak u ćeliju domaćina; mogu se podeliti u dve podgrupe: inhibitori fuzije i CCR5 inhibitori (od eng. <i>C-C Chemokine Receptor</i> tip 5); obično predstavljaju poslednju liniju terapije kod pacijenata bez drugih terapijskih opcija• <u>Neželjena dejstva</u>: neželjena dejstva obuhvataju hepatotoksičnost, reakcije preosetljivosti, posturalnu hipotenziju, groznicu, povećan rizik od pneumonije

1.2. HIV infekcija i kardiovaskularne bolesti

Sa napretkom antiretrovirusne terapije došlo je do značajnog produžavanja životnog veka osoba sa HIV-om, ali je uočeno da ova populacija sve više postaje podložna kardiovaskularnim bolestima, što za rezultat ima stalan porast udela kardiovaskularnih bolesti

u mortalitetu osoba sa HIV-om. Među uzrocima smrti koji nisu u direktnoj vezi sa virusom, kardiovaskularne bolesti se nalaze na ubedljivom prvom mestu sa udelom od 19% [53]. Utvrđeno je da osobe inficirane HIV-om koje su na antiretrovirusnoj terapiji imaju duplo veći rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti u odnosu na opštu populaciju [54]. Među uzrocima mortaliteta najčešće se javlja infarkt miokarda u 3,2% slučajeva, za kojim sledi ishemijski moždani udar u 1,4%, dok sve ostale kardiovaskularne bolesti zajedno imaju udeo od 3,3% [55].



Slika 1.11. Šematski prikaz i faze razvoja ateroskleroze. *Preuzeto i modifikovano sa internet stranice: <https://www.healio.com/cardiology/learn-the-heart/cardiology-review/topic-reviews/atherosclerosis>*

U osnovi svih ovih oboljenja leži ateroskleroza, poremećaj krvnih sudova koje se karakteriše formiranjem aterosklerotskih plakova koji ometaju normalan protok krvi kroz krvni sud (Slika 1.11). Ono što prethodi nastanku morfoloških promena na krvnim sudovima jeste poremećaj endotelne funkcije koja je ključna za normalno funkcionisanje celog vaskularnog sistema. Normalna endotelna funkcija podrazumeva lučenje niza vazoaktivnih supstanci i promenu tonusa glatkih mišićnih ćelija u zavisnosti od potreba tkiva i količine krvi koja protiče u datom momentu. Endotelna disfunkcija i ateroskleroza, kao glavni uzročnici kardiovaskularnih bolesti, ubrzano se razvijaju kod osoba inficiranih HIV-om posredstvom nekoliko mehanizama: delovanjem samog virusa, neželjenim efektima antiretrovirusne terapije i klasičnim faktorima rizika (Tabela 1.2) [56–60].

Tabela 1.2. Uticaj različitih aspekata HIV infekcije na ubrzan razvoj kardiovaskularnih bolesti

Efekti virusa	Efekti antiretrovirusne terapije	Faktori rizika
Hronična inflamacija	Hiperholeterolemija	Pušenje
Aktivacija makrofaga	Hipertrigliceridemija	Smanjena fizička aktivnost
Poremećaj metabolizma holesterola	Gojaznost	Nezdrava ishrana
		Upotreba psihoaktivnih supstanci

1.2.1. Uticaj virusa na kardiovaskularne bolesi

Prisustvo virusa u organizmu domaćina izaziva hroničnu inflamaciju koja dovodi do stimulacije imunološkog sistema [61]. Čak i u slučaju odsustva virusa iz krvi domaćina, on se ipak zadržava u drugim tkivima (dominantno u limfnom tkivu), a njegovo prisustvo stimulacijom imunološkog sistema dovodi do stvaranja i oslobađanja proaterogenih i protrombogenih faktora, što uzrokuje oštećenje endotela. U fiziološkim uslovima se oštećeni endotel obnavlja pomoću endotelnih progenitornih ćelija [62]. Međutim, u slučaju prisustva HIV-a koji ima sposobnost da direktno inficira ove ćelije, broj endotelnih progenitornih ćelija je značajno redukovano te je otežano i obnavljanje endotela [63,64].

Pored toga, HIV uzrokuje i pojačanu aktivaciju makrofaga, koji su glavni pokretači za formiranje aterosklerotskih plakova. Abnormalnom aktivnošću ovih inficiranih makrofaga intenzivira se njihova apsorpcija masnih čestica, akumulacija u unutrašnje slojeve zida krvnog suda i transformacija u penaste ćelije koje su centralne ćelije aterosklerotskih plakova [56].

Normalan transport holesterola je takođe narušen, jer pod dejstvom HIV-a dolazi do poremećaja metabolizma HDL čestica [65,66]. Naime, usled remodelovanja posredovanog virusom javljaju se promene u sastavu HDL čestica. Povećana količina triglicerida u HDL česticama negativno utiče na njihovo vezivanje i uklanjanje od strane receptora u jetri [67]. Zbog toga je narušena uobičajena eliminacija holesterola na ovaj način, a HDL čestice gube svoj protektivni efekat te se holesterol pojačano nakuplja u endotelu i dodatno ubrzava razvoj ateroskleroze [56,68].

1.2.2. Uticaj antiretrovirusne terapije na kardiovaskularne bolesti

Efekti lekova koji se koriste u sklopu antiretrovirusne terapije u značajnoj meri doprinose razvoju endotelne disfunkcije i ubrzane ateroskleroze. Lekovi iz različitih grupa antiretrovirusne terapije izazivaju poremećaje metabolizma kao što su hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija i gojaznost [57,58], što vodi pacijenta ka metaboličkom sindromu – dobro poznatom kardiovaskularnom faktoru rizika. Poremećaj lipidnog profila nastao pod dejstvom antiretrovirusne terapije je veoma kompleksan i još uvek nedovoljno rasvetljen. Pored toga, mehanizmi značajano variraju između različitih grupa lekova unutar antiretrovirusne terapije.

Proteazni inhibitori predstavljaju grupu lekova koja se najčešće povezuje sa negativnim efektima na kardiovaskularni sistem [66]. Oni svoje negativno dejstvo ostvaruju reagujući sa proteinima koji učestvuju u normalnom metabolizmu lipida zbog njihove slične građe sa HIV proteazama [69]. Inhibicijom funkcije ovih proteina ometa se normalan metabolizam lipida, intenzivira se lipoliza i povećava otpuštanje masnih čestica u cirkulaciju. Hiperlipidemija je takođe uzrokovana i vezivanjem proteaznih inhibitora za LDL receptore, što ometa skladištenje masnih kiselina i uzrokuje porast koncentracije holesterola u plazmi [70].

Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze deluju negativno na metabolizam tako što smanjuju lipogenezu i diferencijaciju adipocita, a osim toga mogu izazvati i toksične efekte na mitohondrije [71,72]. Sa druge strane, upotreba nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze dovodi do pojačane sinteze apolipoproteina A1 u jetri i posledične pojačane sinteze i sekrecije lipoproteina [73–75].

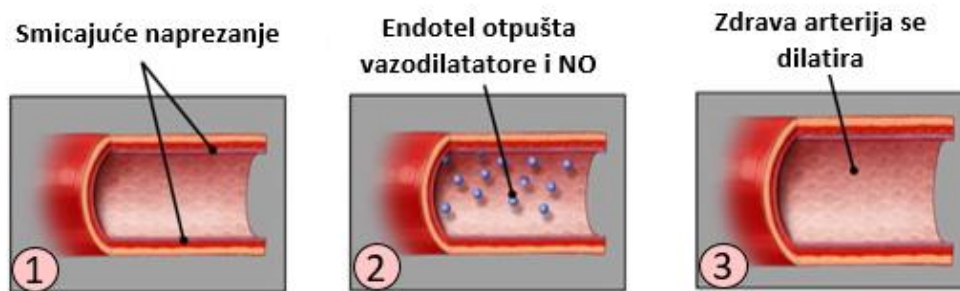
1.2.3. Klasični faktori rizika za kardiovaskularne bolesti

Kod osoba inficiranih HIV-om pojedini klasični faktori rizika za kardiovaskularne bolesti značajno su više zastupljeni u odnosu na opštu populaciju, što se primarno povezuje sa njihovim socioekonomskim statusom. Dominantan faktor rizika je pušenje, koje je kod HIV pozitivnih osoba zastupljeno u 60% slučajeva [59,76], a za njim slede povećana upotreba psihoaktivnih supstanci, loša i nezdrava ishrana i centralna gojaznost [58,60].

Nedostatak fizičke aktivnosti i izraženo sedentarni način života važni su faktori rizika takođe posebno naglašeni kod osoba koje žive sa HIV infekcijom. Zbog društvene stigme koju, uprkos globalnim akcijama na širenju svesti i znanja, još uvek sa sobom nosi HIV infekcija, ove osobe su često izolovane iz društva te se ređe odlučuju na učestvovanje u grupnim sportskim događanjima i upražnjavanju fizičke aktivnosti. Dodatni razlog je ubrzano zamaranje i nedostatak fizičke snage koje osobe sa HIV infekcijom često mogu imati [77]. Izolacija i sedentarni način života dodatno doprinose razvoju gojaznosti, ali i drugih kardiovaskularnih faktora rizika kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest i hiperlipidemija [76].

1.3. Endotelna disfunkcija

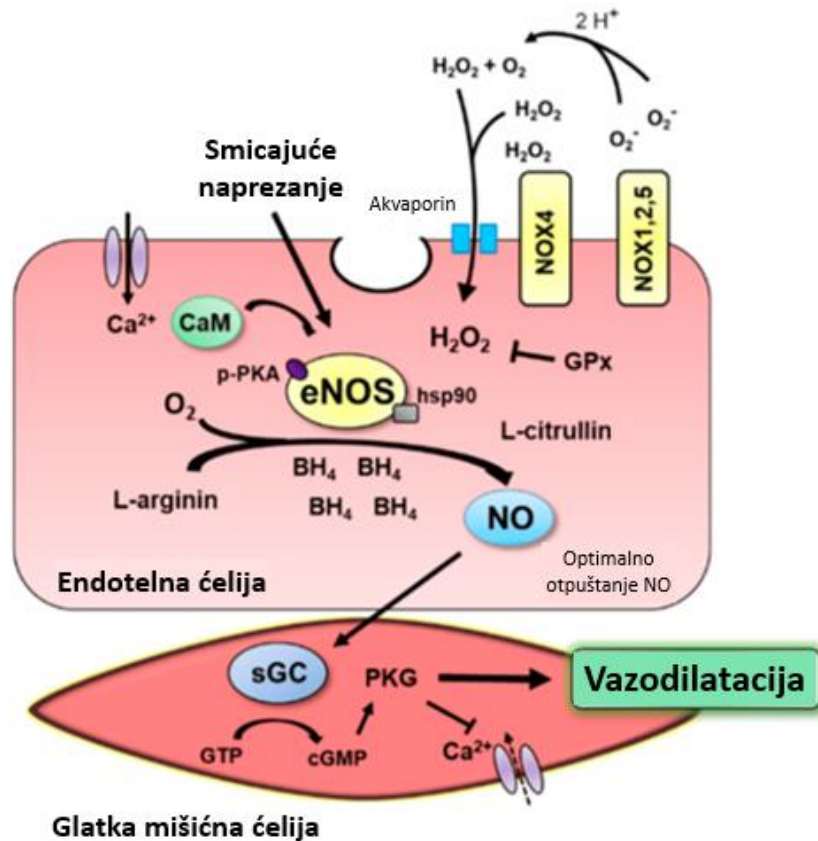
Zdrav endotel pod dejstvom smicajućeg naprežanja (eng. *shear stress*) uzrokovanog povećanim protokom krvi luči niz vazoaktivnih supstanci, među kojima je najznačajniji azot oksid (NO), koje sve zajedno dovode do relaksacije glatkih mišićnih ćelija i vazodilatacije, čime omogućavaju adekvatan odgovor na hiperemiju (Slika 1.12) [78].



Slika 1.12. Šematski prikaz endotelne funkcije i protokom posredovane dilatacije (FMD).

Preuzeto i modificirano sa internet stranice: <https://researchimpact.uwa.edu.au/research-impact-stories/a-tailored-prescription-in-exercise/fmd-description-of-flow-mediate-dilation-technique-for-in-vivo-assessment-of-conduit-artery-endothelium-mediated-vasodilation/>

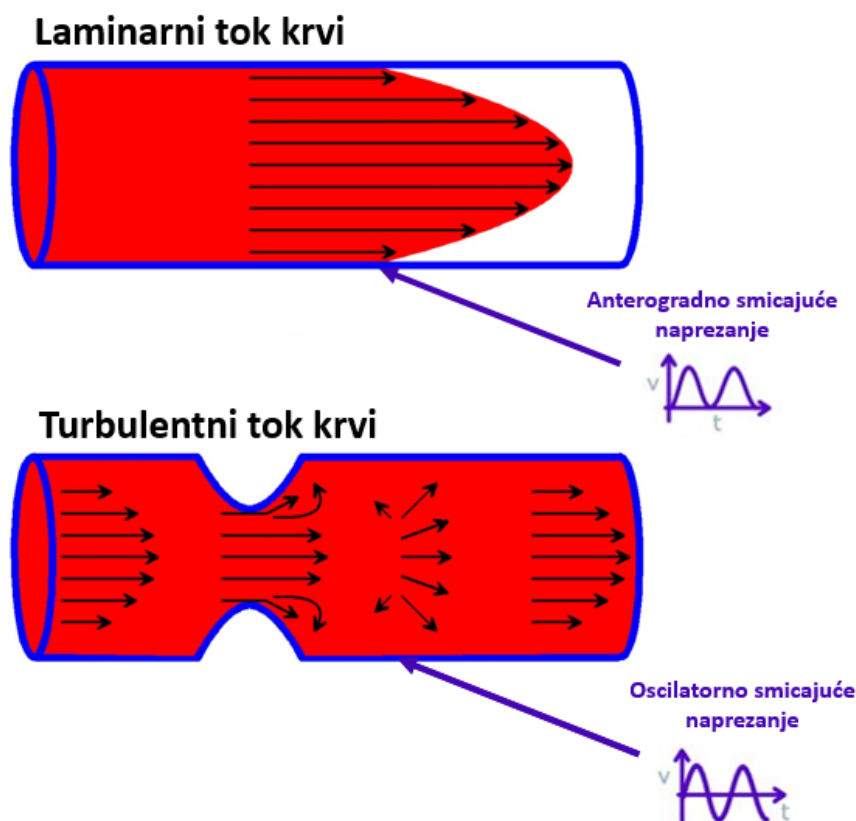
Azot oksid (NO) je poznat kao autokrini i parakrini signalni molekul koji ispoljava brojne funkcije, među kojima su osim modulacije protoka krvi i cirkulacije, takođe značajne i regulacija tromboze, inflamacije, imunološkog odgovora i neuralne aktivnosti [79–82]. Za njegovu produkciju zadužen je enzim endotelna azot oksid sintetaza (eNOS), koji zauzima centralnu ulogu u regulaciji endotelne funkcije (Slika 1.13) [83]. Ovaj enzim građen je kao dimer sačinjen od dve identične monomerne jedinice, koje kada su vezane omogućavaju normalnu funkciju enzima [84]. U slučaju razdvajanja (eng. *uncoupling*) ova dva monomera, normalna funkcija se menja proizvodnjom superoksida i drugih slobodnih radikala koji deluju štetno na kardiovaskularni sistem, ubrzavajući aterosklerozu i dovodeći do hipertenzije [85,86].



Slika 1.13. Mehanizam sinteze azot oksida u endotelu: Smicajuće naprežanje povečava koncentraciju kalcijuma, što aktivira kalcijum-kalmodulin (CaM) i protein kinazu A (PKA) koji dovode do aktivacije endotelne azot oksid sintetaze (eNOS). L-arginin i molekularni kiseonik (O_2) katalizuju aktivaciju eNOS sa kofaktorima tetrahidrobiopterinom (BH_4), FMN, FAD i NADPH, čime se stvara azot oksid (NO) i L-citrullin. NO potom difunduje iz endotela u glatke mišične ćelije gde se nalazi solubilna guanilil ciklaza (sGC) gde indukuje aktivaciju protein kinaze G (PKG) posredstvom cikličnog GMP. Posledično smanjenje koncentracije intracelularnog kalcijuma dovodi do vazodilatacije. NADPH oksidaze 1, 2 i 5 (NOX 1, 2, 5) stvaraju superoskid (O_2^-), dok NOX4 stvara vodonik-peroksid (H_2O_2), koji prolaze ćelijsku membranu gde ih razgrađuje glutation peroksidaza (GP_x). *Preuzeto i modifikovano sa internet stranice: <https://www.cmc.uzh.ch/en/research/endothelial-function.html>*

Nasuprot ovima, endotel proizvodi i brojne vazokonstriktorne i protrombogene faktore, od kojih je najznačajniji endotelin 1 [87]. Endotelna disfunkcija je poremećaj koji se ogleda upravo u narušenoj ravnoteži između ove dve grupe vazodilatatornih i vazokonstriktornih faktora i predstavlja gubitak mogućnosti krvnog suda da adekvatno odgovori na potrebe povećanog protoka krvi. Za ovime tek kasnije sledi formiranje morfoloških lezija u smislu aterosklerotskih plakova [88]. Endotelin 1 je potentni vazokonstriktorni peptid koji se dominantno sintetiše u endotelu, čija je sinteza regulisana na nivou transkripcije gena. On ostvaruje svoje dejstvo kao parakrini i autokrini signalni molekul delujući na ET_A i ET_B receptore na obližnjim endotelnim i glatkim mišićnim ćelijama, čime stimuliše vazokonstrikciju, ali takođe proliferaciju i hipertrofiju ćelija [89]. Zbog toga endotelin 1 zauzima značajno mesto u patofiziologiji arterijske hipertenzije, a posledično doprinosi i razvoju ateroskleroze.

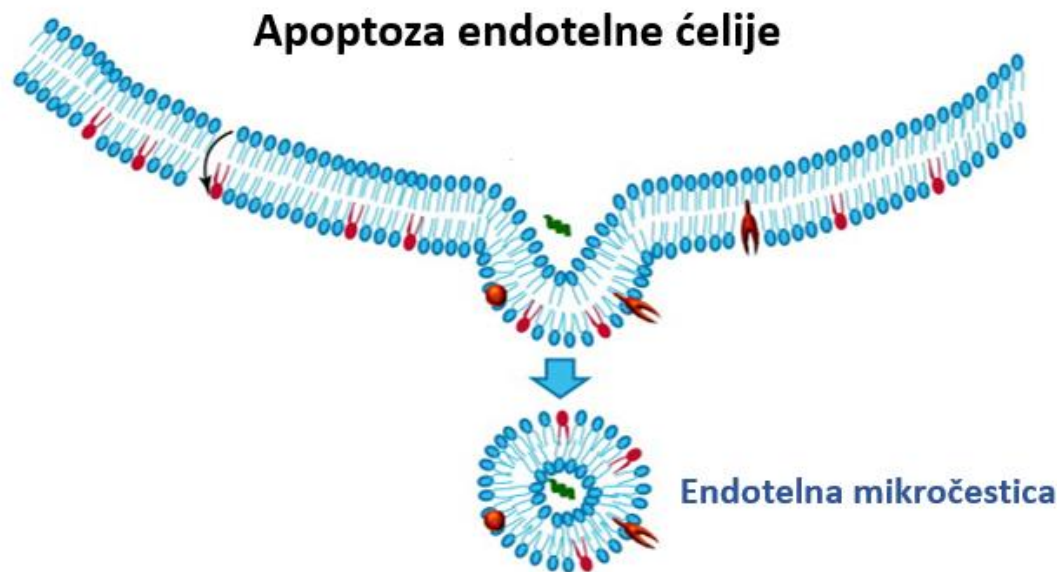
Oštećenje endotela koje prethodi razvoju ateroskleroze nije ravnomerno raspoređeno na sve delove arterijskog sistema. Bifurkacije, mesta račvanja i krivine su mesta na arterijama gde je poremećen laminarni tok krvi i gde dominira turbulentni tok krvi sa oscilatornim smicajućim naprezanjem (Slika 1.14) koje je u najvećoj meri odgovorno za oksidativni stres i poremećaj funkcije endotela [90]. Oscilatorni tok krvi je karakterističan po tome što se sastoji iz dve komponente: anterogradne i retrogradne. Tokom sistole krv ima anterogradni tok krećući se od srca prema periferiji, dok za vreme diastole krv ima retrogradni tok krećući se u suprotnom smeru. Pokazalo se da anterogradni tok ima delotvorno dejstvo na krvni sud sa antiaterogenim efektom, dok retrogradni krvi stimuliše ekspresiju proaterogenih gena i uzrokuje endotelnu disfunkciju [91,92].



Slika 1.14. Ralika između laminarnog i turbulentnog toka krvi i smicajućeg naprezanja koje uzrokuju. *Preuzeto i modificirano sa internet stranice:*

https://www.physiologyweb.com/figures/figs/laminar_versus_turbulent_blood_flow_jpg_uohRtZphFRmukYdPIWVu0OPcupnyB2dG.html

Na ovim predilekcionim mestima arterijskog sistema, pod dejstvom uzburkanog i oscilatornog toka krvi dolazi do povrede endotelnih ćelija i aktivacije njihove apoptoze, usled čega se u krvotok otpuštaju endotelne mikročestice (eng. *microparticles*). Mikročestice su zapravo sićušne vezikule, veličine manje od 1 μm , koje predstavljaju fragmente ćelijskih membrana oštećenih endotelnih ćelija (Slika 1.15). Ove mikročestice se mogu koristiti kao pokazatelji endotelnog oštećenja. Najbolje ispitane mikročestice su CD26E+ koja je pokazatelj aktivacije endotela, i CD31+/CD42b- koja je pokazatelj apoptoze [93–95].



Slika 1.15. Mehanizam nastanka endotelnih mikročestica. *Preuzeto i modificirano sa internet stranice:* <https://www.cell.com/cms/attachment/844ca5d3-f953-430d-91a1-f6c3528ee63b/gr1.jpg>

Koncentracija ovih mikročestica u krvi značajno je povećana kod osoba sa HIV infekcijom [63], što upravo govori o prisustvu oštećenja endotelne funkcije kod ovih pacijenata i pokazuje direktnu povezanost HIV-a sa endotelnom disfunkcijom, nezavisno od svih drugih kardiovaskularnih faktora rizika. Oštećenje endotela krvnih sudova koje prethodi nastanku ateroskleroze znatno je izraženije kod HIV pozitivnih osoba u odnosu na neinficirane osobe iste starosti. Pored toga, HIV infekcija dovodi do povećane ekspresije inflamatornih citokina i adhezionih molekula na endotelnim ćelijama, što omogućava interakciju sa leukocitima i imunološkim sistemom i pokreće aterosklerozu [96].

Osetljivost, odnosno prijemčivost krvnih sudova na oštećenje izazvano retrogradnim tokom krvi u sklopu oscilatornog smicajućeg naprezanja kod pacijenata sa hroničnom infekcijom do sada nije ispitivana. Danas je moguće eksperimentalno izazvati prolazno

povećanje retrogradnog toka krvi u nekom krvnom sudu, te na taj način kratkotrajno pokrenuti reverzibilne procese koji su prirodno prisutni u sklopu oscilatornog smicajućeg naprezanja. Testiranjem endotelne funkcije nakon ovakve intervencije mogao bi se rasvetliti značaj retrogradnog toka krvi na proces razvoja endotelne disfunkcije i ateroskleroze u uslovima hronične inflamacije uzrokovane infekcijom HIV-a.

1.3.1. Protokom posredovana dilatacija – FMD

Imajući u vidu da su kardiovaskularne bolesti u današnje vreme odgovorne za najveći broj smrti u svetu [97], razumljiva je stalna potreba za poboljšanjem i inovacijama na polju njihovog što ranijeg otkrivanja. Upravo zbog toga, u poslednje vreme se sve veći trud ulaže u rasvetljavanje mehanizama endotelne disfunkcije, kako bi se poremećaji registrovali pre razvoja ateroskleroze i njenih komplikacija. Endotelna funkcija može se proceniti uz pomoć različitih invazivnih i neinvazivnih metoda (Tabela 1.3) [98].

Tabela 1.3. Metode za određivanje endotelne funkcije

Invazivne	Neinvazivne
Intravaskularni ultrazvuk	Protokom posredovana dilatacija – FMD
Intraarterijsko davanje vazoaktivnih supstanci	Protokom posredovana magnetna rezonanca
	Analiza pulsog talasa aplanacionom tonometrijom
	Analiza pulsne konture digitalnom fotopletizmografijom

Protokom posredovana dilatacija (eng. *Flow Mediated Dilatation* – FMD) predstavlja inovativnu neinvazivnu metodu koja se koristi za otkrivanje endotelne disfunkcije krvnih sudova – promena koje se javljaju u ranoj fazi ateroskleroze i prethode formiranju aterosklerotskih plakova [99,100]. Metoda se zasniva na ultrazvuku, potpuno je neinvazivna i iziskuje vrlo male materijalne troškove. I pored toga što je koncept FMD u osnovi jednostavan, njegovo merenje je izazovan proces za koji je potreban izvođač sa iskustvom.

Značaj ove metode leži u tome što postoji dokazana korelacija između endotelne funkcije brahijalne arterije i endotelne funkcije koronarnih arterija, zbog čega se FMD pokazao kao dobar prediktor neželjenih kardiovaskularnih događaja kao što su infarkt miokarda, potreba za revaskularizacijom miokarda i srčana slabost [101–103]. Zbog svoje jednostavnosti i dostupnosti poseduje potencijal da omogući izdvajanje osoba sa povećanim rizikom od razvoja ateroskleroze i još tokom početne faze omogući preduzimanje potrebnih mera za prevenciju razvoja bolesti kao što su ishemijska bolest srca, cerebrovaskularni inzult i periferna arterijska okluzivna bolest.

Dosadašnjim istraživanjima utvrđena je nesumnjiva povezanost između narušenog FMD i ateroskleroze. Pokazalo se da je poremećen FMD povezan sa istim univerzalnim faktorima rizika koji važe i za većinu kardiovaskularnih bolesti. Tako se poremećen FMD može naći kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom [104,105], šećernom bolešću [106], dislipidemijom [107], a beleži se i kod aktivnih i pasivnih pušača [108]. Izvori hronične sistemske inflamacije takođe se povezuju sa poremećajem FMD [91], što je upravo jedan od mehanizama koji se dovodi u vezu sa nastankom endotelne disfunkcije kod osoba koje žive sa HIV infekcijom.

2. CILJ

1. Proceniti endotelnu funkciju brahijalne arterije kod osoba sa HIV infekcijom.
2. Utvrditi da li je vaskularni endotel kod osoba sa HIV infekcijom osetljiviji na kratkotrajno povećanje retrogradnog toka krvi od endotela zdravih ispitanika.
3. Utvrditi da li endotelna funkcija i osetljivost endotela na povećanje retrogradnog toka krvi kod osoba inficiranih HIV-om zavisi od dužine ekspozicije virusu i od vrste i trajanja antiretrovirusne terapije.

2.1. Hipoteze

1. Osobe sa HIV infekcijom češće imaju oštećenu endotelnu funkciju brahijalne arterije u odnosu na zdrave osobe.
2. Vaskularni endotel osoba sa HIV infekcijom je osetljiviji na kratkotrajno povećanje retrogradnog toka krvi u odnosu na endotel zdravih ispitanika.
3. Step en endotelne disfunkcije i osetljivost endotela na povećanje retrogradnog toka krvi zavisi od dužine ekspozicije virusu, kao i od vrste i trajanja antiretrovirusne terapije.

3. METODE

3.1. Mesto istraživanja

Istraživanje je sprovedeno u prostorijama Zavoda za fiziologiju Medicinskog fakulteta Novi Sad Univerziteta u Novom Sadu i na Klinici za infektivne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu.

3.2. Učesnici

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 100 ispitanika koji su podeljeni u dve grupe. Prvu grupu čine pacijenti sa potvrđenom HIV infekcijom ($n = 62$). Ispitanici unutar ove grupe su razvrstani prema grupi lekova koje primaju u sklopu antiretrovirusne terapije. Druga grupa je kontrolna, te je sastavljena od zdravih ispitanika, bez prisustva HIV infekcije i oboljenja kardiovaskularnog sistema ($n = 38$). Ispitanici u grupama su izjednačeni prema polu i starosti.

- Kriterijumi za uključivanje: osobe sa HIV infekcijom koje su na redovnoj antiretrovirusnoj terapiji, između 18 i 65 godina starosti, osobe muškog pola, nedetektabilan nivo HIV virusa u krvi tokom poslednjih godinu dana (negativan PCR HIV RNK test dva puta na svakih 6 meseci), bez promene lekova u sklopu antiretrovirusne terapije tokom poslednjih 12 nedelja, dobrovoljni pristanak za učešće u istraživanju.

- Kriterijumi za neuključivanje: ženski pol, prisustvo koinfekcije hepatitis B ili C virusom, fibroza ili ciroza jetre, prisustvo drugih bolesti koje uzrokuju hroničnu sistemsku inflamaciju.
- Kriterijumi za isključivanje: učesnici koji nisu dali potpisani informisani pristanak ili nisu popunili upitnike o istoriji bolesti, učesnici koji su odustali ili se nisu pridžavali datih uputstava, učesnici sa simptomima i znacima akutnog infektivnog oboljenja.

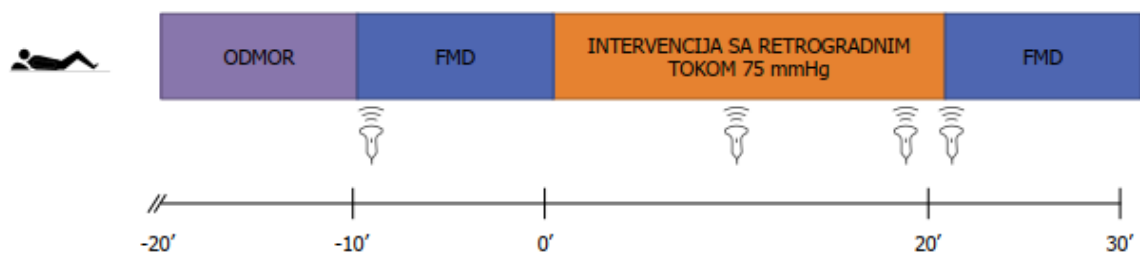
3.3. Protokol istraživanja

Ispitanici su stizali na mesto istraživanja rano ujutru nakon dobro prospavane noći i bez doručka. Na promenu endotelne funkcije mogu uticati različiti faktori kao što su unos hrane, kofeina, alkohola, skorašnja fizička aktivnost. Zbog toga je bilo neophodno da svi ispitanici najmanje 6 sati pre početka ispitivanja prestanu sa uzimanjem jela i pića, kao i da se suzdrže od bilo kakve fizičke aktivnosti. Svi ispitanici su na dan ispitivanja nastavili sa uzimanjem svoje redovne terapije.

Nakon pristizanja, ispitanicima je prvo uzet uzorak krvi za laboratorijske analize i popunili su upitnik za procenu nivoa fizičke aktivnosti (eng. *International Physical Activity Questionnaire* – IPAQ) (videti: Upitnik za procenu nivoa fizičke aktivnosti). Potom je obavljen fizikalni pregled i merenje krvnog pritiska. Nakon toga je usledio period od 20 min mirovanja u ležećem položaju pre početka merenja endotelne funkcije.

Merenja su obavljena na brahijalnoj arteriji desne ruke. Šematski prikaz celog protokola istraživanja prikazan je na Slici 3.1. Na samom početku zabeležen je protok krvi i stopa smicajućeg naprezanja u navedenoj arteriji (videti: Hemodinamika brahijalne arterije), a endotelna funkcija je procenjena merenjem FMD (videti: Protokom posredovana dilatacija). Nakon inicijalnog merenja, izvršena je intervencija bazirana na modifikovanom okluzionom

modelu koji su usvojili Jenkins i sar. [94], koju je činilo postavljanje pneumatske manžetne distalno od epikondilusa desne ruke, koji je naduvan na pritisak od 75 mmHg u trajanju od 20 min. Na taj način uspostavljeno je naglo povećanje retrogradnog toka krvi i formirano je oscilatorno smicajuće naprezanje. Merenje stope smicajućeg narpezanja ponovljeno je u 10. i 20. minutu intervencije. Nakon otpuštanja pneumatske manžetne još jednom je izmerena stopa smicajućeg naprezanja, a potom je ponovljena procena endotelne funkcije merenjem FMD.



Slika 3.1. Šematski prikaz protokola istraživanja. FMD je izmeren u dva navarata – pre i nakon intervencije povećanja retrogradnog toka krvi. Hemodinamsko merenje protoka krvi i stope smicajućeg naprezanja (na slici: ultrazvučna sonda) vršeno je pre intervencije, u 10. i 20. minutu tokom intervencije, kao i odmah nakon intervencije.

3.3.1. Upitnik za procenu nivoa fizičke aktivnosti

Internacionalni upitnik za fizičku aktivnost (eng. *International Physical Activity Questionnaire* – IPAQ) je alat koji je korišćen za objektivnu procenu nivoa fizičke aktivnosti kod ispitanika. IPAQ je dizajniran kao upitnik za odrasle koji ispitanici sami popunjavaju. Sastoji se od 27 pitanja koja se odnose na različite vidove fizičke aktivnosti u prethodnih sedam dana, a koja su podeljena u nekoliko domena prema tipu fizičke aktivnosti (vezana za posao, transport, kućni poslovi, rekreacija) [109,110]. Rezultati se mogu interpretirati kao kategoričke

vrednosti (nizak, srednji ili visok nivo fizičke aktivnosti) ili kao numeričke vrednosti izražene kroz metabolčke ekvivalente (MET).

3.3.2. Hemodinamika brahijalne arterije

Snimanje brahijalne arterije vršeno je 5 cm prokismalno od antekubitalne jame koristeći dupleks ultrazvuk. Hemodinamika i dijametar brahijalne arterije mereni su u mirovanju, potom u 10. i 20. minutu intervencije, kao i odmah nakon intervencije. U trajanju od jednog minuta beležena je anterogradna i retrogradna stopa smicajućeg naprezanja, koje se izračunavaju prema sledećoj formuli:

$$\text{Stopa smicajućeg naprezanja} = \frac{4 \times \text{brzina krvi}}{\text{dijametar krvnog suda}}$$

Obrazac smicanja opisan je indeksom oscilatornog smicanja (eng. *Oscillatory Shear Index* – OSI) koji se izračunava sledećom formulom:

$$OSI = \frac{\text{retrogradna stopa smicajućeg naprezanja}}{\text{anterogradna stopa smicajućeg naprezanja} + \text{retrogradna stopa smicajućeg naprezanja}}$$

3.3.3. Protokom posredovana dilatacija – FMD

Endotelna funkcija brahijalne arterije izmerena je pre i nakon intervencije metodom merenja FMD prema međunarodnim preporukama [111]. Na početku su izmerene bazalne vrednosti dijametra arterije pomoću dvodimenzionalnog ultrazvuka u B-modu i brzine protoka krvi uz pomoć Dopler ultrazvuka. Potom je na podlakticu distalno od olekranona postavljena pneumatska manžetna koja se naduva na pritisak od 220 mmHg u trajanju od 5 min, što dovodi do potpune okluzije arterije.

Kontinuirano praćenje dijametra arterije i brzine protoka krvi započinjano je 30 s pre otpuštanja pneumatske manžetne i nastavljeno tokom narednih 5 min. Upotrebljen je posebno dizajnirani softver za detekciju ivica i praćenje zida krvnog suda pomoću kojeg su obavljena merenja i izračunavanja bazalnog dijametra, protoka krvi, maksimalnog dijametra i stope smicajućeg naprezanja. Maksimalni dijametar nakon otpuštanja pneumatske manžetne automatski je detektovan prema utvrđenom algoritmu. Vreme potrebno za ostvarivanje maksimalnog dijametra izračunato je od trenutka otpuštanja pneumatske manžetne do trenutka ostvarivanja maksimalnog dijametra nakon otpuštanja. Takođe, merena je površina ispod krive stope smicajućeg naprezanja (eng. *Shear Rate Area Under the Curve – SRAUC*) nakon otpuštanja pneumatske manžetne do ostvarivanja maksimalnog dijametra, koja je korištena u cilju bolje interpretacije svih promena FMD.

Vrednosti FMD su prezentovane u apsolutnim (mm) i relativnim (%) vrednostima, a računane se prema sledećim formulama:

$$FMD = \text{maksimalni dijametar} - \text{bazalni dijametar}$$

$$FMD\% = \frac{\text{maksimalni dijametar} - \text{bazalni dijametar}}{\text{bazalni dijametar}}$$

3.4. Etičko odobrenje

Protokol istraživanja je odobren od strane Etičke komisije Medicinskog fakulteta Novi Sad Univerziteta u Novom Sadu. Celo istraživanje sprovedeno je u skladu sa principima dobre kliničke prakse i u saglasnosti sa Helsinškom deklaracijom. Od svih učesnika u istraživanju dobijen je informisani pristanak pre uključivanja u istraživanje.

3.5. Statistička analiza

U sklopu deskriptivne statistike numeričke varijable su izražene koristeći aritmetičku sredinu \pm standardna devijacija za varijable sa normalnom raspodelom, i medijanu sa interkvartilnim rasponom [25. i 75. kvartil] za varijable koje nemaju normalnu raspodelu, dok su kategoričke varijable prikazane kao apsolutne vrednosti i procenti. Normalna raspodela varijabli proveravana je pomoću Kolmogorov-Smirnov testa.

Analiza stope smicajućeg naprezanja obaveljena je koristeći dvofaktorsku analizu varijanse (eng. *Analysis of variance* – ANOVA) (Grupa x Vreme) kojom je ispitivana razlika između osoba sa HIV-om i kontrolnih ispitanika, kao i uticaj naduvavanja pneumatske manžetne na stopu smicajućeg naprezanja (pre intervencije, 10. i 20. minut). Uticaj retrogradnog toka krvi na FMD kod osoba sa HIV-om i kontrolnih ispitanika procenjen je pomoću dvofaktorske analize varijanse (ANOVA) mešanog dizajna (Grupa x Vreme). Za uračunavanje razlike u stimulusu, razlike u FMD su dodatno proverene uzimajući logaritmički transformisan bazalni dijametar i površinu ispod krive stope smicajućeg naprezanja (SRAUC) kao kovarijable. U slučaju otkrivanja glavnog efekta ili efekta interakcije urađen je *post-hoc* T-test koristeći Boniferoni korekciju za multiple komparacije. Pirsonova produkt-moment korelacija je korišćena za upoređivanje povezanosti parametara FMD i FMD% sa karakteristikama pacijenata (trajanje HIV infekcije, trajanje i vrsta antiretrovirusne terapije, klasični faktori rizika). Za statističku značajnost za sve testove određena je verovatnoća $p < 0,05$.

Za uticaj fizičke aktivnosti i drugih parametara na endotelnu funkciju iskazanu izmerenom vrednošću FMD primenjeno je modeliranje strukturalnih jednačina metodom delimičnih najmanjih kvadrata (eng. *Structural Equation Modeling with Partial Least Squares*

– SEM-PLS). Ova tehnika omogućava ispitivanje odnosa između različitih nezavisnih varijabli (kompozita) i posmatrane varijable, tako što istraživač sam određuje strukturu konstrukta. Konstrukti mogu biti formativni (u analogiji sa glavnim komponentama) ili reflektivni (analogni sa faktorima). Analizom statističke značajnosti specifične za ovu analitičku tehniku [112,113] preporučeno je da model sa četiri putanje po konstruktumu može detektovati ukupni efekat (R kvadrat) od 0,50 kao statistički značajan na nivou alfa 0,05 i statističkom moći od 0,80. Zbog toga je doneta pretpostavka da je veličina uzorka u ovom istraživanju dovoljno snažna da prepozna efekte umerenog do velikog intenziteta sa nivoom alfa od 0,05. Za statističko zaključivanje korištena je *bootstrap* procedura sa hiljadu replikacija, kao što je implementirano u [114]. Pre *bootstrap*-ovanja indikatori su standardizovani i rekodirani tako da njihov uticaj na reflektivne varijable ima isti predznak i da je pouzdanost konstrukta procenjena nepristrasno. Podaci koji nedostaju su uneti koristeći metodu baziranu na glavnim komponentama.

Određen je četvorokomponentni model sa direktnim putanjama do ishodišne varijable („FMD“). Komponente su uslovno nazvane kao „vremenski povezane (TR)“ (sačinjena od trajanja HIV infekcije i trajanja antiretrovirusne terapije); „indikatori inflamacije (INF)“ (sačinjena od nivoa interleukina 6 [IL-6] i faktora tumorske nekroze [TNF]); „antropometrijske mere (ANT)“ (sačinjena od odnosa obima struka i kukova, visceralne masti i nivoa LDL holesterola); i „fizičke aktivnosti (FA)“ (sačinjena od nivoa fizičke aktivnosti i vremena sedenja). Ishodišna varijabla je bila FMD kao pokazatelj endotelne funkcije.

Za obradu podataka korišćeni su kompjuterski programi *Microsoft Excel* i *SPSS*.

4. REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 62 muške osobe koje žive sa HIV infekcijom, kao i 38 zdravih ispitanika bez HIV infekcije koji su činili kontrolnu grupu. Prosečna starost ispitanika u HIV grupi bila je 41 ± 10 godina, dok je prosečna starost kontrolne grupe bila 42 ± 11 godina ($p > 0,05$). Telesna težina iznosila je $78,8 \pm 12,8$ kg u HIV grupi i $74,1 \pm 6,9$ kg u kontrolnoj grupi ($p < 0,05$), a telesna visina je iznosila 179 ± 7 cm u HIV grupi i 181 ± 6 cm u kontrolnoj grupi ($p > 0,05$).

4.1. Opšte karakteristike osoba sa HIV infekcijom

Osnovne karakteristike vezane za životne navike, telesnu građu i laboratorijske analize ispitanika unutar HIV grupe prikazane su u Tabeli 4.1. Prema indeksu telesne mase i drugim antropometrijskim merama, osobe koje žive sa HIV infekcijom bile su blago iznad granice za gojaznost. Analiza lipidnog statusa pokazala je da su ispitanici unutar HIV grupe imali povišene vrednosti LDL holesterola i triglicerida.

Tabela 4.1. Osnovne karakteristike ispitanika u HIV grupi

Pušači, n (%)	35 (55,6%)
Izloženost duvanskom dimu, paklo-godine	30,5 ± 22,5
Antropometrijske mere	
Indeks telesne mase, kg/m ²	24,6 ± 3,6
Visceralna mast, mm	37,5 ± 19,3
Odnos obima struka i kukova (eng. <i>waist-to-hip ratio</i>)	1,06 ± 0,08
Odnos obima struka i visine (eng. <i>waist-to-height ratio</i>)	0,50 ± 0,06
Lipidni status	
Ukupni holesterol, mmol/l	5,09 ± 1,01
LDL holesterol, mmol/l	3,39 ± 0,90
HDL holesterol, mmol/l	1,22 ± 0,51
Trigliceridi, mmol/l	2,34 ± 1,37
Steatoza jetre, n (%)	25 (39,7%)
Proinflamatorni markeri	
TNF, pg/ml	3,70 [3,21 – 4,47]
IL-6, pg/ml	1,50 [0,99 – 3,25]

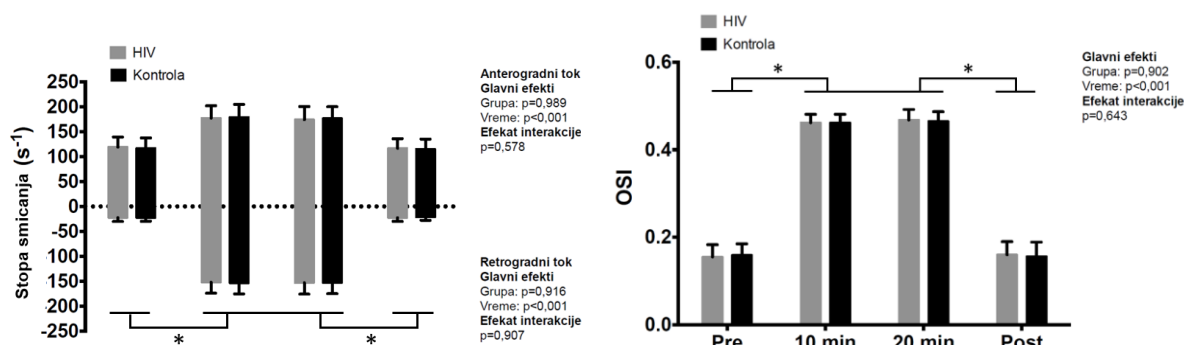
Karakteristike bolesti ispitanika koji žive sa HIV infekcijom, kao i podaci vezani za karakteristike njihove antiretrovirusne terapije prikazani su u Tabeli 4.2. Sama infekcija HIV-om kod ispitanika trajala je u proseku godinu dana duže od primene antiretrovirusne terapije, u sklopu koje je najviše ispitanika primalo abakavir, lek iz grupe nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze.

Tabela 4.2. Parametri vezani za osnovnu bolest i antiretrovirusnu terapiju u grupi ispitanika koji žive sa HIV infekcijom

Trajanje HIV infekcije, godine	5,0 [2,0 – 11,0]
Trajanje antiretrovirusne terapije, godine	4,0 [2,0 – 9,0]
Lekovi u sklopu antiretrovirusne terapije	
Abakavir, n (%)	55 (87,3%)
Proteazni inhibitori, n (%)	31 (49,2%)
Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, n (%)	34 (54,0%)
Broj limfocita	
Najniža izmerena vrednost CD4, 1/ μ L	244,5 \pm 148,6
Odnos CD4/CD8	0,63 \pm 0,44

4.2. Intervencija i stopa smicajućeg naprezanja

Prosečna, anterogradna i retrogradna stopa smicajućeg naprezanja, kao i indeks oscilatornog smicanja (OSI) pre intervencije, u 10-minutnim intervalima tokom intervencije i nakon završene intervencije prikazani su na Grafikonu 4.1. Naduvavanje pneumatske manžetne tokom 20 min izazvalo je povećanje retrogradne stope smicajućeg naprezanja i OSI, što je bila potvrda da je intervencija dovela do željenog efekta kratkotrajnog povećanja oscilatornog smicajućeg naprezanja.



Grafikon 4.1. Efekat intervencije na stopu smicajućeg naprezanja (A) i OSI (B) pre, tokom (10. i 20. minut) i nakon intervencije naduvavanja pneumatske manžetne na 75 mmHg na ispitivanoj ruci.

* označava statistički značajnu razliku između početnih vrednosti, vrednosti tokom intervencije i vrednosti nakon završene intervencije ($p < 0,05$)

4.3. Endotelna funkcija i efekat oscilatornog smicajućeg naprezanja

Vrednosti apsolutnog FMD i relativnog FMD% pre i nakon intervencije u dve ispitivane grupe prikazane su u Tabeli 4.3. Početne vrednosti pre intervencije bile su niže u grupi HIV pacijenata u odnosu na kontrolne ispitanike za 0,06 mm za apsolutni FMD, odnosno za 1,0% za relativni FMD%, što su bile statistički značajne razlike ($p < 0,05$).

Intervencija 20-minutnog oscilatornog smicajućeg naprezanja dovela je do pogoršanja FMD i FMD% i u grupi HIV ispitanika i u kontrolnoj grupi. Apsolutni FMD opao je za 0,03 mm u HIV grupi ($p < 0,05$), dok je u kontrolnoj grupi opao za čak 0,09 mm ($p < 0,05$) (Grafikon 4.2). Slično je bilo i sa relativnim FMD%, koji je u HIV grupi nakon intervencije pao za 0,7% ($p < 0,05$), a u kontrolnoj grupi za čak 2,0% ($p < 0,05$) (Grafikon 4.3). Iako je intervencija u obe grupe dovela do statistički značajnog pada FMD i FMD%, ovaj pad bio je mnogo izraženiji u kontrolnoj grupi (Grafikon 4.4), tako da se krajnje vrednosti FMD i FMD% nakon intervencije nisu razlikovale između grupa. Naime, apsolutni FMD nakon intervencije bio je identičan u dve

grupe, dok se relativni FMD% nakon intervencije razlikovao za svega 0,3%, što nije bilo statistički značajno.

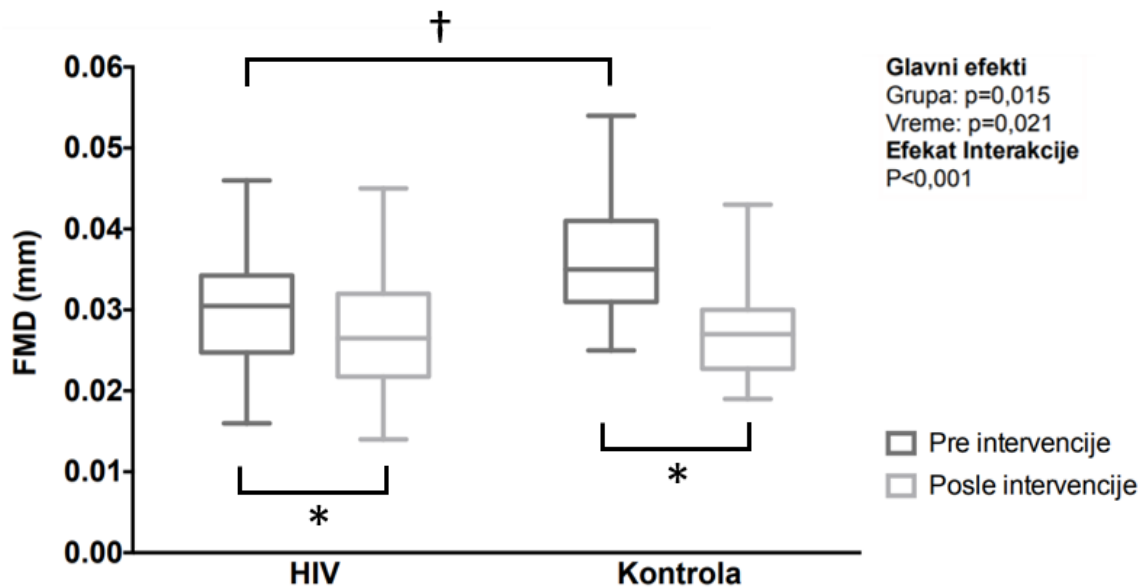
Tabela 4.3. FMD merenja pre i 20 min nakon intervencije oscilatornim smicajucim naprezanjem u HIV grupi i kontrolnoj

grupi

	HIV grupa		Kontrolna grupa		Dvofaktorska ANOVA		
	Pre	Posle	Pre	Posle	Efekat grupe	Efekat vremena	Interakcija
	Bazalni dijametar, mm	4,41 ± 0,68	4,49 ± 0,71 ^a	4,61 ± 0,73	4,66 ± 0,73	0,207	0,003
Maksimalni dijametar, mm	4,71 ± 0,70	4,76 ± 0,72	4,97 ± 0,77	4,93 ± 0,76	0,156	0,677	0,067
FMD, mm	0,30 ± 0,07	0,27 ± 0,07 ^a	0,36 ± 0,07 ^b	0,27 ± 0,06 ^a	0,015	0,021	< 0,001
FMD%, %	6,84 ± 1,57	6,18 ± 1,60 ^a	7,89 ± 1,19 ^b	5,85 ± 1,08 ^a	0,025	0,006	< 0,001
Vreme do maksimalnog dijametra, s	59 ± 10	58 ± 10	57 ± 7	55 ± 7	0,057	0,213	0,932
SRAUC, 10 ³ au	26,77 ± 8,00	25,99 ± 8,47	25,73 ± 4,61	25,34 ± 5,52	0,516	0,460	0,763

Prikazane vrednosti su aritmetičke sredine ± standardna devijacija. Statistički značajne p vrednosti su zabeležane.

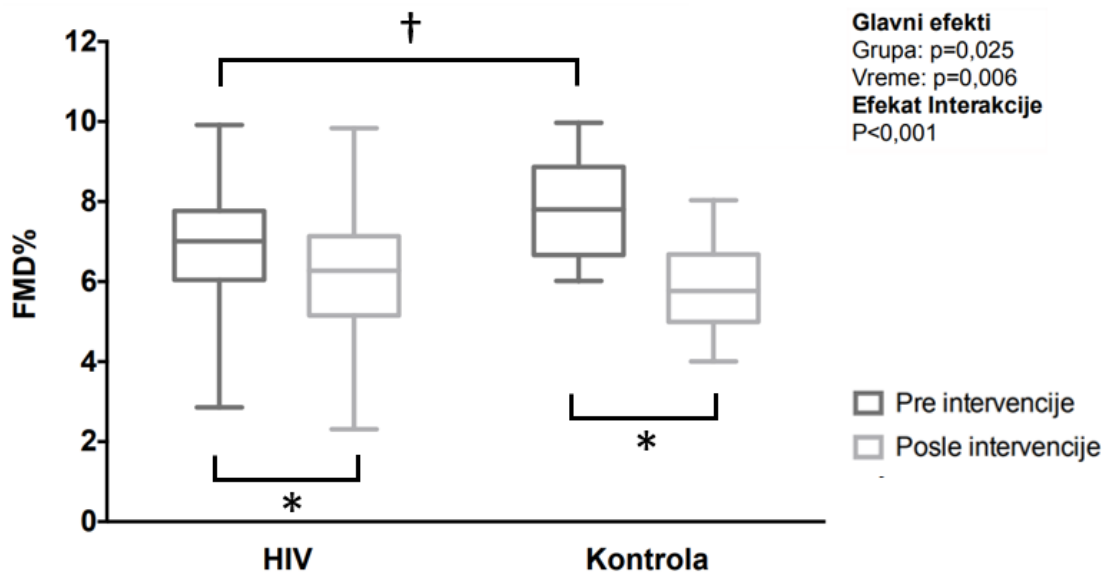
^a p < 0,05 unutar grupe^b p < 0,05 između grupa pre intervencije



Grafikon 4.2. Apsolutni FMD u HIV grupi i kontrolnoj grupi pre i nakon intervencije 20-minutnog oscilatornog smicajućeg naprežanja. Početne vrednosti FMD bile su veće u grupi zdravih kontrolnih ispitanika ($p < 0,05$). Zabeležen je značajan pad apsolutnog FMD u obe grupe ($p < 0,05$) kao posledica retrogradnog toka krvi, iako je ovaj pad bio veći u kontrolnoj grupi. Krajnje vrednosti apsolutnog FMD nisu se razlikovale između grupa ($p > 0,05$).

† označava statistički značajnu razliku između grupa pre intervencije ($p < 0,05$)

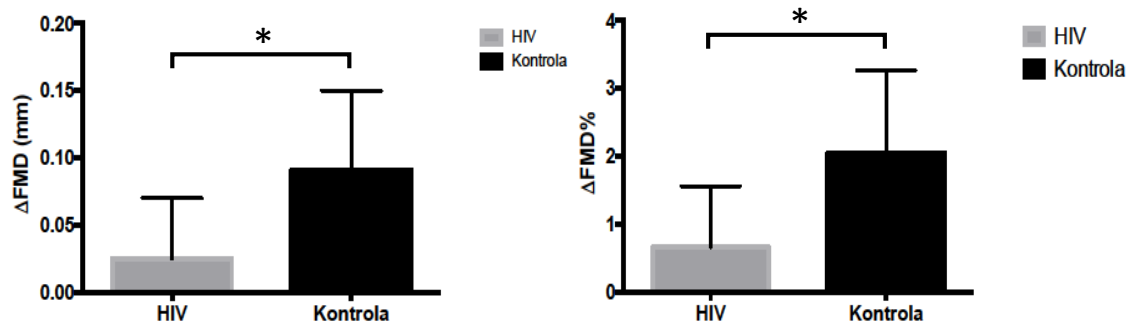
* označava statistički značajnu razliku unutar grupe pre i nakon intervencije ($p < 0,05$)



Grafikon 4.3. Relativni FMD% u HIV grupi i kontrolnoj grupi pre i nakon intervencije 20-minutnog oscilatornog smicajućeg naprežanja. Početne vrednosti FMD% bile su veće u grupi zdravih kontrolnih ispitanika ($p < 0,05$). Zabeležen je značajan pad relativnog FMD% u obe grupe ($p < 0,05$) kao posledica retrogradnog toka krvi, iako je ovaj pad bio veći u kontrolnoj grupi. Krajnje vrednosti relativnog FMD% nisu se razlikovale između grupa ($p > 0,05$).

† označava statistički značajnu razliku između grupa pre intervencije ($p < 0,05$)

* označava statistički značajnu razliku unutar grupe pre i nakon intervencije ($p < 0,05$)

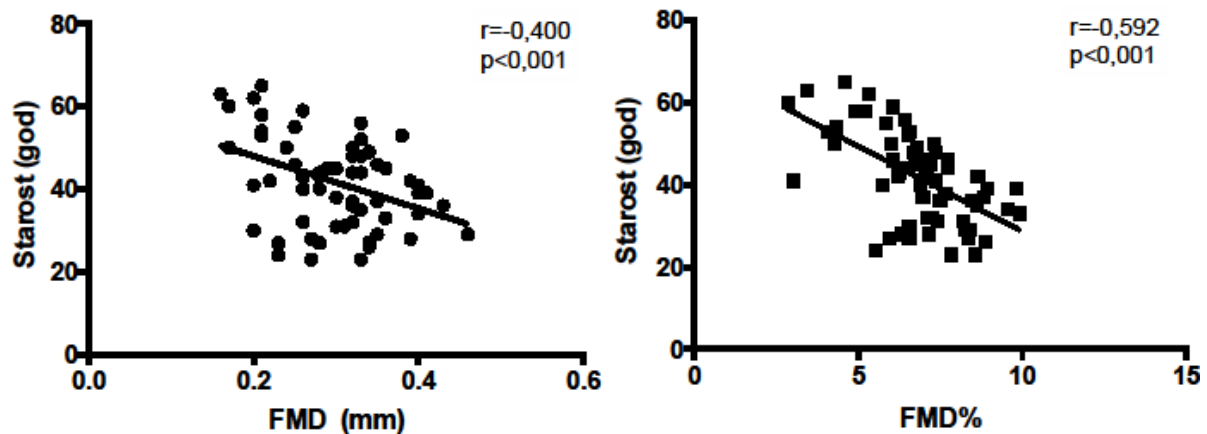


Grafikon 4.4. Pad apsolutnog FMD (A) i relativnog FMD% (B) nakon 20-minutnog oscilatornog smicajućeg naprežanja u HIV grupi i kontrolnoj grupi. Iako je zabeležen značajan pad FMD i FMD% uzrokovan retrogradnim tokom krvi u obe grupe ($p < 0,05$), ovaj pad bio je značajno izraženiji u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika.

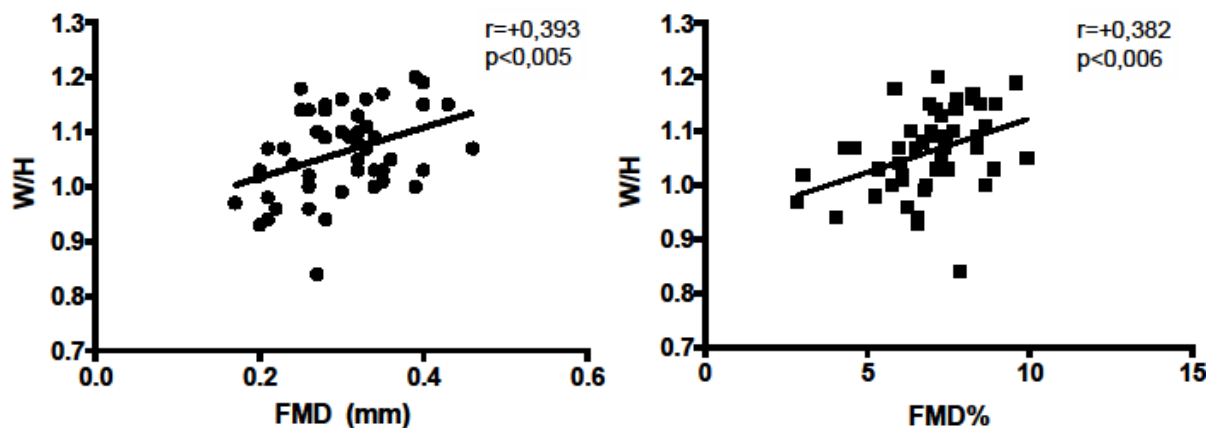
* označava statistički značajnu razliku ($p < 0,05$)

4.4. Faktori koji utiču na endotelnu funkciju

Unutar populacije osoba sa HIV infekcijom analizirana je povezanost vrednosti FMD i FMD% sa različitim varijablama vezanim za njihove opšte karakteristike, kao i svojstva same bolesti i antiretrovirusne terapije. Pronađena je osrednja negativna korelacija između endotelne funkcije i starosti (FMD: $r = -0,400$; $p < 0,001$; FMD%: $r = 0,592$; $p < 0,001$) (Grafikon 4.5), kao i između endotelne funkcije i izloženosti duvanskom dimu izraženoj kroz paklo-godine (eng. *pack-years*) (FMD: $r = -0,362$; $p = 0,048$; FMD%: $r = -0,442$; $p = 0,021$). Pronađena je osrednja pozitivna korelacija između endotelne funkcije i odnosa obima struka i kukova (eng. *waist-to-hip ratio*) (FMD: $r = 0,393$; $p < 0,005$; FMD%: $r = 0,382$; $p < 0,006$) (Grafikon 4.6), dok je između endotelne funkcije i odnosa obima struka i visine (eng. *waist-to-height ratio*) pronadna slaba odnosno osrednja negativna korelacija (FMD: $r = -0,268$; $p = 0,060$; FMD%: $r = -0,333$; $p = 0,024$).



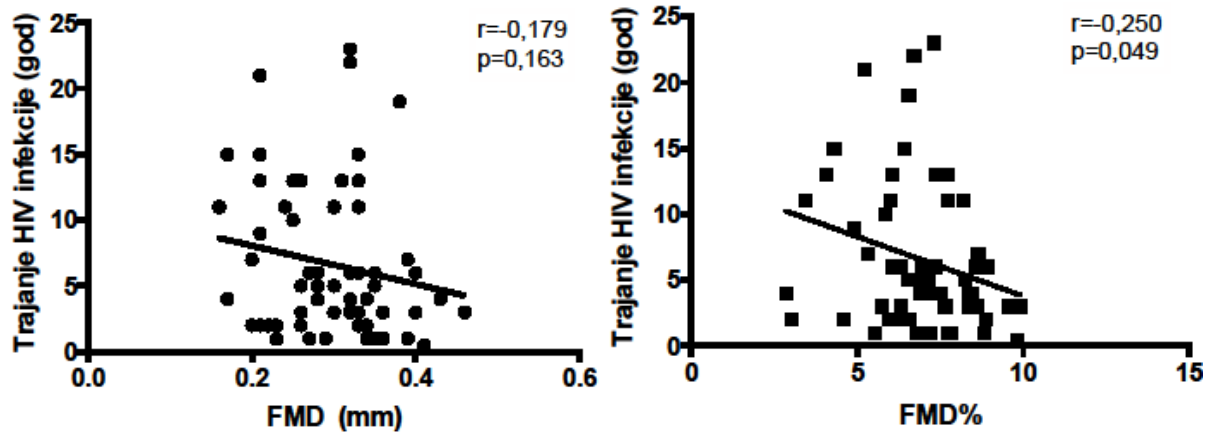
Grafikon 4.5. Povezanost starosti sa vrednostima apsolutnog FMD (A) i realtivnog FMD% (B). Postoji osrednja negativna korelacija između starosti osoba koje žive sa HIV infekcijom i endotelne funkcije izražene kroz FMD i FMD%.



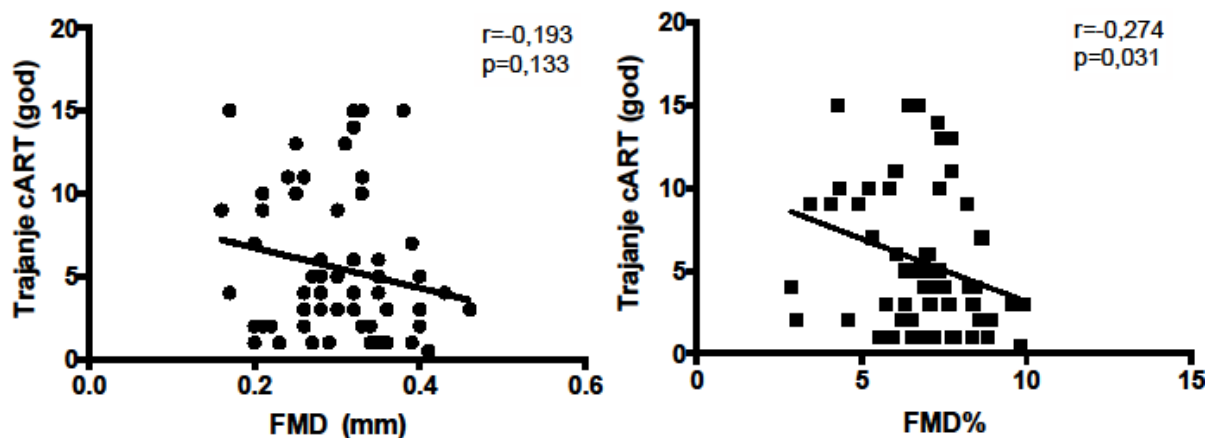
Grafikon 4.6. Povezanost odnosa obima struka i kukova sa vrednostima apsolutnog FMD (A) i realtivnog FMD% (B). Postoji osrednja pozitivna korelacija između odnosa obima struka i kukova osoba koje žive sa HIV infekcijom i endotelne funkcije izražene kroz FMD i FMD%.

Pokazalo se da vrednosti relativnog FMD% imaju slabu negativnu korelaciju sa trajanjem HIV infekcije (FMD: $r = -0,179$; $p = 0,163$; FMD%: $r = -0,250$; $p = 0,049$) (Grafikon 4.7), kao i sa dužinom primanja antiretrovirusne terapije (FMD: $r = -0,193$; $p = 0,133$; FMD%: $r = -0,274$; $p = 0,031$) (Grafikon 4.8). Najniži izmereni broj (eng. *nadir*) CD4 limfocita kod

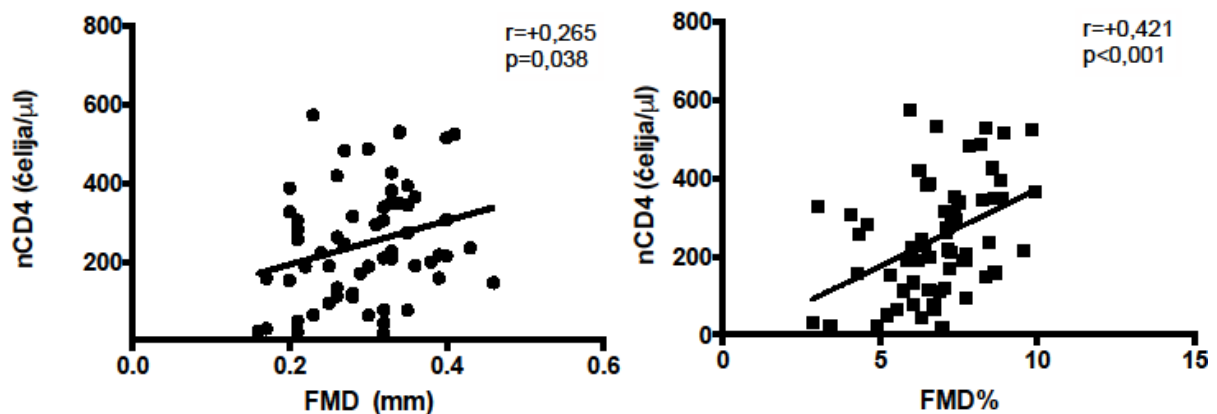
ispitanika sa HIV infekcijom imao je osrednju pozitivnu korelaciju sa vrednostima FMD ($r = 0,265$; $p = 0,038$) i FMD% ($r = 0,421$; $p < 0,001$) (Grafikon 4.9). Ostale varijable nisu pokazale značajnu povezanost sa FMD.



Grafikon 4.7. Povezanost trajanja HIV infekcije sa vrednostima apsolutnog FMD (A) i relativnog FMD% (B). Postoji slaba negativna korelacija između dužine trajanja bolesti i endotelne funkcije izražene kroz FMD%.



Grafikon 4.8. Povezanost trajanja antiretrovirusne terapije sa vrednostima apsolutnog FMD (A) i relativnog FMD% (B). Postoji slaba negativna korelacija između dužine primene antiretrovirusne terapije kod osoba koje žive sa HIV infekcijom i endotelne funkcije izražene kroz FMD%.



Grafikon 4.9. Povezanost najnižih izmerenih vrednosti (eng. *nadir*) CD4 limfocita sa vrednostima apsolutnog FMD (A) i realtivnog FMD% (B). Postoji osrednja pozitivna korelacija između *nadir* CD4 limfocita kod osoba koje žive sa HIV infekcijom i endotelne funkcije izražene kroz FMD i FMD%.

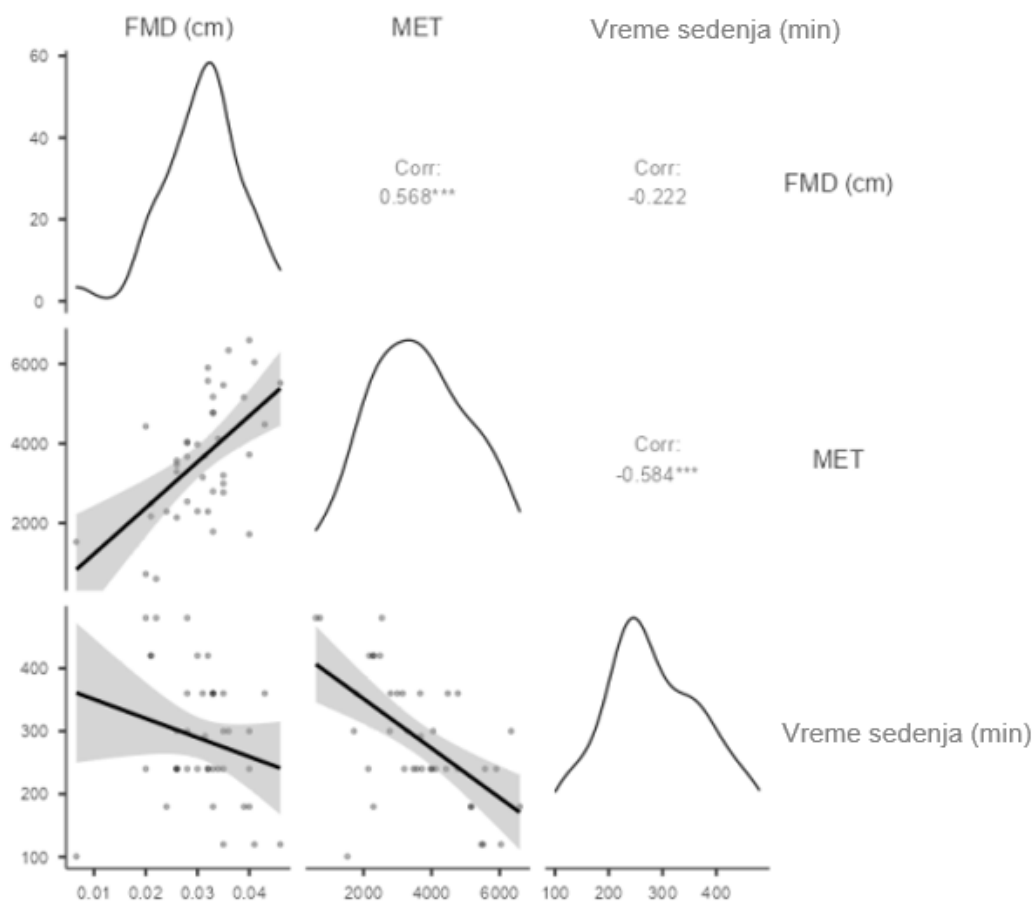
Osobe sa HIV infekcijom koje imaju steatozu jetre imale su niže vrednosti endotelne funkcije u odnosu na one bez steatoze (FMD: $0,29 \pm 0,03$ mm vs. $0,31 \pm 0,04$ mm; $p = 0,053$; FMD%: $6,52 \pm 1,50$ % vs. $7,34 \pm 1,39$ %; $p = 0,048$). Od lekova u sklopu antiretrovirusne terapije, jedino je abakavir, lek iz grupe nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, pokazao da značajno utiče na endotelnu funkciju jer su pacijenti koji su primali ovaj lek imali lošije rezultate u odnosu na one koji ga nisu primali (FMD: $0,29 \pm 0,07$ mm vs. $0,35 \pm 0,04$ mm; $p = 0,047$; FMD%: $6,71 \pm 1,55$ vs. $8,54 \pm 0,90$; $p = 0,012$), dok između ostalih lekova nije bilo značajne razlike u endotelnoj funkciji.

4.5. Uticaj fizičke aktivnosti na endotelnu funkciju

Rezultati IPAQ upitnika za procenu nivoa fizičke aktivnosti interpretirani su kroz kontinuirane numeričke vrednosti. Oni su pokazali da je prosečan nedeljni nivo fizičke

aktivnosti kod osoba koje žive sa HIV infekcijom iznosio $3631,1 \pm 1526,7$ MET-min, dok je prosečno vreme sedenja iznosilo $287,3 \pm 102,7$ min dnevno.

Otkrivena je značajna pozitivna korelacija između endotelne funkcije dobijene merenjem FMD i nivoa fizičke aktivnosti kod osoba koje žive sa HIV infekcijom ($r = 0,568$; $p < 0,001$), dok, sa druge strane, između vremena sedenja tokom dana i endotelne funkcije iskazane kroz FMD nije dobijena značajna korelacija ($p = 0,168$) (Grafikon 4.10). Koeficijenti korelacije između posmatranih parova varijabli (Tabela 4.4) kretali su se od $-0,69$ (za dva antropometrijska parametra) do $0,91$ (za dve vremenske varijable).



Grafikon 4.10. Korelacija endotelne funkcije iskazane kroz vrednosti FMD sa nivoom fizičke aktivnosti i dnevnog vremena sedenja kod osoba koje žive sa HIV infekcijom. Pronađena je osrednja pozitivna korelacija između FMD i nivoa fizičke aktivnosti ($p < 0,05$).

Tablea 4.4. Korelacije između posmatranih varijabli kod osoba koje žive sa HIV infekcijom

Varijable	Donja granica	r	Gornja granica	p	Korigovana donja granica	Korigovana gornja granica
W/H-WHtR	-0,83	-0,69	-0,48	0,00	-0,89	-0,27
Starost-FMD% (%)	-0,77	-0,60	-0,35	0,00	-0,85	-0,11
HDL-TG	-0,73	-0,54	-0,27	0,00	-0,83	-0,03
Visceralna mast-W/H	-0,70	-0,49	-0,21	0,00	-0,81	0,03
Starost-FMD (mm)	-0,66	-0,44	-0,15	0,00	-0,78	0,10
WHtR-FMD% (%)	-0,66	-0,44	-0,14	0,00	-0,78	0,11
TG-W/H	-0,62	-0,38	-0,07	0,02	-0,75	0,18
HDL-Visceralna mast	-0,60	-0,35	-0,05	0,02	-0,74	0,20
WHtR-IL-6 (pg/ml)	-0,59	-0,34	-0,03	0,03	-0,73	0,22
TG-CD4/CD8	-0,56	-0,30	0,02	0,06	-0,71	0,26
Visceralna mast-nCD4	-0,56	-0,30	0,01	0,06	-0,71	0,26
Trajanje HIV-FMD (mm)	-0,56	-0,30	0,01	0,06	-0,71	0,26
Trajanje ART-FMD (mm)	-0,56	-0,30	0,02	0,06	-0,71	0,26
Starost-W/H	-0,55	-0,29	0,02	0,07	-0,70	0,27
HDL-WHtR	-0,55	-0,29	0,03	0,07	-0,70	0,27
LDL-TG	-0,55	-0,29	0,02	0,07	-0,70	0,27
Visceralna mast-FMD% (%)	-0,55	-0,29	0,02	0,07	-0,70	0,27
LDL-WHtR	-0,53	-0,27	0,05	0,10	-0,69	0,29
Trajanje ART-FMD% (%)	-0,54	-0,27	0,05	0,09	-0,69	0,29

Varijable	Donja granica	r	Gornja granica	p	Korigovana donja granica	Korigovana gornja granica
WHtR-FMD (mm)	-0,52	-0,25	0,07	0,12	-0,68	0,31
Trajanje HIV-FMD% (%)	-0,52	-0,25	0,06	0,12	-0,68	0,31
TG-nCD4	-0,51	-0,24	0,08	0,13	-0,67	0,32
TG-TNF (pg/ml)	-0,48	-0,20	0,12	0,21	-0,65	0,35
Visceralna mast-IL-6 (pg/ml)	-0,48	-0,20	0,12	0,23	-0,65	0,36
WHtR-nCD4	-0,48	-0,20	0,12	0,22	-0,65	0,36
TG-IL-6 (pg/ml)	-0,47	-0,19	0,13	0,24	-0,65	0,36
Visceralna mast-CD4/CD8	-0,46	-0,18	0,14	0,27	-0,64	0,38
CD4/CD8-FMD (mm)	-0,46	-0,18	0,14	0,28	-0,64	0,38
LDL-Visceralna mast	-0,45	-0,16	0,16	0,33	-0,63	0,39
CD4/CD8-FMD% (%)	-0,43	-0,14	0,18	0,40	-0,61	0,41
IL-6 (pg/ml)-FMD (mm)	-0,41	-0,12	0,20	0,48	-0,60	0,43
Starost-nCD4	-0,41	-0,11	0,21	0,49	-0,60	0,43
TG-FMD (mm)	-0,40	-0,10	0,21	0,52	-0,59	0,44
WHtR-TNF (pg/ml)	-0,40	-0,10	0,22	0,54	-0,59	0,44
Trajanje ART-nCD4	-0,40	-0,10	0,22	0,53	-0,59	0,44
TNF (pg/ml)-FMD% (%)	-0,39	-0,09	0,23	0,60	-0,58	0,45
Starost-HDL	-0,37	-0,07	0,25	0,69	-0,57	0,47
Starost-IL-6 (pg/ml)	-0,38	-0,07	0,24	0,65	-0,57	0,46
Visceralna mast-FMD (mm)	-0,37	-0,07	0,25	0,68	-0,57	0,47
TG-FMD% (%)	-0,37	-0,06	0,25	0,70	-0,56	0,47

Varijable	Donja granica	r	Gornja granica	p	Korigovana donja granica	Korigovana gornja granica
WhtR-CD4/CD8	-0,37	-0,06	0,25	0,70	-0,56	0,47
TG-Trajanje HIV	-0,35	-0,05	0,27	0,78	-0,55	0,48
W/H-Trajanje ART	-0,35	-0,05	0,27	0,77	-0,55	0,48
Visceralna mast-TNF (pg/ml)	-0,34	-0,04	0,28	0,82	-0,54	0,49
TNF (pg/ml)-nCD4	-0,35	-0,04	0,28	0,81	-0,55	0,49
W/H-Trajanje HIV	-0,34	-0,03	0,28	0,85	-0,54	0,50
Trajanje HIV-nCD4	-0,34	-0,03	0,28	0,83	-0,54	0,49
nCD4-FMD (mm)	-0,33	-0,02	0,29	0,90	-0,53	0,50
TNF (pg/ml)-FMD (mm)	-0,31	0,00	0,31	0,99	-0,52	0,52
IL-6 (pg/ml)-FMD% (%)	-0,31	0,00	0,31	0,98	-0,52	0,52
IL-6 (pg/ml)-Trajanje ART	-0,30	0,01	0,32	0,94	-0,51	0,53
Trajanje ART-CD4/CD8	-0,30	0,01	0,32	0,95	-0,51	0,53
W/H-CD4/CD8	-0,29	0,02	0,33	0,88	-0,50	0,54
IL-6 (pg/ml)-Trajanje HIV	-0,29	0,02	0,33	0,91	-0,50	0,53
HDL-TNF (pg/ml)	-0,28	0,03	0,34	0,85	-0,50	0,54
Trajanje HIV-CD4/CD8	-0,28	0,03	0,34	0,85	-0,50	0,54
LDL-FMD% (%)	-0,27	0,04	0,35	0,80	-0,49	0,55
TG-Trajanje ART	-0,28	0,04	0,35	0,81	-0,49	0,55
TNF (pg/ml)-Trajanje HIV	-0,27	0,04	0,35	0,80	-0,49	0,55
Starost-LDL	-0,26	0,06	0,36	0,73	-0,48	0,56
IL-6 (pg/ml)-nCD4	-0,26	0,06	0,36	0,72	-0,47	0,56

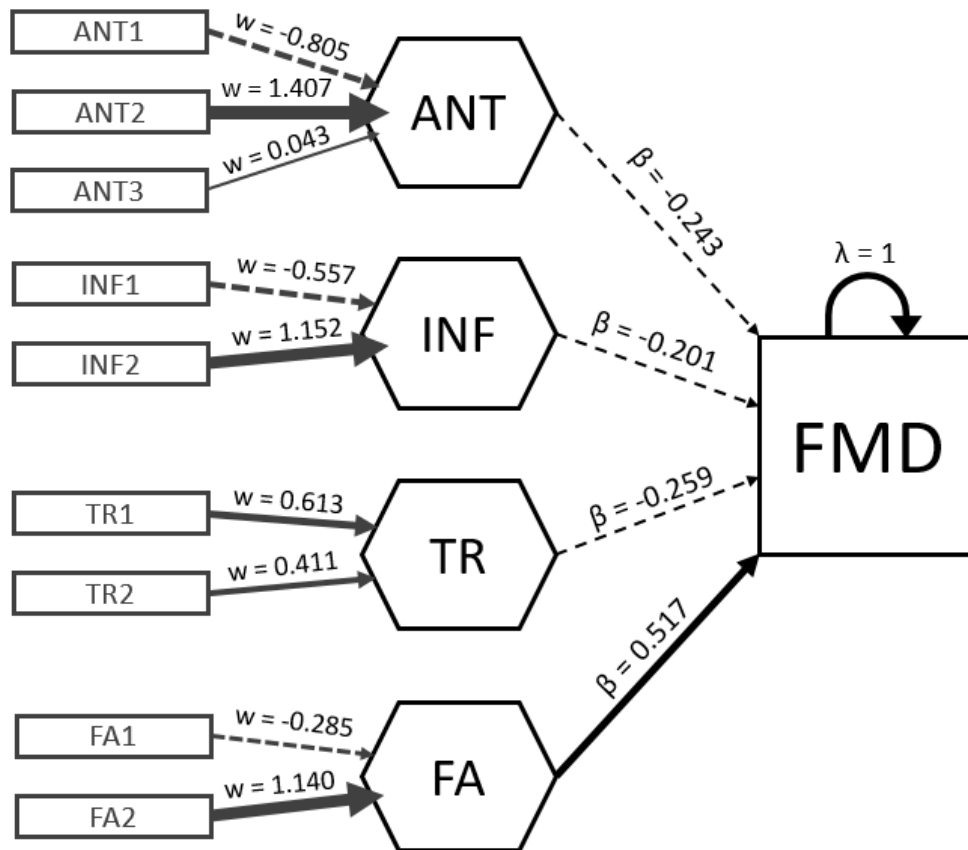
Varijable	Donja granica	r	Gornja granica	p	Korigovana donja granica	Korigovana gornja granica
TNF (pg/ml)-Trajanje ART	-0,24	0,07	0,38	0,65	-0,46	0,57
HDL-nCD4	-0,24	0,08	0,38	0,64	-0,46	0,57
LDL-W/H	-0,24	0,08	0,38	0,63	-0,46	0,57
Visceralna mast-Trajanje HIV	-0,24	0,08	0,38	0,63	-0,46	0,57
LDL-FMD (mm)	-0,23	0,09	0,39	0,59	-0,45	0,58
WHtR-Trajanje HIV	-0,23	0,09	0,39	0,59	-0,45	0,58
Starost-TG	-0,22	0,10	0,40	0,54	-0,44	0,59
LDL-nCD4	-0,22	0,10	0,40	0,56	-0,45	0,58
HDL-Trajanje ART	-0,21	0,11	0,40	0,51	-0,44	0,59
LDL-Trajanje HIV	-0,21	0,11	0,41	0,51	-0,43	0,59
nCD4-FMD% (%)	-0,19	0,13	0,43	0,42	-0,42	0,61
HDL-Trajanje HIV	-0,18	0,14	0,43	0,38	-0,41	0,62
IL-6 (pg/ml)-CD4/CD8	-0,16	0,16	0,45	0,31	-0,39	0,63
LDL-Trajanje ART	-0,15	0,17	0,45	0,31	-0,39	0,63
WHtR-Trajanje ART	-0,15	0,17	0,46	0,30	-0,38	0,63
HDL-FMD (mm)	-0,14	0,18	0,46	0,28	-0,38	0,64
LDL-TNF (pg/ml)	-0,14	0,18	0,46	0,27	-0,37	0,64
Visceralna mast-Trajanje ART	-0,14	0,18	0,47	0,26	-0,37	0,64
Starost-CD4/CD8	-0,13	0,19	0,47	0,25	-0,37	0,64
W/H-nCD4	-0,13	0,19	0,47	0,24	-0,36	0,65
HDL-FMD% (%)	-0,12	0,20	0,48	0,22	-0,36	0,65

Varijable	Donja granica	r	Gornja granica	p	Korigovana donja granica	Korigovana gornja granica
HDL-W/H	-0,11	0,21	0,49	0,20	-0,35	0,66
HDL-IL-6 (pg/ml)	-0,11	0,21	0,49	0,19	-0,35	0,66
W/H-TNF (pg/ml)	-0,11	0,21	0,49	0,20	-0,35	0,65
Starost-TNF (pg/ml)	-0,09	0,22	0,50	0,16	-0,33	0,67
LDL-IL-6 (pg/ml)	-0,10	0,22	0,50	0,17	-0,33	0,66
LDL-CD4/CD8	-0,06	0,25	0,52	0,11	-0,31	0,68
TNF (pg/ml)-CD4/CD8	-0,06	0,25	0,52	0,12	-0,31	0,68
W/H-IL-6 (pg/ml)	-0,05	0,27	0,53	0,10	-0,29	0,69
Starost-Visceralna mast	0,01	0,32	0,57	0,04	-0,24	0,72
nCD4-CD4/CD8	0,03	0,33	0,58	0,03	-0,22	0,73
HDL-CD4/CD8	0,05	0,35	0,60	0,03	-0,20	0,74
W/H-FMD (mm)	0,04	0,35	0,59	0,03	-0,21	0,73
Starost-WHtR	0,06	0,36	0,61	0,02	-0,19	0,74
Starost-Trajanje ART	0,07	0,38	0,62	0,02	-0,18	0,75
Starost-Trajanje HIV	0,09	0,39	0,62	0,01	-0,16	0,75
HDL-LDL	0,10	0,40	0,63	0,01	-0,15	0,76
TNF (pg/ml)-IL-6 (pg/ml)	0,22	0,50	0,70	0,00	-0,03	0,81
W/H-FMD% (%)	0,23	0,51	0,71	0,00	-0,02	0,81
TG-WHtR	0,33	0,59	0,76	0,00	0,10	0,85
TG-Visceralna mast	0,47	0,68	0,82	0,00	0,25	0,89
Visceralna mast-WHtR	0,54	0,73	0,85	0,00	0,34	0,91

Varijable	Donja granica	r	Gornja granica	p	Korigovana donja granica	Korigovana gornja granica
FMD (mm)-FMD% (%)	0,69	0,82	0,90	0,00	0,53	0,94
Trajanje HIV-Trajanje ART	0,83	0,91	0,95	0,00	0,73	0,97

Skraćenice: ART – antiretrovirusna terapija; FMD – protokom posredovana dilatacija; HDL – lipoproteini visoke gustine; LDL – lipoproteini niske gustine; TG – trigliceridi; W/H – odnosa obima struka i kukova; WHtR – odnos obima struka i visine.

Analiza je pokazala da su prediktori zajednički uticali na 48% (korigovana vrednost 42%) varijanse FMD. Dva obuhvaćena konstrukta (faktori vezani za vreme i fizička aktivnost) imali su alfa koeficijente pouzdanosti preko 0,70, dok su preostala dva imala alfa koeficijente preko 0,65 (Tabela 4.5). *Bootstrap* intervali poverenja (eng. *confidence interval* – CI) (Tabela 4.6) pokazali su da je jedino fizička aktivnost imala signifikantan uticaj na ishod (beta = 0,517; 2,5% CI = 0,205; 97,5% CI = 0,752) (Grafikon 4.11).



Grafikon 4.11. Rezultati modeliranja strukturnih jednačina metodom delimičnih najmanjih kvadrata (SEM-PLS) sa FMD kao ishodišnom varijablom. Skraćenice: ANT – antropometrijske mere; FA – fizička aktivnost; FMD – protokom posredovana dilatacija; INF – indikatori inflamacije; TR – faktori vezani za vreme.

Tabela 4.5. Koeficijenti pouzdanosti posmatranih varijabli

Varijabla	alfa	rhoC	AVE	rhoA
FA	0,74	0,67	0,55	1
ANT	0,65	0,46	0,28	1
INF	0,66	0,39	0,38	1
TR	0,95	0,97	0,95	1
FMD	1	1	1	1

Skraćenice: ANT – antropometrijske mere; FA – fizička aktivnost; FMD – protokom posredovana dilatacija; INF – indikatori inflamacije; TR – faktori vezani za vreme.

Tabela 4.6. Koeficijenti putanja modeliranja strukturnih jednačina metodom delimičnih najmanjih kvadrata (SEM-PLS)

Putanje	Originalna procena	<i>Bootstrap</i> prosek	<i>Bootstrap</i> SD	T Stat.	2,5% CI	97,5% CI
FA → FMD	0,52	0,5	0,13	3,83	0,23	0,73
ANT → FMD	-0,24	-0,16	0,26	-0,95	-0,54	0,45
INF → FMD	-0,2	-0,1	0,21	-0,98	-0,41	0,33
TR → FMD	-0,26	-0,23	0,12	-2,16	-0,43	0,08

Skraćenice: ANT – antropometrijske mere; CI – interval poverenja; FA – fizička aktivnost; FMD – protokom posredovana dilatacija; INF – indikatori inflamacije; SD – standardna devijacija; TR – faktori vezani za vreme.

Naknadno su izračunate i korelacije između konstrukata (Tabela 4.7). Korelacije su dobijene korišćenjem standardne „*Heterotrait-monotrait*“ metode za modeliranje strukturnih jednačina metodom delimičnih najmanjih kvadrata (SEM-PLS). Između fizičke aktivnosti i

antropometrijskih parametrov odkrivena je visoka pozitivna korelacija. Umerena pozitivna korelacija pronađena je između antropometrijskih parametrov i indikatora inflamacije. Ostale korelacije su takođe bile pozitivne, ali skromnog ili zanemarljivog intenziteta, iako statistički značajne, što je utvrđeno *bootstrap* intervalima poverenja.

Tabela 4.7. Korelacije između konstrukata modeliranja strukturnih jednačina metodom delimičnih najmanjih kvadrata (SEM-PLS)

Konstrukti	Originalna procena	<i>Bootstrap</i> prosek	<i>Bootstrap</i> SD	T Stat.	2,5% CI	97,5% CI
FA-ANT	0,6	0,68	0,33	1,79	0,16	1,22
FA-INF	0,12	0,26	0,18	0,66	0,07	0,64
FA-TR	0,05	0,21	0,2	0,25	0,05	0,51
FA-FMD	0,52	0,57	0,3	1,74	0,33	0,8
ANT-INF	0,41	0,49	0,22	1,87	0,23	0,86
ANT-TR	0,22	0,29	0,15	1,5	0,09	0,65
ANT-FMD	0,22	0,32	0,16	1,33	0,07	0,68
INF-TR	0,05	0,2	0,14	0,4	0,04	0,53
INF-FMD	0,08	0,19	0,11	0,76	0,05	0,44
TR-FMD	0,31	0,31	0,14	2,26	0,03	0,57

Skraćenice: ANT – antropometrijske mere; CI – interval poverenja; FA – fizička aktivnost; FMD – protokom posredovana dilatacija; INF – indikatori inflamacije; SD – standardna devijacija; TR – faktori vezani za vreme.

5. DISKUSIJA

Ovo istraživanje pokazalo je da osobe koje žive sa HIV infekcijom imaju lošiju endotelnu funkciju izraženu kroz niže vrednosti FMD merene na brahijalnoj arteriji u odnosu na zdravu populaciju, za šta je odgovoran veći broj faktora koji su povezani sa različitim aspektima HIV infekcije, uključujući faktore vezane za prisustvo samog virusa u organizmu domaćina, faktore vezane za antiretrovirusnu terapiju i njena neželjena dejstva, kao i klasične faktore rizika za kardiovaskularne bolesti koji su u većoj meri izraženi kod osoba koje žive sa HIV infekcijom zbog specifičnog stila života i životnih navika.

Pored toga, ovo istraživanje je utvrdilo da krakotrajno prolazno povećanje retrogradnog toka krvi na brahijalnoj arteriji dovodi do pogoršanja endotelne funkcije, kako kod osoba sa HIV infekcijom, tako i kod zdravih ispitanika. Međutim, ovo pogoršanje endotelne funkcije znatno je izraženije kod zdravih ispitanika, dok kod osoba sa HIV-om već oštećeni endotel nije u tolikoj meri podložan daljem pogoršanju endotelne disfunkcije. Ovakvi rezultati ukazuju na to da se oscilatorno smicajuće naprezanje i narušen normalan laminarni tok krvi može svrstati među faktore koji pogoršavaju endotelnu funkciju i povećavaju rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Taj uticaj znatno je intenzivniji kod osoba sa zdravim endotelom u odnosu na one kod kojih je već prisutan određeni stepen disfunkcije vaskularnog endotela.

5.1. Uzroci endotelne disfunkcije

Izvestan broj studija već je istraživao FMD i njegovu povezanost sa aterosklerozom. Istraživanja su pokazala da je poremećen FMD povezan sa svim uobičajenim faktorima rizika

koji važe za kardiovaskularne bolesti. Najbolje ispitan i najčešći poremećaj kardiovaskularnog sistema je arterijska hipertenzija, koja je nesumnjivo dovedena u vezu sa poremećenim vrenostima FMD [104,105]. Iako se merenje FMD vrši na brahijalnoj arteriji zbog najlakše pristupačnosti, endotelna disfunkcija je sistemska bolest, tako da narušen FMD kod hipertenzivnih pacijenata znači prisustvo endotelne disfunkcije i na vitalnim delovima arterijskog sistema kao što su koronarna makro- i mikrocirkulacija, kao i renalne arterije [115].

Endotelna disfunkcija i poremećen FMD dokazani su kod pacijenata sa insulin-zavisnom šećernom bolešću, i to već u ranoj mladosti kod potpuno asimptomatičnih pojedinaca bez razvijenih kliničkih oblika ateroskleroze [106]. Ono što ove rezultate čini značajnim jeste podatak da su iz ove studije bili isključeni pacijenti sa hipertenzijom, kao i pušači, kako bi se izbegao međusobni nepovoljni uticaj ovih istaknutih kardiovaskularnih faktora rizika na endotelnu disfunkciju. Pronađena je i značajna pozitivna korelacija između vrednosti LDL holesterola i FMD kod dijabetičara. Iako kod pojedinaca bez šećerne bolesti LDL holesterol samostalno ne utiče na oštećenje endotelne funkcije, utvrđeno je da su povišene vrenosti lipoproteina A povezane sa lošijim FMD, što nesumnjivo ubraja i dislipidemiju u faktore koji samostalno doprinose poremećaju endotelne funkcije [107].

Pušenje je takođe izdvojeno kao značajan činilac u razvoju endotelne disfunkcije, i to konkretno upotreba duvana, jer se pokazalo da drugi tipovi cigareta koje ne poseduju duvan nemaju uticaja na endotelnu funkciju [108]. Konkretno, pronađena je značajna korelacija između endotelne disfunkcije i hronične upotrebe duvana izražene kroz broj paklo-godina, dok je isključen akutni uticaj kratkotrajne primene duvana na narušavanje endotelne funkcije. Ustanovljena je granica od 20 paklo-godina za koju je utvrđeno da kod svih ispitanika dovodi do značajnog pada FMD [108]. Interesanto, izražene degenerativne promene pronađene su i na endotelu umbilikalnih arterija novorođenčadi kod majki koje su pušači, dok su iste odsutne kod novorođenčadi majki koje nisu pušači [116], potvrđujući time štetan uticaj pušenja duvana na

endotel krvnih sudova, koji se pripisuje na prvom mestu toksičnom dejstvu ugljen-monoksida (CO) prisutnog u duvanskom dimu i karboksihemoglobina koji nastaje njegovim vezivanjem za hemoglobin. U našoj grupi HIV pacijenata, više od polovine činili su pušači, koji su čak za 10 paklo-godina prevazilazili granicu koja kod zdrave populacije dovodi do značajnog pada FMD [108]. Rezultati našeg istraživanja su potvrdili da izloženost duvanskom dimu kod osoba sa HIV infekcijom značajno korelira sa stepenom endotelne disfunkcije. Naši rezultati sugerišu da pušenje utiče na subkliničko oštećenje endotela i pogoršanje same endotelne funkcije, a od ranije je poznato da upotreba duvana kod osoba sa HIV-om povećava rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja kao što su infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult i drugi događaji koji zahtevaju arterijsku revaskularizaciju [117]. Pored toga, pušenje kod osoba sa HIV-om povećava i rizik za razvoj respiratornih komplikacija, oportunističkih infekcija, tuberkuloze i maligniteta povezanih sa HIV-om [118–122].

Kod pacijenata koji boluju od hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) takođe je primećena abnormalna endotelna funkcija, kako merenjem FMD [123], tako i određivanjem nivoa endotelnih mikročestica u cirkulaciji [124]. Endotelna disfunkcija u ovom slučaju ne povezuje se sa pušenjem, koje jeste jedan od najčešćih etioloških faktora u patofiziološkom mehanizmu nastanka hroničnog bronhitisa i plućnog emfizema, već se dovodi u direktnu vezu sa hroničnom produkcijom proinflamatornih medijatora kao što su interleukin 6 (IL-6), fibrinogen i C-reaktivni protein (CRP). Oslobođanjem ovih molekula, zapaljenje se ne zadržava samo u plućima, već se širi putem cirkulacije i dovodi do sistemskog inflamatornog odgovora koji hroničnim delovanjem oštećuje endotel i ubrzava razvoj kardiovaskularnih bolesti [125]. A sistemska inflamacija je upravo jedna od posledica prisustva virusa u organizmu osoba inificiranih HIV-om, koja bi prema tome mogla biti odgovorna za ubrzani razvoj endotelne disfunkcije kod osoba koje žive sa HIV infekcijom.

5.2. Endotelna disfunkcija kod osoba sa HIV infekcijom

Prve analize endotelne funkcije kod HIV pozitivnih osoba izvršili su Stein i sar. [126] koji su merili FMD brahijalne arterije kod 37 pacijenata sa HIV infekcijom. Ova studija je bila koncipirana tako da su ispitanici bili podeljeni u dve grupe na osnovu toga da li u sklopu antiretrovirusne terapije primaju proteazne inhibitore. Rezultati su pokazali da osobe sa HIV infekcijom koje su na terapiji proteaznim inhibitorima imaju značajno oštećenu endotelnu funkciju, dok ostali HIV pacijenti koji nisu na terapiji proteaznim inhibitorima nemaju endotelnu disfunkciju [126]. Ovo se ne podudara sa rezultatima našeg istraživanja, u kojem nije bilo značajne razlike u endotelnoj funkciji između HIV pacijenata koji su primali proteazne inhibitore u odnosu na ostale. U pomenutoj studiji, poremećaj FMD kod pacijenata na proteaznim inhibitorima pripisan je dominantno narušenom odnosu aterogenih lipoproteina u plazmi, koji je bio znatno izraženiji kod ovih pacijenata. Preciznije, grupa pacijenata sa proteaznim inhibitorima imala je značajno viši nivo ukupnog holesterola, non-HDL holesterola i triglicerida, dok se jedino nivo HDL holesterola nije razlikovao među ispitivanim grupama [126]. Ovo je samo potvrdilo prethodna zapažanja da je dislipidemija povezana sa oštećenjem endotelne funkcije [107,127,128] i verovatno najviše odgovorna za endotelnu disfunkciju kod pacijenata na terapiji proteaznim inhibitorima.

Ovom tematikom takođe su se bavili Arildsen i sar. [129] koji su merili FMD brahijalne arterije kod 20 pacijenata sa HIV infekcijom pre uvođenja antiretrovirusne terapije i 6 meseci nakon početka terapije, i poredili njihove rezultate sa FMD kod zdravih kontrolnih ispitanika koji su upareni prema polu i starosti [129]. Njihovi rezultati su otkrili signifikantno snižen FMD kod nelečenih HIV pozitivnih pacijenata, s tim da se nakon 6 meseci primene antiretrovirusne terapije FMD vratio na normalne vrednosti, što je sugerisalo da primena antiretrovirusne

terapije i suzbijanje virusa ipak ima pozitivan efekat na endotelnu funkciju, s tim da u ovoj studiji nije analiziran uticaj pojedinačnih grupa lekova u sklopu antiretrovirusne terapije. S obzirom da je prosečno trajanje HIV infekcije u našoj kohorti bilo 5 godina, a da su svi ispitanici primali antiretrovirusnu terapiju prosečno 4 godine, ne može se reći da je endotelna funkcija naših HIV ispitanika pod desjtvom antiretrovirusne terapije izjednačena sa zdravim ispitanicima, što je u suprotnosti sa istraživanjem Arildsen i sar [129].

Iako su se navedena istraživanja bavila upravo merenjem FMD kod osoba sa HIV infekcijom, u ovim radovima postoje metodološki nedostaci jer su se preporuke za određivanje endotelne funkcije u međuvremenu promenile. U ovim eksperimentima FMD je izmeren samo u jednom navratu u 1. minutu nakon izduvavanja pneumatske manžetne, a ne kontinuirano tokom dužeg vremenskog perioda, kako nalažu aktuelne preporuke [111] i kako je mereno u našem eksperimentu. Pokazalo se da se na ovaj način ne dobijaju uvek maksimalne vrednosti FMD, već mogu biti potcenjene za čak 25-40% [130], što bi moglo objasniti razlike u endotelnoj funkciji i diskrepancu u dobijenim rezultatima između ovih studija i našeg istraživanja.

Osim sniženog FMD, u pomenutoj studiji [129] su kod HIV pozitivnih pacijenata zabeležene i značajno povišene vrednosti CRP-a, fibrinogena, D-dimera, kao i Fon Vilebrandovog faktora (eng. *von Willebrand factor* – vWF) i solubilnog adhezionog intracelularnog molekula (eng. *soluble intracellular adhesion molecule* – sICAM) kao biomarkera endotelne aktivacije. Ova povećana aktivacija humoralnih markera inflamacije i sistema koagulacije neminovno dodatno doprinosi opterećenju od kardiovaskularnih bolesti kod HIV pacijenata. Iako je nakon 6 meseci antiretrovirusne terapije postignut značajan pad vrednosti ovih biomarkera, njihove vrednosti su i dalje ostale iznad referentnog opsega, što pokazuje da uvođenje antiretrovirusne terapije kod pacijenata sa HIV infekcijom može da smanji rizik od kardiovaskularnih bolesti, ali ne i da ga u potpunosti izbriše [129,131,132].

Rezultati velike kohortne analize sprovedene od strane Stein i sar. [133] takođe su potvrdili snižene vrednosti FMD kod pacijenata sa HIV infekcijom u odnosu na zdravu populaciju, što je u saglasnosti sa rezultatima našeg istraživanja. Ono što je ovo istraživanje pokazalo je da je negativan efekat HIV-a na endotelnu disfunkciju bio pod velikim uticajem bubrežne funkcije, dok iznenađujuće, parametri težine i trajanja HIV infekcije i antiretrovirusne terapije nisu imali uticaja na endotelnu funkciju.

U našem istraživanju se pokazalo da FMD ima negativnu korelaciju sa oba ova parametra, odnosno da sa dužinom trajanja HIV infekcije i antiretrovirusne terapije opadaju apsolutni i relativni FMD. S obzirom da su u našoj kohorti HIV pacijenata svi pojedinci dugoročno bili na antiretrovirusnoj terapiji, ne može se sa sigurnošću odrediti da li je oštećenje endotelne funkcije efekat same virusne infekcije ili lekova. Nekoliko eksperimentalnih studija već je pokazalo direktan efekat HIV-a na razvoj endotelne disfunkcije [134,135]. Istraživanje Andrade i sar. [136] analiziralo je endotelnu funkciju unutar populacije HIV inficiranih osoba i poredilo nelečene pacijente u odnosu na one lečene antiretrovirusnom terapijom. Iako su njihovi rezultati sa jedne strane potvrdili lošiju endotelnu funkciju osoba sa HIV-om u odnosu na zdravu populaciju, sa druge strane su pokazali da je endotelna funkcija nelečenih HIV pacijenata značajno bolja u odnosu na one lečene antiretrovirusnom terapijom. Štaviše, ova endotelna disfunkcija je u njihovom eksperimentu pokazala pogoršanje sa dužom primenom antiretrovirusne terapije, što je u saglasnosti sa našim rezultatima [136].

Rezultati slični našim dobijeni su i u istraživanju Solages i sar. [137] koji su ustanovili snažnu povezanost endotelne disfunkcije sa statusom HIV infekcije, ali i pušenjem, gojaznošću i intravenskom upotrebom narkotika. Ovakvi rezultati stavili su u prvi plan specifične faktore rizika povezane sa životnim stilom osoba sa HIV infekcijom, dok u njihovom istraživanju antiretrovirusna terapija nije imala uticaja na endotelnu funkciju [137].

Konfliktni rezultati svih dosadašnjih istraživanja postavili su veoma važnu dilemu, koja se tiče toga da li i u kolikoj meri različiti režimi antiretrovirusne terapije dovode do endotelne disfunkcije. Ovo pitanje veoma je važno za sve kliničare koji se bave zbrinjavanjem osoba inficiranih HIV-om, jer suzbijanje i lečenje virusne infekcije može dovesti do smanjene količine virusa u krvi sa jedne strane, ali sa druge strane sama primena terapije može pogoršati endotelnu funkciju. Ako se strogo posmatra samo zdravlje kardiovaskularnog sistema, bitno je odgonetnuti da li antiretrovirusna terapija ima više pozitivnih ili negativnih efekata na endotelnu funkciju i zdravlje krvnih sudova. U ovu svrhu sprovedeno je nekoliko istraživanja na zdravim volonterima, koji su se dominantno bavili ispitivanjem uticaja proteaznih inhibitora na endotelnu funkciju, lekova koji se najčešće povezuju sa neželjenim dejstvom na kardiovaskularni sistem [138,139]. Jedan eksperiment pokazao je da proteazni inhibitor indanavir nakon svega mesec dana primene kod zdravih HIV-neinficiranih osoba dovodi do značajnog oštećenja endotelne funkcije [140]. Suprotno tome, drugi eksperiment takođe na zdravim ispitanicima bez HIV infekcije, demonstrirao je da kombinacija dva proteazna inhibitora lopinavira i ritonavira, primenjena u identičnom periodu od mesec dana, nema efekta na pogoršanje endotelne funkcije [141].

U našem istraživanju, ni proteazni inhibitori ni nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze nisu pokazali značajnu povezanost sa endotelnom disfunkcijom. Jedini lek koji je u našem istraživanju bio jasno povezan sa endotelnom disfunkcijom bio je abakavir. Primena ovog leka iz grupe nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze bila je povezana sa značajno sniženim vrednostima FMD. Povezanost abakavira i kardiovaskularnog morbiditeta već je detaljno ispitivana tokom prethodnih godina, međutim podaci su za sada i dalje protivrečni. Dok je sa jedne strane pozamašan broj studija pokazao povezanost antiretrovirusne terapije bazirane na abakaviru sa povećanim rizikom od infarkta miokarda i drugih neželjenih kardiovaskularnih događaja [142–150], izvestan broj studija je sa druge strane ipak opovrgao

ovo i isključio povezanost abakavira sa povećanom incidencom kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja u odnosu na druge terapijske režime bez abakavira [151–155]. Objašnjenje za ovakve protivrečne rezultate moglo bi se potražiti u dve studije [142,150] koje su nezavisno jedna od druge detaljnom analizom utvrdile da se kardiovaskularni rizik kumulativno povećava nakon 3 godine primene abakavira. S obzirom da je u našoj kohorti HIV pacijenata prosečno trajanje antiretrovirusne terapije bilo 4 godine, ovo se uklapa u prethodne rezultate i objašnjava lošiju endotelnu funkciju kod pojedinaca tretiranih abakavirom.

Istraživanje Hsue i sar. [156] bavilo se upravo poređenjem endotelne funkcije 30 HIV pacijenata lečenih abakavirom sa 31 HIV pacijentom bez abakavira u terapiji. Iako su obe grupe imale sličan broj manifestnih kardiovaskularnih oboljenja, njihovi rezultati su pokazali niže vrednosti FMD kod pojedinaca koji su u terapiji imali abakavir. Ovo je u saglasnosti sa našim rezultatima i pokazuje da abakavir definitivno ima udela u pogoršanju endotelne funkcije i doprinosi kardiovaskularnom riziku, mada su ove promene suptilne i ne dovode uvek nužno do težih komplikacija kao što su infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzult. Mehanizam oštećenja endotelne funkcije pod dejstvom abakavira leži u stimulaciji vaskularne inflamacije [157], ali i povećanoj aktivaciji trombocita [158,159]. Izloženost abakaviru uzrokuje smanjenje lučenja azot oksida (NO) u endotelu i trombocitima, što ima vazokonstriktorni efekat na krvne sudove, a takođe deluje stimulatивно na adheziju i agregaciju trombocita.

5.3. Endotelne mikročestice kod osoba sa HIV infekcijom

Kao i kod opšte populacije, kod osoba sa HIV infekcijom oštećenje endotelne funkcije u početnim fazama pre razvoja ateroskleroze nije podjednako raspoređeno na ceo arterijski sistem. Retrogradna komponenta krvnog protoka i oscilatorno smicajuće naprezanje je najizraženije na bifurkacijama i račvama, zbog čega upravo ovi segmenti arterija podležu

najvećem oksidativnom stresu i prvi pokazuju znakove oštećenja [160]. Ovo oštećenje se odražava pojavom endotelnih mikročestica u cirkulaciji, koje čine sićušne fragmente ćelijskih membrana apoptotičnih endotelnih ćelija, kao i pojavom celih cirkulišućih endotelnih ćelija, koje predstavljaju maturirane endotelne ćelije koje pod dejstvom vaskularnog oštećenja bivaju otpuštene iz endotela u cirkulaciju [56].

Istraživanja koja su se bavila nivoima endotelnih mikročestica i cirkulišućih endotelnih ćelija kod osoba sa HIV infekcijom pokazala su značajno više vrednosti ovih markera vaskularnog oštećenja u odnosu na zdravu populaciju iste starosti. Da Silva i sar. [63] utvrdili su da je koncentracija endotelnih mikročestica CD51+ značajno povišena kod osoba sa nelečenom HIV infekcijom, kod kojih su registrovane i snižene vrednosti FMD. Izborom HIV pacijenata koji nisu primali antiretrovirusnu terapiju, razvoj endotelne disfunkcije doveden je u direktnu vezu sa efektima samog virusa, nezavisno od klasičnih kardiovaskularnih faktora rizika, kao i neželjenih efekata antiretrovirusne terapije.

U studiji koju su sproveli Lopez i sar. [64] analizirane su koncentracije endotelnih ćelijskih elemenata u plazmi nelečenih HIV inficiranih osoba u odnosu na zdrave ispitanike slične starosti bez kardiovaskularnih faktora rizika. Kod osoba sa HIV infekcijom pronađene su značajno veće koncentracije cirkulišućih endotelnih ćelija, uz značajno niže koncentracije endotelnih progenitornih ćelija. Obe ove grupe ćelija mogu poslužiti kao pokazatelji narušene endotelne funkcije i smanjenog potencijala za oporavak vaskularnog zdravlja. U obzir treba uzeti da se endotelne progenitorne ćelije zapravo mogu koristiti kao surogat marker kumulativnog kardiovaskularnog rizika [161], te da njihova smanjena koncentracija označava povećan rizik za razvoj ateroskleroze i neželjenih kardiovaskularnih događaja.

5.4. Uticaj retrogradnog toka krvi na endotelnu funkciju

Kada je u pitanju oscilatorno smicajuće naprezanje uzrokovano povećanim retrogradnim tokom krvi, Schreuder i sar. [162] prvi su ispitivali njegov uticaj na endotelnu funkciju kod zdravih, mladih, fizički aktivnih muškaraca. S obzirom da se brahijalna arterija retko povezuje sa aterosklerozom i njenim komplikacijama [163], autori su u eksperiment uvrstili i femoralnu arteriju koja se znatno češće povezuje sa komplikacijama ateroskleroze. Oni su veštačkim putem kratkotrajno izazivali povećanje retrogradnog toka krvi postavljanjem pneumatske manžetne distalno od posmatranih arterija, te njenim naduvavanjem na 0, 30 i 60 mmHg u trajanju od 30 min tokom tri različita dana. Rezultati ovog eksperimenta dokazali su da je akutno povećanje retrogradnog toka krvi praćeno značajnim pogoršanjem endotelne funkcije, kako na arterijama sklonim aterosklerozi (femoralnoj arteriji), tako i na arterijama otpornim na aterosklozu (brahijalnoj arteriji). Ovo pogoršanje FMD registrovano je tek na pritisku od 60 mmHg, dok pritisak od 30 mmHg nije doveo do značajnog poremećaja FMD, čime je utvrđena vrednost pritiska koji je neophodan da bi se izazvala endotelna disfunkcija [162] i time je utaban put za buduća istraživanja. U našem eksperimentu korišten je pritisak od 75 mmHg, te se sa sigurnošću može smatrati da je ovaj pritisak bio dovoljan da uzrokuje akutno povećanje retrogradnog toka koje potvrđeno ima potencijal da privremeno naruši endotelnu funkciju.

Istraživanje koje je usledilo sprovedli su Thijssen i sar. [164] koji su sličnom metodom ispitivali uticaj hroničnog povećanja retrogradnog toka krvi na endotelnu funkciju mladih i starih zdravih muškaraca. Oni su otkrili da hronično povećanje retrogradnog toka u trajanju od 14 dana kod mladih osoba dovodi do poremećaja endotelne funkcije, dok kod starih zdravih osoba nema uticaja na endotelnu funkciju. Metodologija ovog eksperimenta se delimično

razlikovala od dotadašnjih istraživanja i od one koja je korištena u našem istraživanju, u tome što je za formiranje retrogradnog smicajućeg naprezanja umesto pneumatske manžetne upotrebljen kompresioni rukav koji su ispitanici nosili tokom 14 dana. Ovo je moralo biti izvedeno na ovaj način jer bi nošenje pneumatske manžetne kontinuirano tokom toliko vremena bilo vrlo nekomforno i gotovo neizvodljivo za ispitanike. U ovome leži i glavni nedostatak ovog eksperimenta, jer ostvareni pritisak na podlakticu pomoću kompresionog rukava nije mogao biti precizno izmeren niti kontrolisan. Procena je da ovaj kompresioni rukav ostvaruje pritisak između 16-28 mmHg, što je ispod granice pritiska koji bi trebao da dovede do endotelne disfunkcije pri akutnom izlaganju [162,165]. Međutim, i ove vrednosti su podložne varijacijama u zavisnosti od telesne konstitucije i dijametra podlaktice ispitanika, te je i samo oscilatorno smicajuće naprezanje bilo podložno manipulaciji i varijacijama u ovakvoj postavci eksperimenta. Bez obzira, ovi rezultati se mogu smatrati saglasni sa našima, jer pokazuju da su krvni sudovi starijih osoba, slično kao i krvni sudovi osoba sa HIV infekcijom, u manjoj meri podožni dejstvu retrogradnog toka krvi. Razlog ovome verovatno leži u tome što su njihovi krvni sudovi već izmenjeni, bili kao posledica starosti ili posledica HIV infekcije, te su samim tim i manje skloni daljem pogoršanju endotelne funkcije koja je kod njih u izvesnoj meri već oštećena.

Ovom temom ponovo su se bavili Schreuder i sar. [166] kada su detaljnije ispitivali uticaj kratkotrajnog retrogradnog toka na endotelnu funkciju kod starijih osoba. Još jednom je pokazano da kod starijih osoba, iako su pre intervencije imale znatno lošiju endotelnu funkciju u odnosu na mlade, akutno povećanje retrogradnog toka kod njih nije dovelo do dodatnog pogoršanja endotelne funkcije. Ovime je potvrđen rezultat prethodnog istraživanja i ustanovljeno da je kod starijih osoba prisutna endotelna disfunkcija, ali da ona nije podložna dodatnom pogoršanju u slučaju akutnog povećanja retrogradnog toka krvi, kao što je to slučaj kod mladih, a isto se odnosi i na osobe sa HIV infekcijom u našem istraživanju. Ovo se može

protumačiti i kao smanjen potencijal izmenjenih, „ostarelih“ i oštećenih krvnih sudova da menjaju svoju endotelnu funkciju, što bi moglo značiti i nemogućnost brze adaptacije i odgovora ne samo na štetne, već i na potencijalno korisne hemodinamske stimulse. Ovo svakako zahteva dodatna istraživanja i eksperimente, koji bi trebalo da utvrde upravo da li u oštećenom endotelu ima prostora za poboljšanje endotelne funkcije pod dejstvom pozitivnih stimulusa, kao što je na primer povećanje anterogradnog smicajućeg naprezanja uzrokovano fizičkom aktivnošću [167].

Tremblay i sar. [92] istraživali su uticaj retrogradnog toka krvi na endotelnu disfunkciju u uslovima relativne hipoksije na velikoj nadmorskoj visini. Oni su svojim ispitanicima određivali endotelnu funkciju merenjem FMD i određivanjem koncentracije endotelnih mikročestica pre i nakon kratkotrajnog povećanja retrogradnog toka na 3800 m nadmorske visine. Rezultati ovog eksperimenta pokazali su da je vaskularni endotel znatno podložniji razvoju disfunkcije pod dejstvom povećanja retrogradnog toka krvi u uslovima hipoksije. Takođe, utvrđeno je da stepen disfunkcije korelira sa povećanjem broja endotelnih mikročestica u krvotoku.

Barak i sar. [91] u svom istraživanju bavili su se uticajem retrogradnog toka krvi i oscilatornog smicajućeg naprezanja na endotelnu funkciju kod bolesnika sa HOBP. S obzirom da HOBP predstavlja izvor hronične sistemske inflamacije, ovi ispitanici su predstavljali pogodan model za ispitivanje uticaja ovakvog fenomena na funkciju endotela. Rezultati ovog istraživanja su otkrili da je kod osoba sa hroničnom sistemskom inflamacijom izazvanom HOBP endotelna funkcija značajno narušena, a da akutno povećanje retrogradnog toka krvi dovodi do njenog dodatnog značajnog pogoršanja. Pored toga, utvrđeno je da primena suplementacije kiseonikom u niskim dozama dovodi do poboljšanja endotelne funkcije i smanjuje negativno dejstvo oscilatornog smicajućeg naprezanja na endotel kod ovih pacijenata. Zajedno sa rezultatima prethodnog istraživanja, ova dva eksperimenta potvrđuju značajno

mesto kiseonika, odnosno hipoksije, u mehanizmu regulacije normalnog funkcionisanja vaskularnog endotela [91,92]. Ovo se najverovatnije dešava zbog povećane simpatičke stimulacije koja je uzrokovana hipoksijom [168]. Iako se u našem istraživanju nismo bazirali na plućnu funkciju i respiratorni status ispitanika, ovo bi takođe moglo predstavljati važan faktor u razvoju i pogoršanju endotelne disfunkcije. S obzirom da su pušači činili više od polovine ispitanika sa HIV infekcijom, moguće je da su kao posledica štetnog dejstva duvanskog dima kod njih već bili razvijeni plućni poremećaji kao što su hronični bronihitis, emfizem i respiratorna insuficijencija sa posledičnom hipoksijom, što bi sa hroničnom inflamacijom u značajnoj meri moglo doprineti endotelnoj disfunkciji.

5.5. Fizička aktivnost i endotelna funkcija

Sedentarni način života uz odsustvo fizičke aktivnosti i treninga, zajedno sa posledičnom gojaznošću, predstavljaju važne faktore rizika za oštećenje endotelne funkcije i deterioraciju kardiovaskularnog zdravlja. Uzimajući sve ovo u obzir, veliki trud je uloženi u pronalaženje mogućnosti vraćanja i unapređenja endotelne funkcije delovanjem direktno na faktore rizika. Redovna fizička aktivnost i treniranje su se pokazali kao obećavajuće nefarmakološke mere koje su sposobne da poboljšaju endotelnu funkciju kako kod zdravih osoba [169,170], tako i kod pacijenata sa već prisutnim kardiovaskularnim poremećajima uzrokovanih aterosklerozom, među kojima su koronarna arterijska bolest [171] i periferna arterijska okluzivna bolest [172].

Ovaj blagotvoran efekat redovne fizičke aktivnosti na poboljšanje endotelne funkcije ostvaruje se kroz stimulaciju oslobađanja azot oksida (NO) i bolju reaktivnost endotela na vazodilatatorne medijatore [169]. Tokom fizičke aktivnosti dolazi do povećanja stope laminarnog smicajućeg naprezanja na zidove krvnih sudova, što intenzivno stimuliše aktivnost

enzima endotelne azot oksid sintetaze (eNOS). Za razliku od oscilatornog smicajućeg napreznja prisutnog kod kardiovaskularnih poremećaja, koje ispoljava negativne efekte na endotelnu funkciju i zdravlje krvnih sudova, ovo laminarno smicajuće napreznje stmulisano fizičkom aktivnošću ima pozitivne efekte i poboljšava endotelnu funkciju [167].

Smanjen nivo fizičke aktivnosti predstavlja važnan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti koji je, uz pušenje, posebno naglašen baš kod osoba sa HIV infekcijom [59,60]. Dominantan razlog za ovakav izraženo sedentarni način života kod ove populacije leži u socio-ekonomskom opterećenju povezanom sa HIV infekcijom, ali sa druge strane i u ubrzanom zamaranju i nedostatku fizičke kondicije koje ovi pacijenti često osećaju [77]. Uz to su i ostali faktori rizika, u koje se ubrajaju arterijska hipertenzija, šećerna bolest i hiperlipidemija, takođe u znatno većoj meri zastupljeni kod osoba sa HIV infekcijom [76]. Čak 60% osoba sa HIV infekcijom su pušači [59,76], a uz to veoma je česta i upotreba psihoaktivnih supstanci, neadekvatna i nezdrava ishrana, kao i centralni tip gojaznosti [58,60].

Osobe koje žive sa HIV infekcijom imaju mnogobrojne faktore koji ih ograničavaju u normalnom upražnjavanju fizičke aktivnosti (socijalne, lične, faktore vezane za okruženje), koji ih sprečavaju u ostvarivanju redovnih i izbalansiranih treninga i sportskih aktivnosti. Zbog toga, ovi pacijenti su često ograničeni na organizovane terapijske intervencije koje uključuju fizičku aktivnost, ali koje na žalost nisu često i široko dostupne u različitim okruženjima i društvima [173]. Rezultati dosadašnjih istraživanja pokazuju da svega 30-50% osoba koje žive sa HIV infekcijom uspevaju da ostvare preporučenih 150 min umerene fizičke aktivnosti nedeljno [174,175]. Ova granica je važna jer se pokazalo da osobe sa HIV infekcijom koje upražnjavaju barem 150 min fizičke aktivnosti nedeljno, ili više od toga, imaju niže vrednosti inflamatornih markera u krvi i redukovane indikatore subkliničkih vaskularnih poremećaja, što je dokazala studija koju su objavili Dirajlal-Fargo i sar. [176].

Postoje mnogobrojni dokazi koji pokazuju benefite različitih tipova fizičke aktivnosti na kardiometaboličko zdravlje kod HIV pacijenata, slično kao i u opštoj populaciji. Aerobni treninzi dovode do povećanja kardiorespiratorne kondicije i maksimalne potrošnje kiseonika, a uz to smanjuju telesnu težinu, snižavaju nivo triglicerida u krvi i povoljno utiču na metabolizam glukoze. Sa druge strane, trening snage i otpora dovodi do smanjenja ukupnog sadržaja masti u telu, poboljšava lipidni i glikemijski profil, ali osim toga, takođe smanjuje i nivo cirkulišućih proinflamatornih citokina, što je od naročite važnosti upravo za osobe sa HIV infekcijom [177]. Osim svih ovih pozitivnih efekata na kardiovaskularni sistem, redovna fizička aktivnost ispoljava povoljne efekte i na neurokognitivno zdravlje, svakodnevno funkcionisanje i nivo nezavisnosti kod osoba sa HIV infekcijom [178].

Rezultati našeg istraživanja jasno pokazuju da je fizička aktivnost povezana sa boljom endotelnom funkcijom kod osoba sa HIV infekcijom. Webel i sar. [179] su u svojoj studiji otkrili značajnu povezanost između nivoa lagane fizičke aktivnosti (šetanja) sa različitim aspektima kardiovaskularnog zdravlja uključujući povećanje maksimalne potrošnje kiseonika, sniženje aktivnosti inflamatornih medijatora i smanjenje insulinske rezistencije. Iako se ovo istraživanje nije bavilo samom endotelnom funkcijom, njihovi rezultati su u saglasnosti sa našim u tome da fizička aktivnost daje važan doprinos ukupnom zdravlju kardiovaskularnog sistema.

Eksperiment koji su sproveli O'Brien i sar. [173] istraživao je efekte šestomesečnog programa fitnes treninga kod odraslih osoba sa HIV infekcijom i dobili su zbnjujuće rezultate. Sa jedne strane, kod ispitanika na kraju programa nije bilo značajnijih promena u maksimalnoj potrošnji kiseonika, što je predstavljalo primarni ishod eksperimenta. Ipak, sa druge strane, zabeležena je značajna redukcija vrednosti sistolnog krvnog pritiska na kraju programa. S obzirom da je arterijska hipertenzija nesumnjivo jedan od vodećih uzroka kardiovaskularnog

morbiditeta, ovakvi rezultati ipak potvrđuju klinički značaj fizičke aktivnosti na zdravlje kardiovaskularnog sistema kod pacijenata sa HIV infekcijom.

6. ZAKLJUČAK

Osobe sa HIV infekcijom na antiretrovirusnoj terapiji pokazuju sve veći rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Za ovo je odgovoran veći broj mehanizama koji su vezani za sam virus, antiretrovirusnu terapiju, ali i klasične faktore rizika za kardiovaskularne bolesti koji su u većoj meri izraženi unutar ove populacije. S obzirom na brojne nejasnoće koje i dalje postoje, neophodna su dalja istraživanja koja će rasvetliti kompleksne odnose između ove dve grupe bolesti.

Osobe koje žive sa HIV infekcijom imaju lošiju endotelnu funkciju izraženu kroz niže vrednosti apsolutnog FMD i relativnog FMD% u odnosu na zdrave osobe iste starosti. Retrogradni tok krvi i oscilatorno smicajuće naprežanje (eng. *shear stress*) dovode do pogoršanja endotelne funkcije i kod HIV pacijenata i kod zdravih osoba, ali je ovo pogoršanje znatno izraženije kod zdravih. Faktori koji su povezani sa lošijom endotelnom funkcijom kod osoba sa HIV infekcijom su starost, pušenje, steatoza jetre, duže trajanje HIV infekcije i niže vrednosti *nadir* CD4 limfocita, kao i duža primena antiretrovirusne terapije i primena leka abakavira.

Fizička aktivnost predstavlja široko dostupan i pristupačan alat koji je sposoban da poboljša endotelnu funkciju i uopšteno kardiovaskularno zdravlje kod osoba sa HIV infekcijom. Zbog toga je poželjno uložiti trud da se implementira fizički aktivan stil života unutar ove populacije, kako bi se smanjio kardiovaskularni morbiditet, poboljšao kvalitet života i dalje produžilo očekivano trajanje života.

7. REFERENCE

1. Sabin CA, Reiss P. Epidemiology of ageing with HIV: what can we learn from cohorts? *AIDS Lond Engl*. 2017;31 Suppl 2:S121–8.
2. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med*. 2017;18(4):256–66.
3. UNAIDS Data 2021. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2021.
4. Dwyer-Lindgren L, Cork MA, Sligar A, Steuben KM, Wilson KF, Provost NR, et al. Mapping HIV prevalence in sub-Saharan Africa between 2000 and 2017. *Nature*. 2019;570(7760):189–93.
5. Nikolić A, Božić A, Simić D, Šipetić-Grujičić S. The HIV/AIDS epidemiological situation among men and women in Serbia in the period 2007-2017: Joinpoint regression analysis. *Srp Med Cas Lek Komore*. 2020;1(1):21–34.
6. Witzel TC, Eshun-Wilson I, Jamil MS, Tilouche N, Figueroa C, Johnson CC, et al. Comparing the effects of HIV self-testing to standard HIV testing for key populations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2020;18(1):381.
7. Witzel TC, Rodger AJ. New initiatives to develop self-testing for HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(1):50–7.
8. Napierala Mavedzenge S, Baggaley R, Corbett EL. A review of self-testing for HIV: research and policy priorities in a new era of HIV prevention. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;57(1):126–38.

9. Worthington C, Krentz HB. Socio-economic factors and health-related quality of life in adults living with HIV. *Int J STD AIDS*. 2005;16(9):608–14.
10. Wainwright JJ, Beer L, Tie Y, Fagan JL, Dean HD. Socioeconomic, Behavioral, and Clinical Characteristics of Persons Living with HIV Who Experience Homelessness in the United States, 2015–2016. *AIDS Behav*. 2020;24(6):1701–8.
11. de Medeiros RC da SC, de Medeiros JA, da Silva TAL, de Andrade RD, de Medeiros DC, Araújo J de S, et al. Quality of life, socioeconomic and clinical factors, and physical exercise in persons living with HIV/AIDS. *Rev Saúde Pública*. 2017;51:66.
12. Figueroa C, Johnson C, Verster A, Baggaley R. Attitudes and Acceptability on HIV Self-testing Among Key Populations: A Literature Review. *AIDS Behav*. 2015;19(11):1949–65.
13. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. 155 p.
14. Greene WC. A history of AIDS: looking back to see ahead. *Eur J Immunol*. 2007;37 Suppl 1:S94-102.
15. Mayer K, Pizer HF, Venkatesh KK. The Social Ecology of HIV/AIDS. *Med Clin North Am*. 2008;92(6):1363–75.
16. Evatt BL. The tragic history of AIDS in the hemophilia population, 1982–1984. *J Thromb Haemost*. 2006;4(11):2295–301.
17. Marc LG, Patel-Larson A, Hall HI, Hughes D, Alegria M, Jeanty G, et al. HIV among Haitian-born persons in the United States, 1985–2007. *AIDS Lond Engl*. 2010;24(13):2089–97.

18. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868–71.
19. Serwadda D, Mugerwa RD, Sewankambo NK, Lwegaba A, Carswell JW, Kirya GB, et al. Slim disease: a new disease in Uganda and its association with HTLV-III infection. *Lancet Lond Engl*. 1985;2(8460):849–52.
20. Gunter B, Sancho-Aldridge J, Moss R. Public perceptions of the role of television in raising Aids awareness. *Health Educ J*. 1993;52(1):19–27.
21. Cooper DA, Merigan TC. Clinical treatment. *AIDS Lond Engl*. 1996;10 Suppl A:S133–134.
22. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut) S ‘Assessment of PT by B. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemotherapy*. 2016;43(3):203–22.
23. Peeters M, D’Arc M, Delaporte E. The origin and diversity of human retroviruses. *AIDS Rev*. 2014;16(1):23–34.
24. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1):a006841.
25. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*. 2014;346(6205):56–61.
26. Rossi E, Meuser ME, Cunanan CJ, Cocklin S. Structure, Function, and Interactions of the HIV-1 Capsid Protein. *Life*. 2021;11(2):100.
27. Gelderblom HR. Assembly and morphology of HIV: potential effect of structure on viral function. *AIDS Lond Engl*. 1991;5(6):617–37.

28. Parren PW, Moore JP, Burton DR, Sattentau QJ. The neutralizing antibody response to HIV-1: viral evasion and escape from humoral immunity. *AIDS Lond Engl.* 1999;13 Suppl A:S137-162.
29. Niedrig M, Gelderblom HR, Pauli G, März J, Bickhard H, Wolf H, et al. Inhibition of infectious human immunodeficiency virus type 1 particle formation by Gag protein-derived peptides. *J Gen Virol.* 1994;75(6):1469–74.
30. Gelderblom HR, Reupke H, Pauli G. Loss of envelope antigens of HTLV-III/LAV, a factor in AIDS pathogenesis? *Lancet Lond Engl.* 1985;2(8462):1016–7.
31. Cosnefroy O, Murray PJ, Bishop KN. HIV-1 capsid uncoating initiates after the first strand transfer of reverse transcription. *Retrovirology.* 2016;13(1):58.
32. Selyutina A, Persaud M, Lee K, KewalRamani V, Diaz-Griffero F. Nuclear Import of the HIV-1 Core Precedes Reverse Transcription and Uncoating. *Cell Rep.* 2020;32(13):108201.
33. Burdick RC, Li C, Munshi M, Rawson JMO, Nagashima K, Hu WS, et al. HIV-1 uncoats in the nucleus near sites of integration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(10):5486–93.
34. Bryant M, Ratner L. Myristoylation-dependent replication and assembly of human immunodeficiency virus 1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87(2):523–7.
35. Usami Y, Popov S, Popova E, Inoue M, Weissenhorn W, G Göttinger H. The ESCRT pathway and HIV-1 budding. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(Pt 1):181–4.
36. Marco A de, Müller B, Glass B, Riches JD, Kräusslich HG, Briggs JAG. Structural Analysis of HIV-1 Maturation Using Cryo-Electron Tomography. *PLOS Pathog.* 2010;6(11):e1001215.
37. Moir S, Chun TW, Fauci AS. Pathogenic Mechanisms of HIV Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2011;6(1):223–48.

38. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, Sewankambo NK, Serwadda D, Wabwire-Mangen F, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *The Lancet*. 2001;357(9263):1149–53.
39. Chan JK, Ng CS, Hui PK. A simple guide to the terminology and application of leucocyte monoclonal antibodies. *Histopathology*. 1988;12(5):461–80.
40. Pope M, Haase AT. Transmission, acute HIV-1 infection and the quest for strategies to prevent infection. *Nat Med*. 2003;9(7):847–52.
41. Schacker T. Clinical and Epidemiologic Features of Primary HIV Infection. *Ann Intern Med*. 1996;125(4):257.
42. Douek DC, Picker LJ, Koup RA. T cell dynamics in HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:265–304.
43. Zhang ZQ, Schuler T, Zupancic M, Wietgreffe S, Staskus KA, Reimann KA, et al. Sexual Transmission and Propagation of SIV and HIV in Resting and Activated CD4⁺ T Cells. *Science*. 1999;286(5443):1353–7.
44. Cavert W, Notermans DW, Staskus K, Wietgreffe SW, Zupancic M, Gebhard K, et al. Kinetics of Response in Lymphoid Tissues to Antiretroviral Therapy of HIV-1 Infection. *Science*. 1997;276(5314):960–4.
45. Haase AT. Population biology of HIV-1 infection: viral and CD4⁺ T cell demographics and dynamics in lymphatic tissues. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:625–56.
46. Lewin-Smith MR, Klassen MK, Frankel SS, Nelson AM. Pathology of human immunodeficiency virus infection: Infectious conditions. *Ann Diagn Pathol*. 1998;2(3):181–94.
47. Dagnaw Tegegne K, Cherie N, Tadese F, Tilahun L, Kassaw MW, Biset G. Incidence and Predictors of Opportunistic Infections Among Adult HIV Infected Patients on Anti-

- Retroviral Therapy at Dessie Comprehensive Specialized Hospital, Ethiopia: A Retrospective Follow-Up Study. *HIVAIDS - Res Palliat Care*. 2022;14:195–206.
48. Arefaine ZG, Abebe S, Bekele E, Adem A, Adama Y, H. Brockmeyer N, et al. Incidence and predictors of HIV related opportunistic infections after initiation of highly active antiretroviral therapy at Ayder Referral Hospital, Mekelle, Ethiopia: A retrospective single centered cohort study. *PLOS ONE*. 2020;15(4):e0229757.
49. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2018;378(11):1029–41.
50. Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *The Lancet*. 2010;376(9734):49–62.
51. Pau AK, George JM. Antiretroviral Therapy. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(3):371–402.
52. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(4):a007161.
53. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health*. 2017;2(1):e35–46.
54. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012;13(8):453–68.
55. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010;50(10):1387–96.

56. López M, San Román J, Estrada V, Vispo E, Blanco F, Soriano V. Endothelial dysfunction in HIV infection--the role of circulating endothelial cells, microparticles, endothelial progenitor cells and macrophages. *AIDS Rev.* 2012;14(4):223–30.
57. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med.* 2010;170(14):1228–38.
58. Vachiat A, McCutcheon K, Tsabedze N, Zachariah D, Manga P. HIV and Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(1):73–82.
59. Freiberg MS, Chang CCH, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 2013;173(8):614–22.
60. Kearns A, Gordon J, Burdo TH, Qin X. HIV-1-Associated Atherosclerosis: Unraveling the Missing Link. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(25):3084–98.
61. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS Lond Engl.* 2009;23(9):1059–67.
62. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2005;353(10):999–1007.
63. da Silva EFR, Fonseca FAH, França CN, Ferreira PRA, Izar MCO, Salomão R, et al. Imbalance between endothelial progenitors cells and microparticles in HIV-infected patients naive for antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 2011;25(13):1595–601.
64. López M, Vispo E, San Román J, Herrero D, Peris A, Corral A, et al. Short communication high risk of endothelial dysfunction in HIV individuals may result from

- deregulation of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(7):656–9.
65. Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, Cabrejos C, Chang J, Fletcher M, et al. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Med*. 1993;94(5):515–9.
66. DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A d'Arminio, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1723–35.
67. Greene DJ, Skeggs JW, Morton RE. Elevated triglyceride content diminishes the capacity of high density lipoprotein to deliver cholesteryl esters via the scavenger receptor class B type I (SR-BI). *J Biol Chem*. 2001;276(7):4804–11.
68. Rose H, Hoy J, Woolley I, Tchoua U, Bukrinsky M, Dart A, et al. HIV Infection and High Density Lipoprotein Metabolism. *Atherosclerosis*. 2008;199(1):79–86.
69. Hui DY. Effects of HIV protease inhibitor therapy on lipid metabolism. *Prog Lipid Res*. 2003;42(2):81–92.
70. Tran H, Robinson S, Mikhailenko I, Strickland DK. Modulation of the LDL receptor and LRP levels by HIV protease inhibitors. *J Lipid Res*. 2003;44(10):1859–69.
71. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet Lond Engl*. 1999;354(9184):1112–5.
72. Koczor CA, Lewis W. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor toxicity and mitochondrial DNA. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6(12):1493–504.
73. Souza SJ, Luzia LA, Santos SS, Carvalho Rondó PH. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. *Rev Assoc Médica Bras Engl Ed*. 2013;59(2):186–98.

74. Da Cunha J, Maselli LMF, Stern ACB, Spada C, Bydlowski SP. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World J Virol.* 2015;4(2):56–77.
75. Kotler DP. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2008;49 Suppl 2:S79-85.
76. 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(7):2506–12.
77. Vancampfort D, Mugisha J, Richards J, De Hert M, Probst M, Stubbs B. Physical activity correlates in people living with HIV/AIDS: a systematic review of 45 studies. *Disabil Rehabil.* 2018;40(14):1618–29.
78. Flammer AJ, Lüscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch.* 2010;459(6):1005–13.
79. Kumada M, Terui N, Kuwaki T. Arterial baroreceptor reflex: its central and peripheral neural mechanisms. *Prog Neurobiol.* 1990;35(5):331–61.
80. Chen LY, Mehta JL. Variable effects of L-arginine analogs on L-arginine-nitric oxide pathway in human neutrophils and platelets may relate to different nitric oxide synthase isoforms. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;276(1):253–7.
81. Freedman JE, Loscalzo J. Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders. *J Thromb Haemost JTH.* 2003;1(6):1183–8.
82. Yang Y, Liu S, Fan Z, Li Z, Liu J, Xing F. Sp1 modification of human endothelial nitric oxide synthase promoter increases the hypoxia-stimulated activity. *Microvasc Res.* 2014;93:80–6.

83. Tran N, Garcia T, Aniq M, Ali S, Ally A, Nauli S. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. *Am J Biomed Sci Res.* 2022;15(2):153–77.
84. Kouros-Arami M, Hosseini N, Mohsenzadegan M, Komaki A, Joghataei MT. Neurophysiologic implications of neuronal nitric oxide synthase. *Rev Neurosci.* 2020;31(6):617–36.
85. Gebhart V, Reiß K, Kollau A, Mayer B, Gorren ACF. Site and mechanism of uncoupling of nitric-oxide synthase: Uncoupling by monomerization and other misconceptions. *Nitric Oxide Biol Chem.* 2019;89:14–21.
86. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SWS. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci.* 2015;129(2):83–94.
87. Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDCFs. *Pflugers Arch.* 2010;459(6):1015–23.
88. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126(6):753–67.
89. Schiffrin EL. Role of Endothelin-1 in Hypertension. *Hypertension.* 1999;34(4):876–81.
90. Hwang J, Ing MH, Salazar A, Lassègue B, Griendling K, Navab M, et al. Pulsatile versus oscillatory shear stress regulates NADPH oxidase subunit expression: implication for native LDL oxidation. *Circ Res.* 2003;93(12):1225–32.
91. Barak OF, Mladinov S, Hoiland RL, Tremblay JC, Thom SR, Yang M, et al. Disturbed blood flow worsens endothelial dysfunction in moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep.* 2017;7(1):16929.

92. Tremblay JC, Thom SR, Yang M, Ainslie PN. Oscillatory shear stress, flow-mediated dilatation, and circulating microparticles at sea level and high altitude. *Atherosclerosis*. 2017;256:115–22.
93. Chironi GN, Boulanger CM, Simon A, Dignat-George F, Freyssinet JM, Tedgui A. Endothelial microparticles in diseases. *Cell Tissue Res*. 2009;335(1):143–51.
94. Jenkins NT, Padilla J, Boyle LJ, Credeur DP, Laughlin MH, Fadel PJ. Disturbed blood flow acutely induces activation and apoptosis of the human vascular endothelium. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2013;61(3):615–21.
95. Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Ahn YS. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front Biosci J Virtual Libr*. 2004;9:1118–35.
96. Mu H, Chai H, Lin PH, Yao Q, Chen C. Current update on HIV-associated vascular disease and endothelial dysfunction. *World J Surg*. 2007;31(4):632–43.
97. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
98. Al-Qaisi M, Kharbanda RK, Mittal TK, Donald AE. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):647–52.
99. Greyling A, van Mil ACCM, Zock PL, Green DJ, Ghiadoni L, Thijssen DH, et al. Adherence to guidelines strongly improves reproducibility of brachial artery flow-mediated dilation. *Atherosclerosis*. 2016;248:196–202.
100. Charakida M, Masi S, Lüscher TF, Kastelein JJP, Deanfield JE. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2854–61.
101. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101(9):948–54.

102. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899–906.
103. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wöfl G, Kostner K, Maurer G, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol*. 2000;86(2):207–10.
104. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fancy? *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32 Suppl 3:S41-47.
105. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Nephrol*. 2000;13(3):205–10.
106. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(3):573–9.
107. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest*. 1994;93(1):50–5.
108. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993;88(5):2149–55.
109. Hagströmer M, Oja P, Sjöström M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr*. 2006;9(6):755–62.

110. Cleland C, Ferguson S, Ellis G, Hunter RF. Validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) for assessing moderate-to-vigorous physical activity and sedentary behaviour of older adults in the United Kingdom. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(1):176.
111. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(1):H2-12.
112. Hair J, Hult GTM, Ringle C, Sarstedt M. *A Primer on Partial Least Squares Structural Equation Modeling.* 2014.
113. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull.* 1992;112(1):155–9.
114. Hair JF, Hult GTM, Ringle CM, Sarstedt M, Danks NP, Ray S. The SEMinR Package. In: Hair Jr. JF, Hult GTM, Ringle CM, Sarstedt M, Danks NP, Ray S, editors. *Partial Least Squares Structural Equation Modeling (PLS-SEM) Using R: A Workbook [Internet].* Cham: Springer International Publishing; 2021.
115. Takiuchi S, Fujii H, Kamide K, Horio T, Nakatani S, Hiuge A, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and coronary and peripheral endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2004;17(9):802–8.
116. Asmussen I, Kjeldsen K. Intimal ultrastructure of human umbilical arteries. Observations on arteries from newborn children of smoking and nonsmoking mothers. *Circ Res.* 1975;36(5):579–89.
117. Lifson AR, Neuhaus J, Arribas JR, van den Berg-Wolf M, Labriola AM, Read TRH. Smoking-Related Health Risks Among Persons With HIV in the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Clinical Trial. *Am J Public Health.* 2010;100(10):1896–903.

118. Petrosillo N, Cicalini S. Smoking and HIV: time for a change? *BMC Med.* 2013;11(1):1–4.
119. Crothers K. Chronic obstructive pulmonary disease in patients who have HIV infection. *Clin Chest Med.* 2007;28(3):575–87.
120. van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, Leung CC, Zumla A, Bateman ED, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J.* 2010;35(1):27–33.
121. Miguez-Burbano MJ, Ashkin D, Rodriguez A, Duncan R, Pitchenik A, Quintero N, et al. Increased risk of *Pneumocystis carinii* and community-acquired pneumonia with tobacco use in HIV disease. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2005;9(4):208–17.
122. Soysa NS, Ellepola ANB. The impact of cigarette/tobacco smoking on oral candidosis: an overview. *Oral Dis.* 2005;11(5):268–73.
123. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(12):1211–8.
124. Thomashow MA, Shimbo D, Parikh MA, Hoffman EA, Vogel-Claussen J, Hueper K, et al. Endothelial microparticles in mild chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Chronic Obstructive Pulmonary Disease study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(1):60–8.
125. King PT. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin Transl Med.* 2015;4:26.
126. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2001;104(3):257–62.

127. Kugiyama K, Doi H, Motoyama T, Soejima H, Misumi K, Kawano H, et al. Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries. *Circulation*. 1998;97(25):2519–26.
128. Lundman P, Eriksson M, Schenck-Gustafsson K, Karpe F, Tornvall P. Transient triglyceridemia decreases vascular reactivity in young, healthy men without risk factors for coronary heart disease. *Circulation*. 1997;96(10):3266–8.
129. Arildsen H, Sørensen KE, Ingerslev JM, Østergaard LJ, Laursen AL. Endothelial dysfunction, increased inflammation, and activated coagulation in HIV-infected patients improve after initiation of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2013;14(1):1–9.
130. Black MA, Cable NT, Thijssen DHJ, Green DJ. Importance of measuring the time course of flow-mediated dilatation in humans. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2008;51(2):203–10.
131. Osuji FN, Onyenekwe CC, Ahaneku JE, Ukibe NR. The effects of highly active antiretroviral therapy on the serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in HIV infected subjects. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):88.
132. Masiá M, Bernal E, Padilla S, Graells ML, Jarrín I, Almenar MV, et al. The role of C-reactive protein as a marker for cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):167–71.
133. Stein JH, Kime N, Korcarz CE, Ribaud H, Currier JS, Delaney JC. Effects of HIV Infection on Arterial Endothelial Function: Results From a Large Pooled Cohort Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):512–22.
134. Gujuluva C, Burns AR, Pushkarsky T, Popik W, Berger O, Bukrinsky M, et al. HIV-1 penetrates coronary artery endothelial cells by transcytosis. *Mol Med*. 2001;7(3):169–76.

135. Seigneur M, Constans J, Blann A, Renard M, Pellegrin JL, Amiral J, et al. Soluble adhesion molecules and endothelial cell damage in HIV infected patients. *Thromb Haemost.* 1997;77(4):646–9.
136. Andrade ACO, Ladeia AM, Netto EM, Mascarenhas A, Cotter B, Benson CA, et al. Cross-sectional study of endothelial function in HIV-infected patients in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24(1):27–33.
137. Solages A, Vita JA, Thornton DJ, Murray J, Heeren T, Craven DE, et al. Endothelial Function in HIV-infected Persons. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2006;42(9):1325–32.
138. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *The Lancet.* 2002;360(9347):1747–8.
139. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV.* 2018;5(6):e291–300.
140. Shankar SS, Dubé MP, Gorski JC, Klaunig JE, Steinberg HO. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. *Am Heart J.* 2005;150(5):933.
141. Grubb JR, Dejam A, Voell J, Blackwelder WC, Sklar PA, Kovacs JA, et al. Lopinavir-ritonavir: effects on endothelial cell function in healthy subjects. *J Infect Dis.* 2006;193(11):1516–9.
142. Marcus JL, Neugebauer RS, Leyden WA, Chao CR, Xu L, Quesenberry CPJ, et al. Use of Abacavir and Risk of Cardiovascular Disease Among HIV-Infected Individuals. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71(4):413.
143. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-

- infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet Lond Engl.* 2008;371(9622):1417–26.
144. Obel N, Farkas DK, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Riis A, et al. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study. *HIV Med.* 2010;11(2):130–6.
145. Desai M, Joyce V, Bendavid E, Olshen RA, Hlatky M, Chow A, et al. Risk of cardiovascular events associated with current exposure to HIV antiretroviral therapies in a US veteran population. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015;61(3):445–52.
146. Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT, DAD Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS Lond Engl.* 2008;22(14):F17-24.
147. Brouwer ES, Napravnik S, Eron JJ, Stalzer B, Floris-Moore M, Simpson RJ, et al. Effects of combination antiretroviral therapies on the risk of myocardial infarction among HIV patients. *Epidemiol Camb Mass.* 2014;25(3):406–17.
148. Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS Lond Engl.* 2011;25(10):1289–98.
149. Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009;49(10):1591–601.
150. Young J, Xiao Y, Moodie EEM, Abrahamowicz M, Klein MB, Bernasconi E, et al. Effect of Cumulating Exposure to Abacavir on the Risk of Cardiovascular Disease Events in

- Patients From the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2015;69(4):413–21.
151. Ribaldo HJ, Benson CA, Zheng Y, Koletar SL, Collier AC, Lok JJ, et al. No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011;52(7):929–40.
152. Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, Vidiella G, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011;53(1):84–91.
153. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS Lond Engl*. 2011;25(16):1993–2004.
154. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, Curtis L, Ait-Khaled M, Bowlin SJ, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2009;51(1):20–8.
155. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2012;61(4):441–7.
156. Hsue PY, Hunt PW, Wu Y, Schnell A, Ho JE, Hatano H, et al. Association of Abacavir and Impaired Endothelial Function in Treated and Suppressed HIV-Infected Patients. *AIDS Lond Engl*. 2009;23(15):2021–7.
157. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Melbourne K, et al. Inflammation markers after randomization to abacavir/lamivudine or

- tenofovir/emtricitabine with efavirenz or atazanavir/ritonavir. *AIDS Lond Engl.* 2012;26(11):1371–85.
158. Baum PD, Sullam PM, Stoddart CA, McCune JM. Abacavir increases platelet reactivity via competitive inhibition of soluble guanylyl cyclase. *AIDS Lond Engl.* 2011;25(18):2243–8.
159. Satchell CS, O'Halloran JA, Cotter AG, Peace AJ, O'Connor EF, Tedesco AF, et al. Increased platelet reactivity in HIV-1-infected patients receiving abacavir-containing antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2011;204(8):1202–10.
160. Gimbrone Jr. MA, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial Dysfunction, Hemodynamic Forces, and Atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;902(1):230–40.
161. Hill JM, Zalos G, Halcox JPJ, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating Endothelial Progenitor Cells, Vascular Function, and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2003;348(7):593–600.
162. Schreuder THA, Green DJ, Hopman MTE, Thijssen DHJ. Acute impact of retrograde shear rate on brachial and superficial femoral artery flow-mediated dilation in humans. *Physiol Rep.* 2014;2(1):e00193.
163. Dalager S, Paaske WP, Kristensen IB, Laurberg JM, Falk E. Artery-related differences in atherosclerosis expression: implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness. *Stroke.* 2007;38(10):2698–705.
164. Thijssen DHJ, Schreuder THA, Newcomer SW, Laughlin MH, Hopman MTE, Green DJ. Impact of 2-Weeks Continuous Increase in Retrograde Shear Stress on Brachial Artery Vasomotor Function in Young and Older Men. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2015;4(10):e001968.

165. Thijssen DHJ, Dawson EA, Tinken TM, Cable NT, Green DJ. Retrograde Flow and Shear Rate Acutely Impair Endothelial Function in Humans. *Hypertension*. 2009;53(6):986–92.
166. Schreuder THA, Green DJ, Hopman MTE, Thijssen DHJ. Impact of retrograde shear rate on brachial and superficial femoral artery flow-mediated dilation in older subjects. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):199–204.
167. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med Auckl NZ*. 2009;39(10):797–812.
168. Querido JS, Kennedy PM, Sheel AW. Hyperoxia attenuates muscle sympathetic nerve activity following isocapnic hypoxia in humans. *J Appl Physiol*. 2010;108(4):906–12.
169. Tanaka LY, Bechara LRG, dos Santos AM, Jordão CP, de Sousa LGO, Bartholomeu T, et al. Exercise improves endothelial function: a local analysis of production of nitric oxide and reactive oxygen species. *Nitric Oxide Biol Chem*. 2015;45:7–14.
170. Gifford JR. Stretching-based vascular rehabilitation? it's not a stretch. *J Physiol*. 2020;598(17):3537–8.
171. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003;107(25):3152–8.
172. Payvandi L, Dyer A, McPherson D, Ades P, Stein J, Liu K, et al. Physical activity during daily life and brachial artery flow-mediated dilation in peripheral arterial disease. *Vasc Med Lond Engl*. 2009;14(3):193–201.
173. O'Brien KK, Davis AM, Carusone SC, Avery L, Tang A, Solomon P, et al. Examining the impact of a community-based exercise intervention on cardiorespiratory fitness,

- cardiovascular health, strength, flexibility and physical activity among adults living with HIV: A three-phased intervention study. *PLOS ONE*. 2021;16(9):e0257639.
174. Phillipas S, Cicuttini F, Holland AE, Cherry CL. The international physical activity questionnaire overestimates moderate and vigorous physical activity in HIV-infected individuals compared with accelerometry. *J Assoc Nurses AIDS Care JANAC*. 2010;21(2):173–81.
175. Vancampfort D, Mugisha J, De Hert M, Probst M, Firth J, Gorczynski P, et al. Global physical activity levels among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2018;40(4):388–97.
176. Dirajlal-Fargo S, Webel AR, Longenecker CT, Kinley B, Labbato D, Sattar A, et al. The effect of physical activity on cardiometabolic health and inflammation in treated HIV infection. *Antivir Ther*. 2016;21(3):237–45.
177. Ozemek C, Erlandson KM, Jankowski CM. Physical activity and exercise to improve cardiovascular health for adults living with HIV. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(2):178–83.
178. Fazeli PL, Marquine MJ, Dufour C, Henry BL, Montoya J, Gouaux B, et al. Physical Activity is Associated with Better Neurocognitive and Everyday Functioning Among Older Adults with HIV Disease. *AIDS Behav*. 2015;19(8):1470–7.
179. Webel AR, Perazzo J, Longenecker CT, Jenkins T, Sattar A, Rodriguez M, et al. The Influence of Exercise on Cardiovascular Health in Sedentary Adults with HIV. *J Cardiovasc Nurs*. 2018;33(3):239–47.

Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укоричити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Васкуларна дисфункција код особа инфицираних вирусом хумане имунодефицијенције
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије, докторска дисертација
1. Опис података
<p>1.1 Врста студије</p> <p><i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i></p> <p>Истраживање је спроведено проспективно и обухватило је 62 особе са ХИВ инфекцијом и 38 особа без ХИВ инфекције, којима је процењена ендотелна функција мерењем протоком посредоване дилатације, чије су вредности презентоване у апсолутним и релативним вредностима. Потом је извршена интервенција којом је током 20 минута успостављено осцилаторно смицајуће напрезање и повећање ретроградног тока крви, а затим је поновљена процена ендотелне функције.</p>
<p>1.2 Врсте података</p> <p>а) <u>квантитативни</u></p> <p>б) <u>квалитативни</u></p>
<p>1.3. Начин прикупљања података</p> <p>а) <u>анкете, упитници, тестови</u></p> <p>б) <u>клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи</u></p> <p>в) <u>генотипови: навести врсту _____</u></p> <p>г) <u>административни подаци: навести врсту _____</u></p> <p>д) <u>узорци ткива: навести врсту _____</u></p> <p>ђ) <u>снимци, фотографије: навести врсту _____</u></p>

- е) текст, навести врсту _____
- ж) мапа, навести врсту _____
- з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

- а) Excel фајл, датотека *.xlsx*
- б) SPSS фајл, датотека *.sav*
- в) PDF фајл, датотека *.pdf*
- г) Текст фајл, датотека *.docx*
- д) JPG фајл, датотека _____
- е) Остало, датотека _____

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

- а) број варијабли: велики број варијабли
- б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.): 100 испитаника

1.3.3. Поновљена мерења

- а) да
- б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) временски размак између поновљених мера је: 20 минута
- б) варијабле које се више пута мере односе се на: ендотелну функцију
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као: *FMD, FMD%*

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

- а) Да
- б) Не

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип: извршена је интервенција којом је успостављено осцилаторно смицајуће напрезање и повећање ретроградног тока крви

б) корелационо истраживање, навести тип _____

ц) анализа текста, навести тип _____

д) остало, навести шта _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да Не

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) Колики је број недостајућих података? _____

б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не

в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Прикупљање анамнестичких и клиничких података вршено је директном комуникацијом аутора и испитаника, кроз разговор и увидом у медицинску документацију у папирном или електронском облику. Експериментална мерења вршена су према међународним смерницама

установљеним од стране надлежних стручних тела. Квалитет лабораторијских резултата је контролисан у складу са стандардима добре лабораторијске праксе и по стандардној лабораторијској процедури валидације добијених резултата. Квалитет података је контролисан применом статистичких тестова и валидацијом података.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу спроведена је двоструком провером, применом одговарајућих статистичких тестова и поређењем добијених података са литературним подацима.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у репозиторијуму докторских дисертација Универзитета у Новом Саду.

3.1.2. URL адреса: <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf>

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- a) Да
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) Не

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2. Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? Неограничено

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да Не

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да Не

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да Не

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

27.2.2019. Етичка комисија Медицинског факултета Нови Сад

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- a) Подаци нису у отвореном приступу
- б) Подаци су анонимизирани
- ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

- a) јавно доступни
- б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области
- ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

У случају других истраживања где би подаци били потенцијално корисни комуникацијом с аутором података и након образложења потребе за увидом у податке, омогућиће се приступ анонимизираним подацима.

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

Комуникацијом са аутором.

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство-некомерцијално-без прераде

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Андреј Преведен

a.preveden@gmail.com

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Андреј Преведен

a.preveden@gmail.com

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Андреј Преведен

a.preveden@gmail.com