



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ

Σ.Τ.Ε.Γ.&Τ.Ε.Τ.

ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ



ΗΙΥ/ΑΙΔΣ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ



Πτυχιακή Εργασία

Κιτσοπάνου Εύα

Επιβλέπουσα καθηγήτρια : Μπορμπουδάκη Λένα

Σητεία 2014



ΤΙΤΛΟΣ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

HIV/AIDS και Συννοσηρότητα σε Ενήλικες: Ο ρόλος της Διατροφής

HIV/AIDS and Comorbidities in Adults: The Role of Nutrition



*Η πτυχιακή εργασία είναι αφιερωμένη
στην κ.Πόπη Κιτσοπάνου*



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

*«Είναι αρκετά κακό ότι οι άνθρωποι
πεθαίνουν από το AIDS, αλλά κανείς
δεν πρέπει να πεθαίνει από άγνοια»*

Ελίζαμπεθ Τέιλορ

*Ευχαριστώ την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου
Λένα Μπορμπουδάκη για την ανάθεση και
την καθοδήγηση της στην διεκπεραίωση
της πτυχιακή μου εργασίας*

*Επιπλέον, ευχαριστώ όλους τους καθηγητές
και συναδέλφους μου που μου χάρισαν
μερικά από τα καλύτερα χρόνια της ζωής μου*



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	5
1. Εισαγωγή στον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας.....	6
1.1 Σύντομη Ιστορική Αναδρομή.....	6
1.2 Επιδημιολογία της Νόσου.....	7
1.2.1 Παγκόσμια.....	7
1.2.2 Ελλάδα.....	7
1.3 Βιολογία του HIV.....	8
1.3.1 Προέλευση και Γενετική Ποικιλομορφία.....	8
1.3.2 Μορφολογία του Ιού.....	9
1.3.3 Κύκλος Ζωής του Ιού.....	10
1.4 Μηχανισμός Παθογένεσης του Ιού.....	10
1.5 Φυσική Πορεία της Νόσου.....	12
1.6 Ταξινόμηση και Σταδιοποίηση.....	13
1.7 Δείκτες Πρόγνωσης της Ασθένειας.....	14
1.7.1 Δείκτες Λειτουργίας τους Ανοσοποιητικού-Κυτταρικοί Δείκτες.....	14
1.7.2 HIV-1 RNA Ιολογικός Δείκτης.....	15
1.8 Μετάδοση.....	16
1.9 Διάγνωση του HIV.....	17
1.10 Πρόληψη.....	18
1.10.1 Πρόληψης Μετάδοσης από τη Μητέρα στο Παιδί.....	19
2. Η επίδραση του HIV στη Διατροφική Κατάσταση των Ενήλικων Ασθενών.....	20
2.1 Εισαγωγή.....	20
2.2 Ο Φαύλος Κύκλος του HIV/AIDS και του Υποσιτισμού.....	20
2.2.1 Οι Επιπτώσεις της Υποθρεψίας στο Ανοσοποιητικό Σύστημα.....	21
2.2.3 Οι Μηχανισμοί της Υποθρεψίας στη Λοίμωξη με HIV.....	22
2.3 Ακούσια Απώλεια Βάρους.....	25
2.4 Σύνδρομο Απίσχυσης.....	26
2.4.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία.....	28
2.4.2 Αιτιολογία του HIV/AIDS Συνδρόμου Απίσχυσης.....	28
2.5 Ανεπάρκειες Μικροθρεπτικών, Ανοσοποιητικό Σύστημα και HIV Λοίμωξη.....	30
2.5.1 Μικροθρεπτικά Συστατικά και Εξέλιξη της Νόσου.....	31
2.5.2 Οξειδωτικό Stress.....	32
2.5.3 Αναιμία.....	33
3. Μεταβολικές και Μορφολογικές Επιδράσεις της ART.....	35
3.1 Εισαγωγή.....	35
3.2 Σύνδρομο Λιποδυστροφίας.....	36
3.2.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία.....	39
3.2.2 Διαφορές Συνδρόμου Απίσχυσης και Λιποατροφίας.....	39
3.3 Δυσλιπιδαιμία.....	40
3.3.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία.....	41
3.4 Διαταραχές στο Μεταβολισμό της Γλυκόζης.....	41
3.5 Καρδιαγγειακά Νοσήματα.....	42
3.5.1 Ανίχνευση και Εκτίμηση του Κινδύνου Καρδιαγγειακής Νόσου.....	43
3.6 Μεταβολικό Σύνδρομο.....	45
3.7 Γαλακτική Οξέωση.....	45
3.8 Νόσος των Οστών.....	46
3.8.1 Επίδραση της Ανεπάρκειας Βιταμίνης D στα Οστά.....	48



4. Διατροφική αντιμετώπιση των ενήλικων ασθενών	50
4.1 Απαιτήσεις Μακροθρεπτικών	50
4.2 Μικροθρεπτικά Συστατικά	52
4.2.1 Απαιτήσεις Μικροθρεπτικών	52
4.2.2 Μικροθρεπτικά συμπληρώματα	52
4.2.3 Αλληλεπιδράσεις Μικροθρεπτικών Συστατικών	56
4.3 Συμπληρώματα Προβιοτικών, Πρεβιοτικών και Συνβιοτικών	56
4.4 Διατροφική Ανίχνευση και Αξιολόγηση στο Πλαίσιο του HIV	58
4.5 Διατροφική Αξιολόγηση	58
4.5.1 Ανθρωπομετρικές Μετρήσεις	59
4.5.2 Βιοχημική Αξιολόγηση	61
4.5.3 Κλινική Αξιολόγηση	62
4.5.4 Αξιολόγηση της Διατροφικής Πρόσληψης	63
4.5.5 Περιβαλλοντολογική Κατάσταση	63
4.6 Διατροφική Αντιμετώπιση του Συνδρόμου Απίσχυασης	64
4.6.1 Διατροφική Ανίχνευση του Συνδρόμου	64
4.6.2 Διατροφική Υποστήριξη και Παρέμβαση	64
4.6.3 Φυσική Δραστηριότητα και Σύνδρομο Απίσχυασης	70
4.6.4 Φαρμακολογικές Θεραπείες του Συνδρόμου Απίσχυασης	71
4.6.5 Σύγκριση Θεραπειών	73
4.7 Αντιμετώπιση Συνδρόμου Λιποδυστροφίας	74
4.7.1 Λιποατροφία	74
4.7.2 Λιπούπερτροφία	75
4.7.3 Ο Θεραπευτικός Ρόλος των Αντιποκινών στην HIV-Λιποδυστροφία	77
4.8 Αντιμετώπιση της Δυσλιπιδαιμίας	78
4.8.1 Ανίχνευση και Διάγνωση	78
4.8.2 Θεραπευτικές Προσεγγίσεις για την Θεραπεία της HIV-Δυσλιπιδαιμίας	78
4.8.3 Διατροφική Παρέμβαση	78
4.8.4 Φαρμακολογική Παρέμβαση	80
4.8.5 Αλλαγή Αντιρετροϊκής Θεραπείας	81
4.9 Διαχείριση του Διαταραγμένου Μεταβολισμού της Γλυκόζης	82
4.9.1 Ανίχνευση και Διάγνωση της Αντίστασης της Ινσουλίνης στην HIV Λοίμωξη	82
4.9.2 Θεραπευτική Αντιμετώπιση του Διαβήτη στο Πλαίσιο του HIV	82
4.9.2.1 Γενικές Οδηγίες	82
4.9.2.2 Φαρμακολογικές Θεραπείες	83
4.10 Διαχείριση της Γαλακτικής Οξείδωσης	84
4.10.1 Διάγνωση και Ανίχνευση	84
4.10.2 Αντιμετώπιση της Γαλακτικής Οξέωσης	84
4.11 Αντιμετώπιση της Νόσου των Οστών	85
4.11.1 Ανίχνευση της Οστεοπόρωσης και του Κινδύνου Καταγμάτων	85
4.11.2 Γενικές Οδηγίες Για Την Υγεία των Οστών	86
4.11.3 Φαρμακολογικές Παρεμβάσεις	87
5. Υγιεινή Διαβίωση και Επισιτιστική Ανασφάλεια	90
5.1 Η σημασία της Υγιεινής Διατροφής για τα Άτομα με HIV	90
5.2 Φυσική Δραστηριότητα και HIV Λοίμωξη	91
5.2.1 Επίδρασεις των Διαφόρων Τύπων Θεραπευτικής Άσκησης	91
5.2.2 Επίδραση της Άσκησης στο Ανοσοποιητικό σύστημα των HIV Ατόμων	91
5.2.3 Επίδραση της Άσκησης στις Ψυχολογικές Διαταραχές της HIV Λοίμωξης	93
5.2.4 Προσκόλληση στην Άσκηση	93
5.2.5 Περιορισμοί στην Φυσική Δραστηριότητα	94
5.3 Παχυσαρκία και HIV Λοίμωξη	95
5.3.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία	95
5.3.2 Επίδραση της Παχυσαρκίας στα T- Λεμφοκύτταρα	96



5.3.3	Επιδράσεις της Παχυσαρκίας στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.....	96
5.4	Επισιτιστική Ασφάλεια.....	97
5.4.1	Ο Φαύλος Κύκλος του HIV/AIDS και της Επισιτιστικής Ασφάλειας.....	97
5.4.2	Μέτρηση της Επισιτιστικής Ασφάλειας.....	98
5.4.3	Ενέργειες για την Βελτίωση της Επισιτιστικής Ασφάλειας.....	98
5.4.3.1	Παρέμβαση με Προγράμματα Επισιτιστικής Βοήθειας.....	99
5.4.4	Ασφάλεια και Υγιεινή Τροφίμων.....	100
6.	Διατροφική Αντιμετώπιση Συνοδών Νοσημάτων.....	103
6.1	Φυματίωση.....	103
6.1.1	Η Σχέση του HIV και της Φυματίωσης.....	104
6.1.2	Διατροφική Κατάσταση Ασθενών με HIV και Φυματίωση.....	106
6.1.3	Διατροφική Αντιμετώπιση.....	107
6.1.4	Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων και Θρεπτικών Συστατικών.....	108
6.2	HIV και Νόσος των Νεφρών.....	109
6.2.1	Διάγνωση της Ασθένειας.....	110
6.2.2	Στάδια Νεφρικής Νόσου.....	111
6.2.3	Νεφρικές Παρενέργειες των Αντιρετροϊκών Φαρμάκων.....	111
6.2.4	Διατροφικά Ζητήματα στη Χρόνια Νεφρική Νόσο.....	111
6.2.5	Υπερφωσφαταιμία.....	113
6.2.6	Υπερκαλιαιμία.....	114
6.2.7	Μέθοδοι Νεφρικής Κάθαρσης.....	115
6.2.7.1	Διατροφικά Ζητήματα κατά την Αιμοκάθαρση.....	115
6.2.7.2	Διατροφικά Ζητήματα κατά την Περιτοναϊκή Κάθαρση.....	116
6.2.8	Διατροφική Αντιμετώπιση κατά την Αιμοκάθαρση και την Περιτοναϊκή Κάθαρση.....	116
6.2.8.1	Διατροφική Παρακολούθηση και Ανίχνευση.....	116
6.2.8.2	Διατροφικές Ανάγκες.....	117
6.2.8.3	Διατροφική Υποστήριξη.....	118
6.3	Ο Καρκίνος στα πλαίσια της HIV Λοίμωξης.....	120
6.3.1	Σάρκωμα Kaposi.....	121
6.3.2	Μη Hodgkins Λέμφωμα.....	122
6.3.3	Λέμφωμα Hodgkin's.....	123
6.3.4	Επίδραση του Καρκίνου στη Διατροφική Κατάσταση.....	124
6.3.5	Διατροφική Παρέμβαση στο Καρκίνο.....	125
6.3.5.1	Διατροφική αξιολόγηση.....	125
6.3.5.2	Διατροφική Υποστήριξη.....	125
6.3.5.3	Εναλλακτικές Θεραπείες.....	126
	Παράρτημα.....	190



Περίληψη

Η μόλυνση με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) χαρακτηρίζεται από την προοδευτική καταστροφή του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία οδηγεί σε επαναλαμβανόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις, προοδευτική εξασθένιση και θάνατο. Η διατροφή υπήρξε πάντα μια σημαντική πτυχή της φροντίδας του HIV. Κατά τις πρώτες ημέρες της πανδημίας, η κλινική διατροφή ήταν, κατ'ανάγκη, πειραματική και αποτελούσε επείγουσα απάντηση στην ακραία και συχνά μοιραία απώλεια βάρους και απίσχναση που σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου. Στα χρόνια που ακολούθησαν ασθένειες που σχετίζονται με τη διατροφή και τον HIV όπως παχυσαρκία, καρκίνος, νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχές του μεταβολισμού και άλλα συστημικά προβλήματα αναδύθηκαν στο φως. Ως εκ τούτου, είναι ολοένα και πιο προφανές ότι η θεραπεία της λοίμωξης με τον ιο HIV θα πρέπει να περιλαμβάνει τη βέλτιστη διατροφική παρέμβαση για να βοηθήσει τους ανθρώπους να ζήσουν μια μακρά και υγιή ζωή.

Λέξεις Κλειδιά: διατροφή, HIV, απώλεια βάρους, απίσχναση, διατροφική παρέμβαση



ABSTRACT

Infection by the human immunodeficiency virus (HIV) is characterized by progressive destruction of the immune system, which leads to recurrent opportunistic infections, progressive debilitation, and death. Nutrition has always been an important aspect of HIV care. In the early days of the pandemic, clinical nutrition was, of necessity, experimental and required urgent responses to extreme and often fatal weight loss and wasting associated with disease progression. Furthermore, in the following years of the pandemic other nutrition-related diseases associated with the HIV infection such as morbid obesity, cancers, renal failure, metabolic disorders and other systemic problems had emerged. As a result it is increasingly apparent that treatment of HIV infection should include optimum nutrition and healthy lifestyle interventions to help people live long and healthy lives.

Keywords: Nutrition, HIV, weight loss, wasting, nutrition intervention



Κεφάλαιο 1^ο

«Εισαγωγή στον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας»

1.1 Σύντομη Ιστορική Αναδρομή

Το AIDS παρατηρήθηκε κλινικά για πρώτη φορά στις αρχές του 1981. Χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών και ομοφυλόφιλοι άνδρες χωρίς γνωστή αιτία διαταραχής του ανοσοποιητικού, παρουσίασαν συμπτώματα πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* (PCP), μια σπάνια ευκαιριακή λοίμωξη που ήταν γνωστό ότι παρουσιάζεται σε άτομα με πολύ εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα. Καθώς όλο και περισσότερα παρόμοια περιστατικά γίνονταν γνωστά, το Αμερικάνικο Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) αναγνώρισε ένα μοτίβο στα συμπτώματα που παρουσιάζονται στους ασθενείς και ονόμασε την κατάσταση ως Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (AIDS) (Chavan 2011).

Ο HIV απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1983 από τους Francis Barre-Sinhoussi και Luc Montagnier στο Ινστιτούτο Παστέρ στο Παρίσι με την υποψία ότι θα μπορούσε να είναι η αιτία του AIDS. Η αρχική αυτή ανακάλυψη επιβεβαιώθηκε ένα χρόνο μετά από ερευνητές του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ, με επικεφαλής τον Robert C. Gallo (Jones & Brandt 2009).

Το επόμενο μεγάλο επίτευγμα ήρθε το 1985 με την ανάπτυξη ενός ευαίσθητου και ειδικού τεστ που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση του ιού, αλλά και για την ανίχνευση του σε μεγάλη κλίμακα. Αυτή η θεμελιώδης επιστημονική πρόοδος είχε άμεσες και βαθιές συνέπειες για την δημόσια υγεία, εμποδίζοντας εκατομμύρια νέες μολύνσεις, κυρίως αυτές που συνδέονται με την μετάγγιση αίματος (Fauci 2003).

Το 1986 η Διεθνής Επιτροπή Ταξινόμησης των ιών απέδωσε στον ρετροϊό την ονομασία ιός της ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV). Την ίδια χρονιά ανακαλύφθηκε και απομονώθηκε στη Δυτική Αφρική ένας άλλος τύπος αυτού του ιού ο HIV-2, με τον προαναφερθέντα να ονομάζεται HIV-1 (Jones & Brandt, 2009).

Το 1987 κυκλοφόρησε ο πρώτος αντιρετροϊκός παράγοντας, AZT (ζιδοβουδίνη) ως θεραπεία ενάντια στον HIV. Παρά την αποτυχία της θεραπευτικής αγωγής στην μακροχρόνια καταστολή του ιού, παρείχε μια προσωρινή απαλλαγή από τα συμπτώματα και τις κλινικές εκδηλώσεις καθυστερώντας ελαφρά την εμφάνιση του AIDS (Hoffmann & Rockstroh 2012). Αν και η εισαγωγή της υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκής θεραπείας (HAART) στα μέσα της δεκαετίας του 1990 έως και σήμερα οδήγησε σε σημαντική μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας, ωστόσο πλήρης εξάλειψη του ιού δεν έχει επιτευχθεί. Υπολογίζεται ότι η



HAART έχει μειώσει κατά 80% τη θνησιμότητα στις βιομηχανικές χώρες (Lewthwaite & Wilkins 2009). Επιπλέον, αυτά τα αντι-ικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδίως όταν χορηγούνται συνδυαστικά και για παρατεταμένες περιόδους (Votteler & Schubert 2008).

1.2 Επιδημιολογία της Νόσου

1.2.1 Παγκόσμια

Σε παγκόσμιο επίπεδο υπολογίζεται ότι 35,3 (32,2-38,8) εκατομμύρια άνθρωποι ζούσαν με τον ιό HIV το 2012. Καταγράφοντας μια αύξηση από τα προηγούμενα χρόνια, καθώς όλο και περισσότεροι άνθρωποι λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία. Παγκόσμια οι άνδρες έχουν το συντριπτικό αριθμό των 31,8 εκατομμυρίων έναντι των γυναικών που ανέρχονται σε 16 εκατομμύρια. Οι νέες μολύνσεις μειώθηκαν κατά 33% από το 2001, με την μείωση αυτή να είναι πιο έντονη ανάμεσα στα παιδιά. Την ίδια στιγμή, ο αριθμός των θανάτων από AIDS επίσης μειώνεται από 2,3 εκατομμύρια το 2005 σε 1,6 εκατ. το 2012 (UNAIDS, 2013α, UNAIDS 2013β)

Η υποσαχάρια Αφρική παραμένει η περιοχή που έχει πληγεί περισσότερο παγκοσμίως με 25 εκατ. ενήλικες και παιδιά να ζουν με τον ιό. Ο αριθμός αυτός, έρχεται σε μεγάλη αντίθεση με τα 860.000 άτομα που νοσούν στη Δυτική και Κεντρική Ευρώπη και 1,3 εκατ. στη Βόρεια Αμερική (UNAIDS 2013α, ECDC 2012).

Οι θάνατοι από AIDS έχουν μειωθεί κατά 30% από το 2005, όπου και καταγράφηκε και το υψηλότερο ποσοστό στην ιστορία. Με τον συνολικό αριθμό των ατόμων που έχουν πεθάνει από AIDS να ανέρχεται στα 30 εκατομμύρια (UNAIDS 2013γ).

Το 2012, περίπου 9,7 εκατομμύρια άνθρωποι με HIV είχαν πρόσβαση στην αντιρετροϊκή θεραπεία σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Αριθμός που αντιπροσωπεύει το 34% των ατόμων που δικαιούνται θεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του WHO του 2013 (UNAIDS 2013γ).

1.2.2 Ελλάδα

Αντιθέτως, στην Ελλάδα η επιδημία του HIV παρουσιάζει σαφή αυξητική τάση την πρώτη δεκαετία του 21^{ου} αιώνα. Το 2011, παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση συγκριτικά με το 2010, της τάξης του 58%. Αυξητικές τάσεις καταγράφηκαν και το 2012, καθώς ο αριθμός δηλώσεων περιστατικών με HIV ήταν αυξημένος κατά 22% σε σχέση με το 2011. Το σύνολο των περιπτώσεων HIV λοίμωξης που δηλώθηκαν το 2012 αποτελεί τον υψηλότερο αριθμό που έχει καταγραφεί ποτέ από το σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ 2012).



Ο συνολικός αριθμός των οροθετικών ατόμων (συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων με AIDS) που έχουν δηλωθεί μέχρι και το Δεκέμβριο του 2012 ανέρχεται σε 12689 άτομα. Από αυτά τα περιστατικά, το συντριπτικό ποσοστό 81,6% ήταν άντρες ενώ μόλις το 18% γυναίκες. Η ηλικιακή ομάδα με την μεγαλύτερη συχνότητα στους άνδρες είναι μεταξύ 30 και 34 ετών και στις γυναίκες η ομάδα των 25-29 ετών. Στα τέλη του 2013, ο συνολικός αριθμός των θανάτων από AIDS ανέρχεται στα 2.380 άτομα ενώ 3.504 νοσούν με AIDS και περίπου 6.150 λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ 2012, ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ 2013).

Συνολικά, φαίνεται η κύρια οδός μετάδοσης του ιού να είναι η σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών, αντικατοπτρίζοντας το 46,5% των περιπτώσεων HIV λοίμωξης που έχουν δηλωθεί στις ελληνικές αρχές δημόσιας υγείας. Ακολουθούν με σειρά η ετεροφυλική επαφή, η χρήση ενέσιμων ναρκωτικών, η μόλυνση μέσω μεταγγίσεων αίματος και η κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ 2012).

Τα τελευταία έτη στην Ελλάδα έχει παρατηρηθεί μια μεγάλη επιδημική έκρηξη του HIV στους Χρήστες Ενδοφλέβιων Ναρκωτικών (XEN). Το 2011 καταγράφηκε μια δραματική αύξηση των μολύνσεων σε σχέση με το 2010, της τάξεως του 1600%. Το 2012 ο μεγαλύτερος αριθμός HIV λοιμώξεων καταγράφηκε σε XEN (45,71%) και όχι σε άνδρες που είχαν σεξουαλικές επαφές με άλλους άνδρες (27,78%), όπως συνέβαινε τα προηγούμενα χρόνια. Το πρώτο δεκάμηνο του 2013, φαίνεται να επικρατεί και πάλι η μετάδοση μέσω της ομοφυλοφιλικής επαφής (32,58%), αν και ο αριθμός των HIV λοιμώξεων σε XEN παραμένει υψηλός (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ 2013).

1.3 Βιολογία του HIV

1.3.1 Προέλευση και Γενετική Ποικιλομορφία

Ο HIV προέκυψε ύστερα από διάφορες ανεξάρτητες ζωνοσογόνες μεταδόσεις του ιού της ανοσοανεπάρκειας των πιθήκων (SIV), κατά την διάρκεια του περασμένου αιώνα. Σήμερα ο ιός HIV-1 μαζί με τον λιγότερο διαδεδομένο <<ξάδερφό>> του HIV-2, έχουν προσβάλλει περισσότερα από 30 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως. Και οι δύο ιοί ανήκουν στην οικογένεια των ρετροϊών και στο γένος Lentivirus (Engelman & Cherepanov 2012, Natrass 2013).

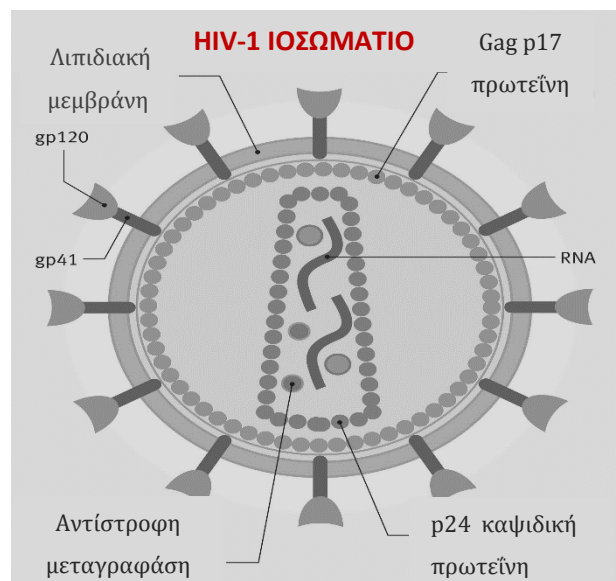
Ο ιός HIV-1 συναντάται σε όλο τον κόσμο, χωρίς θεραπεία, σχεδόν πάντα εξελίσσεται σε AIDS. Ο HIV-1 χωρίζεται σε διάφορες ομάδες (M, N, Ο και P), η καθεμία από τις οποίες διαιρείται περαιτέρω σε υπό τύπους ή κλάδους. Κάθε κλάδος τείνει να συνδέεται με μια συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή και κατηγορία μετάδοσης. Ο HIV-2 είναι λιγότερο επιθετικός και περιορίζεται κυρίως στη Δυτική Αφρική. Διαφέρει από τον HIV-1 καθώς οι ασθενείς έχουν χαμηλότερο ιικό φορτίο, πιο αργή μείωση των CD4-T λεμφοκυττάρων,



χαμηλότερα ποσοστά κάθετης μετάδοσης και μικρότερη πιθανότητα (20-30%) εξέλιξης σε AIDS. Μια σημαντική κλινική διαφορά είναι ότι ο ιός HIV-2 είναι ανθεκτικός σε μη νουκλεοτιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (τάξη αντιρετροϊκού φαρμάκου) (O’Cofaigh & Lewthwaite 2013).

1.3.2 Μορφολογία του Ιού

Ο ιός αποτελείται από σφαιρικά σωματίδια που ονομάζονται ιοσωμάτια, διαμέτρου 100-120nm. Τα ιοσωμάτια περιέχουν ένα καψίδιο, το οποίο αποτελείται (α) από την κύρια πρωτεΐνη του καψιδίου, p24 (β) την νουκλεοκαψιδική πρωτεΐνη, p7/p9 (γ) ένα διπλοειδές γονιδίωμα μονόκλωνου RNA και (δ) τρία ιογενή ένζυμα: πρωτεάση, αντίστροφη μεταγραφάση και ενσωματάση. Η αντίστροφη μεταγραφάση είναι το σήμα κατατεθέν ενός ρετροϊού καθώς αυτό το ένζυμο είναι ικανό να μεταγράψει το γονιδιωματικό RNA σε δίκλωνο DNA. Αυτό το αντίγραφο DNA του γονιδιώματος του ρετροϊού ονομάζεται <<προ-ιός>> (Barré-Sinoussi 1996, Sierra *et al.* 2005).



Εικόνα 1.3.2 HIV-1 Ιοσωμάτιο. Πηγή: Lampejo & Pillay 2013

Το καψίδιο περιβάλλεται από ένα ικό περίβλημα που αποτελείται από μια λιπιδιακή διπλοστοιβάδα προερχόμενη από την μεμβράνη του κυττάρου-ξενιστή. Η λιπιδιακή διπλοστοιβάδα περιέχει πρωτεΐνες όπως αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, ακτίνη και ουβικιτίνη, που προέρχονται από το κύτταρο- ξενιστή. Στο εξωτερικό μέρος της μεμβράνης βρίσκονται εκτεθειμένες οι γλυκοπρωτεΐνες επιφανείας gp 120 και η διαμεμβρανική πρωτεΐνη που στερεώνει το σύμπλοκο γλυκοπρωτεΐνης στην επιφάνεια, gp 41 (Turner and Summers 1999, Shehu-Xhilaga and Oelrichs 2009). Η gp 120 είναι η γλυκοπρωτεΐνη που αλληλοεπιδρά με τον



υποδοχέα των CD4 κυττάρων του ανθρώπινου ξενιστή, το οποίο σηματοδοτεί το πρώτο βήμα στο κύκλο ζωής του HIV-1 (Bryntesson 2009).

1.3.3 Κύκλος Ζωής του Ιού

Ο κύκλος ζωής του ιού μπορεί να χωριστεί σε τέσσερα κύρια στάδια: α) σύνδεση και είσοδος β) αντίστροφη μεταγραφή και ενσωμάτωση γ) μεταγραφή και μετάφραση και δ) συγκρότηση και απελευθέρωση (Castelli and Levy 2002).

Σύνδεση και είσοδος

Για να εισέλθει ο ιός στο κύτταρο, αρχικά προσκολλάται στην επιφάνεια του κυττάρου. Η προσκόλληση επιτυγχάνεται με την μεσολάβηση της γλυκοπρωτεΐνης gp 120, η οποία συνδέεται με τον υποδοχέα CD4 του κυττάρου ξενιστή. Η διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη gp41 προωθεί την σύντηξη των μεμβρανών, ολοκληρώνοντας την είσοδο του ιού στο κύτταρο ξενιστή. Μετά την σύντηξη, το καψίδιο διαλύεται << αδειάζοντας>> το περιεχόμενο στο κυτταρόπλασμα του ξενιστή (Teixeira *et al.* 2011).

Αντίστροφη μεταγραφή και ενσωμάτωση

Μετά την είσοδο του ιού στο κύτταρο, το επόμενο βήμα είναι η αντίστροφη μεταγραφή του ιικού RNA σε συμπληρωματικό DNA. Αυτό γίνεται με τη βοήθεια ενός ενζύμου του ιού, RT, σε σύμπλοκο με άλλες ιικές πρωτεΐνες. Στη συνέχεια το ιικό DNA ενσωματώνεται στο DNA του κυττάρου ξενιστή (Siliciano 2001, Knysz *et al.* 2007).

Μεταγραφή και μετάφραση

Η ενεργοποίηση του κυττάρου ξενιστή αρχίζει με την μεταγραφή του DNA σε RNA, με την βοήθεια της RNA πολυμεράσης. Ύστερα, το RNA μεταφέρεται στα μιτοχόνδρια όπου θα ξεκινήσει η διαδικασία της μετάφρασης (Teixeira *et al.* 2011).

Συγκρότηση και απελευθέρωση

Η συγκρότηση ενός νέου σωματιδίου του ιού ξεκινά στην κυτταρική επιφάνεια. Αυτό το ισωμάτιο είναι αρχικά μη μολυσματικό και είναι γνωστό ως ανώριμο ισωμάτιο. Το ισωμάτιο απελευθερώνεται από το κύτταρο, καταστρέφοντας το και στη συνέχεια με την βοήθεια της πρωτεάσης το ισωμάτιο ωριμάζει (Teixeira *et al.* 2011).

1.4 Μηχανισμός Παθογένεσης του Ιού

Η μόλυνση με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας χαρακτηρίζεται από μείωση των CD4 T-λεμφοκυττάρων, διέγερση των CD8 T-λεμφοκυττάρων και χρόνια ανοσολογική



ενεργοποίηση που οδηγεί σε δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Catafalmo *et al.* 2011).

Καθώς ο HIV εισέρχεται στο σώμα προκαλεί διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος ενεργοποιώντας τους μηχανισμούς άμυνας της φυσικής και επίκτητης ανοσίας. Ο ιός μολύνει τα μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα ενώ κύριος στόχος του είναι τα ενεργοποιημένα CD4-T λεμφοκύτταρα (McMichael & Dorrell 2009).

Τα CD4 T-λεμφοκύτταρα είναι γνωστά και ως βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα και έχουν κεντρικό ρόλο στην ανοσολογική απόκριση. Τα CD4 αναγνωρίζουν τα αντιγόνα και ενορχηστρώνουν την ειδική ανοσολογική απόκριση: παράγουν κυτοκίνες, συντονίζουν την παραγωγή αντισωμάτων από τα B λεμφοκύτταρα και διεγείρουν τα κυτταροξικά T- λεμφοκύτταρα (Mishra *et al.* 2009). Ως αποτέλεσμα της μόλυνσης, τα επίπεδα των CD4 μειώνονται μέσω α) άμεσης ιογενούς θανάτωσης των μολυσμένων κυττάρων β) αύξησης των ποσοστών απόπτωσης των μολυσμένων κυττάρων γ) θανάτωση από τα κυτταροτοξικά. Είναι κοινώς αποδεκτό ότι η μείωση των CD4+ T κυττάρων είναι ο κύριος λόγος κατάρρευσης του ανοσοποιητικού συστήματος (Huang *et al.* 2012).

Μαζί με την εξάντληση των CD4 κυττάρων, μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει αύξηση των κυτταροτοξικών CD8 κυττάρων κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της λοίμωξης. Η CD8 απόκριση πιστεύεται ότι είναι μια κρίσιμη πτυχή της ανοσολογικής απόκρισης καθώς μπορεί και αναστέλλει την αντιγραφή του ιού μέσω της άμεσης καταστροφής των μολυσμένων κυττάρων ή μέσω της απελευθέρωσης διαλυτών αντι-ιικών μορίων (Young 2003). Ωστόσο, ο ιός εμφανίζει τεράστια ποικιλομορφία και συνήθως μπορεί και διαφεύγει από τον έλεγχο των CD8 κυττάρων (Macallan 2013). Σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία ο αριθμός των CD8 παραμένει αυξημένος για αρκετά χρόνια σε ένα αρκετά σταθερό επίπεδο και στη συνέχεια μειώνεται δραματικά στα τελικά στάδια της νόσου (Young, 2003).

Διαταραχές του κυτταρικού κύκλου, απόπτωση, γήρανση του ανοσοποιητικού και αλλαγμένη λειτουργία παρατηρούνται μεταξύ των CD8 κυττάρων των B-κυττάρων και των κυττάρων του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος (Klatt *et al.* 2013).

Όλες οι ανωμαλίες που παρουσιάζουν η φυσική και επίκτητη άμυνα του οργανισμού συχνά αναφέρονται σαν ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ο βαθμός στον οποίο τον ανοσοποιητικό σύστημα έχει ενεργοποιηθεί είναι εξαιρετικής σημασίας για τα μολυσμένα άτομα καθώς αντιπροσωπεύει την ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ της προόδου της ασθένειας, της νοσηρότητας και της θνησιμότητας (Klatt *et al.* 2013).



Συνέπεια όλων των παραπάνω, είναι η ανοσολογική άμυνα να έχει υποστεί βλάβη και το μολυσμένο άτομο να καθίσταται ευπαθή σε ευκαιριακές λοιμώξεις που τελικά το οδηγούν στο θάνατο (Sierra *et al.* 2005).

1.5 Φυσική Πορεία της Νόσου

Η φυσική πορεία της νόσου, απουσία αντιρετροϊκής θεραπείας, εξελίσσεται σε τρεις κύριες φάσεις: α) μια αρχική οξεία φάση β) μια μακριά ασυμπτωματική περίοδο και γ) το τελικό στάδιο του AIDS (Hernandez-Vargas & Middleton 2013).

Η οξεία περίοδος διαρκεί περίπου 2-10 εβδομάδες, κατά την οποία παρατηρείται μια απότομη πτώση των CD4 κυκλοφορούντων κυττάρων και μια αύξηση των επιπέδων του κυκλοφορούντος ελεύθερου ιού. Η αρχική λοίμωξη μπορεί να συνοδεύεται με την εμφάνιση διάφορων συμπτωμάτων (Hernandez-Vargas & Middleton 2013). Τα πιο κοινά συμπτώματα είναι: πυρετός, κόπωση, διόγκωση των λεμφαδένων, εξανθήματα, μυαλγία, ναυτία και διάρροια. Με το πυρετό και τα εξανθήματα να είναι τα πιο χαρακτηριστικά συμπτώματα της πρωτογενούς λοίμωξης. Τα συμπτώματα μπορεί να μοιάζουν με αυτά της γρίπης γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση. Εκτιμάται ότι το 40 έως 90% των ατόμων με HIV εμφανίζει κλινικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της αρχικής λοίμωξης (Rogowska-Szadkowska & Chlabicz 2008).

Περίπου 6 μήνες μετά τη φάση της οξείας λοίμωξης, τα περισσότερα μολυσμένα άτομα εισέρχονται σε μια ασυμπτωματική περίοδο, με την χρόνια ανοσολογική ενεργοποίηση και την σταδιακή μείωση των CD4 κυττάρων να αποτελούν τα κύρια χαρακτηριστικά της. Το ιικό φορτίο στο αίμα μειώνεται καθώς ο ιός συνεχίζει να αντιγράφεται αλλά σε χαμηλότερα επίπεδα (Levy 2009, Knysz *et al.* 2007).

Η εκδήλωση του AIDS χαρακτηρίζεται από την κατάρρευση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά από μια μακρά ασυμπτωματική περίοδο. Τα επίπεδα των CD4 κυττάρων συνεχίζουν να πέφτουν σε επίπεδα (<200 κύτταρα/μl) που καθορίζουν το κίνδυνο εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων από βακτήρια, ιούς, μύκητες και παράσιτα όπως το *Microcystis Carinii*, ο κυτταρομεγαλοϊός και εντεροπαθητικά παράσιτα, οι οποίες μπορεί να αποδειχθούν απειλητικές για την ζωή ασθένειες. Αυτή η φάση συνήθως χαρακτηρίζεται από διάχυτη διόγκωση λεμφαδένων, σοβαρή μείωση του σωματικού βάρους, πυρετό, αναπνευστικά και γαστρεντερικά συμπτώματα, νεοπλάσματα όπως το σάρκωμα Kaposi και λεμφώματα, πιθανότητα ως συνέπεια της ανοσοανεπάρκειας που αποδυναμώνουν σοβαρά τον οργανισμό (Fanales-Belasio *et al.* 2010).



Υπολογίζεται ότι ο μέσος χρόνος από την στιγμή της μόλυνσης με τον ιό έως και το θάνατο είναι 9,4 χρόνια, για ασθενείς που δεν λαμβάνουν κανενός είδους θεραπεία (Morgan *et al.* 2002). Ωστόσο, υπάρχει ένα πολύ μικρό ποσοστό (<1%) ασθενών που είναι σε θέση να καταστείλουν τον ιό φυσικά, χωρίς τη χρήση αντιρετροϊκών φαρμάκων. Δεν υπάρχει κοινά αποδεκτός ορισμός για αυτή την σπάνια ομάδα ατόμων. Συχνά αναφέρονται ως «ελίτ ελεγκτές» ή « HIV ελεγκτές», τα άτομα αυτά έχουν πολύ χαμηλά έως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HIV-1 RNA και σχετικά φυσιολογικά CD4 κύτταρα (Eyzaguirre *et al.* 2013). Αυτά τα άτομα δεν πρέπει να συγχέονται με μια άλλη ομάδα ασθενών των οποίων η κατάσταση εξελίσσεται πολύ αργά σε AIDS και αναφέρονται ως «μακροχρόνιοι επιζώντες» ή «μακροπρόθεσμοι μη εξελισσόμενοι». Ο ορισμός του «HIV ελεγκτές» είναι ιολογικός, ενώ εκείνος των μακροχρόνιων επιζώντων είναι ανοσολογικός, και στηρίζεται στη διατήρηση του αριθμού των $CD4 > 500 \text{ mm}^3$ για πολλά χρόνια χωρίς θεραπεία. Σε αντίθεση οι «HIV ελεγκτές» φαίνεται να έχουν πολύ χαμηλό κίνδυνο εξέλιξης σε AIDS (Thèze *et al.* 2011).

1.6 Ταξινόμηση και Σταδιοποίηση του HIV

Από τα πρώτα χρόνια μετά την ανακάλυψη του HIV/AIDS, είχε αναγνωριστεί ότι η νόσος εξελίσσεται σε διάφορα στάδια λόγω της προοδευτικής ανοσοκαταστολής. Το επίπεδο της ανοσοκαταστολής συνδέεται άμεσα με τα CD4 T- λεμφοκύτταρα. Πολλές οργανώσεις έχουν ταξινομήσει και σταδιοποιήσει τα διάφορα στάδια της νόσου (Edathodu, *et al.* 2009). Τα συστήματα ταξινόμησης και σταδιοποίησης είναι κρίσιμα εργαλεία για την παρακολούθηση και τον έλεγχο της επιδημίας του HIV και παρέχουν στους γιατρούς και τους ασθενείς σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το στάδιο της νόσου και την κλινική διαχείριση.

Υπάρχουν δύο κύρια συστήματα ταξινόμησης που χρησιμοποιούνται ευρέως : το σύστημα ταξινόμησης του Αμερικάνικου Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC 1993) και η κλινική σταδιοποίηση και σύστημα ταξινόμησης της ασθένειας του Παγκόσμιου Οργανισμού υγείας (WHO 2006).

Το σύστημα ταξινόμησης του CDC εκτιμά την σοβαρότητα της νόσου HIV σύμφωνα με τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων και την παρουσία συγκεκριμένων ασθενειών που σχετίζονται με τον HIV. Με AIDS διαγνώσκονται όλα τα μολυσμένα άτομα με αριθμό κυττάρων $CD4 < 200/\mu\text{L}$ (ή με ποσοστό $CD4 < 14\%$), καθώς και αυτών που εμφανίζουν ασθένειες και συμπτώματα που σχετίζονται με τον HIV.

Το CDC ταξινομεί τους ασθενείς σε τρία στάδια (A, Β και C). Στο στάδιο A ανήκουν τα άτομα που εμφανίζουν α) ασυμπτωματική μόλυνση με HIV β) παρατεταμένη γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια γ) οξεία λοίμωξη HIV. Στο στάδιο Β οι ασθενείς πρέπει να εμφανίζουν ένα



ή περισσότερα συμπτώματα που σχετίζονται με τον ιό ή να υποδηλώνουν ανοσοκαταστολή, με τη θεραπεία τους να περιπλέκεται λόγω της λοίμωξης. Τέλος, στο τρίτο στάδιο υπάρχουν όλες οι ασθένειες που κατηγοριοποιούν τους ασθενείς με AIDS (CDC 1993). Όλοι οι ασθενείς στα στάδια A3, B3 και C1-C3 θεωρούνται ότι πάσχουν από AIDS.

Σύστημα ταξινόμησης του CDC για ενήλικες και εφήβους με HIV

CD4 Cell Categories	Clinical Categories		
	A Asymptomatic, Acute HIV, or PGL	B* Symptomatic Conditions, not A or C	C# AIDS-Indicator Conditions
(1) ≥ 500 cells/ μ L	A1	B1	C1
(2) 200-499 cells/ μ L	A2	B2	C2
(3) < 200 cells/ μ L	A3	B3	C3

Εικόνα 1.6. Πηγή: CDC 1993

Από την στιγμή που ένα ασθενής έχει ταξινομηθεί σε μια κατηγορία δεν μπορεί να αλλάξει ακόμα και αν η κλινική ή ανοσολογική εικόνα του έχει βελτιωθεί. Για παράδειγμα, εάν ένας ασθενής είχε ένα σύμπτωμα που πληροί τα κριτήρια για την κατηγορία B, αλλά ο ασθενής τώρα είναι ασυμπτωματικός, ο ασθενής θα παραμείνει στην κατηγορία B (HSRA 2011).

Σε αντίθεση με το CDC, το σύστημα ταξινόμησης του WHO (αναθεωρήθηκε το 2007) μπορεί να χρησιμοποιηθεί πιο εύκολα σε περιοχές ή εγκαταστάσεις με περιορισμένους πόρους, καθώς δεν απαιτεί την πρόσβαση σε μετρήσεις αρίθμησης των CD4 ή άλλων διαγνωστικών και εργαστηριακών μεθόδων εξέτασης. Αυτό το σύστημα χρησιμοποιείται σε πολλές χώρες για τον προσδιορισμό της αντιρετροϊκής θεραπείας (WHO 2006).

Επειδή τα κλινικά χαρακτηριστικά του AIDS στα παιδιά είναι διαφορετικά από τους ενήλικες, είναι εξαιρετικά σημαντικό να αναφέρουμε ότι και οι δύο οργανισμοί έχουν δημοσιεύσει ξεχωριστούς πίνακες ταξινόμησης για αυτές τις ηλικίες (CDC 1994).

1.7 Δείκτες Πρόγνωσης της Ασθένειας

Ένας από τους σημαντικότερους επιστημονικούς στόχους στην κλινική έρευνα του AIDS είναι η εύρεση ανοσολογικών και ιολογικών δεικτών που μας πληροφορούν για την εξέλιξη της ασθένειας αλλά και για το πόσο αποτελεσματική είναι η αντιρετροϊκή θεραπεία (Mildvan *et al.* 1998).

1.7.1 Δείκτες Λειτουργίας του Ανοσοποιητικού-Κυτταρικοί Δείκτες

Έγινε σαφές ύστερα από συσσώρευση δεδομένων από πολλές μεγάλες έρευνες, ότι η σοβαρότητα της νόσου συνδέεται άμεσα με την εξάντληση των CD4 κυττάρων, και ότι αυτοί



οι κυτταρικοί δείκτες, το ποσοστό των CD4 κυττάρων (%CD4), ο απόλυτος αριθμός των CD4 κυττάρων και η αναλογία CD4/CD8, είναι ισχυροί και ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες της εξέλιξης της ασθένειας (Tsoukas and Bernard 1994).

Ο αριθμός των CD4 κυττάρων εκφράζει το σύνολο των CD4 ανά μικρόλιτρο του αίματος και υπολογίζεται με κυτταρομετρία ροής. Η μέση φυσιολογική τιμή στα περισσότερα εργαστήρια είναι 500-1,300 κύτταρα/μL. Ασθενείς με αρχική διάγνωση μόλυνσης από τον ιό HIV θα πρέπει να πραγματοποιούν μετρήσεις CD4 κάθε έξι μήνες περίπου και πιο συχνά αν σημειώνεται πτωτική τάση (Gupta 2004).

Η προφύλαξη έναντι των ευκαιριακών λοιμώξεων βασίζεται στον αριθμό των CD4. Για παράδειγμα, $CD4 < 200$ κύτταρα/μL είναι μια ένδειξη για την προφύλαξη πνευμονία *Pneumocystis jiroveci*, ενώ το πότε πρέπει να αρχίσει η αντιρετροϊκή θεραπεία εξαρτάται από τον αριθμό των CD4 και το ικό φορτίο (Gupta 2004). Οι περισσότερες γενικές οδηγίες, προτείνουν την έναρξη της ART σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη, όταν ο αριθμός των CD4 κυττάρων μειωθεί κάτω από το 350 κύτταρα/μL (BHIV 2012, PAGAA, 2011). Τον Ιούλιο του 2013, μετά από επανεξέταση ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δημοσίευσε νέες οδηγίες προτείνοντας στους ενήλικους ασθενείς και παιδιά άνω των 5 ετών έγκαιρη έναρξη της θεραπείας όταν ο αριθμός των $CD4 \leq 500$ κύτταρα/μL (WHO 2013α). Ένας από τους λόγους που ο WHO αναθεώρησε τις συστάσεις είναι ότι πρόσφατα στοιχεία έδειξαν ότι η αντιρετροϊκή θεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο στη πρόληψη της μετάδοσης του ιού, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με άλλες παρεμβάσεις πρόληψης (Doherty *et al.* 2013). Χαρακτηριστικά, μια πρόσφατη μελέτη μοντελοποίησης, εκτιμά ότι ένας συνδυασμός παρεμβάσεων πρόληψης και ART, θα μπορούσε να μειώσει τον ετήσιο αριθμό νέων μολύνσεων HIV σε παγκόσμιο επίπεδο από 3 εκατομμύρια σε 1.3 έως το 2025 (Schwartlander 2011).

Αν και ο αριθμός των CD4 θεωρείται ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης της μετέπειτα εξέλιξης της νόσου (Hoffman *et al.* 2010), ορισμένοι παράγοντες όπως οι λοιμώξεις, η φαρμακευτική αγωγή, το κάπνισμα κ.α., μπορούν να επηρεάσουν τον αριθμό των CD4 κυττάρων, ενώ το %CD4 παραμένει πιο σταθερό (Gompel *et al.* 2012).

1.7.2 HIV-1 RNA Ιολογικός Δείκτης

Ικό φορτίο είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ποσότητα του HIV στο αίμα (Yar'zever *et al.* 2013). Η μέτρηση του ικού φορτίου (HIV-RNA) είναι απαραίτητη για τη διάγνωση και παρακολούθηση της HIV-1 λοίμωξης. Αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο δείκτη της εξέλιξης της νόσου, απεικονίζοντας τον ρυθμό με τον οποίο η ιογενή λοίμωξη καταστρέφει το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή (Coffin & Swanstrom 2013). Έχει παρατηρηθεί ότι



υπάρχει μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του ιικού φορτίου και του αριθμού των CD4 κυττάρων. Υψηλά επίπεδα HIV-RNA σχετίζονται με πιο ταχεία μείωση των CD4 κυττάρων, βοηθώντας στη πρόβλεψη του ρυθμού μείωσης των CD4 και της εξέλιξης της νόσου. Ωστόσο, όταν ο αριθμός των CD4 πέσει πολύ χαμηλά ($50-100$ κύτταρα/ mm^3), ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου είναι τόσο μεγάλος ώστε τα επίπεδα HIV-RNA έχουν μικρή προγνωστική αξία (Langford *et al.* 2007).

Εκτός από το ρόλο τους ως δείκτης πρόγνωσης των κλινικών αποτελεσμάτων της HIV λοίμωξης, τα επίπεδα του HIV-RNA αποτελούν το πρότυπο δείκτη παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας της αντιρετροϊκής θεραπείας (Schüpbach 2003, Rodriguez *et al.* 2006). Κατευθυντήριες γραμμές δείχνουν ότι ο κύριος στόχος της αντιρετροϊκής θεραπείας είναι να επιτευχθεί και να διατηρηθεί ένα <<μη ανιχνεύσιμο>> ιικό φορτίο. Ενώ το επίπεδο-στόχος της καταστολής είναι το ικό φορτίο μικρότερο από 50 αντίγραφα/ml εντός 16-24 εβδομάδων θεραπείας, προβλέπει μακροχρόνια ιολογική καταστολή, ανοσολογικό και κλινικό όφελος (Rodriguez *et al.* 2006).

1.8 Μετάδοση

Οι τρόποι μετάδοσης του HIV είναι ευρέως γνωστοί. Μεταδίδεται μέσω της σεξουαλικής επαφής με ένα μολυσμένο άτομο, με κοινή χρήση βελονών ή /και συριγγών (κυρίως για ενέσιμη χρήση ναρκωτικών) και λιγότερο συχνά μέσω μεταγγίσεων μολυσμένου αίματος ή παραγόντων της πήξης του. Ο HIV μπορεί να μεταδοθεί από μολυσμένη μητέρα σε βρέφος μέσω της μήτρας, κατά τον τοκετό ή μέσω του θηλασμού (Overbaugh 2012, Pinsky and Douglas 2009).

Ο HIV βρίσκεται στο αίμα και σε άλλα σωματικά υγρά όπως το σπέρμα, τα κολπικά υγρά και το σάλιο. Η συντριπτική πλειοψηφία των μολύνσεων προκαλούνται κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής χωρίς προφυλάξεις, μέσω του κολπικού βλεννογόνου και ιδιαίτερα μέσω του πρωκτικού (Campo *et al.* 2006). Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος της μετάδοσης του ιού μέσω της πρωκτικής επαφής μπορεί να είναι και 18 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με το κολπικό σεξ (Baggaley *et al.* 2010). Αυτό συμβαίνει γιατί ο πρωκτικός βλεννογόνος είναι πιο ευαίσθητος και καταστρέφεται εύκολα κατά την διείσδυση (Shapiro & Ray 2007).

Υπάρχουν διάφοροι βιολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν την μετάδοση του HIV-1 κατά την σεξουαλική επαφή. Το ιικό φορτίο του δότη αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη μετάδοσης, τα υψηλά επίπεδα του αυξάνουν κατά πολύ την πιθανότητα μετάδοσης του ιού. Το στάδιο της ασθένειας στο οποίο βρίσκεται ο δότης, επίσης, παίζει ρόλο στη μετάδοση. Τα πρώτα και τα τελευταία στάδια σχετίζονται με υψηλά ποσοστά μετάδοσης, λόγω των υψηλών



ικών φορτίων που έχουν παρατηρηθεί αυτές τις περιόδους. Τέλος, η παρουσία σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων (ΣΜΝ) αυξάνουν την μολυσματικότητα και την ευαισθησία απέναντι στον ιό (Fox & Fidler 2010, Hollingsworth *et al.* 2008).

1.9 Διάγνωση του HIV

Το τεστ ανίχνευσης του HIV έχει τρεις κύριους στόχους: α) την διάγνωση της μόλυνσης β) τον έλεγχο της αιμοδοσίας για τον περιορισμό της μετάδοσης του ιού μέσω των μεταγίσεων γ) για λόγους εποπτείας του επιπολασμού του ιού ή τις διαχρονικές τάσεις σε έναν δεδομένο πληθυσμό (UNAIDS 1997).

Τα διαγνωστικά τεστ λειτουργούν είτε με ανίχνευση των αντισωμάτων του ξενιστή είτε/και με άμεση ανίχνευση του ίδιου του ιού ή συστατικών του (όπως το αντιγόνο p24 ή το HIV RNA) (Iweala 2004). Είναι σημαντικό τα διαγνωστικά τεστ να μπορούν να ανιχνεύσουν την μόλυνση όσο το δυνατόν νωρίτερα, μειώνοντας έτσι το μήκος του διαγνωστικού παραθύρου (Branson and Stekler 2012).

Ως διαγνωστικό παράθυρο χαρακτηρίζεται το διάστημα μετά την μόλυνση, όταν το άτομο είναι ιδιαίτερα μεταδοτικό, αλλά τα τεστ ανίχνευσης αντισωμάτων είναι αρνητικά, διότι τα αντισώματα δεν παράγονται αμέσως (PHAC 2012). Συνήθως αρχίζουν να είναι ανιχνεύσιμα τρεις έως έξι εβδομάδες μετά την μόλυνση. Μη ανιχνεύσιμα αντισώματα περισσότερο από τρεις μήνες μετά την μόλυνση είναι σπάνιο (Luft *et al.* 2004).

Σήμερα, τέταρτης γενιάς εργαστηριακά τεστ έχουν την ικανότητα να ανιχνεύουν αντισώματα για τον HIV-1/HIV-2 και το αντιγόνο p24 ταυτόχρονα, πράγμα που μειώνει το διαγνωστικό παράθυρο σε δυο εβδομάδες κατά μέσο όρο (Brauer *et al.* 2013). Η αυξημένη ευαισθησία τους σε σύγκριση με τα τεστ που ανιχνεύουν μόνο αντισώματα (τρίτης γενιάς), οφείλεται στην ανίχνευση του p24 αντιγόνου πριν την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του ιού (Niederhauser *et al.* 2009).

Η διάγνωση του HIV απαιτεί πάντοτε το συνδυασμό ενός τεστ ανίχνευσης μαζί με ένα επιβεβαιωτικό τεστ για επαλήθευση των αρχικών θετικών αποτελεσμάτων. Η χρήση ενός τεστ EIA 4^{ης} γενιάς, ακολουθούμενο από ένα επιβεβαιωτικό τεστ τύπου Western Blot ή γραμμής ανιχνεύσεως ανοσοκηλίδος είναι η τρέχων gold standard δοκιμή (ECDC 2010).

Τα διάφορα τεστ ανίχνευσης αντισωμάτων του ιού για ενήλικες δεν μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστα επιβεβαιωτικά τεστ σε βρέφη και παιδιά κάτω των 18 μηνών. Τα θετικά αποτελέσματα δεν επιβεβαιώνουν ότι το βρέφος έχει μολυνθεί εξαιτίας της ύπαρξης των μητρικών αντισωμάτων HIV που αποκτούν τα βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες με HIV. Τα



μητρικά αντισώματα μπορεί να διαρκέσουν ως και 18 μήνες. Ως εκ τούτου, προτεινόμενες μέθοδοι διάγνωσης θεωρούνται τα τεστ ανίχνευσης HIV DNA ή HIV RNA (συμπεριλαμβανόμενης της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης, PCR) και του αντιγόνου p24 (WHO 2007, WHO 2010).

1.10 Πρόληψη

Η νόσος του HIV έχει γίνει ένα σημαντικό παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Παρότι η ασθένεια παραμένει ανίατη, υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την πρόληψη της μετάδοσής της, που έχουν σαν αποτέλεσμα μια αξιοσημείωτη μείωση στην παγκόσμια συχνότητα εμφάνισης της τα τελευταία χρόνια (Durojaiye & Freedman 2013).

Η καταστολή του ιικού φορτίου στο αίμα και στις γενετικές εκκρίσεις μέσω της παροχής της ART εξαλείφει σε μεγάλο βαθμό τον κίνδυνο συνεχιζόμενης μετάδοσης του HIV (Marrazzo *et al.* 2014). Μελέτες αναφέρουν μείωση στην μετάδοση έως και 96% (Cohen *et al.* 2011, Rodger *et al.* 2014).

Το απλούστερο μέτρο για την προστασία από μόλυνση με HIV είναι η χρήση των προφυλακτικών. Εργαστηριακές μελέτες έδειξαν ότι τα προφυλακτικά τύπου λατέξ, είναι αδιαπέραστα από μολυσματικούς παράγοντες που περιέχονται σε εκκρίσεις των γενετικών οργάνων. Για να εξασφαλιστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους, τα προφυλακτικά πρέπει να κατασκευάζονται με τα υψηλότερα διεθνή πρότυπα (Titus & Moodley 2009; UNICEF,WHO,UNAIDS 2009).

Πίνακας 1.10 Στρατηγικές πρόληψης HIV

- Αντιρετροϊκή θεραπεία
- Προφυλακτικά
- Προγράμματα αλλαγής συμπεριφοράς
- Εμβόλια
- Διάγνωση και θεραπεία ΣΜΝ
- Περιτομή
- Μικροβιοκτόνα
- Πρόληψη μετάδοσης από μητέρα σε παιδί
- Προφύλαξη προ- έκθεσης
- Προφύλαξη μετά-έκθεση

Εικόνα 1.10 Πηγή: Durojaiye & Freedman, 2013



Αποτελέσματα πολλών ιατρικών δοκιμών έδειξαν ότι η ανδρική περιτομή μειώνει την πιθανότητα μόλυνσης των ανδρών με τον ιό. Εκτιμήσεις της προφυλακτικής επίδρασης της ανδρικής περιτομής αναφέρουν μείωση από 51% έως 76% στο ρυθμό μετάδοσης του ιού από γυναίκες σε άντρες (Wilson *et al.* 2014).

Τα τελευταία χρόνια πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της βιοιατρικής επιστήμης προκαλούν ενθουσιασμό σχετικά με την δημιουργία τεχνολογιών πρόληψης του HIV, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν κολπικά μικροβιοκτόνα, προληπτικά εμβόλια, και αντιρετροϊκή προφύλαξη προ- έκθεσης (Underhill 2013, ICAD 2010).

1.10.1 Πρόληψη Μετάδοσης από την Μητέρα στο Παιδί

Η μόλυνση με HIV στις εγκυμονούσες γυναίκες σχετίζεται με άμεσο κίνδυνο μετάδοσης του ιού στο νεογέννητο. Το ποσοστό μετάδοσης του ιού από την μητέρα στο παιδί, χωρίς πρόληψη, μπορεί να υπερβαίνει το 30%, ενώ αυξάνεται σε περίπου 45% στα παιδιά που θηλάζουν (Firflag-Burkacka *et al.* 2009).

Οι τρεις κύριες παρεμβάσεις για την μείωση της μετάδοσης από την μητέρα στο παιδί αφορούν α) τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας β) το θηλασμό και γ) την καισαρική τομή.

Σύμφωνα με τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), η χρήση της ART, όταν ενδείκνυται θα βελτιώσει την υγεία της μητέρας και ουσιαστικά θα μειώσει τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV στο βρέφος. Οι γυναίκες που δεν χρειάζονται θεραπεία ή δεν έχουν πρόσβαση στη θεραπεία, θα πρέπει να τους προσφέρετε αντιρετροϊκή προφύλαξη (ARV) για την αποφυγή μόλυνσης, χρησιμοποιώντας ένα από τα θεραπευτικά σχήματα που είναι γνωστό ότι είναι ασφαλή και αποτελεσματικά (Merchant & Lala 2005).

Ο θηλασμός αποτελεί σημαντική πηγή μετάδοσης του ιού αντιπροσωπεύοντας το 30-50% όλων των παιδιατρικών μολύνσεων στην Αφρική. Η ART μπορεί να αποτρέψει την μετάδοση κατά τη διάρκεια του θηλασμού, είτε καταστέλλοντας τον HIV-1 στο μητρικό γάλα είτε με την παροχή προφύλαξης στο βρέφος (Marzolini & Gray 2012). Ο WHO συνιστά, όταν τα υποκατάστατα μητρικού γάλακτος είναι «αποδεκτή, εφικτή, προσιτή, βιώσιμη και ασφαλής» επιλογή, μητέρες με HIV θα πρέπει να αποφεύγουν το θηλασμό. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα στις αναπτυγμένες και «πλούσιες» χώρες, όπου το υποκατάστατο γάλακτος είναι μια εφικτή επιλογή, να έχει εξαιρεθεί η μεταγεννητική μετάδοση. Στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου η ART και τα υποκατάστατα δεν είναι εφικτά, προτείνετε, ο κανονικός θηλασμός των παιδιών καθώς αποτελεί το μοναδικό μέσο επιβίωσης τους (Mnyani & McIntyre 2009).



Σε απουσία θηλασμού, περίπου τα δύο τρίτα των μολύνσεων συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του τοκετού. Το σημαντικό όφελος της καισαρικής τομής αποδείχτηκε πριν από την εισαγωγή της αντιρετροϊκής θεραπείας, με μια ομάδα μετά – αναλύσεις στις ΗΠΑ και Ευρώπη να δείχνουν μείωση της μετάδοσης του ιού της τάξεως του 50% (Foster & Lyall 2007).

Τα επιτεύγματα των ερευνών για την πρόληψη της μετάδοσης από την μητέρα στο παιδί είναι αξιοσημείωτα και έχουν περιορίσει την μετάδοση στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Ευρώπη στο 2%, σε αντίθεση με τις χώρες του τρίτου κόσμου όπου αποτελεί ακόμα πρόκληση (McIntyre 2005).



Κεφάλαιο 2^ο

«Η Επίδραση του HIV στη Διατροφική Κατάσταση των Ενήλικων Ασθενών»

2.1 Εισαγωγή

Η διατροφή υπήρξε πάντα μια σημαντική πτυχή της φροντίδας του HIV. Η διατήρηση μιας καλής διατροφικής κατάστασης έχει σημαντικό αντίκτυπο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και στη συνολική υγεία των ανθρώπων που ζουν με HIV/AIDS (Banwat *et al.* 2013). Έχει επίσης προταθεί ότι η καλή διατροφή μπορεί να συμβάλλει στην ευεξία των ατόμων με HIV σε όλα τα στάδια της νόσου και μπορεί να παρατείνει ακόμα και τον προσδοκώμενο χρόνο ζωής (Nadhiroh 2006).

Τα άτομα σε όλα τα στάδια της ασθένειας διατρέχουν σοβαρό κίνδυνο διατροφικής ανεπάρκειας γιατί το λόγο η διατροφική κατάσταση αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα της εξέλιξης της νόσου (Swaminathan *et al.* 2008). Διατροφικές ελλείψεις και ανεπαρκής διατροφή έχουν παρατηρηθεί συχνά σε ασθενείς με HIV/AIDS. Ο υποσιτισμός και το σύνδρομο απίσχνασης είναι δύσκολο να αποφευχθούν όταν υπάρχει ναυτία, έμετος, διάρροια, μειωμένη όρεξη, στοματικές πληγές, δυσαπορρόφηση και λιποδυστροφία. Ο υπερμεταβολισμός και οι παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής συμβάλλουν επίσης, στην απώλεια σωματικού βάρους και μείωση της άλιπης μάζας σώματος. Όλες αυτές οι διατροφικές καταστάσεις αυξάνουν κατά πολύ το κίνδυνο θανάτου από τον ιό (Suttajit 2007).

Από το 1989, η Αμερικάνικη Ένωση Διαιτολόγων τόνισε ότι η διατροφική παρέμβαση και εκπαίδευση θα πρέπει να είναι μέρος της υγειονομικής περίθαλψης που παρέχεται σε άτομα που έχουν μολυνθεί με τον ιό και θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλα τα στάδια της νόσου. Επίσης, υποστήριξε ότι η διατροφική παρέμβαση θα πρέπει να εφαρμόζεται αρκετά νωρίς και χωριστά σε κάθε άτομο, με περιοδικό και συνεχή έλεγχο (Stambullian *et al.* 2007).

2.2 Ο Φαύλος Κύκλος του HIV/AIDS και του Υποσιτισμού

Η μόλυνση με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας χαρακτηρίζεται από προοδευτική καταστροφή του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία οδηγεί σε επαναλαμβανόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις, προοδευτική εξασθένηση και το θάνατο. Η υποθρεψία είναι μια σημαντική επιπλοκή της HIV λοίμωξης και έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της νόσου (Melchior *et al.* 1999). Ο υποσιτισμός περιγράφεται ως η ανισορροπία ανάμεσα στην πρόσληψη και την κάλυψη των αναγκών που οδηγεί σε διαταραχή του



μεταβολισμού, μειωμένη λειτουργία και απώλεια μάζας σώματος ή ως μια κατάσταση της διατροφής κατά την οποία η έλλειψη ή ανισορροπία της ενέργειας, των πρωτεϊνών και άλλων θρεπτικών συστατικών προκαλεί μετρήσιμες δυσμενείς επιπτώσεις στου ιστούς ή/και στη μορφή του σώματος (Norman *et al.* 2008).

Ο HIV και η υποθρεψία λειτουργούν συνεργικά σε ένα φαύλο κύκλο (εικόνα 2.2) με ιδιαίτερα επιβλαβείς επιδράσεις για το ανοσοποιητικό σύστημα. Ο ιός αυξάνει την ευαισθησία σε λοιμώξεις, τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα μέσω των ευκαιριακών λοιμώξεων, πυρετού, διάρροια, απώλεια της όρεξης, δυσαπορρόφηση θρεπτικών ουσιών και απώλεια βάρους. Επιπλέον ο ιός πλήττει ιδιαίτερα την διατροφική κατάσταση των ασθενών, αυξάνοντας τις ενεργειακές απαιτήσεις, και επηρεάζει αρνητικά την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών και το μεταβολισμό ως αποτέλεσμα της δραστηριότητας των κυτοκινών και της διάρροιας (Hailemariam *et al.* 2013). Η υποθρεψία με την σειρά της ενισχύει τις επιδράσεις του ιού στο άτομο, εξασθενώντας την ανοσολογική απόκριση και επιδεινώνοντας την ανοσοκαταστολή με αποτέλεσμα να επηρεάζει αρνητικά την συνολική έκβαση της ασθένειας (Byron *et al.* 2006).



Εικόνα 2.2 Πηγή: FANTA 2003.

Μολονότι η υποθρεψία εμφανίζεται πιο συχνά στο τελικό στάδιο της ασθένειας, μπορεί επίσης να εμφανιστεί κατά την έναρξη της νόσου, προτού τη σοβαρή ανοσοκαταστολή (Khalili 2008).

2.2.1 Οι Επιπτώσεις της Υποθρεψίας στο Ανοσοποιητικό Σύστημα

Η υποθρεψία θεωρείται ότι είναι η πιο κοινή αιτία της ανοσοανεπάρκειας παγκοσμίως, καθώς προκαλεί δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και αυξάνει την ευπάθεια του ξενιστή σε ευκαιριακές λοιμώξεις (Duggal *et al.* 2012). Οι δυσλειτουργίες του ανοσοποιητικού που σχετίζονται με τον υποσιτισμό αναφέρονται ως Σύνδρομο Διατροφικής-Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (NAIDS). Η υποθρεψία αλλάζει όλους τους μηχανισμούς άμυνας



συμπεριλαμβανομένων των ανατομικών εμποδίων, τη κυτταρική και χυμική ανοσία, τη λειτουργία των φαγοκυττάρων/μικροβιοκτόνων και πολλών άλλων (Enwonwu 2006).

Πρωτεϊνο-ενεργειακή δυσθρεψία (PEM) ορίζεται η ανεπαρκής κάλυψη των ενεργειακών αναγκών του οργανισμού και η σημαντικά μειωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών (Xavier *et al.* 2007). Η PEM προκαλεί ατροφία των λεμφικών οργάνων (θυμός αδένας, σπλήνα, λεμφαδένες, αμυγδαλές), στα παιδιά. Ο θυμός αδένας ατροφεί προκαλώντας μείωση στα ώριμα και πλήρως διαφοροποιημένα T λεμφοκύτταρα (Biesel 1996, Chandra 1997). Το ποσοστό των CD4 λεμφοκυττάρων μειώνεται σημαντικά ενώ τα CD8 κυτταροτοξικά παραμένουν σχετικά σταθερά (Enwonwu 2006). Επιπλέον, η αναλογία των CD4/CD8 και η φαγοκυτταρική λειτουργία μειώνονται αισθητά και η παραγωγή κυτοκινών και ο σχηματισμός του συμπληρώματος διαταράσσονται (Gleeson *et al.* 2004). Μπορεί, επίσης, να προκαλέσει μείωση των περιφερειακών λεμφοκυττάρων και των ηωσινόφιλων, και μειωμένη δραστηριότητα των κυττάρων φονέων. Όπως και ο HIV έτσι και η PEM μπορεί να προκαλέσει γενικευμένη προφλεγμονώδη απόκριση, ειδικά στους βλεννογόνους οδηγώντας σε αυξημένη ευαισθησία σε περιβαλλοντικά παθογόνα (Koethe *et al.* 2009). Ουσιαστικά, όλες οι μορφές ανοσίας έχει αποδειχτεί ότι επηρεάζονται από τον πρωτεϊνικό-ενεργειακό υποσιτισμό (Gleeson *et al.* 2004).

2.2.2 Οι Μηχανισμοί της Υποθρεψίας στην Λοίμωξη με HIV

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη του υποσιτισμού σε ασθενείς με HIV: μειωμένη πρόσληψη φαγητού, δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών και μεταβολικές αλλαγές όπως η αύξηση του μεταβολισμού ηρεμίας (REE) (Baldwin 2003). Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρόσθετοι παράμετροι σε ασθενείς με HIV, ειδικά αν δεν έχουν αρχίσει ακόμη αντιρετροϊκή θεραπεία. Αυτό επειδή προηγούμενες μελέτες ανέφεραν ότι η θνησιμότητα κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της αντιρετροϊκής θεραπείας ήταν δύο έως έξι φορές υψηλότερη σε ασθενείς με υποθρεψία (Tshingani *et al.* 2013)

Μειωμένη Διατροφική Πρόσληψη

Η διατροφική πρόσληψη είναι ένας παράγοντας που συχνά παραβλέπεται κατά την εξέλιξη της πορείας της νόσου, αν και η σχέση μεταξύ διατροφής και λειτουργίας του ανοσοποιητικού είναι καλά εδραιωμένη (Kim *et al.* 2001). Βιολογικοί παράγοντες που συνδέονται με τον HIV, όπως η απώλεια της όρεξης, γαστρεντερικές επιπλοκές, πληγές στο στόμα και στον οισοφάγο, νευρολογικές/ψυχιατρικές διαταραχές, επηρεάζουν την επιθυμία και την ικανότητα του ατόμου για φαγητό, οδηγώντας σε ανεπαρκή διαιτητική πρόσληψη. Πολλά από τα προαναφερθέντα μπορεί να οφείλονται και σε παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής (Colecraft 2008, Li *et al.* 2012). Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες όπως η φτώχεια, κυρίως στον αναπτυσσόμενο



κόσμο, συντελούν στην μείωση της πρόσληψης τροφής και σε επισιτιστική ανασφάλεια. Με την σειρά της, η επισιτιστική ανασφάλεια συχνά αποτρέπει τα άτομα από το να ξεπεράσουν την αρχική συμπτωματική φάση του HIV, καθιστώντας την αντιρετροϊκή θεραπεία λιγότερο αποτελεσματική (Gill 2010).

Γενικότερα, διάφορες μελέτες έχουν υπολογίσει την διατροφική πρόσληψη σε ενέργεια, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπη στον HIV πληθυσμό. Τα αποτελέσματα ωστόσο ποικίλουν σε μεγάλο βαθμό, με την πρόσληψη μακροθρεπτικών και ενέργειας να κυμαίνεται από σημαντικά χαμηλή σε σημαντικά υψηλή (Hattingh *et al.* 2006, Castetbon *et al.* 1997, Giudici *et al.* 2013, Klassen & Goff 2013, Hillesheim *et al.* 2014).

Δυσασπορρόφηση Θρεπτικών Συστατικών

Η διάρροια και η δυσασπορρόφηση είναι συνήθη ευρήματα σε ασθενείς με HIV. Η δυσασπορρόφηση συνδέεται με άμεση εντερική βλάβη και αλλαγές στον συντονισμό της αντίδρασης του σώματος στη σίτιση (Kotler 1998). Προκαλεί μειωμένη όρεξη ως συνέπεια των δράσεων των γαστρεντερικών ορμονών συμπεριλαμβανομένου της ξηροστομίας, της μειωμένης έκκρισης γαστρικού οξέος και της γαστρικής κένωσης (Isaac *et al.* 2008).

Δυσασπορρόφηση λίπους, απώλεια της απορροφητικής επιφάνειας του εντέρου και δυσασπορρόφηση βιταμίνης B₁₂ βρέθηκαν σε ασθενείς με HIV λοίμωξη με ή χωρίς διάρροια (Owens&Greenson 2007, Poles *et al.* 2001, Jimenez-Expòzito *et al.* 1998, Ehrenpreis *et al.* 1994). Από τη δυσασπορρόφηση του λίπους επηρεάζονται και οι λιποδιαλυτές βιταμίνες A και E, οι οποίες είναι σημαντικές για τη σωστή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Duggal *et al.* 2012). Επιπλέον, δυσασπορρόφηση υδατανθράκων εμφανίζεται σε οροθετικούς ασθενείς με χαρακτηριστικό παράδειγμα τη δυσασπορρόφηση λακτόζης που είναι σημαντικά υψηλότερη (70%) σε άτομα με HIV σε σχέση με τους μη νοσούντες (34%) (Hsu *et al.* 2005, Downs 2010). Η δυσασπορρόφηση σιδήρου είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της παιδιατρικής λοίμωξης και συχνά προκαλεί αναιμία (Castaldo *et al.* 1996).

Μια μεγάλη μελέτη που διεξάχθηκε στην ευρύτερη περιοχή της Βοστώνης από το 1995 μέχρι το 2005 σε ενήλικες με HIV έφερε στο φως εντυπωσιακά ευρήματα. Το 88% των ατόμων που συμμετείχαν είχε τουλάχιστον 1 ανωμαλία στη λειτουργία του γαστρεντερικού, 47,7% είχε ανώμαλη απορρόφηση της D-ξυλόζης, η οποία μπορεί να χρησιμεύσει ως υποκατάστατος δείκτης της εντερικής απορρόφησης και 38,9% ανέφερε τουλάχιστον ένα επεισόδιο διάρροιας εντός του προηγούμενου μήνα. Δυσασπορρόφηση λίπους παρατηρήθηκε στο 12,8% των ασθενών. Ωστόσο, δεν υπήρχε καμία συσχέτιση της διάρροιας με οποιαδήποτε μέτρο της



απορρόφησης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η διάρροια δεν προκαλείται κυρίως από την δυσαπορρόφηση (Mangili 2006).

Η επίδραση της δυσαπορρόφησης στη διατροφική κατάσταση εξαρτάται όχι μόνο από τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της δυσαπορρόφησης, αλλά και από την ενεργειακή πρόσληψη. Ασθενείς με χρόνια δυσαπορρόφηση λόγω εκτεταμένης εκτομής του εντέρου αναπτύσσουν προσαρμοστική υπερφαγία που τείνει να αντισταθμίσει την απορροφητική τους αναπηρία (Carbonnel *et al.* 1997).

Μεταβολικές Αλλαγές

Η ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας (REE) είναι το σύνολο των θερμίδων που χρησιμοποιούνται από τις βασικές σωματικές λειτουργίες, όπως η κυκλοφορία του αίματος, η θερμοκρασία του σώματος και η αναπνοή. Αποτελεί, επίσης, συστατικό της συνολικής ενεργειακής δαπάνης. Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί για να προσδιορίσουν την επίδραση του HIV στην ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας, ωστόσο τα αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα (Mittelsteadt *et al.* 2013).

Το 2005 μια μετα-ανάλυση συνδυάζοντας προηγούμενες έρευνες, διαπίστωσε ότι η συνολική REE είναι μεγαλύτερη στα HIV άτομα κατά $\approx 9\%$ σε σχέση με τα υγιή. Ενώ ανάμεσα στα οροθετικά άτομα βρέθηκε ότι τα άτομα με συμπτωματική λοίμωξη έχουν υψηλότερη REE/FFM από τους υπόλοιπους ασθενείς (Batterham 2005). Για τα HIV άτομα που λαμβάνουν θεραπεία όσο αναφορά την REE τα στοιχεία είναι συγκεχυμένα καθώς υπάρχουν λίγα ερευνητικά δεδομένα. Φαίνεται όμως ότι η REE ανα kg FFM αυξάνεται και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που λαμβάνουν HAART (Chang *et al.* 2007, Fitch *et al.* 2009). Ασθενείς με HIV και λιποδυστροφία μπορεί επίσης να εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα REE. Σε ορισμένες, αλλά όχι όλες, τις μελέτες η REE βρέθηκε να είναι σημαντικά υψηλότερη σε άτομα με HIV και λιποδυστροφία, σε σύγκριση με άλλους HIV ασθενείς αλλά και υγιή άτομα (Vassimon *et al.* 2012, Kosmiski 2011). Υπάρχουν μόνο 2 έρευνες για την REE σε άτομα με HIV και δευτερογενείς λοιμώξεις, όπου βρέθηκε ότι ήταν 29% και 34% υψηλότερη σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα (Grunfeld *et al.* 1992, Melcior *et al.* 1993).

Αυξημένη REE προκαλείται εν μέρει από τη μεταβολική δαπάνη που απαιτείται για την διατήρηση μιας προ φλεγμονώδους κατάστασης και ενός υψηλού ποσοστού μεταβολισμού της πρωτεΐνης. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα κυτοκινών σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία αποτρέπουν την απόκτηση βάρους, παρά την επαρκή πρόσληψη πρωτεϊνών (Koethe *et al.* 2009). Εν αντιθέση, μελέτες έχουν δείξει ότι η συνολική ενεργειακή δαπάνη (TEE) δεν αυξάνεται, αυτό φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της προσπάθειας των ατόμων να μειώσουν την δαπάνη ενέργειας που συνδέεται με τη φυσική δραστηριότητα (AEE) (WHO 2003).



2.3 Ακούσια Απώλεια Βάρους

Απώλεια βάρους μπορεί να συμβεί σε όλα τα στάδια της νόσου. Η απώλεια βάρους εμφανίζεται περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών στην ασυμπτωματική λανθάνουσα φάση και είναι αμετάβλητη στην συμπτωματική και τελική φάση της νόσου (Ockenga 2006). Στην πλειοψηφία της εκδηλώνεται με μείωση του άλιπου και λιπώδους ιστού. Αρχικές μελέτες σε άνδρες έδειξαν μια δυσανάλογη απώλεια άλιπης μάζας. Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες, σε άνδρες και γυναίκες, ανέφεραν μεγαλύτερη απώλεια λίπους σε σχέση με την άλιπη μάζα σώματος. Η απώλεια λίπους και άλιπης μάζας μπορεί εν μέρει να υπαγορεύεται από την σοβαρότητα της ασθένειας και την αρχική σύνθεση του σώματος πριν από την απώλεια βάρους, με την τελευταία πιο εμφανή ανάμεσα στα άτομα με μεγαλύτερο ποσοστό λίπους κατά την έναρξη της ασθένειας (Grinspoon & Mulligan *et al.* 2003). Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς οι οποίοι έχουν σωματικό λίπος >15% κατά προτίμηση θα χάσουν περισσότερο λίπος από ότι άλιπη μάζα. Ενώ, στους ασθενείς με αρχικό σωματικό λίπος <15% η άλιπη μάζα θα είναι η κυρίαρχη απώλεια ιστού (Polsky *et al.* 2004). Σε αντίθεση με τους άντρες, οι υποσιτισμένες γυναίκες χάνουν μεγαλύτερα ποσά λίπους και άλιπου ιστού (Maia *et al.* 2005). Το πιο συχνό μοτίβο της απώλειας βάρους είναι η ταχεία απώλεια με επακόλουθη σταθεροποίηση ή αύξηση του βάρους. Η σταθερότητα ή αύξηση βάρους στον πληθυσμό με AIDS αφορούν κυρίως την ανάκαμψη από ευκαιριακές λοιμώξεις (Gramlich & Mascioli 1995). Οι ευκαιριακές λοιμώξεις και οι όγκοι είναι υπεύθυνοι για την πλειονότητα της σοβαρής απώλειας βάρους που παρατηρείται στα άτομα αυτά (Kotler 2004a).

Πολλές μελέτες έχουν βρει συσχέτιση μεταξύ της απώλειας βάρους και της κυτταρικής μάζας σώματος (BCM, αναφέρεται στα κυτταρικά και μεταβολικά ενεργά συστατικά του σώματος, συμπεριλαμβανομένου των μυών, συμπαγών οργάνων και ενδοκυττάριου νερού) και το χρόνο θανάτου σε ασθενείς με AIDS. (Maia *et al.* 2005, Tang *et al.* 2002). Ωστόσο, το βάρος είναι αναξιόπιστο για την μέτρηση του FFM και των αλλαγών του στην HIV λοίμωξη (Maia *et al.* 2005).

Στην NFHL μελέτη υπήρξε μια σημαντική αύξηση στο κίνδυνο θανάτου με κάθε 1% αύξηση της απώλειας βάρους. Όταν η απώλεια βάρους ήταν >10%, ο σχετικός κίνδυνος θανάτου αυξήθηκε σχεδόν έξι φορές, ενώ ακόμη και μια απώλεια βάρους του 5% σε μια περίοδο 6 μηνών ή απώλεια βάρους μεγαλύτερη του 3% από το αρχικό, βρέθηκαν να είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες θνησιμότητας (Manglilil *et al.* 2006). Οι Guenter *et al.* (1993) βρήκαν ότι ο κίνδυνος θανάτου αυξάνεται κατά 8,3 φορές σε HIV άτομα με ιδανικό βάρος (IB) <90%. Ενώ, μια απώλεια IB >66% συνδέεται με το χρονοδιάγραμμα θανάτου σε ασθενείς με AIDS (Anand and Puri 2014). Επιπλέον, ο χαμηλός ΔΜΣ (16-18,4 kg/m²) συσχετίστηκε με 2,2 φορές



αυξημένο κίνδυνο θανάτου, ενώ $\Delta\text{ΜΣ} < 16 \text{ kg/m}^2$ συνδέεται με 4,4 φορές αυξημένο κίνδυνο θανάτου (Thiebaut *et al.* 2000). Η απώλεια FFM, ειδικά μυϊκού ιστού, είναι ο κύριος λόγος για την σύνδεση του $\Delta\text{ΜΣ}$ ή της απώλειας βάρους με τη θνησιμότητα (Pee & Senba 2010).

Οι Wilson *et al.* (2002) μελέτησαν υγιή άτομα με HIV και βρήκαν ότι οι αλλαγές στην FFM και στο συνολικό σωματικό βάρος σχετίζονται σημαντικά με την σωματική λειτουργία στους άνδρες, αλλά το μέγεθος της σχέσης ήταν μικρό. Για τις γυναίκες, οι μεταβολές της FFM και του σωματικού βάρους δεν είχαν σχέση με αλλαγές στη σωματική λειτουργία. Ενώ οι Wangner και Rabkin (1999) ανέπτυξαν την κλίμακα επίδρασης της απώλειας βάρους (IWLS) και διαπίστωσαν ότι υψηλές βαθμολογίες σχετίζονται με μεγαλύτερη κατάθλιψη, υποβάθμιση της ποιότητας ζωής και διατροφικά ελλείματα.

Στην περίπτωση της απώλειας βάρους παρά την επαρκή HAART, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην κατάθλιψη, ανορεξία, αυτό-παραμέληση, ξηροστομία και έλλειψη σάλιου που προκαλούνται από τα φάρμακα (Ockenga *et al.* 2006). Χρήση ενέσιμων ναρκωτικών, διαβίωση κάτω από τα όρια της φτώχειας, $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, μείωση των CD4 κυττάρων, υψηλό ικό φορτίο, παρουσία διάρροιας ή πυρετού συνδέονται με υψηλό κίνδυνο ακούσια απώλειας βάρους (Tang *et al.* 2005a).

2.4 Σύνδρομο Απίσχυσης

Πριν τη διαθεσιμότητα της αντιρετροϊκής θεραπείας, το σύνδρομο απίσχυσης ήταν μια κοινή εκδήλωση των ατόμων με HIV ή AIDS και αποτελεί αναγνωριστικό παράγοντα του σταδίου AIDS σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόσληψης (CDC) (Badowski & Pandit 2014). Το 1987, το CDC συμπεριέλαβε το σύνδρομο απίσχυσης στις προϋποθέσεις που καθορίζουν το AIDS. Ως σύνδρομο απίσχυσης ορίστηκε η ακούσια απώλεια βάρους (άνω του 10% του αρχικού βάρους), σε συνδυασμό με διάρροια, αδυναμία ή πυρετό διαρκείας άνω των 30 ημερών εν απουσία οποιαδήποτε άλλης ασθένειας (CDC 1993). Ωστόσο, ο ορισμός αυτός αναπτύχθηκε για επιδημιολογικούς σκοπούς και όχι για κλινική διάγνωση. Είναι ιδιαίτερα ακατάλληλος για ασθενείς που λαμβάνουν HAART, μια θεραπευτική στρατηγική που δεν ήταν διαθέσιμη όταν ο ορισμός είχε διατυπωθεί από το CDC. Οι ασθενείς που λαμβάνουν HAART μπορεί να χάνουν κυτταρική μάζα σώματος διατηρώντας όμως παράλληλα τον ιολογικό και ανοσολογικό έλεγχο. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς αυτοί μπορούν να αναπτύξουν σύνδρομο απίσχυσης χωρίς συνοδευτικά συμπτώματα όπως πυρετός ή διάρροια, που οφείλονται σε ευκαιριακές επιπλοκές που σχετίζονται με ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπλέον, ο ορισμός δεν τοποθετεί ένα χρονικό πλαίσιο μέσα στο οποίο θα συμβαίνει η απώλεια βάρους, πράγμα που είναι σημαντικό για την διάγνωση και παρέμβαση (Kotler 2004β). Γιαντό το λόγο στη πράξη



πολλές έρευνες χρησιμοποιούν διαφορετικά κριτήρια διάγνωσης όπως (Moyle *et al.* 2004, Wanke *et al.* 2004):

- 10% ακούσια απώλεια βάρους για πάνω από 12 μήνες.
- 7,5% ακούσια απώλεια βάρους για πάνω από 6 μήνες.
- 5% ακούσια απώλεια βάρους για πάνω από 3 μήνες.
- 5% απώλεια κυτταρικής μάζας σώματος (BCM) μέσα σε 6 μήνες.

Εν απουσία των κριτηρίων που αναφέρονται παραπάνω μπορεί να χρησιμοποιηθούν τα εξής (Wanke *et al.* 2004):

- Για τους άνδρες: BCM < 35% του σωματικού βάρους (BW) με BMI < 27 kg/m².
- Για γυναίκες: BCM < 23%BW με BMI < 27 kg/m².
- Και στους άντρες και στις γυναίκες, ασχέτως με το BCM, BMI < 20 kg/m².

Το σύνδρομο απίσχνασης, κυρίως η απώλεια μυϊκής μάζας και μυϊκής πρωτεΐνης, έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα, επιτάχυνση της πορείας της νόσου, εξασθένηση των δυνάμεων και υποβάθμιση της λειτουργικής κατάστασης των ατόμων (Dudgeon *et al.* 2006, Salomon *et al.* 2002). Οι ασθενείς με σύνδρομο απίσχνασης επιδεικνύουν μια προοδευτική εξάντληση της BCM κοντά στο θάνατο, ενώ κατά το θάνατο έχει βρεθεί η BCM να είναι η μισή (Dudgeon *et al.* 2006). Η απώλεια του BCM επιβεβαιώνει την απορρύθμιση του μεταβολισμού της πρωτεΐνης που αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου (Wanke *et al.* 2004). Επίσης, οι διάφορες αλλαγές του BCM αντιπροσωπεύουν μια ευαίσθητη προσέγγιση ανίχνευσης του συνδρόμου. Διότι το βάρος και το BMI δεν μπορούν να ανιχνεύσουν μεταβολές στο κυτταρικό ιστό σε σχέση με το εξωκυττάριο υγρό (Kotler 2004β). Αυτό συμβαίνει πιθανώς επειδή μια αύξηση του εξωκυττάριου υγρού ή/και του λίπους μπορεί να «κρύψει» την απώλεια μυϊκής και σπλαχνικής μάζας (Ockenga *et al.* 2006).

Η σκελετική μυϊκή μάζα, μια σημαντική δεξαμενή βιοδιαθέσιμων φωσφορικών, μειώνεται από τις αρχές της απώλειας βάρους στα άτομα με HIV. Για τους ασθενείς με απίσχναση και ανορεξία, ένα χαμηλό ποσοστό φωσφορικών στον ορό του αίματος μπορεί να είναι επαρκή για το σχετικά χαμηλό ποσοστό του κύκλου εργασιών των μεταβολικών ενδιάμεσων (π.χ. τριφωσφορική αδενοσίνη). Ωστόσο, με την αύξηση της πρόσληψης τροφής μετά την έναρξη της ART, αυξάνεται και η ζήτηση των εξαρτώμενων από το φώσφορο μεταβολικών ενδιάμεσων, με αποτέλεσμα την εξάντληση των φωσφορικών αποθεμάτων. Αυτό το φαινόμενο, που ονομάζεται σύνδρομο επανασίτισης, μπορεί να διογκωθεί σε περιοχές όπου τα βασικά τρόφιμα περιέχουν υψηλό ποσοστό υδατανθράκων σε σχέση με τις πρωτεΐνες και το λίπος. Ως αποτέλεσμα της εξάντλησης των αποθεμάτων φωσφορικών του ορού του αίματος



είναι η διατάραξη της ομοιόστασης του καλίου, μαγνησίου και νατρίου, που μπορεί να προκαλέσει καρδιακή αρρυθμία, σπασμούς, κώμα, πνευμονικό οίδημα, παράλυση και αναπνευστική ανακοπή (Koethe *et al.* 2013, Koethe *et al.* 2009).

Στην αρχή της επιδημίας του AIDS, το σύνδρομο απίσχνασης αποτελούσε ένα από τα τρία πιο συνήθη προβλήματα (Mangili *et al.* 2006). Ενώ ακόμη και στην εποχή της ισχυρής αντιρετροϊκής θεραπείας εξακολουθεί να παραμένει ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα (Salomon *et al.* 2002).

2.4.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία

Η απώλεια βάρους και το σύνδρομο απίσχνασης αποτελούν σοβαρές επιπλοκές της νόσου HIV. Στις αρχές της επιδημίας του AIDS, η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου κυμαίνονταν στο 30 % (Keitley & Swanson 2013). Είχε υποτεθεί ότι το πρόβλημα της απώλειας βάρους ή του υποσιτισμού θα εξαλειφόταν την εποχή της HAART. Ωστόσο, οι μελέτες που έχουν εξετάσει αυτή την υπόθεση έχουν βρει αντικρουόμενα αποτελέσματα (Wanke *et al.* 2000). Εάν η HAART μπορούσε να εξαλείψει πλήρως την απώλεια βάρους εξετάστηκε και από την NFHL μελέτη. Τα δεδομένα που συλλέχτηκαν έδειξαν ότι η χρήση HAART δεν μπόρεσε να μηδενίσει την απώλεια βάρους καθώς ο επιπολασμός παρέμενε υψηλός σε ποσοστό 38% (Mangili *et al.* 2006). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και ορισμένες άλλες μακροχρόνιες μελέτες, όπου η μακροπρόθεσμη χρήση της HAART δεν βρέθηκε να προλαμβάνει το υψηλό ποσοστό επιπολασμού του συνδρόμου απίσχνασης (18-40%) (Campra *et al.* 2005). Ωστόσο, οι Ockenga *et al.* (2006) στην έκθεσή τους αναφέρουν ότι με την εισαγωγή της αντιρετροϊκής θεραπείας το 1996 μειώθηκε η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου και ότι πλέον εμφανίζεται ως επιπλοκή σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία ή σε αποτυχία της θεραπείας λόγω φαρμακευτικής δυσανεξίας ή αντίστασης.

2.4.2 Αιτιολογία του HIV/AIDS Συνδρόμου Απίσχνασης

Εκτιμάται ότι το σύνδρομο απίσχνασης έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία. Οι πιο πιθανές αιτιολογίες χωρίζονται σε ευρείες κατηγορίες όπως η υποθρεψία και συγκεκριμένα η μειωμένη πρόσληψη τροφής, αλλαγές στο μεταβολισμό και δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών (έχουν αναλυθεί στην ενότητα 2.2), σωματική και νευρολογική δυσλειτουργία, παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής, ανωμαλίες στην παραγωγή κυτοκινών και ενδοκρινική δυσλειτουργία.



Σωματική Δυσλειτουργία

Η σωματική δυσλειτουργία σε αυτό το πλαίσιο αναφέρεται στην μειωμένη ικανότητα μάσησης και κατάποσης των τροφίμων καθώς και σε μείωση της ικανότητας του ατόμου να εκτελέσει της δραστηριότητες της καθημερινής ζωής που σχετίζονται με τη διατροφή και υγιεινή. Πληγές στο στόμα και στον οισοφάγο μπορούν να κάνουν την κατάποση επώδυνη και να προκαλέσουν δυσφαγία και ανορεξία (Dudgeon *et al.* 2006). Η λειτουργική ικανότητα της άσκησης περιορίζεται κατά πολύ στους HIV ασθενείς και έχει συσχετιστεί με επιπτώσεις στον αναερόβιο μεταβολισμό, κόπωση των μυών και μυϊκή απίσχναση (Mbada *et al.* 2013).

Παρενέργειες της Φαρμακευτικής Αγωγής

Τα περισσότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του HIV/AIDS προκαλούν διάφορες παρενέργειες στο γαστρεντερικό σωλήνα, όπως διάρροια, ναυτία, εμετός, απώλεια όρεξης, κοιλιακή δυσφορία, καούρα, δυσκοιλιότητα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες βλάπτουν τη διατροφική κατάσταση του ατόμου, ειδικά αν είναι μακροχρόνιες. Ορισμένοι ασθενείς σταματούν την λήψη των φαρμάκων λόγω των σοβαρών παρενεργειών, δημιουργώντας άλλα προβλήματα ιατρικά και διατροφικά (Hoffman *et al.* 2007, Silverberg *et al.* 2004).

Νευρολογική Δυσλειτουργία

Βλάβη στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) προκύπτει από την εισβολή του ιού στο νευρικό ιστό. Η βλάβη αυτή μπορεί να οδηγήσει σε άλλες εξουθενωτικές ασθένειες, όπως άνοια, δυσλειτουργία του νωτιαίου μυελού και εγκεφαλικό επεισόδιο με σοβαρές επιπτώσεις στην πρόσληψη τροφής. Ο συνδυασμός του συνδρόμου απίσχνασης και της καταστροφής του ΚΝΣ μπορεί να μειώσει το μυϊκό τόνο, την δύναμη, την ισορροπία και το συντονισμό. Επιπλέον, ο HIV μπορεί να προκαλέσει ζημιές στο περιφερικό νευρικό σύστημα, προκαλώντας επιπλέον επιπλοκές, όπως γαστρικές διαταραχές και διαταραχές των κάτω άκρων (Roubenoff 2000). Μεταβολές στην λειτουργία των χημειούποδοχέων έχουν παρατηρηθεί επίσης αλλά η συχνότητα τους, η σοβαρότητα και η σχέση τους με την διατροφή δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς (Mattes *et al.* 2009). Ανωμαλίες στους χημειούποδοχείς προκαλούν βλάβη στη γεύση και την οσμή, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στην ανεπαρκή πρόσληψη τροφής οδηγώντας σε υποσιτισμό, απώλεια βάρους και τελικά απίσχναση (Heald *et al.* 1998).



Κυτοκίνες

Αυξημένη έκφραση των προ φλεγμονωδών κυτοκινών θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην μυϊκή απίσχναση (Broussard *et al.* 2004). Ο TNF-α είναι ένα πολυπεπτιδίο κυτοκίνης που εδώ και πολύ καιρό συνδέεται με τη μυϊκή παθολογία εξαιτίας της καταβολικής του δράσης (Reid & Li 2001). Ο TNF-α και η αλληλεπίδραση του με άλλες κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη-1 ή με άλλους φλεγμονώδεις μεσολαβητές, μπορούν να προκαλέσουν ανορεξία, αυξημένη διάσπαση πρωτεϊνών ή αύξηση ενεργειακής δαπάνης (Coodley *et al.* 1994).

Κορτιζόλη

Η κορτιζόλη είναι μια ισχυρή καταβολική ορμόνη, η οποία είναι αυξημένη σε ασθενείς με HIV. Η κορτιζόλη αυξάνει το ποσοστό αποικοδόμησης των πρωτεϊνών και μειώνει το ρυθμό της πρωτεϊνικής σύνθεσης, ιδιαίτερα στους σκελετικούς μύες, με αυτό τον τρόπο συνδέεται με το σύνδρομο απίσχνασης (Dudgeon *et al.* 2012).

Τεστοστερόνη

Η τεστοστερόνη είναι μια αναβολική ορμόνη, της οποίας η ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσει απώλεια BCM μαζί με άλιπη μάζα σώματος και μειωμένη ικανότητα για άσκηση, συμβάλλοντας έτσι στην απίσχναση. Μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης έχουν αναφερθεί σε 35% έως 50% των ασθενών που δεν λαμβάνουν HAART, ενώ με την εισαγωγή της HAART ο επιπολασμός κυμαίνεται από 3-7% στις περισσότερες μελέτες, ενώ έχει βρεθεί σε δύο μελέτες να κυμαίνεται και μεταξύ του 54-64% (Dudgeon *et al.* 2006, Winson 2001, Rochira *et al.* 2011).

Η τεστοστερόνη και τα αναβολικά στεροειδή έχουν μελετηθεί σε συνδυασμό με την άσκηση, και έχουν δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα, ιδιαίτερα στους άντρες (Jirathitikal *et al.* 2004).

Αυξητική Ορμόνη

Η αυξητική ορμόνη (GH) είναι μια πεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και ρυθμίζεται από τον υποθάλαμο. Η GH ασκεί κυρίως αναβολικές επιδράσεις στο σώμα, διεγείροντας την παραγωγή του αυξητικού παράγοντα ινσουλίνης (IGF-1) από το ήπαρ και άλλους ιστούς. Οι συγκεντρώσεις του IGF-1 με την σειρά τους ρυθμίζονται από την διατροφική κατάσταση και την πρόσληψη τροφής. Η IGF-1 διεγείρει την πρωτεϊνοσύνθεση, την διαφοροποίηση των μυοβλαστών και την ανάπτυξη των μυών, ενώ καταστέλλει την πρωτεϊνική οξειδωση και την πρωτεόλυση και αυξάνει τη λιπόλυση (Gullett *et al.* 2010). Αυξημένες συγκεντρώσεις GH και μειωμένες IGF-1 παρατηρούνται σε ασθενείς με HIV και σύνδρομο απίσχνασης, πράγμα που υποδηλώνει αντίσταση στην GH (Grinspoon & Gelato 2001). Ως εκ τούτου, μεταβολές στην αυξητική ορμόνη και στην λειτουργία της IGF-1 θα



επιφέρουν τελικά και αλλαγές στην άλιπη μάζα σώματος (Grinspoon *et al.* 1996). Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που δείχνουν ότι η επανασίτιση αποκαθιστά τις τιμές της IGF στη αρχική τους κατάσταση (Morley *et al.* 2006).

2.5 Ανεπάρκειες Μικροθρεπτικών, Ανοσοποιητικό Σύστημα και HIV Λοίμωξη

Τα μικροθρεπτικά συστατικά είναι απαραίτητα για την διατήρηση της σωστής ανοσολογικής λειτουργίας. Η έλλειψη οποιαδήποτε μεμονωμένου θρεπτικού συστατικού μπορεί να επηρεάσει την αντίσταση απέναντι στις λοιμώξεις και αντιστρόφως, οι λοιμώξεις, ακόμη και ήπιες, έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στη διατροφική κατάσταση (Bogden & Oleske 2007). Συγκεκριμένα, η έλλειψη της βιταμίνης Α προκαλεί μείωση της λεμφοκυτταρικής απόκρισης, ενώ η ανεπάρκεια βιταμίνης C μειώνει την κυτταρική απόκριση και η ανεπάρκεια της βιταμίνης Ε εξασθενεί τη μεσολάβηση των Τ-κυττάρων και το πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων. Μεταξύ των βιταμινών Β, η έλλειψη ριβοφλαβίνης μειώνει την παραγωγή αντισωμάτων της χυμικής ανοσίας, η ανεπάρκεια Β₆ μειώνει την ωρίμανση των λεμφοκυττάρων και την παραγωγή αντισωμάτων και η έλλειψη Β₁₂ προκαλεί βλάβη στη λειτουργία των ουδετερόφιλων. Όσο αναφορά τα μέταλλα, έλλειψη φολικού οξέος καταστέλλει την κυτταρική απόκριση, η ανεπάρκεια ψευδαργύρου μειώνει τις συγκεντρώσεις των λεμφοκυττάρων, η ανεπάρκεια χαλκού μειώνει την απόκριση κυτοκινών, και το σελήνιο είναι απαραίτητο για τη σωστή λειτουργία των ουδετερόφιλων και Τ-λεμφοκυττάρων (Drain *et al.* 2007). Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, χαμηλά επίπεδα βιταμινών στον ορό ή στο πλάσμα έχουν συσχετιστεί με επιτάχυνση της εξέλιξης της νόσου, υψηλότερη θνησιμότητα ενηλίκων, υψηλότερη βρεφική θνησιμότητα και αναστολή της παιδικής ανάπτυξης (Pee & Semba 2010).

Οι μικροθρεπτικές ελλείψεις αυξάνουν το κίνδυνο μετάδοσης του ιού HIV. Συγκεκριμένα, στα μη μολυσμένα με τον ιό άτομα, οι μικροθρεπτικές ελλείψεις επηρεάζουν την ακεραιότητα της επιθηλιακής εσωτερικής επένδυσης του εντέρου και των γενετικών οργάνων, προκαλούν διαφοροποίηση των κυττάρων-στόχων και παραλύουν αρκετούς μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή. Τα παραπάνω με την σειρά τους αυξάνουν την ευαισθησία σε λοιμώξεις στους ενήλικες και στα παιδιά. Στα HIV μολυσμένα άτομα, το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την έλλειψη μικροθρεπτικών αυξάνει το ιικό φορτίο του ιού HIV, και ως εκ τούτου αυξάνει την μολυσματικότητα του ατόμου και την πιθανότητα μετάδοσης του ιού σε άλλους. Ανάμεσα σε αυτούς που λαμβάνουν ART, οι μικροθρεπτικές ανεπάρκειες έχουν συσχετισθεί με μείωση της καταστολής του ιικού φορτίου, η οποία είναι γνωστό ότι αυξάνει το κίνδυνο κάθετης και σεξουαλικής μετάδοσης αλλά και μέσα από τη χρήση ενέσιμων ναρκωτικών (Weiser *et al.* 2011).



Στην εποχή πριν τη HAART, μικροθρεπτικές ανεπάρκειες ήταν συνήθεις στα άτομα με HIV και κυμαίνονταν από το 10% έως 77% ανάλογα με το πληθυσμό που μελετήθηκε (Chandrasekhar & Gupta 2011). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών έχουν παρατηρηθεί χαμηλές ή ανεπαρκείς συγκεντρώσεις μικροθρεπτικών συστατικών όπως οι βιταμίνες A, E, B₁₂, τα καροτενοειδή, ο ψευδάργυρος, ο σίδηρος και το σελήνιο σε ενήλικες και παιδιά, κυρίως στην συμπτωματική φάση της νόσου (Friis 2005, Bilbis *et al.* 2010, Kruzich *et al.* 2004). Η εξάντληση των μικροθρεπτικών συστατικών μπορεί να οφείλεται σε αύξηση των μεταβολικών απαιτήσεων, αυξημένη απέκκριση και κακή εντερική απορρόφηση (Hummelen *et al.* 2010).

Αν και λίγες πρόσφατες έρευνες έχουν εξετάσει αν τα κλινικά οφέλη της HAART έχουν βελτιώσει τα επίπεδα μικροθρεπτικών. Στο σύνολο τους, αυτές οι μελέτες δεν δείχνουν συντριπτικές βελτιώσεις στα επίπεδα μικροθρεπτικών μετά τη χρήση της HAART (Balfour *et al.* 2014, Jones *et al.* 2006). Ωστόσο, η πλειονότητα αυτών των μελετών είχαν μικρά μεγέθη δείγματος (Tang *et al.* 2005β).

2.5.1 Μικροθρεπτικά Συστατικά και Εξέλιξη της Νόσου

Από τα μέσα έως τα τέλη της δεκαετίας του 1990, οι ερευνητές άρχισαν να εξετάζουν τη σχέση ορισμένων μικροθρεπτικών με την εξέλιξη της νόσου του HIV.

Χαμηλά επίπεδα βιταμίνης A στον ορό του αίματος συνδέονται με την οξεία φάση της λοίμωξης και μπορεί να είναι ένας δείκτης του σταδίου της νόσου παρά μια αντανάκλαση των περιορισμένων αποθεμάτων βιταμίνης A στο ήπαρ (Fawzi *et al.* 2005, Tang *et al.* 2005). Επιπλέον, πολλές πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι χαμηλά επίπεδα ή ανεπάρκεια βιταμίνης D οδηγεί σε αυξημένη θνησιμότητα και εξέλιξη της νόσου (Pinzone *et al.* 2013, Sudfeld *et al.* 2012, Viard *et al.* 2011). Τα ίδια ισχύουν και για την έλλειψη βιταμινών B₁₂ και E (Tang *et al.* 1997, Swagel 1996).

Μεταξύ των ιχνοστοιχείων, χαμηλά επίπεδα σεληνίου στον ορό του αίματος συσχετίστηκαν με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας και εμφάνιση ευκαιριακών λοιμώξεων που σχετίζονται με το AIDS (Fawzi 2003). Σε μια μελέτη τα χαμηλά επίπεδα σεληνίου συσχετίστηκαν με αύξηση της θνησιμότητας περισσότερο από 10 φορές ενώ σε μια άλλη το ποσό αυτό ήταν μικρότερο (Baum *et al.* 1997, Kurka *et al.* 2004). Χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου στο αίμα συνδέονται με γρηγορότερη εξέλιξη της νόσου (Bogden *et al.* 2000). Ωστόσο, η αυξημένη πρόσληψη ψευδαργύρου φαίνεται σε διάφορες έρευνες να έχει δυσμενείς επιπτώσεις. Ο ψευδάργυρος συνδέεται με την ιική πρωτεΐνη πυρηνοκαψιδίου NCp7 σχηματίζοντας δακτυλίους ψευδαργύρου, οι οποίοι είναι απαραίτητοι στην σύνθεση πρικού DNA και στη δραστηριότητα της αντίστροφης μεταγραφάσης (Tang *et al.* 2005β). Πρόσφατα,



αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει σχέση μεταξύ του σιδήρου και της εξέλιξης της νόσου. Αυξημένη εναπόθεση σιδήρου-φερριτίνη ή/και αιμοσιδηρίνη έχει βρεθεί στα όργανα ασθενών με AIDS. Υψηλές συγκεντρώσεις φερριτίνης στον ορό ατόμων με HIV, συσχετίστηκαν με ταχύτερη εξέλιξη της νόσου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η περίσσεια σιδήρου μπορεί να έχει αρνητική επίδραση (Semba *et al.* 2001, Gordeuk *et al.* 2006).

2.5.2 Οξειδωτικό stress

Φυσιολογικά οι ζωντανοί οργανισμοί παράγουν δραστικά οξυγονούχες ενώσεις (ROS) ως αποτέλεσμα του αερόβιου μεταβολισμού και των περιβαλλοντικών παραγόντων π.χ. οι ρύποι του αέρα και ο καπνός του τσιγάρου (Birben *et al.* 2012). Οι ROS μπορούν να διαιρεθούν σε 2 ομάδες : τις ελεύθερες ρίζες και τα ουδέτερα μόρια. Οι τρεις κυριότερες ROS που έχουν φυσιολογική σημασία είναι το ανιόν τα υπεροξειδίου (O_2^-), η ρίζα υδροξυλίου (OH) και το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) (Brieger *et al.* 2012). Οι ROS λαμβάνουν επίσης μέρος στην εξουδετέρωση των μικροοργανισμών. Η ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να αποστειρώνει την περιοχή της λοίμωξης με την ταχεία παραγωγή των ROS μπορεί να κρατήσει ζωντανό τον οργανισμό (del Valle *et al.* 2013). Περίσσεια ελευθέρων ριζών προκαλεί βλάβες στα μακρομόρια, οδηγώντας σε μη φυσιολογική γονιδιακή έκφραση, διαταραχή του ανοσοποιητικού και κυτταρικό θάνατο (Deshmane *et al.* 2009).

Τα αντιοξειδωτικά είναι είτε φυσικά είτε συνθετικά βιομόρια, τα οποία εμποδίζουν τις ελεύθερες ρίζες να προκαλέσουν βλάβη στο σώμα. Αυτό το επιτυγχάνουν αποτρέποντας το σχηματισμό ριζών ή βοηθώντας την αποσύνθεσή τους από το σώμα. Η δυνατότητα εξουδετέρωσης οφείλεται στην ικανότητα τους να δωρίζουν ηλεκτρόνια, μετατρέποντας τις ROS σε διαφορετικά και λιγότερο επιβλαβή μόρια (Kashou & Agarwal 2011). Η παραγωγή ελευθέρων ριζών θα πρέπει να ελέγχεται σε φυσιολογικό επίπεδο από το αντιοξειδωτικό σύστημα. Μικροθρεπτικά συστατικά όπως οι βιταμίνες A, C και E έχουν αντιοξειδωτική δράση και εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες (Akiibinu *et al.* 2012). Ενώ τα αντιοξειδωτικά ένζυμα απαιτούν μικροθρεπτικά συστατικά όπως σελήνιο, σίδηρο, χαλκό, ψευδάργυρο και μαγγάνιο ως συμπαραγόντες για να πετύχουν βέλτιστη καταλυτική δραστηριότητα και αποτελεσματική αντιοξειδωτική άμυνα. Αν η ομοιόσταση μεταξύ του ρυθμού σχηματισμού ελευθέρων ριζών και του ρυθμού εξουδετέρωσής τους δεν διατηρείται, προκαλείται οξειδωτική βλάβη που είναι γνωστή ως οξειδωτικό στρες (Oguntibeju *et al.* 2009). Σε ασθενείς με HIV, η αύξηση του οξειδωτικού στρες μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα, με αποτέλεσμα την αύξηση της ιογενούς αναπαραγωγής (Pasupathi *et al.* 2009). Με αυτό το τρόπο το οξειδωτικό στρες προκαλεί περαιτέρω βλάβη στο ήδη εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και επιταχύνει την εξέλιξη της νόσου (Oguntibeju *et al.* 2009).



Στην εποχή πριν τη HAART, αρκετές μελέτες έδειξαν ότι οι ασυμπτωματικοί και συμπτωματικοί ασθενείς με HIV βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο οξειδωτικού στρες και μειωμένων επιπέδων αντιοξειδωτικών, σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου (Sundaram *et al.* 2008). Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν περαιτέρω αύξηση του οξειδωτικού στρες με την χρήση της ART. Συγκεκριμένα, η HAART μπορεί να προκαλέσει α) αύξηση στη παραγωγή οξειδωτικών β) μείωση στην αντιοξειδωτική προστασία και γ) αποτυχία στην αποκατάσταση της οξειδωτικής βλάβης, μέσω της αύξησης τη οξείδωσης των λιπιδίων (Ngondi *et al.* 2006, Mandas *et al.* 2009).

2.5.3 Αναιμία

Αμέσως μετά τις πρώτες αναφορές του συνδρόμου επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, κυτταροπενίες σε όλες τις μεγάλες κατηγορίες αιμοσφαιρίων αναγνωρίζονταν όλο και περισσότερο σε ασθενείς με HIV. Η αναιμία είναι η πιο κοινή αιματολογική ανωμαλία που σχετίζεται με τον HIV. Ανιχνεύεται στο 30% των ασθενών στην ασυμπτωματική φάση και στο 60- 80% των ασθενών σε προχωρημένα στάδια της νόσου (Meidani *et al.* 2012, Berhane *et al.* 2004). Μια προφανής αιτία της αναιμίας σε ασθενείς με HIV είναι η απώλεια αίματος. Η απώλεια αίματος μπορεί να οφείλεται σε ασθένειες όπως νεοπλασματικές νόσοι (π.χ. σάρκωμα Kaposi στη γαστρεντερική οδό) ή γαστρεντερικές βλάβες που σχετίζονται με ευκαιριακή λοίμωξη από το κυτταρομεγαλοϊό. Πέρα από την απώλεια αίματος, η παθοφυσιολογία του HIV που σχετίζεται με την αναιμία περιλαμβάνει καταστροφή και μειωμένη ή αναποτελεσματική παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων (Volberding *et al.* 2004). Αναιμία μπορεί επίσης να προκύψει από διατροφικές ελλείψεις με πιο συνήθεις τις ανεπάρκειες σιδήρου, φολικού οξέος και B₁₂ (Mata-Marín *et al.* 2010). Η αναιμία έχει συσχετιστεί με την εξέλιξη της νόσου σε AIDS και μείωση του χρόνου επιβίωσης σε ασθενείς με λοίμωξη HIV (Jam *et al.* 2009). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι επηρεάζει την ποιότητα ζωής με την πρόκληση συμπτωμάτων όπως αδυναμία, δύσπνοια και ταχυκαρδία (Akinbami *et al.* 2010).

Αν και η HAART έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την αναιμία αναστέλλοντας την εξέλιξη της νόσου, παρατηρείται συχνά ακόμα και μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτό συμβαίνει είτε λόγω της προϋπάρχουσας καταστολής του μυελού των οστών που οφείλεται στη δράση του ιού είτε ως παρενέργεια ορισμένων αντιρετροϊκών φαρμάκων όπως η ζιδοβουδίνη (AZV) (Bunupuradah *et al.* 2013, Curkendall *et al.* 2008).

Στις αρχές του 1990, η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (epoetin alfa) αξιολογήθηκε ως πιθανή θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με HIV/AIDS που λαμβάνουν (ZVD). Έρευνες έδειξαν ότι η θεραπεία με Epoetin alpha μπορεί να αυξήσει σημαντικά τον



αιματοκρίτη, να μειώσει τις μεταγγίσεις αίματος και βελτίωση της συνολικής ποιότητας ζωής (Grossman *et al.* 2003, Voldering *et al.* 2004, Ifudu 2001).



Κεφάλαιο 3^ο

«Μεταβολικές και Μορφολογικές Επιδράσεις της ART»

3.1 Εισαγωγή

Τα οφέλη που επιτυγχάνονται με τη χρήση της HAART που εισήχθη στα τέλη της δεκαετίας του 1990 για τη θεραπεία της λοίμωξης του HIV, είναι αδιαμφισβήτητα. Η μείωση της θνησιμότητας του AIDS έχει αποδοθεί κυρίως στη μείωση της θνησιμότητας που σχετίζεται με την συννοσηρότητα και τις ευκαιριακές λοιμώξεις. Ωστόσο, η αύξηση ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε αντιρετροϊκά φάρμακα έδωσαν στην λοίμωξη το χαρακτηριστικό μιας χρόνιας εκφυλιστικής ασθένειας (Lana *et al.* 2014). Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες αποτελούνται από μορφολογικές και μεταβολικές επιπλοκές, οι οποίες περιλαμβάνουν (Lana *et al.* 2014):

- Λιποδυστροφία
- Δυσλιπιδαιμία
- Ινσουλινοαντίσταση
- Καρδιαγγειακά και μεταβολικό σύνδρομο
- Γαλακτική οξέωση
- Νόσος των οστών

Δυστυχώς, οι μηχανισμοί που διέπουν αυτές τις επιπλοκές, σε μεγάλο βαθμό, παραμένουν άγνωστοι (Fichtenbaum 2005). Διάφορες υποθέσεις έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τους μηχανισμούς με τους οποίους τα περισσότερα φάρμακα της ART προκαλούν μεταβολικές ανωμαλίες. Ορισμένες κλάσεις φαρμάκων όπως οι αναστολείς πρωτεάσης (PIs), οι νουκλεοσιδικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) και οι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs), έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και οξειδωτικού στρες, διαταραχή της λιπογένεσης, αλλαγή στην έκφραση των γονιδίων του μεταβολισμού των λιπιδίων, μειωμένη λιπόλυση και διαταραχή στη μεταφορά της γλυκόζης (Srinivasa & Grinspoon 2014).

Οι βραχυπρόθεσμες κλινικές συνέπειες αυτών των ανωμαλιών έχουν μελετηθεί εκτενώς. Πιθανές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν αλλαγές στα σχήματα της ART, εκτός από τη θεραπεία που απευθύνεται σε συγκεκριμένη κατάσταση. Η χρόνια επίδραση αυτών των μεταβολικών και μορφολογικών αλλαγών παραμένει άγνωστη, αλλά προκαλεί την ανησυχία για την μακροπρόθεσμη καρδιαγγειακή υγεία και την ικανότητα ελέγχου του φορτίου του ιού μετά την αλλαγή θεραπευτικού σχήματος (Smith 2002).



3.2 Σύνδρομο Λιποδυστροφίας

Η λιποδυστροφία είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αλλαγές στο σωματότυπο που οφείλονται στην ανακατανομή του λίπους και σχετίζεται με πολλές μεταβολικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου της δυσλιπιδαιμίας και της αντίστασης της ινσουλίνης (Schwarzwald & Gillespie 2010). Η λιποδυστροφία εμφανίζεται με τις εξής μορφές: α) τη λιποατροφία β) τη λιποϋπερτροφία και γ) μια μορφή συνδυασμού αυτών των δύο (Aurpibul *et al.* 2007).

Η λιποατροφία είναι η απώλεια υποδόριου λίπους στο πρόσωπο (κυρίως ζυγωματικά), στα χέρια, ώμους, μηρούς και γλουτούς (περιφερειακή απίσχναση), η οποία συνοδεύεται συχνά από εξέχοντες επιφανειακές φλέβες. Διαφοροποιείται από το σύνδρομο απίσχνασης στο γεγονός ότι στη λιποατροφία η άλιπη μάζα σώματος υπόκειντο μικρή ή καθόλου μείωση (Omolayo & Sealy 2008). Είναι γεγονός ότι όταν η λιποατροφία ανιχνεύεται στην κλινική εξέταση, το ποσό της απώλειας λίπους είναι συνήθως μεγάλο (Domingo *et al.* 2012). Ο μειωμένος αριθμός των CD4 κατά την έναρξη της θεραπείας έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση της λιποατροφίας, ως εκ τούτου, το κλινικό στάδιο της νόσου μπορεί να παίζει ρόλο στην παθογένεση της (McLigeo *et al.* 2012). Σε μια μελέτη 1077 εξωτερικών ασθενών με HIV, αναφέρθηκε ότι η συχνότητα λιποατροφίας ήταν υψηλότερη μεταξύ ασθενών που είχαν αριθμό CD4 <100 κύτταρα/μL (Lichtenstein *et al.* 2001).

Η λιποϋπερτροφία εκδηλώνεται με την συσσώρευση σπλαχνικού λίπους, γυναικομαστία, και σε ορισμένες περιπτώσεις, λιπομάτωση, ιδιαίτερα στην οπίσθια επιφάνεια του αυχένα (Rossouw *et al.* 2013). Η λιποϋπερτροφία ή η συσσώρευση λίπους είναι λιγότερο συχνή από την λιποατροφία (Domingo *et al.* 2012). Αυξήσεις στο σπλαχνικό ιστό αντικατοπτρίζονται με αύξηση της κοιλιακής περιμέτρου και αυξημένη αναλογία μέσης-ισχίων (Schwarzwald & Gillespie 2010).

Ένα μείζον πρόβλημα που περιορίζει τον ορισμό του συνδρόμου είναι η απουσία διαγνωστικών κριτηρίων για τις διάφορες ανωμαλίες στην ανακατανομή του λίπους. Επι του παρόντος, δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τον ορισμό της λιποδυστροφίας. Η περιγραφή των αλλαγών του σωματικού λίπους εξαρτάται από την υποκειμενική αντίληψη του ασθενούς και την επακόλουθη επιβεβαίωση από τον πάροχο υγείας (Domingo *et al.* 2012). Όλα τα παραπάνω καθιστούν τη διάγνωση της λιποδυστροφίας εξαιρετικά δύσκολη. Το 2003, οι Carr *et al.* έκαναν μια προσπάθεια να καθορίσουν αντικειμενικά τη λιποδυστροφία, συγκρίνοντας ασθενείς με και χωρίς εμφανείς αλλαγές στο σωματικό λίπος, δημιουργώντας ένα διαγνωστικό μοντέλο που περιελάμβανε: εργαστηριακές δοκιμές, ανθρωπομετρικές και ακτινολογικές μετρήσεις. Το



μοντέλο αυτό έχει 80% ακρίβεια στη διάγνωση της λιποδυστροφίας. Προοπτικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αξία και την ευαισθησία του μοντέλου. Ωστόσο, η πολυπλοκότητα του μοντέλου έχει περιορίσει την κλινική χρησιμότητα του.

Μια πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση ήθελε να καθορίσει αν η απώλεια ή αύξηση του λίπους σχετίζεται με συγκεκριμένα αντιρετροικά φάρμακα. Η μελέτη εκτίμησε την απώλεια λίπους και αύξηση βάρους χρησιμοποιώντας τα εξής κριτήρια:

Απώλεια λίπους ή λιποατροφία:

- Αλλαγές στο λίπος των άκρων σε σχέση με το αρχικό
- Αλλαγές σε σχέση με το αρχικό υποδόριο λίπος
- Απώλεια $\geq 20\%$ του λίπους στα άκρα
- Απώλεια $\geq 20\%$ του υποδόριου λίπους

Αύξηση λίπους ή λιποϋπερτροφία

- Αλλαγές στη σύσταση του λίπους του κορμού σε σχέση με το αρχικό
- Αλλαγές στη σύσταση του σπλαχνικού λιπώδους ιστού σε σχέση με το αρχικό
- Αύξηση $\geq 20\%$ του λίπους κορμού
- Αύξηση $\geq 20\%$ του σπλαχνικού λίπους (de waal *et al.* 2013)

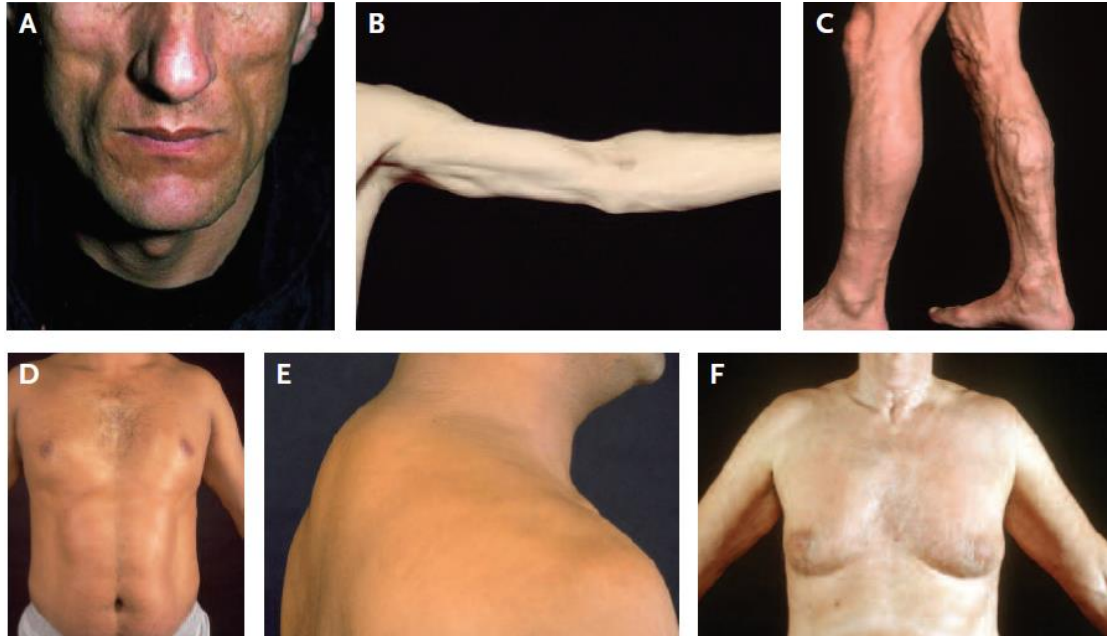
Το 2005 οι Bennet *et al.* πρότειναν για πρώτη φορά τη χρήση της «αναλογίας λίπους μάζας σώματος» ($FMR = \% \text{ του λίπους του κορμού} / \% \text{ του λίπους των κατώτερων άκρων}$) για τη διάγνωση της λιποδυστροφίας. Τιμές $FMR > 1,96$ για τους άνδρες και $> 1,33$ για τις γυναίκες είναι χαρακτηριστικές και σχετίζονται με την εμφάνιση του συνδρόμου (Freitas *et al.* 2010).

Ακόμα και αν η αιτιολογία του συνδρόμου παραμένει ασαφής, οι ακόλουθοι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί: η μακροχρόνια χρήση της ART, η μεγάλη ηλικία, η διάρκεια της λοίμωξης, το φύλο και οι γενετικοί παράμετροι. Ωστόσο, πιθανολογείται ότι η λιποατροφία προκαλείται από σοβαρή δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, οξειδωτικό στρες και φλεγμονή, ενώ η λιποϋπερτροφία σχετίζεται με ήπια μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και ενεργοποίηση της κορτιζόλης που προωθείται από φλεγμονή (Rossouw *et al.* 2013, Lana *et al.* 2014). Η φαινοτυπική ομοιότητα της λιποϋπερτροφίας και του συνδρόμου Cushing έχει κινήσει λεπτομερή έρευνα για τη δυναμική της κορτιζόλης. Αντίθετα, έχει ειπωθεί ότι η λιποϋπερτροφία μπορεί να σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα κυτοκινών ή «υπερχείλιση» των αποθηκών πλεονάζουσας ενέργειας, ιδιαίτερα σε τριγλυκερίδια και ελεύθερα λιπαρά οξέα (Stanley & Grinspoon 2012). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τόσο η λιποατροφία του κάτω



μέρους του σώματος όσο και η κοιλιακή λιποϋπερτροφία έχουν συσχετισθεί με μεταβολικές αλλαγές παρόμοιες με αυτές του μεταβολικού συνδρόμου (Rossouw *et al.* 2013).

Σύνδρομο Λιποδυστροφίας



Το σύνδρομο λιποδυστροφίας επηρεάζει την κατανομή λίπους σε όλο το σώμα. Αυτές οι εικόνες των οροθετικών ανδρών δείχνουν τυπικές εκδηλώσεις του συνδρόμου, όπως λιποατροφία ή απώλεια λίπους στο πρόσωπο και τα χέρια (A και B), λιποϋπερτροφία ή εναπόθεση λίπους στα πόδια και τη κοιλιά (C και D), ένα υπερτροφικό οπισθοαυχενικό λίπωμα (E), γυναικομαστία ή αύξηση του λιπώδους ιστού του θώρακα (F).
Εικόνα 3.2 Πηγή: Hendricks & Gorbach 2009

Η λιποδυστροφία που σχετίζεται με τον HIV μπορεί να προκαλέσει ψυχολογικά και κοινωνικά προβλήματα που προκύπτουν από την ανακατανομή του σωματικού λίπους. Οι αλλαγές στην φυσική εμφάνιση προκαλούν χαμηλή αυτοεκτίμηση, κοινωνική απομόνωση και κατάθλιψη, επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής του ατόμου, οδηγώντας σε στιγματισμό και πολύ συχνά σε διακοπή της θεραπείας (Justina *et al.* 2014). Η ανακατανομή του σωματικού λίπους είναι ιδιαίτερα προβληματική για τους έφηβους ασθενείς που γενικά είναι ευαίσθητοι ως προς την εικόνα σώματος τους, πιο ευάλωτοι στην κατάθλιψη, και επιρρεπής στη μη τήρηση της θεραπείας (Barlow-Mosha *et al.* 2013)

Η συχνότητα εμφάνισης και οι κλινικές μορφές της λιποδυστροφίας διαφέρουν μεταξύ αντρών και γυναικών. Οι γυναίκες παρουσιάζουν συχνά συσσώρευση λίπους, ενώ η μεμονωμένη λιποατροφία είναι λιγότερη συχνή. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, οι γυναίκες αποκτούν περισσότερο κεντρικό λίπος (σπλαχνικό και υποδόριο) και χάνουν λιγότερο λίπος στα άκρα και από τους άντρες. Αν και μια ικανοποιητική εξήγηση για την παρατήρηση αυτή δεν έχει δοθεί, είναι σημαντικό να λάβουμε υπόψη ότι η κατανομή λίπους είναι διαφορετική μεταξύ



ανδρών και γυναικών, με ισχυρούς καθοριστικούς παράγοντες που έχουν να κάνουν με τις ορμόνες του φύλου, το συνολικό ποσοστό σωματικού λίπους, και ειδικότερα, την περιφερειακή περιεκτικότητα σε λίπος στο κάτω μέρος του σώματος, που είναι υψηλότερο στις γυναίκες από τους άντρες. Επομένως, η κλινική λιποατροφία θα απαιτήσει την απώλεια περισσότερου λίπους στις γυναίκες ασθενείς (Debarle *et al.* 2010).

3.2.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία

Η συχνότητα εμφάνισης της λιποδυστροφίας κυμαίνεται από 1 έως 57% στα παιδιά και από 2 έως 84% στους ενήλικες (Barlow-Mosha *et al.* 2013), ενώ στους ασθενείς με AIDS υπολογίζεται στο 32,4% (Justina *et al.* 2014). Μια μελέτη επιπολασμού της HALS σε πρωτοβάθμια κέντρα φροντίδας και εξωτερικά ιατρεία στην Αυστραλία, βρήκε ότι ο συνολικός επιπολασμός της HALS ήταν 53%. Με το μικτό φαινότυπο δηλαδή την περιφερειακή λιποατροφία σε συνδυασμό με την κεντρική λιποϋπερτροφία να είναι 27%. Ασθενείς είτε με λιποατροφία είτε με λιποϋπερτροφία αντιπροσώπευαν μόνο το 20% και 6% αντίστοιχα. Η πιο συχνά προσβεβλημένη περιοχή είναι το πρόσωπο (45%), ακολουθούμενη από τα πόδια (42%), τη κοιλιά (39%), βραχίονες (39%), γλουτούς (36%), οπισθοτραχηλική περιοχή (4%) και λιπώματα (4%). Η μελέτη επίσης κατέληξε ότι οι γυναίκες είχαν 50% λιγότερη πιθανότητα να εμφανίσουν λιποατροφία και οι συμμετέχοντες που είχαν υψηλά επίπεδα άσκησης είχαν μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης κεντρική λιποϋπερτροφίας (Miller *et al.* 2003). Σε μια πρόσφατη μελέτη στην Αιθιοπία το ποσοστό της HALS βρέθηκε να είναι 12,1% και η διάρκεια της HAART πάνω από ένα χρόνο βρέθηκε να είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας εμφάνισης (Berhane *et al.* 2012). Ενώ σε μια άλλη έρευνα χρησιμοποιώντας μια τυποποιημένη εξέταση, αναφέρθηκε ότι σχεδόν το 20% των παιδιών που έλαβαν θεραπεία με ART πριν την ηλικία των 2 ετών είχαν επιβεβαιωμένη ή πιθανή λιποδυστροφία (Luetkemeyer *et al.* 2012). Τέλος, μια μεγάλη μελέτη στη Σενεγάλη παρακολούθησε ασθενείς που υπόκειντο σε αντιρετροϊκή θεραπεία για 9 χρόνια. Το 37% των ασθενών εμφάνισε λιποδυστροφία, το 28% υπέρταση και το 14% διαβήτη. Αυτή η μελέτη επιβεβαιώνει τη σχέση μεταξύ σταβουδίνης-λιποδυστροφίας και δείχνει ότι η μακροχρόνια χρήση της ART σχετίζεται με την εμφάνιση διαβήτη (Diouf & Cournil *et al.* 2014).

Η λιποδυστροφία μπορεί να αναπτυχθεί μέσα σε τέσσερις έως έξι μήνες από την έναρξη της ART, και αυξάνεται σημαντικά μετά 12 μήνες. Για παράδειγμα, ο επιπολασμός της λιποδυστροφίας ήταν 0,8% σε μια μελέτη στη Ταϊλάνδη μετά από 6 μήνες στην ART, 34% σε μια μελέτη στη Ρουάντα μετά από 16 μήνες σε ART, και 36% σε μια μελέτη στη Καμπότζη



μετά από τέσσερα χρόνια της ART (Finkelstein *et al.* 2015). Αυτό μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει τις μεγάλες διακυμάνσεις στα ποσοστά επιπολασμού του συνδρόμου.

3.2.2 Διαφορές Συνδρόμου Απίσχυασης και Λιποατροφίας

Η πρώτη και μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ των δύο παθήσεων είναι ότι στην απίσχυαση έχουμε απώλεια άλιπης μάζας και λιπώδους ιστού ενώ στην λιποατροφία απώλεια λίπους και μόνο. Κατά τη φυσική εξέταση των ασθενών υπάρχουν διάφορα ευρήματα τα οποία μας βοηθούν να διακρίνουμε την απίσχυαση από την λιποατροφία. Κατά την επιθεώρηση του κορμού, ευρήματα συμβατά με την απίσχυαση περιλαμβάνουν απώλεια μυών στις κλειδώσεις, γωνιώδεις ώμους λόγω απώλειας του δελτοειδή μυ και ορατές αρθρώσεις στην σύνδεση των πλευρών με το στέρνο (υποδόρια απώλεια λίπους). Η περιφέρεια μέσης και ισχύων και η αναλογία μέσης – ισχύων συχνά χρησιμοποιούνται για τη διάκριση μεταξύ του συνδρόμου απίσχυασης και λιποδυστροφίας. Ο ασθενής με απίσχυαση είναι απίθανο να βιώσει απομονωμένη απώλεια λίπους στο πρόσωπο, στα άκρα και στους γλουτούς, χωρίς σημαντική απώλεια κοιλιακού λίπους (μειωμένη περιφέρεια μέσης). Στο σύνδρομο επίκτητης λιποδυστροφίας η κοιλιακή λιπώδη μάζα διατηρείται ή αυξάνεται παρουσία γενικευμένης περιφερειακής λιποδυστροφίας (Wasserman & Segal-Maurer 2007).

3.3 Δυσλιπιδαιμία

Διαταραχές των λιπιδίων με αύξηση των τριγλυκεριδίων, που οφείλεται εν μέρει στη μειωμένη κάθαρση της πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (VLDL-C) και των μειωμένων επιπέδων της HDL χοληστερόλης, είχαν αναφερθεί πριν τη χρήση των αντιρετροϊκών φαρμάκων (Sprinz *et al.* 2010). Η δυσλιπιδαιμία που σχετίζεται με τον HIV χαρακτηρίζεται κυρίως από δύο παράγοντες: αυξημένα τριγλυκερίδια πλάσματος (TG) και μειωμένη HDL χοληστερόλη. Αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη (TC) και στην LDL παρατηρούνται συχνά. Αυτό το μοτίβο, της χαμηλής HDL και αυξημένων TG, συνδέεται με μικρά και πυκνά σωματίδια LDL, και έχει επίσης περιγραφεί ως αθηρογενετική δυσλιπιδαιμία (Estrada & Portilla 2011). Η υπερτριγλυκεριδαιμία, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που δεν υπόκειντο σε θεραπεία, μπορεί να είναι μια απάντηση στη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση έναντι της επίμονης ιογενούς λοίμωξης (Feeney & Mallon 2011).

Δυστυχώς η ART μπορεί να συνδέεται με την ανάπτυξη της δυσλιπιδαιμίας. Οι ανωμαλίες στο προφίλ των λιπιδίων γενικά συμβαίνουν μετά την έναρξη της ART, συνήθως μεταξύ του τρίτου και έκτου μήνα (Sprinz *et al.* 2010). Οι κατηγορίες φαρμάκων που εμπλέκονται στην εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας είναι τα PIs, NNRTIs και NRTIs σε ενήλικους ασθενείς. Η χρήση των PIs έχει



συσχετισθεί με την εμφάνιση της υπερχοληστερολαιμίας και υπερτριγλυκεριδαιμίας. Αν και τα NNRTIs προκαλούν λιγότερη δυσλιπιδαιμία από τα PIs, φαίνεται ότι το efavirenz, ένα από τα δύο πιο συχνά συνταγογραφούμενα NNRTIs, έχει μια επιβλαβή επίδραση στα λιπίδια σε σύγκριση με το άλλο πιο συχνά χρησιμοποιούμενο, nevirapine (Feeney & Mallon 2011). Η σοβαρότητα της δυσλιπιδαιμίας και το τυπικό μοτίβο του λιπιδαιμικού προφίλ διαφέρει μεταξύ και εντός των κατηγοριών των αντιρετροϊκών φαρμάκων. Επίσης, η δυσλιπιδαιμία δεν εμφανίζεται σε όλους όσους παίρνουν αυτά τα φάρμακα, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο παράγοντας ξενιστής διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της (Tungsiripat & Aberg 2005).

3.3.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία

Ο επιπολασμός της δυσλιπιδαιμίας σε άτομα με HIV που υπόκειντο σε ART κυμαίνεται μεταξύ του 30% έως 80% ανάλογα με το συνδυασμό φαρμάκων και διαγνωστικών κριτηρίων. Πιο συχνά εμφανίζεται η υπερτριγλυκεριδαιμία (40% έως 80%) και η υπερχοληστερολαιμία (10%-50%) (Sprinz *et al.* 2010). Τα αποτελέσματα της D:A:D μελέτης, στην οποία συμμετείχαν 17,852 άτομα, έδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης διαταραχών λιπιδίων σε ασθενείς που υπόκειντο σε ART ήταν υψηλότερη (23%-54%) από τους ασθενείς που δεν λάμβαναν (8%-15%). Η υπερτριγλυκεριδαιμία και στις δύο ομάδες είναι πιο συχνή από την υπερχοληστερολαιμία (Friis-Moller 2003).

3.4 Διαταραχές στο Μεταβολισμό της Γλυκόζης

Η νόσος του HIV και η θεραπεία του μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στην ομοιόσταση της γλυκόζης. Η αντιρετροϊκή θεραπεία, ειδικά αυτή που περιέχει PIs, δημιουργεί προβλήματα στην ανοχή της γλυκόζης που αντικατοπτρίζονται με τις εξής παθήσεις:

- ❖ Αντίσταση στην ινσουλίνη, χωρίς υπογλυκαιμία
- ❖ Ασυμπτωματική υπεργλυκαιμία νηστείας
- ❖ Σακχαρώδης διαβήτης
- ❖ Εξάρσεις του προ υπάρχοντος διαβήτη (Schwartzwald & Gillespie 2010)

Διαταραχές στην ομοιόσταση της ινσουλίνης-γλυκόζης συμβαίνουν συχνά σε άτομα με HIV. Σύμφωνα με εκτιμήσεις ο επιπολασμός σε άτομα που δεν υπόκειντο σε θεραπεία κυμαίνεται στο 3%, ενώ σε ασθενείς που λαμβάνουν ART στο 10% και μπορεί να φτάσει μέχρι το 25% για κάθε διαταραχή στην ομοιόσταση (Lake & Currrier 2013). Η υπεργλυκαιμία που σχετίζεται με την ART εμφανίζεται στο 3-25% των ενηλίκων που λαμβάνουν ART μετά από 60 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας (Schwartzwald & Gillespie 2010).



Άλλοι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης πέρα από την αντιρετροϊκή θεραπεία περιλαμβάνουν τη παχυσαρκία, τη λιποδυστροφία, τη μεγάλη ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, τη φυλή (μη λευκή), και ενδεχομένως τη ταυτόχρονη μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδα C. Άλλα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για διαταραχές της γλυκόζης είναι πιο σημαντικοί από τους παράγοντες που σχετίζονται με την θεραπεία (Wohl *et al.* 2006).

Ο μηχανισμός με τον οποίο οι ασθενείς με HIV εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει εναλλάξ αποδοθεί σε άμεση ανασταλτική επίδραση στη κυτταρική μεταφορά της γλυκόζης από τα PIs ή σε αλλαγές στη κατανομή λίπους που σχετίζεται με τη HAART. Η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης σε ασθενείς με HIV έχει μελετηθεί λιγότερο, μολονότι ορισμένα στοιχεία δείχνουν συσχέτιση με τη χρήση των PIs και ελαττώματα στη λειτουργία των κυττάρων Β (Howard *et al.* 2005).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να διαγνωστεί μέσω ενός συνδυασμού από κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα όπως η πολυδιψία, η πολυφαγία, η πολυουρία και τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μετά από νηστεία (Schwartzwald & Gillespie 2010).

Αντιρετροϊκά φάρμακα και η επίδραση τους στο μεταβολισμό και τα λίπη

Κλάση	Ουσία	Αρχικά	Λιποατροφία	Λιποϋπερτροφία	Δυσλιπιδαιμία	Ινσουλοαντίσταση
NRTI	Stavudine	D4T	+++	++	++	++
	Zidovudine	AZT, ZDV	++	+	+	++
	Didanosine	ddl	+/-	+/-	+	+
	Lamivudine	3TC	0	0	+	0
	Abacavir	ABC	0	0	+	0
	Tenofovir	TDF	0	0	0	0
	Emtricitabine	FTC	0	0	0	0
NNRTI	Efavirenz	EFV	+/-	+/-	++ increased HDL	+
	Nevirapine	NVP	0	0	+ increased HDL	0
PI	Ritonavir	RTV	+/-	+	+++	++
	Indinavir	IDV	+/-	+	+	+++
	Nelfinavir	NFV	+/-	+	++	+
	Lopinavir	LPV	+/-	+	++	++
	Amprenavir Fosamprenavir	APV FPV	+/-	+	+	+/-
	Saquinavir	SQV	+/-	+	+/-	+/-
	Atazanavir	ATV	0	++	+/-	0
	Darunavir	DRV	0	+	+/-	+/-
Fusion inhibitor	Enfuvirtide	T20	?	?	0	0
CCR5 inhibitor	Maraviroc	MVC	?	?	0	0
Integrase inhibitor	Raltegravir	RAL	?	?	0	0

Εικόνα 3.4 Πηγή: Caron-Debarle *et al.* 2010

3.5 Καρδιαγγειακά Νοσήματα

Ανάμεσα στα πιο σημαντικά κλινικά προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με HIV είναι το αυξανόμενο ποσοστό των καρδιαγγειακών νόσων. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ορισμένοι τύποι ART μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση παθήσεων της καρδιάς. Τα



δεδομένα αυτά είναι ιδιαίτερα ανησυχητικά δεδομένου ότι οι άνθρωποι που ζουν με τον ιό μπορεί να λαμβάνουν ART για δεκαετίες (Bavinger *et al.* 2013). Επιπλέον, οι ασθενείς με HIV διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών νόσων από τα μη μολυσμένα άτομα (Gandhi *et al.* 2012).

Αν και η μόλυνση επηρεάζει τους νεότερους πληθυσμούς που έχουν γενικά χαμηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, σχεδόν 25% των μολυσμένων ατόμων από διάφορες ευρωπαϊκές χώρες και τη βόρεια Αμερική βρίσκονται σε ηλικία όπου υπάρχει αξιόλογος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου (Glass *et al.* 2006). Η μελέτη EuroSIDA που άρχισε τον Ιανουάριο του 2001 παρακολούθησε τα ποσοστά θανάτου και τα αίτια 12.844 οροθετικών ατόμων. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 1025 άτομα διαγνώστηκαν με AIDS και 339 (33%) πέθαναν από αυτό. Την ίδια περίοδο 1058 είχαν διαγνωστεί με παθήσεις που δεν σχετίζονται με το AIDS, από αυτούς οι 384 (36%) έπασχαν από καρδιακές παθήσεις, περισσότεροι από αυτούς που διαγνώστηκαν με καρκίνο, νόσο του ήπατος, παγκρεατίτιδα και νεφρική νόσο τελικού σταδίου που ήταν τα αμέσως επόμενα (Mascolini 2013). Η μελέτη D:A:D έδειξε μια αύξηση του 26% του σχετικού κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου ετησίως, τα πρώτα 4-6 χρόνια έκθεσης σε ART. Μια επαναληπτική μελέτη διαπίστωσε ότι τα PIs και όχι τα NRTIs αύξησαν σημαντικά το κίνδυνο του εμφράγματος του μυοκαρδίου (Omolayo 2008). Ενώ μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε το αντίθετο (Hemkens & Bucher, 2013). Μια άλλη έρευνα βρήκε ότι μολονότι η ART είναι αποτελεσματική στην παράταση της επιβίωσης, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω καρδιαγγειακών συμβάντων μεταξύ των ανθρώπων με υψηλότερο αρχικό απόλυτο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (Islam *et al.* 2012).

Ωστόσο, ορισμένες μελέτες ανέφεραν ότι η ίδια ανεξέλεγκτη αντιγραφή του ιού συνδέεται με τα νοσήματα της καρδιάς, πράγμα που αν ισχύει, καθιστά την ART καρδιοπροστατευτική ωθώντας σε νωρίτερη έναρξη της θεραπείας στους ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για στεφανιαία νόσο (Gandhi *et al.* 2012).

3.5.1 Ανίχνευση και Εκτίμηση του Κινδύνου Καρδιαγγειακής Νόσου

Σύμφωνα με τις οδηγίες του IAPAC 2013 για τα άτομα με HIV, τακτικός έλεγχος για καρδιαγγειακές νόσους θα πρέπει να πραγματοποιείται σε άνδρες άνω των 40 ετών και γυναίκες άνω των 50, χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Η διαδικασία εκτίμησης και ανίχνευσης καρδιαγγειακής νόσου περιλαμβάνει:

- Εκτίμηση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου κατά τη διάγνωση του HIV, πριν ξεκινήσει η ART και ετησίως ανεξάρτητα της ART.
- Ανίχνευση καρδιαγγειακής νόσου με τη χρήση ηλεκτροκαρδιογραφήματος, κατά τη διάγνωση του HIV και σε ετήσια βάση ανεξάρτητα της ART.



- Παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάγνωση του HIV, πριν από την έναρξη της ART και ετησίως ανεξάρτητα της ART.
- Παρακολούθηση της δυσλιπιδαιμίας κατά τη διάγνωση του HIV, πριν την έναρξη της ART, μετά από αλλαγή της ART και τουλάχιστον σε ετήσια βάση.
 - Απαιτείται εξέταση του λιπιδαιμικού προφίλ νηστείας πριν την φαρμακευτική παρέμβαση
 - Πιο συχνή παρακολούθηση μπορεί να απαιτείται όταν υπάρχει παρατεταμένη αύξηση των λιπιδίων, καρδιαγγειακοί κίνδυνοι ή συμπτώματα.

Τα άτομα με HIV πέρα από τους παραδοσιακούς κινδύνους εμφάνισης CVD έχουν επιπλέον κινδύνους που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη, όπως η συσσώρευση σπλαχνικού λίπους, δευτερογενείς φλεγμονές και επιδράσεις ορισμένων αντιρετροϊκών φαρμάκων (Capili *et al.* 2011).

Παράγοντες Κινδύνου	Παράγοντες Κινδύνου σε άτομα με HIV
Μεγάλη ηλικία	Μεγάλη ηλικία Ανδρικό Φύλο
<u>Παθήσεις</u> Δυσλιπιδαιμία Υψηλή Πίεση Διαβήτης	<u>Παθήσεις</u> Δυσλιπιδαιμία Υψηλή Πίεση Διαβήτης Ιστορικό Καρδιακών Παθήσεων Κακή Νεφρική Λειτουργία HCV Συννοσηρότητα Ανεπάρκεια Βιτ. D Φλεγμονή
<u>Συμπεριφορές</u>	<u>Συμπεριφορές</u>
Κάπνισμα Κακή Διατροφή Σωματική Αδράνεια HIV-associated wasting in the HAART era: guidelines for assessment, diagnosis, and treatment Παχυσαρκία Υπερβολική χρήση αλκοόλ	Κάπνισμα Κακή Διατροφή Σωματική Αδράνεια Παχυσαρκία Υπερβολική χρήση αλκοόλ Χρήση Κοκαΐνης Χρήση αντισυλληπτικών
Οικογενειακό Ιστορικό	Οικογενειακό Ιστορικό
	HIV-Ειδικοί Παράγοντες Αντιρετροϊκά Φάρμακα Χαμηλά CD4 επίπεδα Υψηλό υικό φορτίο

Εικόνα 3.5.1 Πηγή: Mascolini 2013

Αρκετά εργαλεία είναι διαθέσιμα για τον υπολογισμό του κινδύνου CVD όπως το σκορ υπολογισμού κινδύνου του Framingham, το PROCAM και το SCORE. Ωστόσο, αυτές οι εξισώσεις δεν έχουν αναπτυχθεί για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς



με HIV λοίμωξη και η ακρίβεια τους είναι αβέβαιη (Nery *et al.* 2013). Μόνο ένας αλγόριθμος που βασίζεται στα αποτελέσματα της μελέτης D:A:D έχει αναπτυχθεί ειδικά για ασθενείς με HIV. Όμως, μόνο λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει την χρησιμότητα της D:A:D εξίσωσης για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σήμερα (Pirs *et al.* 2014).

3.6 Μεταβολικό Σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένας «αστερισμός» συμπτωμάτων και διαταραχών του μεταβολισμού που αυξάνουν το κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Συγκεκριμένα περιλαμβάνει τη κοιλιακή παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τις διαταραχές λιπιδίων και την υπέρταση (Alvarez *et al.* 2010). Το μεταβολικό σύνδρομο διπλασιάζει τη θνησιμότητα λόγω στεφανιαίας καρδιακής νόσου, μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο χοληστερόλης, τη σωματική δραστηριότητα και το κάπνισμα. Οι πάσχοντες έχουν ταχύτερο ρυθμό εξέλιξης της καρωτιδικής και στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης και, ως εκ τούτου, έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Mital *et al.* 2013). Η λιποδυστροφία και το μεταβολικό σύνδρομο έχουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά όσο αναφορά τις βιοχημικές παραμέτρους και κατά συνέπεια το καρδιαγγειακό κίνδυνο (Squillance *et al.* 2008).

NCEP ATP III: Κλινική Αναγνώριση του Μεταβολικού Συνδρόμου (3≥5 κριτήρια)	
Παράγοντες κινδύνου	Τιμές
Περίμετρος Μέσης	
Άνδρες	> 102 cm
Γυναίκες	> 88 cm
Τριγλυκερίδια	≥ 150 mg/dl
HDL χοληστερόλη	
Άνδρες	< 40 mg/dl
Γυναίκες	< 50 mg/dl
Αρτηριακή Πίεση	≥130/≥85 mm Hg
Γλυκόζη νηστείας	≥110 mm Hg

Πηγή: Grundy *et al.*, 2004

Η επικράτηση του μεταβολικού συνδρόμου στον HIV πληθυσμό κυμαίνεται από 15%-25,5% ανάλογα με το πληθυσμό και τις συνθήκες (Squillace *et al.* 2008). Στην Ινδία η συνολική συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου είναι 26,6% με 43,3%, στα οροθετικά άτομα που υπόκειντο σε θεραπεία και 10% στους ασθενείς που δεν λαμβάνουν (Idiculla *et al.* 2011). Αντίστοιχα, στη Μποτσουάνα ο επιπολασμός είναι 11% και στην λατινική Αμερική 20,2% (Malangu 2014, Alvarez *et al.* 2010). Τέλος, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στη Νότιο Δυτική Αιθιοπία είναι 21,1% με τη διάρκεια της θεραπείας για πάνω από ένα χρόνο και το γυναικείο φύλο να συνδέονται στενά με την εμφάνιση του συνδρόμου (Berhane *et al.* 2012). Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω, το μεταβολικό σύνδρομο αντιπροσωπεύει ένα χρήσιμο κλινικό εργαλείο για την έγκαιρη διάγνωση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, καταστρώντας δυνατή την εφαρμογή μέτρων για να σταματήσει την εξέλιξη του σε διαβήτη και καρδιαγγειακή νόσο (Tiliscan *et al.* 2013, Alvarez *et al.* 2005).



3.7 Γαλακτική Οξέωση

Οι διαταραχές του μεταβολισμού του γαλακτικού οξέος περιγράφηκαν για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Αρχικά παρατηρήθηκαν σπάνιες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης και ηπατικής ανεπάρκειας που συνδέθηκαν με τη χρήση του φαρμάκου didanosine, αργότερα όμως αναφέρθηκαν ως παρενέργειες της χρήσης NRTIs (Boubaker *et al.* 2001). Η γαλακτική οξέωση είναι μια σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή της ART. Τα αναφερόμενα ποσοστά εμφάνισης ποικίλλουν από 1,3 έως 10 ανά 1000 ανθρωποέτη. Μια εξήγηση για αυτές τις διακυμάνσεις μπορεί να είναι οι διαφορές στον ορισμό της επιπλοκής. Η ασυμπτωματική υπεργαλακταιμία στο αίμα είναι ένα κοινό εύρημα. Η εμφάνισή της σε εξωτερικούς ασθενείς που υπόκειντο σε ART είναι περίπου 9-16%. Μεταξύ των ασθενών που δεν λαμβάνουν θεραπεία είναι 2%.

Ωστόσο, μόνο το 1% των ατόμων με αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος έχουν σοβαρή γαλακταιμία (γαλακτικό οξύ > 5mmol/l). Μεταξύ της ασυμπτωματικής υπεργαλακταιμίας και της σοβαρής γαλακτικής οξέωσης υπάρχει μια ομάδα ασθενών με μέτρια υψηλό γαλακτικό οξύ ($2,5 \pm 5$ mmol/l), χωρίς να έχουν συγκεκριμένα συμπτώματα, που αναφέρονται ως συμπτωματική υπεργαλακταιμία με ποσοστό εμφάνισης που εκτιμάται από 8 έως 20,9 περιπτώσεις ανά 1000 ανθρωποέτη (Arenas-Pinto *et al.* 2003). Άλλες μελέτες έχουν δείξει ανίχνευση ασυμπτωματική ή ήπια συμπτωματική γαλακτική οξέωση σε 8-21% των ασθενών που λαμβάνουν τουλάχιστον 1 NRTIs και 1,5-2,5% γαλακτικής οξέωσης με σημαντικά συμπτώματα (Kore & Waghmare 2012).

Οι καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση περιλαμβάνουν το γυναικείο φύλο, επειδή έχει υψηλό δείκτη μάζας σώματος και βάρος, τη διάρκεια της θεραπείας (μεταξύ 6 έως 18 μήνες). Άλλες τοξικές επιδράσεις φαρμάκων, όπως η περιφερική νεφροπάθεια, η λιποδυστροφία και η υψηλή τρανσαμινάση της αλανίνης, έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη της γαλακτικής οξέωσης. Πρόσφατες ελεγχόμενες μελέτες παρέχουν αντικρουόμενα στοιχεία σε σχέση με άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως η αυξημένη ηλικία, η νεφρική δυσλειτουργία, η χαμηλή λευκοματίνη ορού και ο χαμηλός αριθμός CD4 κυττάρων (Luke *et al.* 2014).

3.8 Νόσος των Οστών

Η οστεοπόρωση είναι η πιο συχνή σκελετική νόσος. Σύμφωνα με τον ορισμό του WHO, είναι μια συστηματική σκελετική πάθηση που σχετίζεται με χαμηλή οστική μάζα, μικροαρχιτεκτονικές διαταραχές και αυξημένη ευθραυστότητα οστών. Διαγνώσκεται με βάση την μειωμένη οστική πυκνότητα (BMD), η οποία σε συνδυασμό με την ευθραυστότητα των οστών, αυξάνει την ευαισθησία σε κατάγματα προκαλώντας πόνο, αναπηρία και πρόωρο



θάνατο (Gołaszewska & Racewicz 2007). Αρκετές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία 10 χρόνια ανέφεραν ότι η οστεοπόρωση και η οστεοπενία, (χαμηλή οστική μάζα, προηγείται της οστεοπόρωσης), εμφανίζεται πιο συχνά σε ασθενείς με HIV από ότι στο γενικό πληθυσμό, σε σύγκριση με την ηλικία, τη φυλή και το φύλο (Stone *et al.* 2010). Ο ακριβής επιπολασμός της BMD στους HIV ασθενείς είναι δύσκολο να προσδιοριστεί. Σε μερικές έρευνες οι εκτιμήσεις κυμαίνονται από 22-50% για την οστεοπενία και 3-21% για την οστεοπόρωση (Paccou *et al.* 2009). Ενώ άλλες έρευνες αναφέρουν ότι το ποσοστό της οστεοπενίας είναι μεταξύ του 22-71% και της οστεοπόρωσης από 3-33% (Del Carpio-Canpo *et al.* 2013). Σε μια μεγάλη γαλλική μελέτη σε άτομα με HIV ηλικίας 35-50 ετών, ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης βρέθηκε να είναι 34% στους άνδρες και 8% στις γυναίκες. Η οστεοπενία διαγνώσθηκε στο 50-55% του συνόλου. Διαφορές επίσης παρατηρήθηκαν ανάλογα με την εθνικότητα: η οστεοπενία βρέθηκε δύο φορές πιο συχνή στους Καυκάσιους από ότι στους Αφρικανούς (Bonnet *et al.* 2013). Η κλινική σημασία της BMD παρατηρήθηκε σε μια έρευνα, καθώς η επικράτηση των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου ή καρπού ήταν 65% υψηλότερα στα HIV άτομα σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες (Triant *et al.* 2008). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα ποσοστά καταγμάτων στον HIV πληθυσμό είναι 30-70% υψηλότερα από το γενικό πληθυσμό (McComsey *et al.* 2010). Σύμφωνα με την μελέτη HOPS τα ποσοστά καταγμάτων μεταξύ των οροθετικών ανδρών και γυναικών ηλικίας 24-54 ετών ήταν σταθερά υψηλότερα με τα αντίστοιχα υγιή άτομα (Young *et al.* 2011). Σε ασθενείς με οστεοπόρωση υπάρχει 4πλάσια έως 5πλάσια αύξηση του κινδύνου για κάταγμα. Για ασθενείς με οστεοπόρωση και ιστορικό καταγμάτων, ο κίνδυνος άλλου κατάγματος αυξάνεται 20 φορές (Kowalski & Cholewinska 2011).

Τα αίτια της χαμηλής BMD σε ασθενείς με HIV φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικά και πιθανόν να αντιπροσωπεύουν μια σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ της λοίμωξης με τον ιό, την χρήση της ART και παραδοσιακούς κινδύνους όπως το χαμηλό ΔΜΣ ή βάρος, τη μεγάλη ηλικία, το ανδρικό φύλο, το κάπνισμα, το αλκοόλ, τη ταυτόχρονη μόλυνση με τον ιό της ηπατίτιδας, τη διάρκεια της θεραπείας και το χαμηλό αριθμό CD4 κυττάρων. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D που εμφανίζεται στο 60-75% των μολυσμένων ατόμων και ο υπογοναδισμός αποτελούν επίσης παράγοντες κινδύνου. Τέλος, η λιποατροφία μπορεί να προκαλέσει απώλεια οστικής μάζας μέσω πολύπλοκων σχέσεων μεταξύ της κεντρικής σηματοδότησης των λιποκυτταρικών ορμονών (Gutierrez & Masia 2011, McComsey *et al.* 2010).

Ενα αμφιλεγόμενο ζήτημα είναι πόση από την απώλεια οστικής μάζας οφείλεται στην ίδια τη λοίμωξη και πόση στα αντιρετροικά φάρμακα. Η HIV λοίμωξη επηρεάζει το μεταβολισμό των οστών είτε με άμεσες επιδράσεις στους οστεοκλάστες και οστεοβλάστες ή έμμεσα μέσω γενικευμένης φλεγμονής, προωθώντας την απόπτωση των οστεοβλαστών, μειώνοντας τη



λειτουργικότητα αυτών των κυττάρων και ενισχύοντας την επαναρρόφηση των οστών (de Menezes Barbosa *et al.* 2013). Αρκετές μελέτες ανέφεραν ότι η BMD μειώνεται κατά 2-6% μέσα στα πρώτα δύο χρόνια μετά την έναρξη της ART. Μια μείωση παρόμοια με αυτή που συμβαίνει στα πρώτα δύο χρόνια της εμμηνόπαυσης, αλλά στη συνέχεια δείχνει να περιορίζεται και να σταθεροποιείται (Castronuovo *et al.* 2013). Ομοίως, η BMD παραμένει σταθερή ή αυξάνεται σε μελέτες κοορτής σε νεότερους μολυσμένους άνδρες και γυναίκες που λαμβάνουν εδραιωμένα θεραπευτικά σχήματα (Yin *et al.* 2012). Σε μια μετα-ανάλυση δεδομένων βρέθηκε ότι η πιθανότητα οστεοπόρωσης είναι 2,4 φορές υψηλότερη στους ασθενείς που λαμβάνουν ART σε σχέση με αυτούς που δεν λαμβάνουν, επίσης βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των δύο τάξεων αντιρετροϊκών φαρμάκων PIs και NRTIs (McComsey *et al.* 2010). Παρά το γεγονός ότι έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ τη χρήσης PIs και της BMD, μια σειρά από μελέτες δεν έχουν επιβεβαιώσει αυτή την υπόθεση ή έχουν προτείνει άλλα φάρμακα όπως το Τενοφοβίρ ως αιτιολογικούς παράγοντες (Dunivier *et al.* 2009). Μερικοί ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το παράγοντα Τενοφοβίρ ανέπτυξαν σωληναριοπάθεια που εξελίσσεται σε νεφρική ανεπάρκεια, η οποία εξίσου οδηγεί σε υποφωσφαταιμία και μη φυσιολογική νεφρική υδροξυλίωση της D₃, η οποία με τη σειρά της προκαλεί μείωση της BMD (Czerpiel *et al.* 2012). Στα αποτελέσματα της μελέτης Nutrition for Healthy Living υπήρχαν τρεις βασικές διαπιστώσεις. Πρώτον, μετά την εμμηνόπαυση οι γυναίκες είχαν μεγαλύτερη απώλεια BMD από τις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και τους άνδρες. Δεύτερον, η υψηλή αλβουμίνη, το αυξημένο BMI και η δυνατή φυσική κατάρτιση συνδέονται με μικρότερη απώλεια BMD. Τρίτον, η χρήση του Τενοφοβίρ ή καταβολικών στεροειδών συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη απώλεια BMD σε σχέση με τους μη χρήστες (Jacobson *et al.* 2008). Πριν την εποχή της ART, παρατηρήσεις από το φαινόμενο αυτό είχαν πραγματοποιηθεί σε μικρές ομάδες ασθενών, με την οστεοπόρωση να διαγιγνώσκεται σε χαμηλό ποσοστό ασθενών, και κυρίως σε νεαρούς άνδρες (Bander & Parczewski 2012). Ενώ στα άτομα που δεν λαμβάνουν ART ο σχηματισμός των οστών μπορεί να είναι μειωμένος αλλά η οστική απορρόφηση είναι αυξημένη (de Carvahlo *et al.* 2010).

Η οστεονέκρωση, παλαιότερα γνωστή ως άσηπτη νέκρωση, αναφέρεται στη σταδιακή νέκρωση των επιφυσιακών περιοχών του οστού κοντά στις κλειδώσεις. Η συχνότητα εμφάνισης της οστεονέκρωσης είναι 45 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με τον ιό, με άλλες έρευνες να αναφέρουν έως και 100 φορές περισσότερο (Takhar & Hendley 2010, Blanchard 2009). Οι παραδοσιακοί κίνδυνοι περιλαμβάνουν την υπερτριγλυκεριδαμία, τη χρήση κορτικοστεροειδών και την κατάχρηση αιθανόλης. Η ART και κυρίως τα PIs έχουν επίσης ενοχοποιηθεί. Η οστεονέκρωση εμφανίζεται πιο συχνά στη μηριαία κεφαλή, αλλά μπορεί να συμβεί και σε άλλες θέσεις (Takhar & Hendley 2010).



3.8.1 Επίδραση της Ανεπάρκειας Βιταμίνης D στα Οστά

Η βιταμίνη D ρυθμίζει την ομοιόσταση του ασβεστίου και του φωσφόρου, αλληλοεπιδρώντας με την παραθυρεοειδή ορμόνη (PTH) και τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών 23 (FGF23) αυξάνοντας την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και ασκώντας άμεσες επιδράσεις στα κύτταρα των οστών (Yin 2012). Οι άνθρωποι μπορούν να προσλάβουν βιταμίνη D με τη διατροφή μέσω ορισμένων τροφίμων όπως τα λιπαρά ψάρια, το μωρουνέλαιο και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Η κύρια πρόσληψη βιταμίνης D γίνεται στο δέρμα μέσω μια φωτοχημικής αντίδρασης με την UVB ακτινοβολία. Ύστερα η βιταμίνη D μεταβολίζεται στο ήπαρ ως 25 υδροξυβιταμίνη (25[OH]D) (Pinzone *et al.* 2013). Επι του παρόντος, η συγκέντρωση του 25(OH) D θεωρείται ο καλύτερος δείκτης της κατάστασης της βιταμίνης D, επειδή αντιπροσωπεύει αθροιστικά την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και τη διαιτητική πρόσληψη. Υπάρχει συναίνεση ότι το αναγκαίο επίπεδο βιταμίνης D για την ομοιόσταση του ασβεστίου και τον υγιή μεταβολισμό των οστών είναι τουλάχιστον 30-32ng/ml 25(OH)D, ενώ επίπεδα < 20ng/ml και <12ng/ml υποδεικνύουν έλλειψη και σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D αντίστοιχα (Dao *et al.* 2011, Lerma *et al.* 2012). Τα χαμηλά επίπεδα της 25 υδροξυβιταμίνης D έχουν συσχετιστεί με αρνητικές επιπτώσεις στα οστά, στο μεταβολισμό των μεταλλικών στοιχείων, καρδιαγγειακά νοσήματα, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, διαβήτη και υπέρταση (Schwartz *et al.* 2014).

Η ανεπάρκεια ή έλλειψη της βιταμίνης D ανιχνεύεται συχνά στα άτομα με HIV και σχετίζεται με χαμηλή οστική πυκνότητα και αυξημένη συχνότητα καταγμάτων (Crutchley *et al.* 2012, Cervero *et al.* 2012, Kim *et al.* 2012). Μελέτες παρατήρησης έχουν αναφέρει χαμηλότερα ποσοστά βιταμίνης D στα HIV μολυσμένα άτομα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Chiriac *et al.* 2013, Dao *et al.* 2011). Σε μια γερμανική μελέτη τα επίπεδα 25(OH)D<25ng/ml ανιχνεύτηκαν στο 47,6% των ασθενών με AIDS (Miriorowski 2013). Μια άλλη μελέτη ανέφερε ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά ανεπάρκειας βιταμίνης D καθώς από τους 160 συμμετέχοντες μόνο το 5% είχαν φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των συμμετεχόντων ήταν αφρικανικής φυλής (Poowuttikul *et al.* 2014). Ενώ, η μελέτη EuroSida ανέφερε 83% ανεπάρκεια βιταμίνης D σε ένα δείγμα 1985 HIV ατόμων που υπόκειντο σε αντιρετροϊκή θεραπεία (Viard *et al.* 2011).

Πρόσφατα έχει βρεθεί ότι αντιρετροϊκά φάρμακα όπως το Tenofovir, το Efavirenz και τα PIs αυξάνουν το καταβολισμό της βιταμίνης D συμβάλλοντας έτσι σε μείωση των επιπέδων στον ορό του αίματος. Η χορήγηση του Tenofovir έχει επίσης σχετιστεί με νεφρική απέκκριση



φωσφόρου, οστεομαλακία, και πρόσφατα, με αυξημένα επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης (Wohl *et al.* 2014, Klassen *et al.* 2012).



Κεφάλαιο 4^ο

«Διατροφική αντιμετώπιση των ενήλικων ασθενών»

4.1 Απαιτήσεις Μακροθρεπτικών

Υπάρχουν μια σειρά από παράγοντες που επηρεάζουν τις διατροφικές ανάγκες των ατόμων που ζουν με HIV π.χ. η ηλικία, οι φυσιολογικές αλλαγές (εγκυμοσύνη, θηλασμός), η σωματική δραστηριότητα, τα κλινικά στάδια της υγείας, ο μεταβολισμός και το υικό φορτίο. Τα στάδια εξέλιξης της νόσου, επίσης, επηρεάζουν τις διατροφικές απαιτήσεις. Για παράδειγμα, η απουσία ή παρουσία συμπτωμάτων όπως πυρετός, διάρροια, απώλεια βάρους και απίσχναση μπορούν να μεταβάλλουν τα ενδεδειγμένα επίπεδα πρόσληψης (FAO 2010). Τα άτομα με HIV χρειάζονται μια διατροφή που θα τους παρέχει όλα τα θρεπτικά συστατικά για να ικανοποιηθούν οι αυξημένες διατροφικές τους ανάγκες.

Ενεργειακές απαιτήσεις

ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ	
Υγιή άτομα με HIV ή μη μολυσμένα άτομα	Απαιτείται η πρόσληψη μεταξύ 1,990 και 2,580 χιλιοθερμίδων την ημέρα.
Ενήλικα άτομα με HIV, χωρίς συμπτώματα AIDS (WHO Στάδιο 1)	Απαιτείται 10% περισσότερη ενέργεια ή περίπου 200-250 επιπλέον χιλιοθερμίδες σε σύγκριση με μη μολυσμένα άτομα με την ίδια ηλικίας, φύλο, φυσική δραστηριότητα και φυσιολογική κατάσταση.
Ενήλικα άτομα με HIV και συμπτώματα που σχετίζονται με το AIDS (WHO Στάδιο II και άνω)	Απαιτείται 20-50% περισσότερη ενέργεια ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων ή περίπου 400 - 1250 χιλιοθερμίδες.

Εικόνα 4.1 Ενεργειακές Απαιτήσεις. Πηγή: NASCOP 2007, Hsu et al. 2005.

Τα άτομα με HIV έχουν αυξημένες ενεργειακές ανάγκες. Το ποσό της αύξησης αυτής εξαρτάται από το αν το άτομο είναι ενήλικας ή παιδί, ασυμπτωματικός ή συμπτωματικός και αν βιώνει απώλεια βάρους ή όχι. Ενώ δεν υπάρχει καμία οριστική απάντηση σχετικά με την κατάλληλη αύξηση στην πρόσληψη ενέργειας, υπάρχει ωστόσο μια ισχυρή αιτιολόγηση για



την αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης για τα άτομα που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο ή για την στήριξη ιατρικών παρεμβάσεων (FANTA & WFP 2007).

Πρωτεϊνικές απαιτήσεις

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για αυξημένη πρωτεϊνική απαίτηση άνω και πέραν αυτής που απαιτείται σε μια ισορροπημένη διατροφή για την ικανοποίηση των συνολικών ενεργειακών αναγκών (12-15% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) (Filteau & Manno 2013). Η αύξηση της πρωτεϊνικής πρόσληψης μπορεί να αλλάξει το μεταβολισμό των πρωτεϊνών και την ισορροπία μεταξύ αναβολισμού και καταβολισμού αλλά δεν φαίνεται να μπορεί να αντικαταστήσει τα χαμένα αποθέματα πρωτεΐνης. Στοιχεία από μελέτες σε ζώα και ανθρώπους σε σηπτικές ή καταβολικές καταστάσεις, παρόμοιες με HIV/AIDS, έδειξαν ότι αυξημένα επίπεδα αμινοξέων ή πρόσληψη πρωτεϊνών δεν χρησιμοποιούνται επαρκώς. Έτσι, η πρόσληψη επιπλέον πρωτεΐνης δεν μπορεί να εγγυηθεί αύξηση της μυϊκής μάζας σώματος και αποκατάσταση των επιπέδων των πρωτεϊνών του αίματος (Hsu *et al.* 2005).

Ωστόσο, σύμφωνα με τις οδηγίες του ESPEN για τη διατροφική φροντίδα των ατόμων με HIV και λοιμώδη νοσήματα, ο στόχος για την πρόσληψη πρωτεΐνης πρέπει 1,2 gr/kg σωματικού βάρους την ημέρα στις σταθερές φάσεις της νόσου, ενώ μπορεί να αυξηθεί σε 1,8 gr/kg σε οξείες καταστάσεις. Η οδηγία αυτή στηρίχθηκε πάνω σε μελέτες στο ισοζύγιο αζώτου που ανέφεραν θετικό ισοζύγιο σε συμπτωματικούς ασθενείς με πρόσληψη πρωτεΐνης μεταξύ 1,2 και 1,8 gr/kg ΣΒ/ημέρα (Ockenga *et al.* 2006).

Οι διατροφολόγοι σπάνια συστήνουν υψηλή πρόσληψη πρωτεϊνών εκτός από περιπτώσεις εντατικής θεραπείας όπου υπάρχει αυξημένη πρωτεϊνική απώλεια, όπως σοβαρά εγκαύματα. Η υπερβολική πρόσληψη πρωτεΐνης μπορεί να αποβεί επικίνδυνη καθώς αυξάνει δυνητικά το κίνδυνο νεφρολιθίασης (Shevitz & Knox 2001).

Απαιτήσεις σε λίπος

Η συνιστώμενη πρόσληψη λίπους είναι η ίδια με τα μη μολυσμένα άτομα, δηλαδή όχι περισσότερο από 30-35% των συνολικών ενεργειακών αναγκών. Όμως, ασθενείς με HIV που λαμβάνουν ορισμένα αντιρετροϊκά φάρμακα ή με ορισμένα συμπτώματα λοίμωξης, όπως διάρροια, μπορούν να χρειαστούν αλλαγές στο χρόνο ή στη ποσότητα πρόσληψης λίπους (NASCO 2007).

4.2 Μικροθρεπτικά Συστατικά

4.2.1 Απαιτήσεις Μικροθρεπτικών



Σύμφωνα με τον WHO, η πρόσληψη των μικροθρεπτικών συστατικών θα πρέπει να είναι ίση με την Συνιστώμενη Ημερήσια Δόση (RDA) για τα άτομα με HIV όπως και για τα μη μολυσμένα άτομα. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν κάποια στοιχεία ότι η διαιτητική πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών σε επίπεδα RDA μπορεί να μην είναι επαρκή για να διορθώσει διατροφικές ελλείψεις που εμφανίζονται στον HIV πληθυσμό, καθώς έχουν βρεθεί χαμηλές συγκεντρώσεις μικροθρεπτικών στο αίμα ασθενών με διαιτητική πρόσληψη μεγαλύτερη των RDA (Forrester & Sztam 2011, Pee & Semba 2010, Baum *et al.* 1994).

4.2.2 Μικροθρεπτικά συμπληρώματα

Πολλοί ασθενείς με HIV/AIDS επιλέγουν να χρησιμοποιήσουν συμπληρωματικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της σταδιακής υποβάθμισης της υγείας τους από τον ιό, τις ανεπιθύμητες παρενέργειες ή ως κύρια θεραπεία της νόσου (Balfour *et al.* 2013). Η χρήση συμπληρωμάτων βιταμινών και ιχνοστοιχείων θεωρείται μια δημοφιλής συμπληρωματική θεραπεία ανάμεσα στους πάσχοντες με HIV (Oguntibeju *et al.* 2009).

Χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης A έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη θνησιμότητα που σχετίζεται με τη διάρροια και βελτιώνει τα CD4 κύτταρα στα παιδιά (Mayo-Wilson *et al.* 2011). Σε αντίθεση, η βραχυπρόθεσμη χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης A σε ενήλικους ασθενείς δεν βρέθηκε να αυξάνει τα CD4 κύτταρα ούτε να μειώνει το ιικό φορτίο (Visser *et al.* 2003, Fawzi *et al.* 2005, Semba *et al.* 1998). Μια μετα- ανάλυση της επίδρασης των συμπληρωμάτων βιταμίνης A στη νοσηρότητα και θνησιμότητα από λοιμώδεις νόσους έδειξε μείωση θανάτων από διαρροϊκές ασθένειες κατά 39%, από αναπνευστικές νόσους κατά 70% και από άλλες αιτίες θανάτου κατά 34% (Kassu *et al.* 2007). Ωστόσο, έχει αναφερθεί ανησυχία σχετικά με τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης A διότι η βιταμίνη A έχει συσχετισθεί με αύξηση στην αναπαραγωγή του HIV-1 σε ορισμένες, αλλά όχι σε όλες, τις *in vitro* μελέτες (Fawzi 2006) και με αύξηση του κινδύνου της κάθετης μετάδοσης (Mehta & Fawzi 2007, Fawzi *et al.* 2000).

Τα καροτενοειδή χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο σε μελέτες ως υποκατάστατα των συμπληρωμάτων βιταμίνης A. Ωστόσο, η επίδραση των συμπληρωμάτων καροτενοειδών απέδωσε αντικρουόμενα αποτελέσματα στον HIV πληθυσμό. Μια μελέτη έδειξε μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς που λάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία ενώ μια άλλη έδειξε κάποιο όφελος από τη χρήση συμπληρωμάτων στη θνησιμότητα που σχετίζεται με το AIDS (Sheehan *et al.* 2012, Austin *et al.* 2006). Μερικά καροτενοειδή είναι πρόδρομες ουσίες της βιταμίνης A, συμπεριλαμβανομένου του β-καροτένιου που είναι το κύριο καροτενοειδές (Singhal & Austin 2002). Υπάρχουν λίγες κλινικές δοκιμές που μελετούν την επίδραση των



συμπληρωμάτων β-καροτένιου σε ασθενείς με HIV/AIDS. Οι μελέτες αυτές δεν έδειξαν οφέλη, αλλά συμπεριλάμβαναν μικρό μέγεθος δείγματος (Kaio *et al.* 2013, Nimmagadda *et al.* 1998). Αρνητικές επιπτώσεις της μακροχρόνιας χορήγησης συμπληρωμάτων β-καροτένιου αναφέρθηκαν σε μελέτες για την πρόληψη του καρκίνου σε καπνιστές (Omenn *et al.* 1996, The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group 1994). Το πλαίσιο των αρνητικών ευρημάτων από τυχαιοποιημένες μελέτες συμπληρωμάτων β-καροτένιου σε οροθετικά άτομα, υποδηλώνει ότι χαμηλές συγκεντρώσεις β-καροτένιου καθρεπτίζουν κυρίως μια πιο «ενεργή» HIV λοίμωξη παρά μια ανεπάρκεια που επιδέχεται παρέμβαση (Baeten *et al.* 2007).

Σε δοκιμές με συμπληρώματα βιταμίνης E (800mg/ημερησίως) βρέθηκε ότι μειώνουν το οξειδωτικό stress, προάγουν τη μείωση του ιικού φορτίου και μπορεί να αυξήσουν την κυτταρική βιωσιμότητα στα άτομα που υποβάλλονται σε αντιρετροϊκή θεραπεία (Allard *et al.* 1998, Spada *et al.* 2002, de Souza *et al.* 2005). Όμως, μπορεί να αποτελέσει πρόσθετο κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας λόγω συμμετοχής της βιτ. E στη ρύθμιση της μεταβολικής κάθαρσης (de Souza *et al.* 2005).

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση από τον οργανισμό Cochrane ανέφερε ότι υψηλές δόσεις β-καροτένιου, βιταμίνης A και E φαίνεται να αυξάνουν την θνησιμότητα (Bjelakovic *et al.* 2012).

Τα ευρήματα από διάφορες μελέτες χορήγησης συμπληρωμάτων ψευδαργύρου σε HIV άτομα όσο αναφορά την εξέλιξη ή τα ανοσολογικά αποτελέσματα είναι διφορούμενα (Mehta & Fawzi 2010, Baum *et al.* 2010, Asdamongkol *et al.* 2013, Lodha *et al.* 2014, Villamor *et al.* 2006). Οι συγγραφείς μιας βιβλιογραφικής ανασκόπησης ανέφεραν ότι προκύπτει όφελος από τη χρήση συμπληρωμάτων ψευδαργύρου στη μείωση ευκαιριακών λοιμώξεων σε ενήλικες και παιδιά με HIV. Ωστόσο, τα αυξημένα επίπεδα ψευδαργύρου αυξάνουν τα CD4 κύτταρα μόνο στους ενήλικες. Για άλλα αποτελέσματα, όπως το ιικό φορτίο, τη θνησιμότητα και τη κάθετη μετάδοση, τα συμπληρώματα ψευδαργύρου δεν βρέθηκαν να παρέχουν κάποιο όφελος έναντι του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, τα συμπληρώματα ψευδαργύρου έχουν βρεθεί να προσδίδουν όφελος στη θεραπεία και στην πρόληψη των διαρροϊκών νόσων, άλλα όχι σε όλες τις μελέτες (Kelly *et al.* 2008). Καμία ανεπιθύμητη παρενέργεια που σχετίζεται με τη λήψη των συμπληρωμάτων δεν βρέθηκε στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν (Zeng & Zhang 2011).

Σε μια μελέτη 2100 οροθετικών ατόμων τα συμπληρώματα βιταμινών του συμπλέγματος B βρέθηκε ότι καθυστερούν σημαντικά την εξέλιξη της ασθένειας (Staff 1998). Ενώ σε μια άλλη, η υψηλότερη πρόσληψη νιασίνης, βιταμινών B₁, B₂, B₆ και C σχετίστηκαν με αργή



εξέλιξη σε AIDS και με 40-60% μείωση του κινδύνου θανάτου μετά από 8 χρόνια παρακολούθησης (Fawzi *et al.* 2005).

Αρκετές μικρές μελέτες παρέμβασης στον HIV πληθυσμό έχουν προσκομίσει αποδεικτικά στοιχεία που υποδηλώνουν ευεργετικές δράσεις των συμπληρωμάτων σεληνίου (Fawzi *et al.* 2005). Συγκεκριμένα, έχουν αναφέρει μείωση των νοσηλειών, καταστολή του ιικού φορτίου, αύξηση των CD4 κυττάρων και μείωση του κινδύνου διάρροιας (Stone *et al.* 2010, Hurwitz *et al.* 2007, Kurka *et al.* 2009, Burbano *et al.* 2002). Ωστόσο, έχουν αναφερθεί κάποιοι κίνδυνοι αύξησης της εξάπλωσης του ιού από τη χρήση των συμπληρωμάτων αλλά χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την επαλήθευση των αποτελεσμάτων αυτών (Stone *et al.* 2010).

Τα συμπληρώματα της βιταμίνης D μπορεί να παρέχουν πρόσθετα οφέλη όσο αναφορά τη μείωση της μετάδοσης του ιού, της εξέλιξης της νόσου και ανοσολογικά οφέλη (Stallings *et al.* 2014, Chun *et al.* 2014, Childs *et al.* 2012, Lake & Adams 2011). Το 2011 η Κλινική Κοινότητα του AIDS εξέδωσε κατευθυντήριες γραμμές που συνιστούν τα συμπληρώματα βιταμίνης D (800-2000IU/ημέρα) σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο ανεπάρκειας, και σε αυτούς που διαγνώστηκαν με οστεομαλακία, οστεοπενία και οστεοπόρωση (EACS 2011). Μια έρευνα βρήκε ότι η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D και ασβεστίου αποτρέπει την εμφάνιση δευτεροβάθμιου υπερπαραθυρεοειδισμού που συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν θεραπεία με το φάρμακο Tenofovir (Childs *et al.* 2009).

Ένας αριθμός μελετών που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικους ασθενείς που δεν λαμβάνουν HAART, έδειξε ότι τα συμπληρώματα πολυβιταμινών προάγουν την ανασυγκρότηση του ανοσοποιητικού, μειώνουν το ιικό φορτίο και τη θνησιμότητα και βελτιώνουν τη συνολική κλινική έκβαση (Guwatudde *et al.* 2012). Συγκεκριμένα, σε μια έρευνα που διεξάχθηκε στη Τανζανία, οι γυναίκες που λάμβαναν πολυβιταμίνες, συμπεριλαμβανομένων των βιταμινών του συμπλέγματος B, C και E (αλλά όχι A), πολλαπλάσιες της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης είχαν μια σημαντική αύξηση των CD4 και CD8 κυττάρων σε σύγκριση με εκείνες που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς αυτοί είχαν επίσης σημαντικά λιγότερες πιθανότητες να πεθάνουν ή να εξελιχθούν στο στάδιο 4 ταξινόμησης της νόσου του WHO (Fawzi *et al.* 1998). Μια άλλη μεγάλη μελέτη για την επίδραση των μικροθρεπτικών σκευασμάτων του εμπορίου σε οροθετικά άτομα στη Ταϊλάνδη ανέφερε μείωση του ποσοστού θανάτου. Στατιστικώς σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στα άτομα των οποίων ο αριθμός CD4 κυττάρων ήταν $< 200 \times 10^6$ ή $< 100 \times 10^6$ με 63% και 74% μείωση των ποσοστών θανάτου, αντίστοιχα (Jiamton *et al.* 2003). Επιπλέον, μια έρευνα έδειξε ότι η λήψη ενός συμπληρώματος πολυβιταμινών και σεληνίου για 2 χρόνια ήταν ασφαλής και μείωσε



σημαντικά το κίνδυνο βλάβης του ανοσοποιητικού και της νοσηρότητας στα αρχικά στάδια της νόσου (Baum *et al.* 2013).

Μόνο λίγες παρεμβατικές μελέτες με μικρό μέγεθος δειγμάτων έχουν διερευνήσει την επίδραση των πολυβιταμινούχων σκευασμάτων κατά τη διάρκεια της HAART. Δεν είναι σαφές όμως από τις μελέτες αυτές, αν τα οφέλη που παρατηρήθηκαν από τη χρήση συμπληρωμάτων στην προ-HAART εποχή εξακολουθούν να υφίστανται σε ασθενείς που λαμβάνουν HAART (Guwatudde *et al.* 2012). Οι Kaiser *et al.* (2006) ήταν οι πρώτοι που μελέτησαν τη χορήγηση των πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν HAART. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέφεραν σημαντικά ανοσολογικά οφέλη μετά από 12 βδομάδες χορήγησης των συμπληρωμάτων. Στο συμπλήρωμα που χρησιμοποιήθηκε περιλαμβάνονταν 3 επιπλέον αντιοξειδωτικά: ακετυλο-L-καρνιτίνη, N-ακετυλο-κυστεΐνη, και άλφα λιποϊκό οξύ. Κάθε ένα από αυτά τα θρεπτικά συστατικά έχει ξεχωριστά αποδειχθεί ότι επιφέρει θετικά αποτελέσματα στους HIV ασθενείς (Kaiser *et al.* 2006, Jariwalla *et al.* 2008, Lyn 2000, Akerlund *et al.* 1996). Η πρώτη μελέτη που επιχείρησε να συγκρίνει τη χορήγηση υψηλής δόσης πολυβιταμινούχου συμπληρώματος με ένα συμπλήρωμα μικροθρεπτικών σε RDA επίπεδα, στο πλαίσιο της HAART, διαπίστωσε ότι η παροχή υψηλής δόσης δεν οδήγησε σε μείωση της εξέλιξης της νόσου ή της θνησιμότητας αλλά μπορεί να προκαλέσει αυξημένα επίπεδα τρανσαμινάσης της αλανίνης (Isanaka *et al.* 2012).

Αρνητικές επιπτώσεις από την λήψη πολυσυμπληρωμάτων αναφέρθηκαν σε μια μελέτη όπου γυναίκες μετά την λήψη μικροθρεπτικών συμπληρωμάτων είχαν σχεδόν 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ανίχνευσης των HIV-1 μολυσμένων κυττάρων και σημαντικά υψηλότερο ποσοστό HIV-1 RNA, στις κολπικές εκκρίσεις σε σύγκριση με τους λήπτες εικονικού φαρμάκου. Παρόλα αυτά τα συμπληρώματα μικροθρεπτικών οδήγησαν σε σημαντική αύξηση των CD4 και CD8 κυττάρων (McClelland *et al.* 2004).

Οι συγγραφείς της ανασκόπησης Cochrane για τη χρήση συμπληρωμάτων σε παιδιά και ενήλικες δεν βρήκαν σαφή αποδεικτικά στοιχεία που να δείχνουν ότι η χρήση των συμπληρωμάτων μειώνει τη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε οροθετικούς ενήλικες (Iflam *et al.* 2010). Επιπλέον, τόνισαν την ανάγκη να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες για το προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της χρήσης συμπληρωμάτων μονών και πολλαπλών μικροθρεπτικών σε άτομα με HIV. Επίσης, η βέλτιστη σύνθεση και η δοσολογία των διαφόρων συμπληρωμάτων απαιτεί έρευνα, καθώς αυτά τα δύο διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των εμπορικών συμπληρωμάτων και ως εκ τούτου μπορεί να μην έχουν παρόμοιες επιδράσεις (Iflam *et al.* 2010). Επιπλέον, το στάδιο της νόσου καθώς η θεραπεία και η διατροφή των ασθενών στις διάφορες μελέτες ποικίλλουν ευρέως. Αυτές οι διαφορές



καθιστούν πολύ δύσκολο να διεξαχθούν σαφή συμπεράσματα σχετικά με τον αντίκτυπο των συμπληρωμάτων μικροθρεπτικών συστατικών (de Pee & Semba 2009). Ωστόσο, σύμφωνα με το WHO, παρά το γεγονός ότι οι διατροφικές παρεμβάσεις δεν μπορούν να αντικαταστήσουν την ART, όπως με τη σειρά της η ART δεν μπορεί να αντικαταστήσει την επαρκή διατροφή, παρεμβάσεις για να βελτιωθεί η πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην μείωση της παγκόσμιας επιδημίας του HIV (Friis 2005).

4.2.3 Αλληλεπιδράσεις Μικροθρεπτικών Συστατικών

Τα μικροθρεπτικά συστατικά συχνά αλληλοεπιδρούν. Αυτό σημαίνει ότι η επίδραση ενός συμπληρώματος σε μια μικροθρεπτική ανεπάρκεια εξαρτάται από την κατάσταση και τη πρόσληψη άλλων μικροθρεπτικών συστατικών. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η ανεπάρκεια χαλκού, η οποία αν και σπάνια αποτελεί πρόβλημα εκτός αν η πρόσληψη ψευδαργύρου είναι υψηλή, μπορεί να οδηγήσει σε σιδηροπενική αναιμία, επειδή ο χαλκός είναι απαραίτητος για το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη μεταφορά του σιδήρου στην αιμοσφαιρίνη. Η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου μπορεί να επηρεάσει την κατανομή της βιταμίνης A, η ανεπάρκεια ψευδαργύρου εμποδίζει τη μετατροπή του β-καροτένιου σε βιταμίνη A και την κινητοποίηση των αποθεμάτων βιταμίνης A. Η αντιοξειδωτική βιταμίνη C στη διατροφή αυξάνει την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου και αποκαθιστά την δραστηριότητα της βιταμίνης E στην εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών. Επειδή η βιταμίνη E και το σελήνιο εξουδετερώνουν τις δραστικές οξυγονούχες ενώσεις, μια υψηλότερη πρόσληψη ενός από τα δύο μειώνει τις απαιτήσεις για την άλλη, ενώ οι απαιτήσεις και των δύο αυξάνονται εάν η πρόσληψη προ-οξειδωτικού σιδήρου είναι υψηλή (Friis 2006, Sandstrom 2001).

4.3 Συμπληρώματα Προβιοτικών, Πρεβιοτικών και Συνβιοτικών

Γνωρίζουμε ότι η πλειοψηφία των κυττάρων του ανοσοποιητικού βρίσκεται στο έντερο. Κατά τα πρώτα στάδια της νόσου, ο ιός καταστρέφει τον λεμφικό ιστό του εντέρου, ο οποίος περιλαμβάνει τα CD4 και δενδριτικά κύτταρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα επιζήμιες αλλαγές που οδηγούν σε μειωμένη λειτουργία του εντερικού φραγμού, ανωμαλίες στην εντερική χλωρίδα και μετατόπιση των μικροβιακών προϊόντων στη περιφερειακή κυκλοφορία του αίματος. Το τελευταίο συνδέεται με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών και ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν στην εξέλιξη της νόσου. Αν και η ART μπορεί να αντιστρέψει αυτές τις επιζήμιες αλλαγές, σε μια υπό-ομάδα ασθενών οι αλλαγές αυτές δεν μπορούν να αναιρεθούν (Hummelen *et al.* 2011).

Ο επικυρωμένος διεθνώς ορισμός των προβιοτικών είναι «ζωντανοί οργανισμοί που όταν χορηγούνται σε επαρκής ποσότητες παρέχουν όφελος στην υγεία του ξενιστή» (Sanders



2008). Μελέτες υποδεικνύουν ότι τα προβιοτικά μπορούν να βοηθήσουν στη βελτίωση του ανοσοποιητικού συστήματος, μειώνοντας την διαπερατότητα του επιθήλιου του εντέρου (συμβάλλοντας στην ανασύσταση των μειωμένων επιπέδων των CD4 κυττάρων) ρυθμίζοντας με αυτό τον τρόπο τη συστηματική και βλεννογονική φλεγμονή (Hemsworth *et al.* 2012, Hemsworth *et al.* 2010, Irvine *et al.* 2010, Anukam *et al.* 2008, Trois *et al.* 2008). Αντιθέτως, μια έρευνα 25 εβδομάδων δεν ανέφερε κάποιο όφελος από τη χρήση προβιοτικών συμπληρωμάτων στη ανοσολογική λειτουργία (Hummelen *et al.* 2011).

Η βλάβη στη σύνθεση της μικροχλωρίδας μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση πρεβιοτικών. Τα πρεβιοτικά είναι μη εύπεπτα συστατικά τροφίμων, γενικά ολιγοσακχαρίτες, που τροποποιούν την εντερική μικροχλωρίδα, διεγείροντας την ανάπτυξη ωφέλιμων βακτηρίων, όπως οι γαλακτοβάκλιοι. Οι πρεβιοτικοί ολιγοσακχαρίτες μπορούν να δράσουν έμμεσα εξισορροπώντας τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας και έχουν άμεση επίδραση μέσω της ενεργοποίησης ή απόφραξης των κυτταρικών υποδοχέων. Μπορούν να βελτιώσουν την ισορροπία του ανοσοποιητικού συστήματος στα βρέφη, με αποτέλεσμα την μικρότερη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων και σχετίζονται με βελτίωση της εντερικής μικροχλωρίδας και αυξημένα επίπεδα bifidobacterium (Gori *et al.* 2011). Αποτελέσματα της “COPA” πιλοτικής μελέτης έδειξαν ότι τα συμπληρώματα πρεβιοτικών, βελτιώνουν τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου, μειώνουν την ενεργοποίηση των CD4 κυττάρων και βελτιώνουν τη δραστηριότητα των κυττάρων φονέων (Gori *et al.* 2011). Μια άλλη μελέτη βρήκε θετικές αλλαγές σε έναν αριθμό ανοσολογικών δεικτών ενεργοποίησης, και έδειξε μια επίδραση των συμπληρωμάτων στην έκφραση του RNA, κυρίως στα άτομα που δεν λαμβάνουν θεραπεία (Serrano-Villar *et al.* 2014). Εν κατακλείδι, η χρήση των πρεβιοτικών για να αντιστρέψει τις εντερικές αλλαγές που προκαλούνται από τον ιό HIV έχει σημαντικές δυνατότητες, όμως χρειάζονται περαιτέρω δοκιμές για να εδραιωθεί η θεραπευτική χρήση τους στον HIV πληθυσμό (Hummelen *et al.* 2010).

Ο όρος συνβιοτικά χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη συνεργική σχέση μεταξύ των προβιοτικών και πρεβιοτικών. Μια μελέτη ανέφερε ότι η χρήση συμπληρωμάτων συνβιοτικών μειώνει τη μικροβιακή μετακίνηση και τη φλεγμονή, και αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα των CD4 κυττάρων (González-Hernández *et al.* 2012). Δύο άλλες μελέτες χορήγησης συνβιοτικής θεραπείας δεν βρήκαν καμία επίδραση στη μικροβιακή μετανάστευση και στους ανοσοποιητικούς δείκτες και στη γενική διατροφική φροντίδα (Shunter *et al.* 2012, Kerac *et al.* 2009). Τα συνβιοτικά μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά τη ποιότητα ζωής και τη διατροφική κατάσταση σε περιοχές όπου η επισιτιστική ανασφάλεια, οι διαρροϊκές ασθένειες και ο HIV επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τα εθνικά ποσοστά θνησιμότητας και νοσηρότητας (Irvine & Hekmat 2011).



4.4 Διατροφική Ανίχνευση και Αξιολόγηση στο Πλαίσιο του HIV

Η διατροφική ανίχνευση είναι η διαδικασία της ανακάλυψης χαρακτηριστικών ή παραγόντων κινδύνου που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με προβλήματα διατροφής (McMahon & Brown 2000). Η διατροφική ανίχνευση είναι ένα σημαντικό συστατικό της φροντίδα των ατόμων με HIV. Η πρόωρη αναγνώριση του διατροφικού κινδύνου είναι ζωτικής σημασίας για την εξασφάλιση έγκαιρης και αποτελεσματικής διατροφικής παρέμβασης, καθώς η παρουσία του υποσιτισμού μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία του ατόμου σε μολύνσεις επηρεάζοντας τη δύναμη και τη λειτουργική ικανότητα των ατόμων με HIV (Woodman *et al.* 2011).

Διάφορα εργαλεία ανίχνευσης χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του κινδύνου διατροφικών προβλημάτων. Μετά από μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας τα διατροφικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται διεθνώς για την αξιολόγηση των διατροφικών κινδύνων των HIV μολυσμένων ατόμων είναι τα εξής (Nerad *et al.* 2003):

- Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment
- Revised Subjective Global Assessment για τα HIV μολυσμένα άτομα
- HIV/AIDS Medical Nutrition Therapy Protocol HIV
- Quick Nutrition Screen
- Nutrition Screening Initiative
- Nutrition Referral Criteria for Adults and for Pediatrics

Από τα παραπάνω εργαλεία μόνο το Revised Subjective Global Assessment για τα HIV μολυσμένα άτομα έχει μελετηθεί και επικυρωθεί (Kaur 2008).

4.5 Διατροφική Αξιολόγηση

Ο στόχος της διατροφικής αξιολόγησης είναι η κατανόηση της διατροφικής κατάστασης του ασθενούς για την ανάπτυξη ενός διατροφικού σχεδίου περίθαλψης, που αποτελείται από διατροφικούς στόχους, διατροφικές υπηρεσίες και ιατρική περίθαλψη. Η διατροφική αξιολόγηση περιλαμβάνει τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με τα κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά, το ιατρικό ιστορικό, τις διατροφικές συνήθειες, τις ανθρωπομετρικές, κλινικές, βιοχημικές μετρήσεις και την τρέχουσα θεραπεία του πελάτη (Tumilowicz 2010).

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές του Αμερικάνικου Συλλόγου Διαιτολόγων συνιστούν η διατροφική αξιολόγηση να πραγματοποιείται αμέσως μετά τη διάγνωση του HIV, με επακόλουθες αξιολογήσεις 1-2 φορές το χρόνο για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς και 2-6



φορές για τους συμπτωματικούς ασθενείς ή τους ασθενείς με AIDS. Έχει αναγνωριστεί ότι κάθε ασθενής διαφέρει κατά τη διάρκεια της HIV λοίμωξης. Μερικοί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν πιο συχνή παρακολούθηση σε μηνιαία βάση έως ότου σταθεροποιηθούν, ενώ άλλοι μπορεί να χρειαστούν λιγότερη παρακολούθηση (Knox *et al.* 2003).

4.5.1 Ανθρωπομετρικές Μετρήσεις

Οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις είναι η πιο βασική μέθοδος για την αξιολόγηση της σύστασης του σώματος καθώς δίνουν πληροφορίες για τη μάζα του σώματος, το σχήμα, το μέγεθος και τα επίπεδα λίπους (Duren *et al.* 2008).

Μέτρηση Βάρους και Ποσοστιαία Απώλεια Βάρους

Η μέτρηση του βάρους ενός ασθενή και ο βαθμός μεταβολής του στη πάροδο του χρόνου βοηθά στην κατανόηση της διατροφικής κατάστασης, των επιπτώσεων της ασθένειας και την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων. Οι αλλαγές μπορεί να εκφράζονται με την ποσοστιαία απώλεια ή αύξηση του βάρους. Η ταχεία απώλεια βάρους χάνοντας περισσότερο από το 5% του συνήθους σωματικού βάρους πάνω από μια περίοδο 2-3 μηνών σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με ευκαιριακές λοιμώξεις και νοσηλεία (Akelola *et al.* 2006).

Το ποσοστό της απώλειας βάρους (BWL) υπολογίζεται σύμφωνα με το τύπο (Melchior *et al.* 1999) :

$$BWL = 100 - \frac{\text{σωματικό βάρος}}{\text{συνήθες βάρος}} \times 100$$

Το σύνθηρες βάρος χρησιμοποιείται έναντι του ιδανικού σωματικού βάρους επειδή έχει αποδειχθεί ότι παρέχει μια καλύτερη εκτίμηση της απώλειας σωματικού βάρους σε υποσιτιζόμενους ασθενείς (Melchior *et al.* 1999).

Δείκτης Μάζας Σώματος

Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) είναι ένα απλό και ευρέως χρησιμοποιούμενο μέτρο διατροφικής κατάστασης. Η σχέση του με την HIV λοίμωξη είναι σημαντική για δύο βασικούς λόγους. Ο πρώτος έχει να κάνει με την απίσχναση και ο δεύτερος είναι ότι αποτελεί ένα χρήσιμο δείκτη για την έναρξη της ART σε χώρες με περιορισμένους πόρους (Langford *et al.* 2007).

Ο ΔΜΣ υπολογίζεται χρησιμοποιώντας το τύπο (Frisancho 1990):

$$\Delta M \Sigma = \frac{\text{Βάρος (kg)}}{[\text{Ύψος (m)}]^2}$$

Τιμές ΔΜΣ < 20 kg/m² για τους άνδρες και <19 kg/m² για τις γυναίκες θεωρούνται ενδεικτικές της απίσχνασης (Dannhauser *et al.* 1999).



Λόγος Μέσης-Ισχύων

Ο λόγος μέσης-ισχύων αποτελεί δείκτη των αλλαγών στη σύσταση του σώματος που αντανακλά τις αποθήκες του σπλαχνικού λίπους. Σχετίζεται σημαντικά με το κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στο γενικό πληθυσμό και προβλέπει την υπερινσουλιναμία και τα επίπεδα ινσουλίνης τόσο στα HIV μολυσμένα άτομα όσο και στα φυσιολογικά. Ωστόσο, ο βαθμός κατά τον οποίο ο λόγος μέσης-ισχύων είναι προγνωστικός δείκτης της καρδιαγγειακής νόσου στους HIV ασθενείς δεν έχει ακόμα καθοριστεί (Lichtenstein *et al.* 2007).

Αναλογία μέσης-ισχύων $> 0,85$ για τις γυναίκες και $>0,95$ για τους άνδρες μπορεί να θεωρηθεί ενδεικτική της λιποδυστροφίας (Shevitz & Knox 2001).

Μετρήσεις Δερματοπτυχών

Ο κύριος σκοπός των μετρήσεων των δερματοπτυχών είναι να εκτιμηθεί το συνολικό λίπος και η κατανομή του υποδόριου λιπώδη ιστού. Η έκταση του στρώματος του υποδόριου λιπώδη ιστού αντικατοπτρίζει το συνολικό σωματικό λίπος και ποικίλει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και το πληθυσμό. Αυτή η μέθοδος λειτουργεί με την παραδοχή ότι ο υποδόριος λιπώδης ιστός είναι αντιπροσωπευτικός του συνολικού λίπους του σώματος (Brodie *et al.* 1998).

Η ανθρωπομετρία δεν μπορεί να μετρήσει το περιφερειακό σωματικό λίπος. Όμως, το πάχος της δερματοπτυχής κοντά στους τρικέφαλους και δικεφάλους μυς κάτω από το τρίτο τεταρτημόριο για το φύλο και την ηλικία είναι χαρακτηριστικό της λιποατροφίας. Η αναλογία των δερματοπτυχών κορμού/άκρων περισσότερο από 2 τυπικές αποκλίσεις πάνω από τη μέση τιμή είναι χαρακτηριστικό της λιποϋπερτροφίας (Schwarzwald & Gillespie 2010).

Πάχος Δερματοπτυχών των Τρικέφαλων

Μετρήσεις του πάχους των δερματοπτυχών των τρικέφαλων (TSF) <5 mm για τους άνδρες και <8 mm για τις γυναίκες υποδεικνύει κίνδυνο υποσιτισμού. Οι χαμηλές μετρήσεις μπορεί να αντικατοπτρίζουν κακή διατροφή ή αλλαγές στη μεταβολική λειτουργία (Akelola *et al.* 2006).

MUAC

Το MUAC μετράει την περιφέρεια του αριστερού άνω βραχίονα σε εκατοστά (cm). Η μέτρηση λαμβάνεται σε ένα σημείο στο μέσο μεταξύ του άκρου του ώμου και του αγκώνα. Το MUAC είναι ένα προσεγγιστικό μέτρο του λιπώδη και του άπαχου ιστού (Tumilowicz 2010) .



Μια μέτρηση μικρότερη ή ίση με 22 cm για τις γυναίκες και 23 cm για τους άνδρες θεωρείται επικίνδυνη. Χαμηλές τιμές σχετίζονται με υποθρεψία, ασιτία ή μυϊκή απώλεια μάζας (Akelola *et al.* 2006).

BIA

Η βιοηλεκτρική ανάλυση σύνθετης αντίστασης (BIA) χρησιμοποιείται σαν κλινικό εργαλείο για την αξιολόγηση του σωματικού λίπους και της άλιπης μάζας σώματος, εν μέρει επειδή η χρήση της είναι απλή και ανέξοδη. Η BIA στηρίζεται στη διαφορά της ηλεκτρικής αγωγιμότητας μεταξύ του λίπους και του άπαχου ιστού για να καθορίσει την σύσταση του σώματος με την προϋπόθεση ότι το ύψος, βάρος, φύλο και ηλικία είναι γνωστά. Χρησιμοποιείται κυρίως για να εντοπίσει μεταβολές στη σύσταση του σώματος, ωστόσο, η χρήση της στην εποχή της HAART δεν έχει επικυρωθεί (Shevitz & Knox 2001). Τα αποτελέσματα της BIA μπορεί να επηρεαστούν από τα επίπεδα ενυδάτωσης του ασθενή. Ως εκ τούτου, η BIA είναι λιγότερο αξιόπιστη για την μέτρηση του σωματικού λίπους (Polsky *et al.* 2004).

DEXA

Η τεχνική DEXA έχει προταθεί ως η πρότυπη μέθοδος για τη μελέτη της σύστασης σώματος. Με αυτή την άμεση τεχνική απεικόνισης, δύο διαφορετικά επίπεδα ακτινών x σαρώνουν το σώμα. Η διαφορετική απορρόφηση της ενέργειας από τους ιστούς του σώματος διαφοροποιεί το λίπος από την άλιπη μάζα σώματος. Ωστόσο, η DEXA είναι σχετικά ακριβή μέθοδος και χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά σε ερευνητικό επίπεδο. Ακόμη, όμως, και σε αυτή τη τεχνική σφάλματα έχουν σημειωθεί όταν υπάρχει ανώμαλη ενυδάτωση στους άπαχους ιστούς του σώματος (Arey & Beal 2002).

MRI/CT/Υπερηχογράφημα

Η MRI και η CT είναι ακριβές τεχνικές για να η χρήση τους είναι περιορισμένη. Μετρήσεις χρησιμοποιώντας αυτές τις τεχνικές επιτρέπουν τις συγκρίσεις συνολικού, σπλαχνικού και υποδόριου λιπώδους ιστού. Η MRI ολόκληρου του σώματος επιτρέπει τη σύγκριση του υποδόριου λίπους. Το υπερηχογράφημα είναι μια ελπιδοφόρα τεχνική λόγω της απλότητας, της ασφάλειας, της διαθεσιμότητας και του χαμηλού κόστους, αν και είναι περισσότερο εξαρτώμενη από το χειριστή τεχνική σε σχέση με τις άλλες. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της διαμέτρου του περινεφρικού λίπους, το οποίο μπορεί να αποτελεί πρώιμο προγνωστικό δείκτη της λιποδυστροφίας (Milinkovic & Martinez 2005).

4.5.2 Βιοχημική Αξιολόγηση



Η βιοχημική αξιολόγηση χρησιμοποιεί εργαστηριακές μετρήσεις για να καθορίσει τα επίπεδα πρωτεϊνών στο ορό του αίματος, τα λιπίδια, τα μικροθρεπτικά συστατικά και τους ανοσολογικούς παραμέτρους για την αξιολόγηση της γενικής διατροφικής κατάστασης και την ανίχνευση συγκεκριμένων διατροφικών ελλείψεων. Οι περισσότερες εργαστηριακές δοκιμές περιλαμβάνουν μετρήσεις αλβουμίνης, προ-αλβουμίνης, αιμοσφαιρίνης, σιδήρου, ολικής ικανότητας σύνδεσης σιδήρου, μαγνησίου, επίπεδα βιταμινών, χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, γλυκόζης νηστείας, CD4, CD8, ιικού φορτίου, νεφρικής λειτουργίας και ηπατικών ενζύμων (knox *et al.* 2003).

Η μέτρηση της γενικής αίματος, των ηλεκτρολυτών και των πρωτεϊνών του πλάσματος όπως η λευκωματίνη και η τρανσφερρίνη μπορεί να δώσουν αρκετά στοιχεία για την κατάσταση θρέψης τους ασθενούς και είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τη διάγνωση του συνδρόμου απίσχυσης. Η λευκωματίνη ορού, όμως, είναι ασαφής στην ανίχνευση της οξείας αλλαγής της διατροφικής κατάστασης του ασθενούς λόγω του μεγάλου χρόνου ημι-ζωής της. Η προ-λευκωματίνη ορού, η οποία έχει χρόνο ημι-ζωής περίπου 2 ημέρες, είναι ένας πολύ ευαίσθητος δείκτης. Οι πρωτεΐνες ορού πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή γιατί μπορεί να είναι χαμηλές σε περιπτώσεις που ο ασθενής πάσχει από ηπατική νόσο ή νεοπλασματικές ασθένειες. Η τρανσφερρίνη, μια πρωτεΐνη που συντίθεται στο ήπαρ, είναι καλύτερος δείκτης της διατροφικής κατάστασης (Wilson 2001).

Αλλαγές στο μεταβολισμό των μικροθρεπτικών και μακροθρεπτικών συστατικών όπως ψευδάργυρος, σίδηρος, σελήνιο, βιταμίνη B₁₂, υδατάνθρακες και λίπος, έχουν αναφερθεί κατά τη συμπτωματική και ασυμπτωματική φάση της νόσου. Έχει αποδειχθεί ότι οι ελλείψεις ή η υπερβολική ποσότητα θρεπτικών συστατικών επηρεάζουν αρνητικά το ανοσοποιητικό σύστημα και άλλες διεργασίες του σώματος. Αν και η διατροφική αναπλήρωση έχει προταθεί δεν είναι σαφές εάν η αιτία της έλλειψης θρεπτικών συστατικών οφείλεται σε ανεπάρκεια αυτών ή είναι αιτία αλλαγών του μεταβολισμού που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη και τη φλεγμονώδη απόκριση (American Dietetic Association 2010).

Διάφορα είδη αναιμιών συμβαίνουν στη HIV νόσο και μπορεί πολλές φορές να σχετίζονται με ελλείψεις θρεπτικών συστατικών αλλά τις περισσότερες φορές αντανακλά αναιμίες που σχετίζονται με χρόνιες νόσους και αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών αγωγών. Οι αναιμίες θα πρέπει να αξιολογούνται για να προσδιοριστεί η κατάλληλη διατροφική παρέμβαση όπως διατροφικός σίδηρος και συμπληρώματα φολικού οξέος και βιταμίνης B₁₂ (American Dietetic Association 2010).

4.5.3 Κλινική Αξιολόγηση



Η κλινική αξιολόγηση περιλαμβάνει το ιατρικό ιστορικό και τη φυσική εξέταση του ασθενούς, προκυμμένου να εντοπιστούν τυχόν σημάδια ή αιτίες υποσιτισμού. Κατά την κλινική αξιολόγηση εξετάζεται η φυσική εμφάνιση, η ύπαρξη ευκαιριακών λοιμώξεων, διάρροιας, συμπτώματα γαστρεντερικής δυσφορίας και η λειτουργική κατάσταση (Khalili *et al.* 2008).

4.5.4 Αξιολόγηση της Διατροφικής Πρόσληψης

Η αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης αξιολογεί την επάρκεια των τροφίμων και των θρεπτικών συστατικών που καταναλώνονται. Περιλαμβάνει την αξιολόγηση των διατροφικών προτύπων, τη συχνότητα των γευμάτων και των παραγόντων που επηρεάζουν την επιλογή των τροφίμων. Ο πραγματικός στόχος της είναι να βελτιώσει την ικανότητα του πελάτη να καταναλώνει την επαρκή ποσότητα και ποικιλία τροφίμων για να καλύψει τις διατροφικές του ανάγκες. Υπάρχουν αρκετά εργαλεία με τα οποία πραγματοποιούμε αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης. Μερικά από αυτά είναι τα ημερολόγια καταγραφής των τροφίμων, το διατροφικό ιστορικό, η 24ωρη ανάκληση και το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Η επιλογή της μεθόδου θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά των πελατών. Είναι καλύτερο να χρησιμοποιείται ένα συνδυασμός μεθόδων που θα αντικατοπτρίζει επαρκώς τη συνήθη πρόσληψη, τις διατροφικές προτιμήσεις, τις τροφικές δυσανεξίες και οποιεσδήποτε αλλαγές που ενδέχεται να υπονομεύσουν την διατροφική πρόσληψη του πελάτη (Basheke *et al.* 2007). Οι δύο μέθοδοι αξιολόγησης της διατροφικής πρόσληψης που συναντώνται πιο συχνά στη βιβλιογραφία του HIV είναι η 24ωρη ανάκληση και το ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων (Fielden *et al.* 2014). Η διαιτητική αξιολόγηση θα πρέπει να συλλέγει πληροφορίες σχετικά με τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής ή άλλων ουσιών (Basheke *et al.* 2007).

4.5.5 Περιβαλλοντολογική Κατάσταση

Το φυσικό, ψυχο-κοινωνικό και περιβαλλοντολογικό περιβάλλον στο οποίο ζουν τα άτομα με HIV μπορεί επίσης να επηρεάσει τη διατροφική κατάσταση. Το περιβάλλον μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ασφάλεια τροφίμων, την ισορροπία και τη ποικιλία στη διατροφή, τη συχνότητα των γευμάτων και τις μεθόδους παρασκευής των τροφίμων. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με HIV που υποφέρει από ευκαιριακές λοιμώξεις μπορεί να εμφανίζει δυσκολία στην αγορά, προετοιμασία και κατανάλωση της τροφής ενώ η φτώχεια, η έλλειψη της ψύξης ή έλλειψη των κατάλληλων εγκαταστάσεων μπορεί να περιορίσει την επιλογή των τροφίμων. Η ποσότητα της τροφής που καταναλώνεται μπορεί επίσης να περιορίζεται από παράγοντες όπως ουσίες /κατάχρηση αλκοόλ, κατάθλιψη ή γεροντική άνοια (Basheke *et al.* 2007).



4.6 Διατροφική Αντιμετώπιση του Συνδρόμου Απίσχυασης

4.6.1 Διατροφική Ανίχνευση του Συνδρόμου

Πρόσθετα στη συνήθη διατροφική αξιολόγηση τα ακόλουθα σημεία πρέπει να ληφθούν υπόψη (Ockenga *et al.* 2006):

- Αναζήτηση για ευκαιριακές λοιμώξεις ή άλλες επιπλοκές της νόσου ή της θεραπείας.
- Καθορισμός της συγκέντρωσης τεστοστερόνης.
- Καθορισμός της LH/FSH για τη λειτουργία του θυρεοειδούς.
- Ανίχνευση της λιποδυστροφίας (απώλεια υποδόριου λίπους, πάχος δερματοπτυχών τρικέφαλων και λόγος μέσης/ισχύων).
- Αποκλεισμός του σακχαρώδη διαβήτη που προκαλείται από τη θεραπεία.
- Εάν η ύπαρξη ναυτίας/εμετού οφείλεται σε παρενέργεια φαρμάκων.
- Αποκλεισμός δυσαπορρόφησης.
- Εάν υπάρχει έλλειψη παραγωγής σάλιου.
- Εάν υπάρχει κοιλιακό άλγος ή δυσφαγία: ύποπτη η οισοφαγική καντιντίαση και εκτέλεση ενδοσκόπησης του ανώτερου γαστρεντερικού ή θεραπευτική δοκιμή με φλουκοναζόλη.
- Ξεκίνημα της διατροφικής υποστήριξης εν αναμονή των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών εξετάσεων.

4.6.2 Διατροφική Υποστήριξη και Παρέμβαση

Η διατροφική παρέμβαση για την πρόληψη ή την αναστροφή της απώλειας βάρους παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της διαχείρισης του συνδρόμου απίσχυασης. Οι στόχοι της είναι η βελτίωση της όρεξης και της απορρόφησης θρεπτικών συστατικών, αντιμετωπίζοντας όλα τα άμεσα αίτια της ανορεξίας και της δυσαπορρόφησης, όπως έλκη στόματος και διάρροια, για να βελτιωθεί η πρόσληψη θερμίδων από δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος με ή χωρίς προσθήκη μικροθρεπτικών συμπληρωμάτων και να διορθώσει ψυχοκοινωνικά προβλήματα όπως η φτώχεια και η κατάθλιψη με την παροχή κοινωνικής και ψυχολογικής υποστήριξης (Ogoïna *et al.* 2010). Στο θεραπευτικό πλάνο ενός ασθενούς η διατροφική παρέμβαση πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό καθώς έχει μικρό αντίκτυπο όταν ο ασθενής πλησιάζει το 66% του ιδανικού του βάρους ή η κυτταρική μάζα



σώματος μειωθεί στο 54%. Η παροχή θρεπτικών συστατικών μέσω της διατροφής ή παρεντερικής διατροφής γενικά αναστρέφει τις μεταβολικές διαταραχές. Όμως, στο σύνδρομο απίσχνασης που σχετίζεται με το AIDS η διαιτητική παρέμβαση δεν είναι αποτελεσματική μέχρι να διορθωθούν οι υποκείμενες αιτίες της απίσχνασης (Roubenoff 2000).

Εάν η πρόσληψη από το στόμα είναι εφικτή, η διατροφική παρέμβαση πρέπει να εφαρμοστεί σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα (Ockenga *et al.* 2006):

- Διατροφική συμβουλευτική
- Διατροφικά συμπληρώματα δια του στόματος
- Σωλήνας σίτισης
- Παρεντερική διατροφή

Κάθε ένα από τα σχήματα θα πρέπει να εφαρμόζεται για 4-8 εβδομάδες πριν αρχίσει το επόμενο (Ockenga *et al.* 2006).

Διατροφική Συμβουλευτική

Η διατροφική συμβουλευτική είναι ζωτικής σημασίας για την διασφάλιση ότι οι ασθενείς λαμβάνουν μια ισορροπημένη διατροφή, με ιδιαίτερη προσοχή στα μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά. Ο στόχος των διατροφικών συμβουλών είναι να βελτιώσει τη ποιότητα της διατροφής ώστε να καλυφθούν οι απαιτούμενες ανάγκες σε ενέργεια, πρωτεΐνες και ιχνοστοιχεία, καθώς και να αυξηθεί η πρόσληψη λόγω των μεταβολών της REE (Sztam *et al.* 2010). Σε πολλές μελέτες η διατροφική συμβουλευτική έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει το βάρος, το σωματικό λίπος, την πρόσληψη και μπορεί επίσης να αυξήσει την άλιπη μάζα σώματος και τη μυϊκή μάζα σώματος (Tabi & Vogel 2006, de Luis *et al.* 2003, Rabeneck *et al.* 1998, Schwenk *et al.* 1994).

Μια μετα- ανάλυση 45 κλινικών δοκιμών ανέφερε ότι η διατροφική συμβουλευτική με ή χωρίς τη χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής βελτίωσε σημαντικά την αύξηση του σωματικού βάρους, το πάχος της δερματοπτυχής των τρικέφαλων, τη μυϊκή περιφέρεια του βραχίονα και τη δύναμη της χειρολαβής. Ωστόσο, δεν βρήκε κανένα όφελος της διατροφικής συμβουλευτικής χωρίς ή σε συνδυασμό με συμπληρώματα στην επιβίωση (Baldwin & Weekes 2011).

Διατροφικές Συμβουλές για άτομα με Απίσχναση

Γενικές διατροφικές συμβουλές πρέπει παρέχονται στον ασθενή ώστε αυτός να ξεπεράσει τα διάφορα προβλήματα που έχουν σαν αποτέλεσμα να επηρεάζουν την πρόσληψη της τροφής και κατά συνέπεια το βάρος του.



- ❖ Είναι χρήσιμο οι ασθενείς να τηρούν ένα λεπτομερές ημερολόγιο με τα τρόφιμα, τα ποτά και τα σνακ που καταναλώνονται για την αξιολόγηση της διατροφικής τους κατάστασης (Wilson 2001).
- ❖ Διαιτητικές βραχυπρόθεσμες τροποποιήσεις είναι αναγκαίες σε ασθενείς με προβλήματα στη στοματική κοιλότητα. Άτομα με πληγές ή πόνο στο στόμα θα πρέπει να αποφεύγουν εσπεροειδή, μπαχαρικά και τρόφιμα που προκαλούν τριβή στο στόμα (Wilson 2001).
- ❖ Όταν η αίσθηση της γεύσης μεταβάλλεται συνίσταται η αποφυγή ακραίων θερμοκρασιών στα τρόφιμα (Wilson 2001).
- ❖ Προσθήκη ενισχυτικών γεύσης τα οποία αυξάνουν την οσμή των τροφίμων μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με υποσμία (Huffman 2002).
- ❖ Πολτοποιημένα τρόφιμα και υγρά ενδείκνυνται σε ασθενείς με δυσφαγία (Huffman 2002).
- ❖ Οι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από μικρά συχνά γεύματα με τρόφιμα της αρεσκείας τους ενώ μεγάλες μερίδες μπορεί να αποθαρρύνουν την πρόσληψη (Huffman 2002).
- ❖ Εξατομικευμένα γεύματα συχνά διεγείρουν την πρόσληψη και ικανοποιούν τις προσωπικές προτιμήσεις (Wilson 2001).
- ❖ Σε άτομα με διάρροια συνιστάται μια δίαιτα άνευ λακτόζης, χαμηλή σε φυτικές ίνες και με ημι-στερεά τρόφιμα (Isaac *et al.* 2008).
- ❖ Σε ασθενείς με ναυτία και έμετο συνιστάται η κατανάλωση μικρών και ξηρών γευμάτων, χωρίς έντονη γεύση (Szetela & Gąsiorowski 2010).
- ❖ Η διατροφική εκπαίδευση για την ασφάλεια τροφίμων είναι πρωταρχικής σημασίας για την αποφυγή εντερικών λοιμώξεων ιδιαίτερα σε ασθενείς με AIDS (Wilson 2001).

Συμπληρώματα διατροφής (χορηγούμενα από το στόμα)

Τα συμπληρώματα διατροφής δεν έχουν επισήμως ελεγχθεί εν απουσία της διατροφικής συμβουλευτικής. Τα διατροφικά συμπληρώματα μπορεί να αυξήσουν την συνολική πρόσληψη ενέργειας για 2 έως 6 εβδομάδες, ωστόσο, αργότερα η αύξηση είναι ελάχιστη. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να χρησιμοποιούν τα διατροφικά συμπληρώματα ανάμεσα στα γεύματα και να αποφεύγουν την ταυτόχρονη κατάποση συμπληρώματος και τροφής. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη βέλτιστη διάρκεια των διατροφικών συμβουλών ή των συμπληρωμάτων διατροφής, πριν προχωρήσουμε σε πιο επεμβατικές διατροφικές στρατηγικές (Ockenga *et al.* 2006). Τέλος, τα συμπληρώματα διατροφής θα πρέπει να είναι εύγευστα και να είναι κατάλληλα για την ηλικία και σύμφωνα με το εθνικό/πολιτιστικό υπόβαθρο του ασθενούς (Walsek *et al.* 1997).



Μια ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη ανέφερε ότι η χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων μαζί με ART μπορεί να προκαλέσει αύξηση του σωματικού βάρους, βελτίωση της ανοσολογικής απόκρισης και της φυσικής δραστηριότητας σε HIV θετικούς ασθενείς που παρουσιάζουν κατά την έναρξη της ART απώλεια βάρους (Evans *et al.* 2013). Μια άλλη μελέτη που επιχείρησε να αξιολογήσει τις κλινικές επιπτώσεις και τα κλινικά οφέλη των συμπληρωμάτων διατροφής ανέφερε σημαντική αύξηση στο βάρος και το ΔΜΣ, αν και μόνο η μειοψηφία των ασθενών επίτευξε $\Delta\text{ΜΣ} > 20\text{kg/m}^2$ (Nagata *et al.* 2014).

Μια παρεμβατική μελέτη προσπάθησε να αξιολογήσει τη χρήση ενός υγρού συμπληρώματος υψηλής ενέργειας και πρωτεΐνης (540 kcal και 20 γρ πρωτεΐνης) σε συνδυασμό με διατροφική συμβουλευτική για 6 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με AIDS χωρίς δευτερογενείς μολύνσεις κέρδισαν ή/και διατήρησαν το βάρος τους. Η πλειονότητα των ασθενών που ανέπτυξαν δευτερογενείς μολύνσεις, ωστόσο, έχασαν βάρος παρά τη χρήση συμπληρωμάτων και παροχής συμβουλών (Stack *et al.* 1996).

Παρόμοια, μια έρευνα έδειξε ότι συμπληρώματα λιπιδίων βελτίωσαν το βάρος και την άλιπη μάζα σώματος σε ασθενείς με HIV (Olsen *et al.* 2014).

Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση από τον οργανισμό Cochrane ανέφερε ότι μακροθρεπτικά συμπληρώματα που στοχεύουν στην αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης από 600 έως 960 kcal/d αυξάνουν την ενεργειακή και πρωτεϊνική πρόσληψη σε σύγκριση με τη χρήση κανενός συμπληρώματος ή σκέτης διατροφικής συμβουλευτικής, αλλά δεν είχε καμία επίδραση σε ανθρωπομετρικές ή ανοσολογικές παραμέτρους. Η αύξηση της πρόσληψης ενέργειας και πρωτεϊνών οδήγησε σε αύξηση του σωματικού βάρους στις περισσότερες περιπτώσεις (Gobler *et al.* 2013).

Άλλες διατροφικές θεραπείες που στοχεύουν στην καταπολέμηση της μυϊκής απίσχυσης σε HIV- μολυσμένα άτομα έχουν επικεντρωθεί σε συγκεκριμένες ελλείψεις στο πλαίσιο της διατροφής, παρά στη συνολική θερμιδική πρόσληψη. Η ανάγκη για L-γλουταμίνη υπερβαίνει το ρυθμό παραγωγής κατά τη διάρκεια τους στρες και της φλεγμονής, οδηγώντας στο καταβολισμό των σκελετικών μυών για την κάλυψη και τη παροχή αυτού του αναγκαίου αμινοξέος. Η L- γλουταμίνη είναι απαραίτητη και για άλλες μεταβολικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης και της επισκευής των ιστών, αλλά για να ολοκληρώσει τις λειτουργίες του θα πρέπει να είναι παρών μαζί με άλλα απαραίτητα αμινοξέα (Dudgeon *et al.* 2006). Μια μελέτη επιχείρησε να αξιολογήσει τον αναβολικό ρόλο της L- γλουταμίνης σε συνδυασμό με αντιοξειδωτικά σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε 26 ασθενείς με HIV και απώλεια βάρους $> 5\%$ για 12 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το διατροφικό συμπλήρωμα γλουταμίνης-αντιοξειδωτικών οδήγησε σε αύξηση του σωματικού βάρους, της κυτταρικής μάζας και του εξωκυττάριου υγρού σε σύγκριση με το εικονικό



φάρμακο (Shabert *et al.* 1999). Περαιτέρω έρευνες κρίνονται απαραίτητες για την εδραίωση αυτών των αποτελεσμάτων στον HIV πληθυσμό.

Μια μελέτη εξέτασε κατά πόσο ένα συνδυασμός από τρία θρεπτικά συστατικά, που αποτελείται από βήτα-υδροξυ-βήτα-μεθυλοβουτυρικό (HBM), ένα μεταβολίτη της λευκίνης, L- γλουταμίνη και L-αργινίνη, καθένα από τα οποία έχει προηγουμένως βρεθεί ότι επιβραδύνει την μυϊκή πρωτεόλυση, θα μπορούσαν συνεργικά να μεταβάλλουν την πορεία της μυϊκής απίσχνασης σε ασθενείς με AIDS. Η μελέτη βρήκε αύξηση της μυϊκής μάζας ($2,55 \pm 0,75$ κιλά) συνοδευόμενη από μια αύξηση των CD3 και CD8 κυττάρων και μείωση του ιικού φορτίου (Clark *et al.* 2000). Ενώ ένας άλλος συνδυασμός θρεπτικών συστατικών αργινίνης και ω-3 λιπαρών οξέων βρέθηκε σε μια έρευνα να αυξάνει το βάρος αλλά δεν είχε κανένα αντίκτυπο σε ανοσολογικούς παραμέτρους (Pichard *et al.* 1998).

Τέλος, υπήρξαν ισχυρισμοί ότι η L-ορνιθίνη α-κετουγλουταρικό έχει αντικαταβολικές, αναβολικές και ανοσολογικές ιδιότητες, σύμφωνα με έρευνες που είχαν γίνει σε ασθενείς με εγκαύματα, χειρουργικούς ή υποσιτισμένους ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, μια έρευνα σε ασθενείς με HIV και απώλεια βάρους απέτυχε να αποδείξει οποιοδήποτε όφελος μετά τη χορήγηση του παραπάνω διατροφικού συμπληρώματος (Karsegard *et al.* 2004).

Εντερική Διατροφή

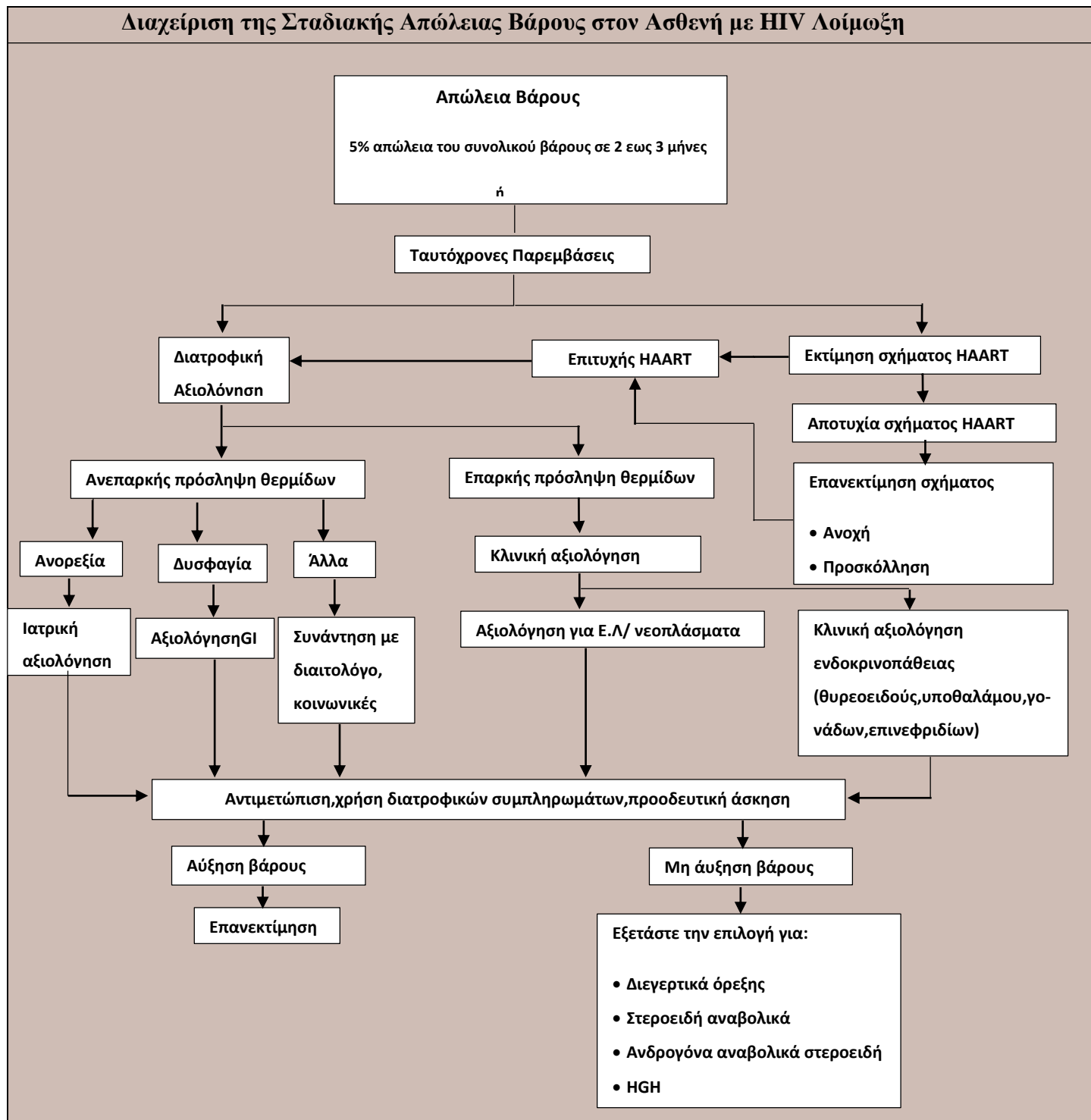
Η εντερική διατροφή μπορεί να είναι χρήσιμη αν η απορροφητική λειτουργία της γαστρεντερικής οδού παραμένει άθικτη. Μπορεί να υπάρξει απορρόφηση των στοιχειακών διαιτών που περιέχουν μικρά πεπτίδια, αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας ή τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας εάν η λειτουργία της γαστρεντερικής οδού είναι μόνο μερικώς ανέπαφη (Horn & Pieribone 1996). Ο σωλήνα σίτισης ενδείκνυται σε ασθενείς με δυσφαγία και εφόσον δεν είναι δυνατός να καλυφθούν οι διατροφικές ανάγκες από διατροφικές συμβουλές και συμπληρώματα. Για εκείνους που δεν μπορούν να καταπιούν, ο ρινογαστρικός σωλήνας συχνά απαιτείται για την σωτήρια χορήγηση φαρμάκων και διατροφής. Όλες οι κλινικές μελέτες του σωλήνα σίτισης σε αυτούς τους ασθενείς έχουν τεκμηριώσει κάποια αύξηση του σωματικού βάρους, αλλά αυτό αποδείχθηκε να είναι λίπος αντί μυϊκή μάζα, στις περιπτώσεις όπου μετρήθηκε η σύσταση του σώματος (Ockenga *et al.* 2006).

Παρεντερική Διατροφή

Για ορισμένους ασθενείς, ωστόσο, η εντερική διατροφή δεν είναι εφικτή, ιδιαίτερα σε εκείνους με σοβαρή δυσαπορρόφηση. Η παρεντερική διατροφή μπορεί να είναι η μόνη εναλλακτική λύση σε αυτούς τους ασθενείς και η αποτελεσματικότητα να σχετίζεται με την συνολική κλινική κατάσταση του ασθενούς. Οι ασθενείς με σύνδρομο δυσαπορρόφησης ή διατροφικών



διαταραχών ανταποκρίνονται στο σύνολο της παρεντερικής διατροφής με σημαντικές αυξήσεις στη κυτταρική μάζα σώματος. Ενώ οι ασθενείς με συστηματικές λοιμώξεις «χάνουν» κυτταρική μάζα σώματος παρά την ολική παρεντερική διατροφή και έχουν αύξηση του σωματικού λίπους (Gasparis & Tassiopoulos 2001).



*Ε.Λ=Ευκαιριακές λοιμώξεις

Εικόνα 4.6.2 Πηγή: HIV Clinical Resource 2004



Λόγω του υψηλού καταβολισμού της πρωτεΐνης η GESIDA συνιστά για την παρεντερική φόρμουλα τα εξής (Polo *et al.* 2007):

- Θερμιδική πρόσληψη: 35 kcal/kg/ημέρα.
- Πρόσληψη αζώτου: μεταξύ 1,2 έως 1,75 g/kg/ημέρα πρωτεΐνης.
- 60-70% της μη πρωτεϊνικής πρόσληψης πρέπει να είναι υδατάνθρακες. Όχι περισσότερο από 5 mg/kg/min γλυκόζης.
- 30-40% της μη πρωτεϊνικής πρόσληψης πρέπει να είναι λιπίδια. Όχι περισσότερο από 0,11g/kg/h.
- Συμπληρώματα σιδήρου, μετάλλων, ιχνοστοιχείων, βιταμινών και νερό θα πρέπει να χορηγούνται σε ατομική βάση.

4.6.3 Φυσική Δραστηριότητα και Σύνδρομο Απίσχυσης

Οι αναβολικές επιδράσεις της άσκησης είναι ευρέως γνωστές στη ιατρική επιστήμη και διάφορα πρωτόκολλα άσκησης έχουν προταθεί ως προληπτικές και θεραπευτικές αγωγές ενάντια στο σύνδρομο απίσχυσης. Επειδή η απώλεια της κυτταρικής μάζας σώματος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας, έχει υποτεθεί ότι με την οικοδόμηση μυϊκής μάζας θα μπορούσε να αποφευχθεί η ανάπτυξη μυϊκής απίσχυσης (Arey & Beal 2002).

Κύριο και σταθερό εύρημα σε ένα μεγάλο αριθμό ερευνών για την μυϊκή απίσχυση είναι η μείωση στη σύνθεση της μυϊκής πρωτεΐνης. Όλες αυτές οι μελέτες κατέληξαν ότι τα καταλληλότερα αντίμετρα είναι αυτά που αυξάνουν την πρωτεϊνική σύνθεση των μυών και όχι εκείνα που επιχειρούν να μειώσουν την πρωτεόλυση (Glover & Philips 2010).

Η συχνή άσκηση ή μερικές φορές μόνο μια μέτρια αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, μπορεί να μετριάσει την μυϊκή απίσχυση. Η αερόβια προπόνηση αλλάζει κατά κύριο λόγο τις μιτοχονδριακές και κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες ενώ οι ασκήσεις αντίστασης αυξάνουν τη μυϊκή πρωτεΐνη. Μελέτες έδειξαν ότι οι ασκήσεις αντίστασης αυξάνουν έντονα τον ρυθμό σύνθεσης πρωτεϊνών περισσότερο από την μυϊκή πρωτεόλυση, έτσι το ισοζύγιο των μυϊκών



αμινοξέων αυξάνεται μέχρι και 2 ημέρες μετά την άσκηση. Ωστόσο, οι κυτταρικοί μηχανισμοί που παράγουν αυτές τις προσαρμογές δεν είναι απολύτως σαφείς (Zinna & Yarasheski 2003).

Οι Roubenoff *et al.* 1999 μελέτησαν τις επιδράσεις της εντατικής άσκησης αντίστασης για 8 εβδομάδες σε 25 ασθενείς με HIV απίσχναση και όχι. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η βραχυπρόθεσμη, υψηλής έντασης άσκηση αντίστασης αύξησε σημαντικά την άλιπη μάζα σώματος και τη δύναμη, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση ή συμπληρωματικά μαζί με τις αναβολικές θεραπείες. Ενώ σε μια άλλη έρευνα η άσκηση αντίστασης οδήγησε σε σημαντική αύξηση κυτταρικής μάζας σώματος, μυϊκής μάζας, μυϊκής δύναμης και ποιότητας ζωής σε γυναίκες με HIV λοίμωξη και μειωμένη κυτταρική μάζα σώματος (Agin *et al.* 2001).

4.6.4 Φαρμακολογικές Θεραπείες του Συνδρόμου Απίσχνασης

Η παροχή ενός θετικού ισοζυγίου στα άτομα με HIV/AIDS μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του σωματικού βάρους, αλλά αποκατάσταση της άλιπης μάζας δεν συμβαίνει πάντοτε. Για το λόγο αυτό πολλοί ερευνητές έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η απλή παροχή θρεπτικών ουσιών μπορεί να είναι ανεπαρκής και ατελής θεραπεία για τα άτομα με υποθρεψία ή σύνδρομο απίσχνασης (Gasparis & Tasiopoulos 2001). Γιαντο το λόγο το ενδιαφέρον έχει στραφεί στη χρήση φαρμακολογικών θεραπειών για την καταπολέμηση της απίσχνασης.

Διεγερτικά Όρεξης

Η οξική μεγεστερόλη, ένας συνθετικός προγεστερονικός παράγοντας, όταν χορηγείται σε ένα εύρος δοσολογίας από 400 έως 800 mg ανά ημέρα είναι ένα χρήσιμο διεγερτικό της όρεξης για την πρόληψη ή θεραπεία της HIV απίσχνασης, ιδιαίτερα στις γυναίκες (Ferrar 1999, Grinspoon *et al.* 2003). Οι περισσότερες έρευνες που μελέτησαν την επίδραση της οξικής μεγεστερόλης στον πληθυσμό των HIV ανέφεραν αποτελεσματική αύξηση του βάρους με κατά κύριο λόγο ή αποκλειστική αύξηση του σωματικού λίπους (Morley 2002, Mwamburi *et al.* 2004, Pérez De Oteyza *et al.* 1998, Oster *et al.* 1994). Περαιτέρω, η οξική μεγεστερόλη μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική σε συνδυασμό με ασκήσεις μυϊκής αύξησης και τη χρήση αναβολικών παραγόντων (όπως στεροειδή ή αυξητική ορμόνη) για τη διατήρηση ή αύξηση της μυϊκής μάζας (Ferrar 1999, Cuerda *et al.* 2005). Ωστόσο, πρέπει να δοθεί μεγάλη προσοχή στη χρήση της μεγεστερόλης καθώς έχει συσχετισθεί με διάφορες παρενέργειες όπως οιδήματα, δυσκοιλιότητα και παραλήρημα (Huffman 2002).

Ένα άλλο διεγερτικό όρεξης η δροναβινόλη, συνθετική μορφή του δραστικού συστατικού που βρίσκεται στη μαριχουάνα-δέλτα-9-τετραυδροκανναβινόλη, χρησιμοποιείται σαν



φαρμακολογική θεραπεία ενάντια στο σύνδρομο απίσχνασης που σχετίζεται με τον HIV (Horn & Pieribone 1996). Αρκετές έρευνες ανέφεραν ότι η μακροχρόνια θεραπεία με δροναβινόλη προκαλεί παρατεταμένη αύξηση της όρεξης και του σωματικού βάρους σε HIV θετικούς ασθενείς (DeJesus *et al.* 2007, Beal *et al.* 1997, Garter *et al.* 1992). Παρόλα ταύτα, ούτε η δροναβινόλη φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στην αύξηση της μυϊκής μάζας (Sinha & Tahir 2007). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες που αναφέρονται με τη χρήση της δροναβινόλης σχετίζονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα και περιλαμβάνουν άγχος, ζάλη, υπνηλία, σύγχυση, παραισθήσεις και συναισθήματα κατάθλιψης (Archer *et al.* 2014).

Μεταξύ αυτών των δύο διεγερτικών όρεξης, η οξική μεγεστερόλη βρέθηκε να σχετίζεται με μεγαλύτερη αύξηση του σωματικού βάρους και πρόσληψης τροφής (López *et al.* 2004, Timprone *et al.* 1997).

Αναβολικοί/Ανδρογόνοι παράγοντες

Μια ποικιλία αναβολικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της συνθετικής αυξητικής ορμόνης, της τεστοστερόνης και αναβολικά στεροειδή όπως η δεκανοϊκή νανδρολόνη, οξανδρολόνη και οξυμεθαλόνη έχουν μελετηθεί ως θεραπεία του συνδρόμου απίσχνασης. Στο σύνολο τους οι μελέτες αυτές ανέφεραν αύξηση της άλιπης μάζας, βελτίωση της ποιότητας ζωής και λειτουργικά οφέλη (Mulligan & Schambelian 2002, Choi *et al.* 2005, Grunfeld *et al.* 2006, Hengge *et al.* 2003, Falutz 2011, Sardar *et al.* 2010).

Οι Moyle *et al.* 2004 διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση μελετών για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των αναβολικών θεραπειών του συνδρόμου απίσχνασης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και οι τρεις θεραπείες: η τεστοστερόνη, τα αναβολικά στεροειδή και η συνθετική αυξητική ορμόνη παρουσίασαν σημαντική αποτελεσματικότητα στην αύξηση της άλιπης μάζας σώματος, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αν και η μετα-ανάλυση δεν έδειξε σημαντικές διαφορές όσο αναφορά το βαθμό αποτελεσματικότητας μεταξύ των θεραπειών, η Αμερικάνικη Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) αναφέρει ότι η συνθετική αυξητική ορμόνη μπορεί να έχει πλεονεκτήματα σε σχέση με τις άλλες δύο θεραπείες όσο αναφορά τη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και της ποιότητας ζωής. Αντίθετα με τα παραπάνω, μια άλλη μεγάλη μετα-ανάλυση ερευνών από την Cochrane Collaboration αναφέρει ότι η χρήση αναβολικών σχετίζεται με μια μικρή αύξηση της άλιπης μάζας και του σωματικού βάρους. Επιπλέον, αναφέρει ότι ενώ θεωρητικά η αύξηση της άλιπης μάζας σώματος θα πρέπει να οδηγήσει σε βελτίωση της φυσικής λειτουργίας και ποιότητα ζωής, και τελικά σε αυξημένη επιβίωση, αυτό ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί (Johns *et al.* 2009).



Ωστόσο, η χρήση αναβολικών μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες παρενέργειες συμπεριλαμβανομένης της δυσλειτουργίας του ήπατος (ιδιαίτερα όταν χορηγείται από το στόμα). Στις γυναίκες μπορεί να προκαλέσει παραγωγή δευτερευόντων χαρακτηριστικών του αρσενικού φύλου όπως αλλαγή της φωνής, ανδρικού τύπου τριχόπτωση και τριχοφυΐα του αίματος και στη διάθεση (Arey & Beal 2002).

Αντικυτοκίνες

Οι θεραπείες αντικυτοκινών όπως η θαλιδομίδη, η πεντοξυφυλλίνη και τα n-3 λιπαρά οξέα έχουν χρησιμοποιηθεί στην απίσχναση για να μετριάσουν την καταβολική απόκριση στη φλεγμονή (Nerad *et al.* 2003). Η θαλιδομίδη έχει βρεθεί ότι αυξάνει το σωματικό βάρος σε HIV ασθενείς με απίσχναση (Kaplan *et al.* 2000, Reyes-Terán *et al.* 1996). Ωστόσο, η αύξηση στο σωματικό βάρος συχνά συνοδεύεται και με αύξηση στο ιικό φορτίο (Prommer *et al.* 2010). Μέχρι ο μηχανισμός με τον οποίο η θαλιδομίδη προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους και η κλινική σημασία της αύξησης του ιικού φορτίου γίνουν κατανοητά, η χρήση της στην απίσχναση παραμένει αμφιλεγόμενη (Grinspoon & Mulligan 2003). Η χρήση πεντοξυφυλλίνη και των n-3 λιπαρών οξέων δεν έχει δείξει ξεκάθαρα οφέλη σε ασθενείς με HIV και απίσχναση και διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών σε αυτό το πληθυσμό κρίνεται απαραίτητη (De Luis *et al.* 2010, de Luis Román *et al.* 2001, Hellerstein *et al.* 1996, Landman *et al.* 1994).

4.6.5 Σύγκριση Θεραπειών

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη προσπάθησε να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα τριών διαφορετικών θεραπειών του συνδρόμου απίσχνασης: τη χρήση αναβολικών και συγκεκριμένα της δεκανοϊκής νανδρολόνης, το διεγερτικό όρεξης: οξική μεγεστερόλη και τη διατροφική συμβουλευτική. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η οξική μεγεστερόλη παρήγαγε σημαντική αύξηση βάρους και λίπους και αυξημένη όρεξη και πρόσληψη σε σχέση με τις άλλες δύο θεραπείες. Ωστόσο, θα πρέπει να αναφερθεί ότι το δείγμα της μελέτης ήταν πολύ μικρό (Batterham & Garsia 2001).

Οι Shevitz *et al.* 2005 ερεύνησαν τα οφέλη τριών διαφορετικών στρατηγικών παρέμβασης σε 50 ασθενείς με AIDS και απίσχναση. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες όπου για 12 εβδομάδες λάμβαναν είτε εντατική διατροφική παρέμβαση είτε θεραπεία οξανδρολόνης (10mg/2 φορές την ημέρα) ή συμμετείχαν σε προοδευτική άσκηση αντίστασης. Όλες οι θεραπείες οδήγησαν σε αύξηση πρόσληψης πρωτεϊνών και βελτίωση της φυσικής κατάστασης ενώ η διατροφική παρέμβαση και οι ασκήσεις αντίστασης αύξησαν και την θερμιδική



πρόσληψη. Μεταξύ των ασθενών με φυσική δυσλειτουργία, η οξανδρολόνη ήταν η λιγότερο αποδοτική ενώ η άσκηση ήταν αποτελεσματικότερη από τη διατροφική παρέμβαση. Τέλος, οι ασκήσεις αντίστασης σχετίστηκαν με τη μεγαλύτερη βελτίωση στη ποιότητα ζωής και είχαν το χαμηλότερο κόστος παρέμβασης.

4.7 Αντιμετώπιση Συνδρόμου Λιποδυστροφίας

4.7.1 Λιποατροφία

Η απώλεια υποδόριου λίπους που συμβαίνει κατά την λιποατροφία μπορεί εν μέρει να αντιστραφεί. Η διαδικασία, όμως, της ανάκαμψης μπορεί να είναι αργή και ελλιπής, είτε λόγω μη αναστρέψιμης βλάβης του λιπώδους ιστού είτε λόγω ανθεκτικότητας των αναπόφευχτων παραγόντων που συμβάλλουν στην απώλεια βάρους ή έναν συνδυασμό όλων αυτών. Δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία που να δείχνουν ότι η άσκηση ή διατροφή μπορεί να βελτιώσει την ατροφία του λιπώδους ιστού (Domingo *et al.* 2012).

Είναι ευρέως γνωστό ότι οι θειαζολιδινεδιόνες προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Ενώ αυτή η παρενέργεια δεν είναι επιθυμητή στα άτομα με διαβήτη, μπορεί όμως να αποτελεί μια ωφέλιμη θεραπεία ενάντια στην λιποατροφία που σχετίζεται με τον HIV (Edgeworth *et al.* 2013). Δύο πρόσφατες μετα-ανάλυσεις που ερεύνησαν αυτή την υπόθεση σε HIV ασθενείς, βρήκαν μια μικρή επίδραση των θειαζολιδινεδιόνων στην αύξηση του λίπους των άκρων. Επίσης, ανέφεραν ότι η πιογλιζατόνη είχε σημαντικότερη επίδραση στην αύξηση του λίπους των άκρων σε σχέση με την ροσιγλιταζόνη (Raboud *et al.* 2010, Sheth & Larson 2010). Ενώ, μία άλλη έρευνα ανέφερε σημαντική αύξηση του λίπους των άκρων μετά από 48 εβδομάδες χορήγησης ροσιγλιταζόνης (Tungsiripat *et al.* 2012).

Ορισμένες μελέτες ανέφεραν ότι η έλλειψη ανάπτυξης ατροφίας του λιπώδους ιστού με αλλαγή της αντιρετροϊκής θεραπείας οδήγησε σε στρατηγική αποφυγή του προβλήματος (Tebas *et al.* 2009, Ribera *et al.* 2008). Η κατάσταση σε ασθενείς με κλινικά ανιχνεύσιμη λιποατροφία είναι λιγότερο ελπιδοφόρα, καθώς η αλλαγή φαρμάκου οδηγεί μόνο σε μερική αντιστροφή της λιποατροφίας. Έχει προταθεί ότι η διάρκεια της θεραπείας με ανάλογο θυμιδίνης μπορεί να καθορίσει εάν και κατά πόσο είναι δυνατή η αντιστρεψιμότητα. Μελέτες έχουν, επίσης, δείξει ότι η μείωση στο μιτοχονδριακό DNA και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία δεν αντιστρέφονται πλήρως, ακόμη και πολύ καιρό μετά τη διακοπή της θεραπείας με ανάλογο θυμιδίνης (Singhania & Kotler 2011).



Η HIV λοίμωξη σχετίζεται με μείωση της ουριδίνης στο πλάσμα και με μετατόπιση της στο λιπώδη ιστό. Η αντιρετροϊκή θεραπεία δεν επηρεάζει την συγκέντρωση ουριδίνης στο πλάσμα, αλλά οι καθαρά λιποατροφικοί ασθενείς σχετίζονται με σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις ουριδίνης. Η ουριδίνη έχει προταθεί ως θεραπεία της HIV-1/HAART σχετιζόμενης λιποατροφίας, αν και ο ρόλος της στην HIV λοίμωξη είναι ελάχιστα κατανοητός (Domingo *et al.* 2010). Σε μερικές κλινικές δοκιμές τα συμπληρώματα ουριδίνης συνδέθηκαν με ανάκαμψη του λίπους των άκρων, σε ασθενείς σε θεραπεία θυμιδίνης (McComsey *et al.* 2010α, McComsey *et al.* 2008, Sutinen *et al.* 2007). Ενώ, μια τυχαιοποιημένη δοκιμή απέτυχε να βρει κάποια σημαντική επίδραση της ουριδίνης σε άνδρες με λιποατροφία που είχαν σταματήσει τη θεραπεία με ανάλογο θυμιδίνης (Calmy *et al.* 2010).

Η χειρουργική θεραπεία για την λιποατροφία, ανάλογα με την περιοχή που πλήττεται, περιλαμβάνει: πληρωτικά gel για την λιποατροφία προσώπου, αύξηση του μαστού και εμφυτεύματα για τους γλουτούς (Alves *et al.* 2014, Nelson & Stewart 2008). Μια πρόσφατη μελέτη αποκάλυψε ότι η θεραπεία της λιποατροφία προσώπου με PMMA (polymethymethacrylate) οδήγησε σε σημαντική αύξηση των CD4 κυττάρων, αποκαλύπτοντας τον αντίκτυπο της θεραπείας της ατροφίας προσώπου στην εξέλιξη της νόσου (Soares & Costa 2013).

4.7.2 Λιποϋπερτροφία

Αρκετές μελέτες έχουν τεκμηριώσει τις επιδράσεις της διαίτας και της άσκησης στην κεντρική συσσώρευση λίπους (Ng *et al.* 2011, Reid & Courtney 2007). Μια διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες, επαρκής στο τομέα της ενέργειας και της πρωτεΐνης και χαμηλή σε λίπος μπορεί να μειώσει την εναπόθεση λίπους ((Bonnet 2010, Hendricks *et al.* 2003, Roubenoff *et al.* 2002). Τακτικές ασκήσεις μπορεί να μειώσουν την ενδοκοιλιακή συσσώρευση λιποκυττάρων και να βελτιώσουν την μυϊκή δύναμη, τη μυϊκή μάζα και τα λιπίδια του αίματος (Bonnet 2010). Μια μελέτη που επιχείρησε να ερευνήσει την σχέση μεταξύ της εμφάνισης της λιποδυστροφίας και της φυσικής δραστηριότητας ανέφερε ότι οι σωματικά δραστήριοι ασθενείς είχαν 79% λιγότερη πιθανότητα εμφάνισης λιποδυστροφίας σε σχέση με τους καθιστικούς ασθενείς (Segatto *et al.* 2011). Ενώ, μια άλλη έρευνα που είχε στόχο να αξιολογήσει τις επιπτώσεις των ασκήσεων ενδυνάμωσης και αντοχής σε ασθενείς με λιποϋπερτροφία, ανέφερε ότι οι ασκήσεις ενδυνάμωσης απέφεραν μείωση του σωματικού βάρους, αύξηση της μυϊκής μάζας και μείωση του συνολικού λίπους (Lindgaard *et al.* 2008). Τέλος, μια μικρή μελέτη στην οποία συμμετείχαν 17 ασθενείς με HIV-λιποδυστροφία, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εποπτευόμενο



αερόβιο πρόγραμμα άσκησης είχαν μια μέση μείωση 12,8% στο συνολικό λιπώδη ιστό και 12% στο λιπώδη ιστό σε 4 μήνες (Thöni *et al.* 2002).

Οι ασθενείς με HIV και λιποδυστροφία έχουν σημαντικά μειωμένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης (GH), τα οποία σχετίζονται με την κεντρική συσσώρευση λίπους (Brown 2008). Έρευνες έχουν αναφέρει ότι η θεραπεία με GH αυξάνει την άλιπη μάζα σώματος, μειώνει το σπλαχνικό λίπος, το λίπος στο κορμό και τα άκρα και βελτιώνει την λιποατροφία προσώπου με καθόλου ή μικρές επιπτώσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ (Sivakumar *et al.* 2011, Hansen *et al.* 2010, Lo *et al.* 2008, Honda *et al.* 2007). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες της θεραπείας με GH είναι η κατακράτηση υγρών, η αρθραλγία, οι μυϊκοί πόνοι, το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και μείωση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ωστόσο, μετά τη διακοπή της θεραπείας, τα αποτελέσματα αυτά επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα. Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της θεραπείας με GH στο σπλαχνικό λίπος, στο λίπος των άκρων, στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, στο λιπιδαιμικό προφίλ και στο κίνδυνο καρκινογένεσης είναι άγνωστες (Mallewa *et al.* 2008).

Έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να επιτευχθεί αποκατάσταση της φυσιολογικής έκκρισης της αυξητικής ορμόνης με την εξωγενή χορήγηση του παράγοντα απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης (GHRF), ο οποίος είναι υπεύθυνος για την διέγερση και έκκριση της. Η θεραπεία με GHRF παρέχει ένα φυσιολογικό μέσο αποκατάστασης της GH, μειώνει τον σπλαχνικό λιπώδη ιστό και βελτιώνει τα μη φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων και την ποιότητα ζωής των ασθενών (Falutz 2011). Το 2010, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής (FDA) ενέκρινε τη χρήση του Tesamorelin ενός συνθετικού παράγοντα απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης ως θεραπεία για τη μείωση του σπλαχνικού λίπους σε λιποϋπερτροφικούς ασθενείς (Grundfeld *et al.* 2011). Η χρήση του Tesamorelin για 6-12 μήνες έχει βρεθεί ότι μειώνει το σπλαχνικό λίπος από 15-20% σε άτομα με HIV και κοιλιακή παχυσαρκία (Stanley *et al.* 2012). Όμως, η διακοπή της θεραπείας είτε με αυξητική ορμόνη είτε με παράγοντα απελευθέρωσης προκαλεί άμεση επιστροφή της παχυσαρκίας (Falutz 2011).

Ένας αριθμός από κλινικές δοκιμές έχουν διερευνήσει τη χρήση μεφορμίνης στη λιποϋπερτροφία, με τις περισσότερες να αναφέρουν μικρή μείωση στη περίμετρο μέσης, αλλά αντιφατικά αποτελέσματα σχετικά με το σπλαχνικό λίπος (Leung & Glesby 2011, Diehl *et al.* 2008, van Wijk *et al.* 2005).

Η λιποαναρρόφηση με υπέρηχους χρησιμοποιείται ως θεραπεία για τα εξογκώματα στον αυχένα, τη γυναικομαστεία, την αυξημένη εναπόθεση λίπους στην κοιλιά ή λιπώματα σε άλλες περιοχές. Η τεχνική αυτή παρέχει πιο ικανοποιητικά αποτελέσματα από τις συμβατικές μεθόδους λιποαναρρόφησης. Παρόλα αυτά, έχει αναφερθεί υποτροπή στο 15% των



συνολικών περιστατικών. Η χειρουργική εκτομή και η μείωση του μαστού ενδείκνυνται όταν η εναπόθεση λίπους είναι τοπική (Moreno *et al.* 2009, Sharma & Bitterly 2009).

Η αλλαγή της HAART είναι μια δημοφιλής τεχνική για την προσπάθεια αντιστροφής της ανακατανομής του λίπους. Η αλλαγή της HAART δεν αποτελεί μια θεραπευτικά βιώσιμη επιλογή, καθώς έχει περιορισμένη επίδραση στη μείωση του κεντρικού λίπους και συνοδεύεται από πολύ μεγάλο κίνδυνο να χαθεί ο ιολογικός έλεγχος (Peterson *et al.* 2008).

4.7.3 Ο Θεραπευτικός Ρόλος των Αντιποκινών στην HIV-Λιποδυστροφία

Πρόσφατες έρευνες έχουν αποδείξει ότι οι αντιποκίνες έχουν σημαντικές επιδράσεις στο μεταβολισμό, στην ενεργειακή ομοιόσταση, στη ρύθμιση του βάρους και σε πολλές άλλες βιολογικές διεργασίες. Επιπλέον, διάφορες μελέτες αναφέρουν ότι οι ασθενείς με HIV και λιποδυστροφία έχουν μειωμένα επίπεδα των αντιποκινών λεπτίνης και αδιπονεκτίνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορούν να διαδραματίσουν θεμελιώδη ρόλο στις μεταβολικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν στη λιποδυστροφία (Paruthi *et al.* 2013).

Λεπτίνη

Η ορμόνη αυτή έχει κρίσιμο ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση, καθώς τα κυκλοφορόντα επίπεδα της αντανακλούν τη διαθέσιμη ενέργεια που είναι αποθηκευμένη στο λιπώδη ιστό και τις οξείες μεταβολές στην ενεργειακή πρόληψη. Με τη δράση προάγει το κορεσμό και μειώνει την πρόληψη τροφής, ενώ επίσης, ενεργεί περιφερικά αυξάνοντας την χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες και μειώνει την γλυκονεογένεση στο ήπαρ (Tsoukas *et al.* 2014).

Ασθενείς με λιποατροφία και HIV έχουν χαμηλά επίπεδα λεπτίνης, λόγω της απώλειας του λιπώδη ιστού, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν υπερφαγία η οποία επιδεινώνει την εναπόθεση λιπιδίων και την αντίσταση στην ινσουλίνη (Rother & Brown 2013). Η χορήγηση λεπτίνης μπορεί να είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση της HIV λιποδυστροφίας. Αρκετές μικρές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια λεπτίνης και μη σχετιζόμενη με τον HIV λιποδυστροφία, έχουν επωφεληθεί από φυσιολογικές δόσεις λεπτίνης (0,04-0,08 mg/kg ημερησίως) (Sinha *et al.* 2012, Aotani *et al.* 2012). Παρομοίως, μελέτες υποκατάστασης λεπτίνης σε άτομα με λιποϋπερτροφία που υπόκειντο σε ART, έδειξαν μείωση της κεντρικής παχυσαρκίας, χωρίς επιδείνωση της περιφερειακής λιποατροφίας, και βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και μείωση της HbA1C και των τριγλυκεριδίων (Lake & Currier 2013, Foo & Mantzoros 2012,).



Αδιπονεκτίνη

Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης, μιας ωφέλιμης ορμόνης που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα, είναι χαμηλά στη παχυσαρκία, το διαβήτη και στα άτομα με λιποϋπερτροφία και HIV. Τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπερτριγλυκεριδαιμία και την ανακατανομή του λιπώδους ιστού σε ασθενείς που λαμβάνουν HAART. Αν και ακόμα και σήμερα η αδιπονεκτίνη δεν διατίθεται για θεραπεία στους ανθρώπους, μελέτες σε ποντικούς έχουν δείξει βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της δυσλιπιδαιμίας και απώλεια βάρους (Mantzoros 2012).

4.8 Αντιμετώπιση της Δυσλιπιδαιμίας

4.8.1 Ανίχνευση και Διάγνωση

Η υπερτριγλυκεριδαιμία και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης είναι η πιο κοινή διαταραχή των λιπιδίων που σχετίζονται με τον HIV. Λόγω του μακροπρόθεσμου κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου στους HIV ασθενείς, συνίσταται προ-συμπτωματικός έλεγχος για τις διαταραχές των λιπιδίων. Το λιπιδαιμικό προφίλ νηστείας πρέπει να ελέγχεται σε ασθενείς πριν από την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας, και στη συνέχεια ετησίως, αν δεν ανιχνεύονται σημαντικές ανωμαλίες (Wohl *et al.* 2006).

4.8.2 Θεραπευτικές Προσεγγίσεις για την Θεραπεία της HIV-Δυσλιπιδαιμίας

Η γενική ακολουθία της θεραπευτικής παρέμβασης της δυσλιπιδαιμίας που σχετίζεται με τον HIV είναι η εξής (Willard 2006):

1. Θεραπευτικές αλλαγές στον τρόπο ζωής είναι γνωστό ότι μειώνουν το κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων και αποτελεί πρώτης γραμμής θεραπεία για την δυσλιπιδαιμία που σχετίζεται με τη χρήση της ART.
2. Αν οι θεραπευτικές αλλαγές είναι αναποτελεσματικές ή αν υπάρχουν ακραίες αυξήσεις των επιπέδων της LDL χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων, η έναρξη θεραπείας με φάρμακα συνίσταται.
3. Η αλλαγή αντιρετροϊκής θεραπείας σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι προτιμότερο από τη χρήση παραγόντων μείωσης των λιπιδίων. Σε αυτή τη περίπτωση, απαιτείται προσεχτική εξέταση των κινδύνων τοξικότητας του αντιρετροϊκού καθώς και η πιθανότητα ιολογικής αποτυχίας.

4.8.3 Διατροφική Παρέμβαση



Οι θεραπευτικές αλλαγές στο τρόπο ζωής είναι συστάσεις που αποσκοπούν στη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα, ιδιαίτερα της LDL χοληστερόλης, η οποία μπορεί να επηρεάσει το κίνδυνο ενός ατόμου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Όπως στο γενικό πληθυσμό, τα μέτρα αυτά συνιστώνται είτε για να καθυστερήσουν την έναρξη της φαρμακευτικής θεραπείας για την αντιμετώπιση του προβλήματος της δυσλιπιδαιμίας ή για να ενισχύσουν την ιατρική θεραπεία αυτής της κατάστασης. Οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνουν: 1) την τροποποίηση της διαίτας 2) την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και 3) τη διατήρηση ενός υγιούς δείκτη μάζας σώματος (Dubé & Cadden 2011).

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν οι τροποποιήσεις στη διαίτα να είναι το πρώτο βήμα παρέμβασης στα HIV μολυσμένα άτομα με δυσλιπιδαιμία που οφείλεται στη HAART (Lazzaretti *et al.* 2012). Οι τροποποιήσεις στη διαίτα περιλαμβάνουν μείωση στη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών που αυξάνουν τη χοληστερόλη, όπως κορεσμένα και trans λιπαρά οξέα, σε λιγότερο από 7% της ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων και μείωση της διαιτητικής χοληστερόλης σε λιγότερο από 200 mg/dl. Η συνολική πρόσληψη του λίπους κυμαίνεται από 25-35% των συνολικών θερμίδων, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο την κατανάλωση των ωμέγα-3-πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (ω -3), τα οποία μειώνουν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και προλαμβάνουν τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Καλές πηγές ω -3 πολυακόρεστων λιπών αποτελούν τα λιπαρά ψάρια (π.χ. σολομός, σκουμπρί, σαρδέλες και τόνος) και τρόφιμα πλούσια σε α -λινολενικό οξύ. Επιτρέπει, επίσης, την αυξημένη πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (μέχρι 20% των συνολικών θερμίδων) που βρίσκονται στο ελαιόλαδο, στο λάδι των ξηρών καρπών και στο αβοκάντο. Η κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών οξέων αντί άλλων λιπαρών οξέων οδηγεί σε αύξηση της HDL χοληστερόλης. Η πρόσληψη φυτικών ινών (20-30 gr/d) είναι σημαντικό μέρος της διατροφής, με έμφαση στις διαλυτές φυτικές ίνες 10-25 gr/d. Έχει αποδειχθεί ότι η κατανάλωση φυτικών ινών μπορεί να επιφέρει μείωση στα επίπεδα της χοληστερόλης της τάξεως του 5-8% σε συνδυασμό με περιορισμό στη διαιτητική κατανάλωση χοληστερόλης. Τέλος, η αυξημένη κατανάλωση μαργαρινών φυτικής στανόλης/στερόλης (2gr/d), μπορεί να οδηγήσει σε πρόσθετη μείωση της LDL χοληστερόλης (Stein 2003).

Πρόσφατα στοιχεία έδειξαν ότι η μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με μικρότερη αντίσταση στην ινσουλίνη και υψηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης. Η μεσογειακή διατροφή δίνει έμφαση σε φυτικής πρόσληψης τρόφιμα και υψηλή πρόσληψη λίπους από μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) και χαμηλή πρόσληψη κορεσμένου λίπους. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) και το εικοσαπεντανοϊκό οξύ



(EPA) έχει βρεθεί ότι μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με HIV και σχετιζόμενη με την HAART υπερτριγλυκεριδαιμία (Botros *et al.* 2012).

Το χρώμιο είναι ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο. Η ανεπάρκεια χρωμίου έχει συσχετισθεί με αντίσταση στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία και υπερλιπιδαιμία (Aghdassi *et al.* 2006). Ορισμένες έρευνες μελέτησαν την επίδραση των συμπληρωμάτων χρωμίου στον HIV πληθυσμό και ανέφεραν βελτίωση στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στις μεταβολικές ανωμαλίες και στη σύσταση του σώματος (Aghdassi *et al.* 2010, Feiner *et al.* 2008, Aghdassi *et al.* 2006). Μόνο μια έρευνα ανέφερε ότι τα συμπληρώματα χρωμίου δεν ήταν αποτελεσματική θεραπεία για την αντίσταση στην ινσουλίνη σε HIV ασθενείς (Stein *et al.* 2013).

Η σωματική δραστηριότητα βελτιώνει την καρδιαγγειακή ικανότητα, μειώνει την LDL χοληστερόλη, την ινσουλίνη στον ορό του αίματος και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Ιδιαίτερα στην HIV λοίμωξη, η άσκηση αυξάνει τα επίπεδα της HDL. Η τρέχουσα σύσταση είναι η συμμετοχή σε τουλάχιστον 30 λεπτά μέτριας έντασης δραστηριότητας, όπως το ζωηρό περπάτημα, τις περισσότερες, αν όχι όλες τις ημέρες της εβδομάδας (Dubé & Cadden 2011).

4.8.4 Φαρμακολογική Παρέμβαση

Στατίνες

Οι αναστολείς HMG-CoA αναγωγάσης (στατίνες) πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν η LDL χοληστερόλη είναι υψηλή ή τα επίπεδα τριγλυκεριδίων είναι μεταξύ των 200-500 mg/dl. Η πραβαστατίνη ή ατορβαστατίνη είναι οι στατίνες επιλογής που συνιστά η Κοινότητα Λοιμωδών Ασθενειών της Αμερικής (Infectious Disease Society of America, IDSA) σε ασθενείς με HIV για τη μείωση της LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, ενώ οι Ευρωπαϊκές Οδηγίες προτείνουν τη ροσουβαστατίνη (Lo 2011, Ahmed *et al.* 2012). Σε πρόσφατες έρευνες στον HIV πληθυσμό και οι τρεις κατηγορίες στατινών έδειξαν σημαντική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας, ωστόσο, η ροσουβαστατίνη βρέθηκε να είναι πιο αποτελεσματική στην μείωση της ολικής και LDL χοληστερόλης (Caltza *et al.* 2008, Singh *et al.* 2011, Bottaro *et al.* 2008).

Δυστυχώς, η χρήση των στατινών περιπλέκεται από την ταυτόχρονη χρήση αντιρετροϊκών φαρμάκων. Αντιρετροϊκά φάρμακα όπως τα PIs μπορεί να αλληλοεπιδράσουν με τις στατίνες με τρόπους που μπορεί να είναι επιζήμιοι για τους ασθενείς. Η αλληλεπίδραση καταλήγει συχνά σε αυξημένη συγκέντρωση στατίνης στο πλάσμα και μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα που περιλαμβάνει μυϊκούς πόνους και ραβδομυόλυση (Hardwicke *et al.* 2010).



Φιμπράτες

Οι φιμπράτες είναι μια ελκυστική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και υπερτριγλυκεριδαιμία καθώς μειώνουν τα τριγλυκερίδια κατά 40-50% στις περισσότερες έρευνες (Badiou *et al.* 2004, Caltza *et al.* 2002), με τις μεγαλύτερες μειώσεις σε εκείνους με υψηλότερα αρχικά επίπεδα τριγλυκεριδίων (Feeney & Mallon 2011β). Παρόλα ταύτα, η LDL χοληστερόλη παραμένει αμετάβλητη ή μπορεί να αυξηθεί με τις φιμπράσες. Ωστόσο, αυτό μπορεί να ισορροπηθεί καθώς δημιουργούνται μεγαλύτερα σωματίδια LDL, τα οποία είναι λιγότερο αθηρογόνα (Green 2002). Οι φιμπράτες φαίνεται να είναι γενικά καλά ανεκτές, με την γαστρεντερική διαταραχή να είναι η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη παρενέργεια (Feeney & Mallon 2011β).

Νιασίνη

Η νιασίνη μπορεί να είναι αποτελεσματική για την υπερτριγλυκεριδαιμία. Η χρήση της ταχείας δράσης κρυσταλλικής νιασίνης χρησιμοποιείται με προφυλάξεις στους HIV ασθενείς, λόγω των συχνών ανεπιθύμητων παρενεργιών, όπως έξαψη, δερματικό εξάνθημα, κνησμός και επιδείνωση της αντίστασης της ινσουλίνης και υπερουριχαιμίας (Oh & Hegele 2007). Ωστόσο, έρευνες ανέφεραν σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα τριγλυκεριδίων αλλά όχι σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα HDL και LDL χοληστερόλης σε HIV ασθενείς (Souza *et al.* 2010, Dube *et al.* 2006, Gerber *et al.* 2004).

Ιχθυέλαιο

Οι μεταβολικές επιδράσεις των N-πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) που προέρχονται από θαλάσσιες πηγές (τα λεγόμενα «ιχθυέλαια») περιλαμβάνουν τη μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στα άτομα χωρίς HIV. Περαιτέρω έρευνες στον HIV πληθυσμό, ανέφεραν μείωση των τριγλυκεριδίων με ή χωρίς επίδραση στην ολική, LDL ή HDL χοληστερόλη (Capili & Anastasi 2013, Metkus *et al.* 2013, Oliveira & Rondó 2011). Ως εκ τούτου, τα συμπληρώματα ω-3 μπορεί να είναι μια εναλλακτική λύση για τις φιμπράτες, οι οποίες μπορεί να είναι καλά ανεκτές και να αλληλοεπιδρούν με τα PIs (Stradling *et al.* 2012, Falco *et al.* 2009).

Εξετιμίμπη

Η εξετιμίμπη μειώνει τη διαιτητική και χολική απορρόφηση της χοληστερόλης στο έντερο, με αποτέλεσμα τη μείωση των ηπατικών αποθεμάτων χοληστερόλης και αύξηση της κάθαρσης της χοληστερόλης στο αίμα. Έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στην μείωση των



επιπέδων της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, ιδιαίτερα μεταξύ εκείνων που αδυνατούν να πετύχουν τους στόχους LDL χοληστερόλης με θεραπεία στατίνης (Malvestutto & Aberg 2011). Μια πρόσφατη έρευνα ανέφερε σημαντικές μειώσεις στην ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη και απολιποπρωτεΐνη Β σε ασθενείς που υπόκειντο σε θεραπεία με PIs, ύστερα από χορήγηση εξετιμίμπης (Leyes *et al.* 2014).

4.8.5 Αλλαγή Αντιρετροϊκής Θεραπείας

Παλαιότερα, μια αρχική θεραπευτική προσέγγιση της αντιμετώπισης της δυσλιπιδαιμίας που σχετίζεται με τον HIV ήταν η διακοπή της αντιρετροϊκής θεραπείας. Ωστόσο, η μελέτη SMART έδειξε ότι η προσέγγιση αυτή δεν είναι λογική και ηθική επιλογή. Μια λογική εναλλακτική λύση είναι η αλλαγή του αντιρετροϊκού φαρμάκου με κάποιο άλλο που δεν επηρεάζει το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών (Giannarelli *et al.* 2011). Η επίδραση μιας τέτοιας προσέγγισης έχει αξιολογηθεί σε αρκετές μελέτες με θετικά αποτελέσματα (Carey *et al.* 2010, Colafigli *et al.* 2008, Nguyen *et al.* 2008).

4.9 Διαχείριση του Διαταραγμένου Μεταβολισμού της Γλυκόζης

4.9.1 Ανίχνευση και Διάγνωση της Αντίστασης της Ινσουλίνης στην HIV Λοίμωξη

Οι κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Κοινότητας του AIDS είναι παρόμοιες με εκείνες για τον HIV- αρνητικό πληθυσμό και περιλαμβάνουν μια εκτίμηση της γλυκόζης νηστείας και του λιπιδαιμικού προφίλ πριν την έναρξη της HAART, 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και στην συνέχεια ετησίως. Σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο ή HCV συν-μόλυνση θα πρέπει να πραγματοποιείται στοματικό τεστ ανοχής της γλυκόζης κατά τη διάρκεια των πρώτων επισκέψεων (Paik & Kotler 2011, Kalra *et al.* 2011).

4.9.2 Θεραπευτική Αντιμετώπιση του Διαβήτη στο Πλαίσιο του HIV

4.9.2.1 Γενικές Οδηγίες

Η αντιμετώπιση του διαβήτη σε ασθενείς με HIV είναι σχεδόν παρόμοια με αυτή που εφαρμόζεται στον μη μολυσμένο πληθυσμό και εστιάζει σε αλλαγές στο τρόπο ζωής και χρησιμοποίηση όλων των διαθέσιμων θεραπειών για την επίτευξη επιπέδων αιμογλυβίνης A1c < 7% (Samarasinghe 2007).



Ορισμένες γενικές διατροφικές συμβουλές περιλαμβάνουν την αύξηση της κατανάλωσης φυτικών ινών (ολικής αλέσεως και φασόλια), φρούτων και λαχανικών. Αντικατάσταση κορεσμένων λιπών με πολυακόρεστα λίπη και μείωση της κατανάλωσης trans λιπαρών οξέων και υδρογονωμένων λιπών (Samarasinghe *et al.* 2005). Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Διαβητολογική Ένωση, η διατροφή θα πρέπει να αποτελείται από 50-60% υδατάνθρακες (κυρίως σύνθετους), 10-20% πρωτεΐνη, ενώ το λίπος θα πρέπει να περιορίζεται σε 30% των συνολικών θερμίδων (με το κορεσμένο λίπος να περιορίζεται στο 10% του συνόλου των θερμίδων και η πρόσληψη χοληστερόλης σε < 300 mg/d) (Gelato 2003).

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η σωματική δραστηριότητα έχει ευεργετικές επιδράσεις στην βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, καθώς τα άτομα που είναι σωματικά δραστήρια είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν αντίσταση στην ινσουλίνη, ανοχή στη γλυκόζη και διαβήτη τύπου 2. Με βάση τα αποτελέσματα διαφόρων ερευνών, οι μηχανισμοί που διέπουν τις ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης στην ευαισθησία της ινσουλίνης στους μυς, φαίνεται να σχετίζονται με αλλαγές στην σύνθεση της πρωτεΐνης των σκελετικών μυών και όχι τόσο με σημαντικές αλλαγές στην ικανότητα σηματοδότησης της ινσουλίνης (Broholm *et al.* 2013). Μερικά από τα πιο πειστικά στοιχεία προκύπτουν από το πρόγραμμα Πρόληψης Διαβήτη, το οποίο βρήκε ότι η μέτρια μείωση του βάρους και η αυξημένη φυσική δραστηριότητα μειώνει τη μετάβαση από αντίσταση στην ινσουλίνη σε διαβήτη σχεδόν κατά 60% (Samaras 2007). Ενώ, μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι τόσο οι ασκήσεις ενδυνάμωσης όσο και αντοχής βελτίωσαν την περιφερική ευαισθησία στη ινσουλίνη (Lindegaard *et al.* 2008).

4.9.2.2 Φαρμακολογικές Θεραπείες

Η αλλαγή του τρόπου ζωής είναι η θεραπεία επιλογής για την αντίσταση στην ινσουλίνη στην HIV λοίμωξη. Η χρήση φαρμακολογικών παρεμβάσεων ενδείκνυται μόνο εάν η ανοχή της γλυκόζης έχει μεταβληθεί σημαντικά, λόγω προβλημάτων ασφάλειας και αβεβαιότητας των μακροπρόθεσμων οφελών τους (Busari *et al.* 2009).

Μεθορμίνη

Η διγουανίνη μεθορμίνη χρησιμοποιείται σαν θεραπεία ενάντια στο διαβήτη τύπου 2 και στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, καθώς αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη στους περιφερικούς ιστούς και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους (Feeney & Mallon 2011). Η αγωγή με μεθορμίνη έχει, επίσης, αποδείξει βελτιώσεις στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη μείωση του σπλαχνικού λίπους σε άτομα με HIV (Kohli *et al.* 2007, van Wijk *et al.* 2005, Hadigan *et al.* 2000). Ωστόσο, η χρήση του συνδέεται με απώλεια υποδόριου λίπους και έχει



σπάνια συσχετισθεί με εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης, έτσι ώστε η χορήγηση του μαζί με θεραπεία NRTIs θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση μετφορμίνη στη ρύθμιση του διαβήτη σε ασθενείς με HIV άλλα όχι στην αντίσταση στην ινσουλίνη χωρίς διαβήτη (Feeney & Mallon 2011β).

Θειαζολιδινεδιόνες

Οι θειαζολιδινεδιόνες (πιογλιταζόνη και ροσιγλιταζόνες) έχουν αξιόλογες ευεργετικές επιδράσεις τόσο στην δράση της ινσουλίνης όσο και στη λειτουργία των β-κυττάρων. Η θεραπεία με θειαζολιδινεδιόνες είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε σύγκριση με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα (κυρίως σουλφονουριές) (Retnakaran & Zinman 2009). Ορισμένες έρευνες έχουν επιβεβαιώσει αυτές τις ευεργετικές επιδράσεις και στον HIV πληθυσμό (Mulligan *et al.* 2007, Schindler *et al.* 2009, Prasithsirikul & Bunnag 2005).

Λοιπά Φάρμακα

Δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες οι οποίες διερεύνησαν την χρήση των σουλφονουριών, μεγλιτινίδες, GLP-1 αγωνιστές (όπως η εξανάτη), αναστολείς α-γλυκοσιδάσης, σε ασθενείς με HIV που λάμβαναν HAART. Μια περίπτωση ενός διαβητικού ασθενή με HIV σε HAART και θεραπεία συνδυασμού από εξανατίδη, μετμορφίνη και ρεπαγλινίδη βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Gutierrez & Balasubramanyam 2012).

4.10 Διαχείριση της Γαλακτικής Οξείδωσης

4.10.1 Διάγνωση και Ανίχνευση

Τα επίπεδα γαλακτικού οξέος μπορούν να μετρηθούν σε δείγματα φλεβικού αίματος μόνο εάν η διαδικασία συλλογής περιλαμβάνει αυστηρά τη συλλογή δείγματος χωρίς τουρνικέ και εμπόδιο του ασθενούς να σφίξει τη γροθιά του πριν από τη φλεβοτομία (Wohl *et al.* 2006).

4.10.2 Αντιμετώπιση της Γαλακτικής Οξέωσης

Πρόσφατα κλινικά δεδομένα δείχνουν μια σχεδόν γραμμική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων γαλακτικού οξέος και της θνησιμότητας σε ασθενείς με συμπτωματική γαλακταιμία, υπογραμμίζοντας τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και παρέμβασης. Όταν όλες οι άλλες αιτίες έχουν αποκλειστεί (π.χ. σηψαιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμία του εντέρου) ο ακρογωνιαίος λίθος της διαχείρισης είναι η διακοπή των NRTIs αντιρετροϊκών φαρμάκων. Σε ασθενείς χωρίς συμπτώματα, μόνο εάν έχουν συγκέντρωση γαλακτικού οξέος άνω των 5 mmol/L απαιτείται διακοπή της θεραπείας (Calza *et al.* 2004). Οι θεραπείες που



χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της γαλακτικής οξέωσης όπως ο μηχανικός αερισμός, υγρά και έγχυση υψηλής δόσης διττανθρακικών, χορήγηση πλάσματος και αιμοκάθαρση με διττανθρακικό ρυθμιστικό διάλυμα έχουν χρησιμοποιηθεί με διαφορετικούς βαθμούς επιτυχίας (Ogedegbe *et al.* 2003).

Η ριβοφλαβίνη (B₂) ένα θρεπτικό συστατικό που χρησιμοποιείται στο κύκλο του Krebs, στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων και στην οξειδωση των λιπαρών οξέων, έχει αναφερθεί ως αποτελεσματική θεραπεία σε αρκετές περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης που οφείλεται στα NRTIs και έχει μελετηθεί εκτενέστερα σε παιδιατρικούς ασθενείς με κληρονομικές μιτοχονδριακές διαταραχές και σε ζωικά μοντέλα. Η θειαμίνη (B₁), ένας συμπαράγοντας της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης, η οποία μετατρέπει το πυροσταφυλλικό οξύ σε ακετυλο-συνένζυμο Α, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία συγγενών μιτοχονδριακών διαταραχών και θα μπορούσε θεωρητικά να είναι χρήσιμη σε αυτό το σύνδρομο. Τέλος, μια ανεπάρκεια της L-καρνιτίνης, έναν σημαντικό συμπαράγοντα για την ενδομιτοχονδριακή μεταφορά λιπαρών οξέων, πιστεύεται ότι προκύπτει από τα NRTIs και μπορεί επίσης να συμβάλλει στην οξέωση και στεάτωση. Έχει προηγουμένως χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία κληρονομικών οξειδωτικών διαταραχών και υπάρχει μια περίπτωση επιτυχούς θεραπείας σε γαλακτική οξέωση επαγόμενη με συμπληρώματα L-καρνιτίνης (Shiber 2005).

4.11 Αντιμετώπιση της Νόσου των Οστών

4.11.1 Ανίχνευση της Οστεοπόρωσης και του Κινδύνου Καταγμάτων

Επειδή η οστική απώλεια είναι συχνά ασυμπτωματική, πολλές φορές η οστεοπόρωση διαγιγνώσκεται αφού έχει συμβεί το πρώτο κλινικό κάταγμα. Κατά συνέπεια, ο έγκαιρος εντοπισμός των ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο οστεοπόρωσης είναι εξαιρετικά σημαντικό ώστε να αποφευχθούν τα κατάγματα (Rachner *et al.* 2011). Με βάση τις γενικές συστάσεις του πληθυσμού, τα άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο για οστεοπόρωση είναι τα εξής:

- Γυναίκες > των 65 ετών.
- Άνδρες > 70 ετών.
- Μετα-εμμηνόπαυσιακές γυναίκες >50 ετών με οποιοδήποτε παράγοντα κινδύνου κατάγματος.
- Άτομα με κάταγμα που συμβαίνει μετά τα 50 χρόνια ηλικίας.
- Η παρατεταμένη χρήση κορτικοστεροειδών.
- Άτομα με ασθένειες που ενισχύουν την απώλεια οστικής μάζας.
- Άτομα που παίρνουν φάρμακα που ενισχύουν την απώλεια οστικής μάζας.



Τα άτομα με HIV ταιριάζουν στις δύο τελευταίες κατηγορίες, τουλάχιστον, και ως εκ τούτου, πρέπει να θεωρείται ότι διατρέχουν κίνδυνο οστεοπόρωσης και διερευνηθούν με την τεχνική DEXA, που θεωρείται η πρότυπη μέθοδος για τη διάγνωση χαμηλής οστικής πυκνότητας (Lima *et al.* 2011).

Νόσος των Οστών: Ανίχνευση και Διάγνωση

Πάθηση	χαρακτηριστικά	Παράγοντες Κινδύνου	Διαγνωστικά τεστ									
<p>Οστεοπενία</p> <ul style="list-style-type: none"> Μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ≥ 50 ετών με T-score -1 έως $-2,5$ <p>Οστεοπόρωση</p> <ul style="list-style-type: none"> Μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ≥ 50 ετών με T-score $\leq -2,5$ 	<ul style="list-style-type: none"> Μειωμένη οστική μάζα Αυξημένη συχνότητα καταγμάτων Ασυμπτωματική μέχρι να εμφανιστούν κατάγματα Κοινή σε ασθενείς με HIV Εως 60% ο επιπολασμός της οστεοπενίας Μέχρι 10-15% ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης Αιτιολογία πολυπαραγοντική Απώλεια της BMD παρατηρήθηκε με αντιρετροϊκή έναρξη Μεγαλύτερη απώλεια BMD με την έναρξη ορισμένων ARVs 	<p>Εξετάστε κλασσικούς παράγοντες κινδύνου</p> <p>Εξετάστε DXA σε οποιοδήποτε πρόσωπο με ≥ 1:</p> <ol style="list-style-type: none"> Μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες Άνδρες ≥ 50 ετών Ιστορικό χαμηλού ποσοστού καταγμάτων Υψηλός κίνδυνος πτώσεων Κλινικός υπογοναδισμός Χρήση γλυκοκορτικοειδών <p>Κατά προτίμηση εφαρμογή DXA στα άτομα με τους παραπάνω κινδύνους πριν την έναρξη ART. Αξιολογείστε την επίδραση των παραγόντων κινδύνου στο κίνδυνο κατάγματος με τη συμπερίληψη των αποτελεσμάτων της DXA στη βαθμολογία του FRAX(www.sfef.ac.uk)</p> <ul style="list-style-type: none"> Χρήση για μόνο >50 ετών Μπορεί να υποτιμά τον κίνδυνο σε οροθετικά άτομα Εξετάστε τη χρήση του HIV ως Αίτιο δευτεροπαθούς οστεοπό- 	<p>DXA scan</p> <p>Αποκλείστε αίτια δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης εάν η BMD μη φυσιολογική</p> <p>Ακτίνες Χ πλευρικής σπονδυλικής στήλης εάν η BMD είναι χαμηλή, ανιχνευτεί οστεοπόρωση με DXA ή σημαντική απώλεια ύψους ή ανάπτυξη κύφωσης</p>									
Οστεομαλάκυνση	<ul style="list-style-type: none"> Ελαττωματική εναπόθεση Ασβεστίου στα οστά Αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων και πόνος στα οστά Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να προκαλέσει εγγύς μυϊκή αδυναμία Υψηλός επιπολασμός ($>80\%$) ανεπάρκειας βιτ. D σε ορισμένες έρευνες HIV 	<ul style="list-style-type: none"> Σκούρο δέρμα Διατροφική ανεπάρκεια Αποφυγή έκθεσης σε ήλιο Δυσαπορρόφηση Παχυσαρκία Νεφρική σπατάλη φωσφόρου 	<p>Μέτρηση 25(OH) βιτ. D σε όλα τα πρόσωπα</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ng/ml</th> <th>nmol/l</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ανεπάρκεια</td> <td>< 10</td> <td>< 25</td> </tr> <tr> <td>Μη επαρκής</td> <td>< 20</td> <td>< 50</td> </tr> </tbody> </table> <p>Αν ανεπάρκεια ή μη επαρκής, ελέγξτε τα επίπεδα της παραθορμόνης</p> <p>Εξετάστε την αντικατάσταση της βιτ. D αν ενδείκνυται κλινικά</p>		ng/ml	nmol/l	Ανεπάρκεια	< 10	< 25	Μη επαρκής	< 20	< 50
	ng/ml	nmol/l										
Ανεπάρκεια	< 10	< 25										
Μη επαρκής	< 20	< 50										
Οστεονέκρωση	<ul style="list-style-type: none"> Κάταγμα της επιφυσιακής πλάκας με αποτέλεσμα οξύ πόνο Σπάνια, αλλά με υψηλό επιπολασμό στα άτομα με HIV 	<ul style="list-style-type: none"> Χαμηλός αριθμός CD4 Έκθεση σε γλυκορτικοειδή IVDU 	MRI									



4.11.2 Γενικές Οδηγίες Για Την Υγεία των Οστών

Ο κίνδυνος κατάγματος μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο FRAX. Ο αλγόριθμος αυτός έχει την ικανότητα να υπολογίζει τον 10-ετή συνολικό κίνδυνο καταγμάτων (Czerpiel *et al.* 2012). Ωστόσο, αυτό το εργαλείο έχει επικυρωθεί για άτομα άνω 40 ετών και μπορεί να υποτιμά το κίνδυνο καταγμάτων σε νεότερους ασθενείς. Οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Κλινικής Κοινότητας του AIDS σχετικά με την πρόληψη και διαχείριση των μη μολυσματικών συνοδών νοσημάτων σε ασθενείς με HIV, προτείνουν έλεγχο του κινδύνου κατάγματος και των επιπέδων οστικής πυκνότητας κάθε δύο χρόνια (Cotter & Powderly 2011).

Εξαιτίας του υψηλού επιπολασμού της χαμηλής οστικής πυκνότητας στην HIV λοίμωξη, είναι σημαντικό να επικεντρωθούμε σε παράγοντες που είναι σημαντικοί για την υγεία των οστών και περιλαμβάνουν την κατάλληλη διατροφή και ιδιαίτερα την πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D (Saccomanno & Ammassari 2011). Τα άτομα με HIV προτείνεται να λαμβάνουν 1000-1500 mg ασβεστίου και 800-1000 IU βιταμίνης D καθημερινά. Ωστόσο, η ποσότητα της επαρκούς καθημερινής έκθεσης στον ήλιο για την διατήρηση των επιπέδων βιταμίνης D, χωρίς την αύξηση του καρκίνου του δέρματος είναι άγνωστη. Στα άτομα αυτά θα πρέπει επίσης να συμμετέχουν σε ασκήσεις ενδυνάμωσης των μυών και ασκήσεις ισορροπίας για την αποφυγή των πτώσεων. Γι' αυτό το λόγο συνίσταται τριάντα λεπτά φυσικής δραστηριότητας με βάρη (συμπεριλαμβάνοντας το τζόκινγκ ή το περπάτημα) για τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα. Τέλος, συνίσταται ο περιορισμός του καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ (McComsey *et al.* 2010).

Τα συμπληρώματα βιταμίνης D μπορεί να περιέχουν βιταμίνη D (εργοκαλσιφερόλη) ή μια πιο βιοδιαθέσιμη μορφή τη βιταμίνη D₃ (χοληκαλσιφερόλη) (McComsey *et al.* 2010). Ένα τυπικό σχήμα για τη χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D δεν υπάρχει. Μια πρόσφατη μελέτη επιχείρησε να αξιολογήσει την επίδραση της χορήγησης χοληκαλσιφερόλης στα 25(OH)D επίπεδα βιταμίνης D στον ορό σε ασθενείς με HIV. Από τα 153 άτομα τα 47 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 300.000 IU ενδομυϊκής χοληκαλσιφερόλης, 67 με 25.000 IU της ίδιας δραστικής ουσίας δια στόματος, σε μηνιαία βάση, ενώ τα υπόλοιπα 39 άτομα δεν λάμβαναν καμία θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα συμπληρώματα χοληκαλσιφερόλης βελτίωσαν τα επίπεδα 25(OH)D, ενώ και οι δύο τύποι χορήγησης βρέθηκαν να είναι ισοδύναμες, αλλά μη επαρκής για σοβαρές αποβιταμινώσεις (Falasca *et al.* 2014). Άλλες μελέτες που χορήγησαν δόση χοληκαλσιφερόλης ύψους 300.000 IU ανέφεραν



ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών με αποτέλεσμα την διέγερση του σχηματισμού των οστών (Piso *et al.* 2013, Etmnani-Esfahani *et al.* 2012, Longenecker *et al.* 2012).

4.11.3 Φαρμακολογικές Παρεμβάσεις

Τα *δισφωφονικά* θεωρούνται γενικά πρώτης γραμμής θεραπεία για τα άτομα με ιστορικό κατάγματος ή/και οστεοπόρωσης. Έχουν την ικανότητα να συνδέονται με το οστό και να μειώνουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα και την οστική επαναρρόφηση. Από τα σκευάσματα που έχουν εγκριθεί η αλενδρονάτη, η ιβανδρονάτη, η ραλοξιφαίνη και το ροζολενδρικό οξύ μειώνουν τον σπονδυλικό κίνδυνο κατάγματος κατά 50% (Harris & Brown 2012). Επιπλέον, αρκετές έρευνες έχουν αναφέρει ότι η χορήγηση αλενδρονάτη σε συνδυασμό με συμπληρώματα βιταμίνης D και ασβεστίου είναι ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για την οστεοπόρωση/οστεοπενία και τη χαμηλή οστική πυκνότητα (Clay *et al.* 2008, McComsey *et al.* 2007, Mondy *et al.* 2005). Ανεπιθύμητες παρενέργειες που σχετίζονται με τα *δισφωφονικά* περιλαμβάνουν τη γαστρεντερική δυσανεξία (με χορήγηση από το στόμα), βραχυπρόθεσμη οξεία αντίδραση (με ενδοφλέβια χορήγηση) και οστεονέκρωση του σιαγόνα. Αυτές οι σχετικά χαμηλού κινδύνου παρενέργειες δεν αποτελούν αντενδείξεις για τη χρήση των *δισφωφονικών* προς το παρόν (Borderi *et al.* 2009).

Η *θεραπεία ορμονικού υποκατάστατου (HPT)*, η οποία περιλαμβάνει τη λήψη φαρμάκων που περιέχουν γυναικείες ορμόνες για την αντικατάσταση αυτών που δεν παράγονται από τον οργανισμό μετά την εμμηνόπαυση, ήταν ωφέλιμη στην πρόληψη της οστεοπόρωσης. Από το 2002, ωστόσο, όταν μια μεγάλη κλινική δοκιμή ανέφερε αυξημένο κίνδυνο για θρόμβους στο αίμα, εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακά νοσήματα και καρκίνο του μαστού στις γυναίκες δεν συνιστώνται για πρώτης γραμμής πρόληψη ή θεραπεία της οστεοπόρωσης (Sharp 2011).

Η *τεριπατίδη (PTH)* έχει εγκριθεί ως θεραπεία της μετα-εμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης μεταξύ των γυναικών που έχουν υψηλό κίνδυνο για κάταγμα, και θα πρέπει να χορηγείται καθημερινά με υποδόρια ένεση. Η PTH σε μια δόση των 20 μικρογραμμαρίων/ημέρα μειώνει το κίνδυνο για κατάγματα της σπονδυλικής στήλης κατά 65% και 53% για μη σπονδυλικά κατάγματα μετά από 18 μήνες χρήσης (Lima *et al.* 2011).

Μια μελέτη επιχείρησε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την αποτελεσματικότητα του ασβεστίου, της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, των *δισφωφονικών* και της καλσιτονίνης ως πρόληψη και θεραπεία της μετα-εμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η HRT, τα *δισφωφονικά*, η ραλοξιφαίνη και η



καλσιτονίνη απέφεραν σταθεροποίηση και βελτίωση στην οστική πυκνότητα. Επιπλέον, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν μείωση του κινδύνου κατάγματος με όλες τις παραπάνω θεραπείες. Οι μεγαλύτερες μειώσεις του κινδύνου έχουν αναφερθεί με τη χρήση των δισφωφονικών σε διάφορες δοκιμές (Eichner *et al.* 2003).

Το 2007, ο Οργανισμός για την Έρευνα της Υγείας και Ποιότητας (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) δημοσίευσε μια συστηματική ανασκόπηση για την αποτελεσματικότητα των θεραπειών για την οστεοπόρωση. Η ανασκόπηση αυτή συμπεριέλαβε μελέτες σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους από τα φάρμακα και θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη των καταγμάτων σε μετα-εμμηνόπαυσιακές γυναίκες και άνδρες με χαμηλή οστική πυκνότητα ή οστεοπόρωση. Οι ερευνητές του AHRQ βρήκαν ισχυρές αποδείξεις ότι η μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων, μη σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων του ισχίου αντιμετωπίζεται με 1 από τους 4 παράγοντες: αλενδρονάτη, ρισενδρονάτη, ρολενδρονικό οξύ και denosumab. Ισχυρές αποδείξεις βρέθηκαν και για τη θεραπεία με οιστρογόνα στη μείωση σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων των ισχύων σε μετα-εμμηνόπαυσιακές γυναίκες, αλλά όχι σε γυναίκες με οστεοπόρωση. Μέτρια με χαμηλής βαρύτητας στοιχεία έδειξαν ότι μόνο το ασβέστιο δεν μειώνει το κίνδυνο σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων και ότι η βιταμίνη D έχει ανάμεικτα αποτελέσματα στην μείωση του συνολικού κινδύνου καταγμάτων. Ωστόσο, αποδεικτικά στοιχεία υψηλής βαρύτητας αναφέρουν μείωση του κινδύνου κατάγματος του ισχίου με αγωγή ασβεστίου. Ενώ, η θεραπεία με βιταμίνη D μείωσε σημαντικά τα σπονδυλικά κατάγματα ασθενών με πρωτοπαθή οστεοπόρωση. Ο συνδυασμός ασβεστίου και βιταμίνης C δεν μειώνει το κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος, ούτε το κίνδυνο μη σπονδυλικού κατάγματος σε ορισμένους πληθυσμούς. Η θεραπεία με βιταμίνη D ενισχυμένη με ασβέστιο μειώνει το κίνδυνο κατάγματος σε ηλικιωμένες γυναίκες, αλλά όχι σε ηλικιωμένους άνδρες (Levis & Theodore 2012).



Κεφάλαιο 5^ο

«Υγιεινή Διαβίωση και Επισιτιστική Ανασφάλεια»

5.1 Η σημασία της Υγιεινής Διατροφής για τα Άτομα με HIV

Η διατροφική φροντίδα και υποστήριξη προωθεί την ευημερία, την αυτό-εκτίμηση και μια θετική στάση ζωής για τους ανθρώπους και τις οικογένειες που ζουν με HIV/AIDS. Η υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή θα πρέπει να είναι ένας από τους στόχους της συμβουλευτικής και της φροντίδας για τους ανθρώπους σε όλα τα στάδια της νόσου. Ένα αποτελεσματικό πρόγραμμα διατροφικής φροντίδας και υποστήριξης θα βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ανθρώπων που ζουν με HIV/AIDS με τη (WHO & FAO 2002):

- διατήρηση του σωματικού βάρους και της δύναμης.
- αντικατάσταση των ελλείψεων σε βιταμίνες και ανόργανα συστατικά.
- βελτίωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και της ικανότητας του σώματος να καταπολεμά τις λοιμώξεις, παρατείνοντας την περίοδο από τη μόλυνση έως την εμφάνιση του AIDS.
- βελτίωση των αποτελεσμάτων της θεραπείας.
- διατήρηση των HIV μολυσμένων ατόμων δραστήρια, επιτρέποντας τους να αναλάβουν τη φροντίδα του εαυτού τους, της οικογένειας και των παιδιών τους.
- διατήρηση των HIV μολυσμένων ατόμων παραγωγικών και σε θέση να εργαστούν στην καλλιέργεια τροφίμων.

Μια υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή σημαίνει να καταναλώνει κανείς μια ποικιλία τροφίμων που παρέχουν τις θρεπτικές ουσίες που είναι σημαντικές για το σώμα. Οι παρακάτω υποδείξεις βοηθούν στη σύνθεση μιας υγιούς και ισορροπημένης διατροφής για τα άτομα με HIV (SAfAIDS 2004):

- Κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων σε κάθε γεύμα.
- » » » όσπρια, μπιζέλια, φακές ή ξηρούς καρπούς κάθε μέρα.
- » » » άφθονων φρούτων και λαχανικών κάθε ημέρα.



- » » » κρέατος, ζωικών προϊόντων, ψάρια, πουλερικά και αυγά, σε μικρές ποσότητες αν είναι δυνατόν.
- » » » λίπη και έλαια όπως και μέλι και ζαχαρούχα τρόφιμα.
- Πίνετε άφθονο καθαρό και ασφαλές νερό.

Γενικές διατροφικές οδηγίες για άτομα με HIV > 50 ετών (GLWD 2010):

- Καταναλώστε πρωτεΐνες σε κάθε γεύμα. Οι ενήλικες με HIV μπορεί να χρειαστούν περισσότερη πρωτεΐνη για τη διατήρηση των μυών.
- Διατηρήστε ένα υγιές βάρος- ισορροπία ισοζυγίου ενέργειας.
- Μείνετε καλά ενυδατωμένοι. Η αίσθηση της δίψας μειώνεται με την ηλικία.
- Έλεγχος των επιπέδων πρόσληψης βιταμίνης D και ασβεστίου. Οι ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας έχουν μεγαλύτερες ανάγκες για αυτές τις ουσίες.
- Προσθέστε αντι-φλεγμονώδη ω-3 στη διατροφή σας.

5.2 Φυσική Δραστηριότητα και HIV Λοίμωξη

5.2.1 Επιδράσεις των Διαφόρων Τύπων Θεραπευτικής Άσκησης

Οι ασκήσεις αντίστασης βελτιώνουν τα αποτελέσματα που σχετίζονται με τη σύσταση του σώματος, αυξάνουν την άλιπη μάζα σώματος, τους μυς στο μέσο του μηρού και την οστική πυκνότητα. Οι ασκήσεις αντίστασης μπορεί να αυξάνουν τη μυϊκή δύναμη, αλλά έχουν μικρό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής (Kietrys & Galantino 2014, Mesquita *et al.* 2011, de Souza *et al.* 2011, O'Brien *et al.* 2008).

Η αερόβια άσκηση βελτιώνει τα αποτελέσματα που σχετίζονται με τη σύσταση του σώματος, τη μείωση του σωματικού βάρους, το συνολικό λίπος σώματος, το λόγο περιφέρειας μέσης/ισχύων και την ποιότητα ζωής. Μια σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε επίσης στην αερόβια ικανότητα όπως μετριέται με τη VO_{2max} κορυφής ή το χρόνο σε ένα διάδρομο (Birk 2013, O'Brien *et al.* 2010, O'qalha *et al.* 2011, Smith *et al.* 2001,

Σε αντίθεση με τη μεμονωμένη άσκηση αντίστασης ή την αερόβια άσκηση, η ταυτόχρονη άσκηση των δύο ειδών έδειξε βελτίωση για όλες τις παραπάνω αξιολογούμενες εκβάσεις (Gomes-Neto *et al.* 2013α, Gomes-Neto *et al.* 2013β, Hand *et al.* 2009, Fillipas *et al.* 2006).

5.2.2 Επίδραση της Άσκησης στο Ανοσοποιητικό Σύστημα των HIV Ατόμων



Παρά το γεγονός ότι φαίνεται να υπάρχει μια διαμάχη σχετικά με τις επιδράσεις της άσκησης στο ανοσοποιητικό σύστημα, μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αποκαλύπτει ότι η άσκηση δεν μειώνει τα CD4 λεμφοκύτταρα σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου. Στην πραγματικότητα, υπάρχει μια τάση αύξησης των CD4 επιπέδων (Anderson 2006, Farinatti *et al.* 2010). Συγκεκριμένα σε διάφορες μελέτες τα άτομα που συμμετείχαν σε αερόβια σωματική δραστηριότητα είχαν ενισχυμένη παραγωγή φυσικών αντισωμάτων τα οποία μπορούν να καθυστερήσουν την εξέλιξη της νόσου. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η σωματική δραστηριότητα μπορεί να επηρεάσει θετικά τους ανοσολογικούς δείκτες και θα μπορούσε να είναι μια πολλά υποσχόμενη μη τοξική και ανέξοδη συμπληρωματική θεραπεία (Somarrriba *et al.* 2010, Veljkovitz *et al.* 2010, Borp *et al.* 2004). Μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε μια αύξηση 28% στα CD4 κύτταρα και μια μείωση 34% στο ιικό φορτίο σε ασθενείς με HIV που ασκούσαν σε εργομετρικό ποδήλατο για 12 εβδομάδες (Yar'zever *et al.* 2013).

Συστάσεις Άσκησης για τους Ασθενείς με HIV/AIDS

Στάδιο 1 Ασυμπτωματική φάση CD4>500mm	Στάδιο 2 Συμπτωματική Φάση CD4=200-500mm³	Στάδιο 3 AIDS CD4<200mm³
Ξεκινήστε τη σωματική άσκηση το συντομότερο δυνατόν. Δεν υπάρχουν περιορισμοί.	Ενδεχομένως μειωμένη ικανότητα άσκησης, λόγω μείωσης της VO _{2max} , μέγιστο παλμό O ₂ , αυξημένης καρδιακής συχνότητας, αυξημένης αναπνοής και μειωμένης ζωτικής χωρητικότητας	Ακόμη περαιτέρω μείωση της ικανότητας για άσκηση, λόγω μείωσης της VO _{2max} , μέγιστο παλμό O ₂ , αυξημένης καρδιακής συχνότητας, αυξημένης αναπνοής και μειωμένης ζωτικής χωρητικότητας
*Μέτρια αερόβια άσκηση σε συνδυασμό με **ασκήσεις αντίστασης	*Μέτρια αερόβια άσκηση σε συνδυασμό με **ασκήσεις αντίστασης	Τα άτομα θα πρέπει να παραμένουν σωματικά δραστήρια, αλλά η άσκηση θα πρέπει να περιοριστεί στη βάση του ενός συμπτώματος, *μέτρια αερόβια άσκηση σε συνδυασμό με **ασκήσεις αντίστασης, όσο είναι ανεκτή.
***Η βαριά αερόβια άσκηση θα πρέπει να αποφεύγεται. Τα άτομα θα πρέπει να σταματήσουν την άσκηση	***Η βαριά αερόβια άσκηση θα πρέπει να αποφεύγεται. Τα άτομα θα πρέπει να σταματήσουν την άσκηση	***Η βαριά αερόβια άσκηση θα πρέπει να αποφεύγεται. Τα άτομα θα πρέπει να σταματήσουν την άσκηση

*Η μέτρια αερόβια άσκηση είναι 60-70% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας ή 45-55% της VO_{2max} για 20-30 λεπτά (εξαιρείται η προθέρμανση) τρεις έως πέντε φορές την εβδομάδα



** Η προοδευτική άσκηση αντίστασης ορίζεται 3 φορές την εβδομάδα ξεκινώντας με 1 σετ των 8-12 επαναλήψεων για όλες τις μυϊκές ομάδες, αυξάνοντας σε 2 σετ με την προσθήκη βάρους, όπως απαιτείται για να φτάσει η επανάληψη το μέγιστο σε 8-12 επαναλήψεις

***Μέτρια αερόβια άσκηση είναι 60-70% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας ή 55-70% της VO_{2max}

Εικόνα 5.2.1 Πηγή: Anderson 2006

Η άσκηση ειδικά όταν εισαχθεί στις αρχές της λοίμωξης στα άτομα με HIV, μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή ευκαιριακών λοιμώξεων. Επιπλέον, μακροχρόνιοι επιζώντες του HIV/AIDS έχουν αποδώσει την μακροζωία του στην τακτική σωματική άσκηση (Anderson 2006).

5.2.3 Επίδραση της Άσκησης στις Ψυχολογικές Διαταραχές της HIV Λοίμωξης

Τα άτομα με HIV λοίμωξη έχουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ψυχιατρικών διαταραχών σε σχέση με τον φυσιολογικό πληθυσμό. Οι πιο αξιοσημείωτες ψυχολογικές ανωμαλίες είναι το άγχος και η κατάθλιψη (Dudgeon *et al.* 2004). Οι ερευνητές έχουν υπολογίσει ότι ο επιπολασμός της μείζονος κατάθλιψης σε ασθενείς με HIV κυμαίνεται από 22-32%. Αυτά τα εκτιμώμενα ποσοστά είναι περίπου τα διπλάσια από τα ποσοστά που παρατηρούνται στο γενικό πληθυσμό (Neidig *et al.* 2003).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ψυχική υγεία βελτιώνεται με τη σωματική δραστηριότητα. Έτσι, η συχνή άσκηση μπορεί να είναι μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση για την αντιμετώπιση των ψυχολογικών προβλημάτων που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη (Gomes *et al.* 2010). Η άσκηση μειώνει την κατάθλιψη και το άγχος, αυξάνει την απελευθέρωση των ενδογενών οπιοειδών και μειώνει τα επίπεδα του στρες, και βοηθάει το ανοσοποιητικό σύστημα αυξάνοντας τον αριθμό και τη λειτουργία των φυσικών κυττάρων φονέων (Mustafa *et al.* 1999). Μερικές έρευνες έχουν δείξει ότι τα άτομα που συμμετείχαν σε προγράμματα αερόβιας και μυϊκής ενδυνάμωσης ανέφεραν ευεξία και μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Ωστόσο, οι ψυχολογικές πτυχές που έχουν σχέση με τον HIV και τη φυσική δραστηριότητα έχουν παραμεληθεί (Gomes *et al.* 2010).

5.2.4 Προσκόλληση στην Άσκηση

Οι τεχνικές με τις οποίες θα επιτευχθεί μια καλύτερη προσκόλληση και τήρηση της φυσικής δραστηριότητας δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Η κύρια πρόκληση για το Δυτικό κόσμο είναι η διατήρηση της συμμόρφωσης, δεδομένου ότι η τήρηση των προγραμμάτων αποκατάστασης είναι συχνά κακή. Υπάρχει επίσης η ανάγκη να αναπτυχθούν προγράμματα άσκησης



κατάλληλα για περιοχές όπου η ασθένεια είναι πιο διαδεδομένη, και να παρακολουθήσει τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της αποκατάστασης και των πρόσφατων αναδυόμενων μορφών θεραπείας (Shepherd 2014). Η άσκηση ακόμα και αν δεν θεωρείται μέρος των πολιτιστικών παραδόσεων μπορεί να εισαχθεί σε κοινότητες που πλήττονται από τον HIV προσδίδοντας ενδυνάμωση και βιωσιμότητα. Κοινωνικά προγράμματα άσκησης απαιτούν την προθυμία και συνεργασία του συμμετέχοντα, την ειδίκευση των διαχειριστών υγείας, πρόσβαση σε εργαστηριακές δοκιμές, υγειονομική περίθαλψη, χώρους άσκησης και πρόσβαση σε εξοπλισμό. Χωρίς να υπάρχουν όλα αυτά τα στοιχεία, είναι σχεδόν απίθανο τα προγράμματα αυτά να εφαρμοστούν και να διατηρηθούν με επιτυχία (Harris 2011).

Οι ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις που απευθύνονται στην ευημερία και στις αυτό-αντιλήψεις θα μπορούσαν να προσδώσουν οφέλη στη προσκόλληση στην άσκηση. Για να κερδηθούν τα μέγιστα από την άσκηση, ένα συνδυασμένο πρόγραμμα άσκησης που θα συμπεριλαμβάνει στοχευμένη ψυχολογική υποστήριξη θα μπορούσε να είναι μια ωφέλιμη τεχνική (Petróczi *et al.* 2010).

5.2.5 Περιορισμοί στην Φυσική Δραστηριότητα

Ενώ τα οροθετικά άτομα ενθαρρύνονται να συμμετέχουν στην άσκηση, μπορεί ωστόσο να προκύψουν ορισμένοι περιορισμοί. Οι περισσότεροι από αυτούς τους περιορισμούς είναι αποτέλεσμα απώλειας της άλιπης μάζας, μείωση της μυϊκής δύναμης ή διάφορες μεταβολικές αλλαγές που είναι παρενέργειες της HAART (Dudgeon *et al.* 2004). Η δυσλειτουργία στην αερόβια και φυσική δραστηριότητα σε άτομα με HIV φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει επιζήμιες φλεγμονώδεις επιδράσεις του ιού HIV, καθώς και φαρμακολογικές τοξικότητες στους σκελετικούς και καρδιακούς μυς. Αυτή η οξειδωτική δυσλειτουργία του HIV μπορεί να εκδηλώνεται με περιορισμό στη σωματική λειτουργία και κούραση. Η σωματική αυτή αναπηρία εκδηλώνεται και στους συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς. Μειώσεις στη φυσική λειτουργία εξακολουθούν να συμβαίνουν σε μικρότερο βαθμό και μετά την έλευση της HAART, κυρίως ως αρνητικές παρενέργειες ορισμένων νέων φαρμάκων. Επιπλέον, οι άνθρωποι που πάσχουν από τον ιό HIV ζουν περισσότερο, έτσι ώστε η γήρανση να αποτελεί και αυτή μια αιτία σωματικής δυσλειτουργίας (Cade *et al.* 2004).

Σε μια έρευνα βρέθηκε ότι οι HIV ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν προβλήματα στην καρδιακή λειτουργία ανάπαυσης, αλλαγές στις καρδιακές απαντήσεις της άσκησης και μειωμένη αντοχή στην άσκηση. Επίσης, ο κινητικός όγκος παλμού και η οξυγόνωση των μυών ήταν μειωμένες στους ασθενείς με HIV, ιδιαίτερα σε εκείνους με διαστολική λειτουργία ανάπαυσης (Thonis *et al.* 2008). Ενώ ένα μέτρο της λειτουργικής ικανότητας, η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου



(VO_{2max}), βρέθηκε να είναι πολύ κάτω του μέσου όρου σε οροθετικούς εφήβους σε σύγκριση με τους μη μολυσμένους της ίδιας ηλικίας (Cade *et al.* 2004). Άλλοι περιορισμοί που αναγνωρίστηκαν σε μια μελέτη στη Βόρεια Αφρική είναι οι σωματικές ενοχλήσεις, τα ψυχολογικά προβλήματα, οι οικογενειακές ευθύνες, το φυσικό και κοινωνικό περιβάλλον, η βία και η εγκληματικότητα και ο χώρος εργασίας (Roos *et al.* 2014).

5.3 Παχυσαρκία και HIV Λοίμωξη

Η παχυσαρκία είναι μια πάθηση κατά την οποία η περίσσεια σωματικού λίπους έχει συσσωρευτεί σε βαθμό που μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις για την υγεία (Shah *et al.* 2012). Ο επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων συνήθως αξιολογείται με τη χρήση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Με ΔΜΣ πάνω από 25 kg/m² τα άτομα ορίζονται ως υπέρβαρα και με ΔΜΣ πάνω από 30 kg/m² ως παχύσαρκα (WHO 2003).

Η παχυσαρκία παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση χρόνιων μη μεταδοτικών ασθενειών όπως διαβήτης τύπου 2, καρδιαγγειακά νοσήματα και υπέρταση. Συνολικά, 1,3 δισεκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως εκτιμάται ότι είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Η επικράτηση αυτών των μεταβολικών επιπλοκών έχει αυξηθεί μεταξύ των ασθενών με HIV λοίμωξη που λαμβάνουν ART και αυτές οι μεταβολικές επιπλοκές τώρα υπερτερούν αριθμητικά των ασθενειών που ορίζουν το AIDS (Wand & Ramjee 2013, Mulligan *et al.* 2010).

5.3.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι στη μετά HAART εποχή υπάρχει μια αύξηση του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας στον HIV πληθυσμό, τόσο στον αναπτυσσόμενο κόσμο όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες (Semu *et al.* 2014, Messina *et al.* 2014, Taylor *et al.* 2014, Wand & Ramjee 2013). Παρά το γεγονός ότι η αύξηση του βάρους ωφελεί το ανοσοποιητικό σύστημα και μειώνει τον αντίκτυπο των ευκαιριακών λοιμώξεων, η υπερβολική αύξηση του σωματικού βάρους μπορεί επίσης να επιδεινώσει τις μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με τη HAART (Leite & De Mattos Marinho Samprai 2010). Αυτές οι μελέτες επίσης διαπίστωσαν ότι η παχυσαρκία είναι τώρα πιο διαδεδομένη από την απίσχναση στους HIV μολυσμένους ασθενείς (Crum-Cianflone *et al.* 2008).

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στον HIV πληθυσμό των HIV κυμαίνεται από 17% έως 32% σε συγχρονικές μελέτες (Taylor *et al.* 2014). Το πανεπιστήμιο της Πενσυλβάνιας διεξήγαγε μια μελέτη για να προσδιορίσει τους παράγοντες κινδύνου για τους υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με HIV. Μεταξύ των 1.689 ασθενών η παχυσαρκία (14%) και το υπερβολικό βάρος (31%) ήταν περισσότερο διαδεδομένη από την απίσχναση (9%). Ωστόσο, το υπερβολικό βάρος δεν ήταν περισσότερο από αυτό που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό. Μεταξύ των γυναικών



η αφρικανική-αμερικάνικη φυλή και τα $CD4 > 200$ κύτταρα/L συνδέθηκαν με το υπερβολικό βάρος ή την παχυσαρκία, ενώ στους άνδρες μόνο ο αυξημένος αριθμός $CD4$ συσχετίστηκε με τα παραπάνω (Amorosa *et al.* 2005). Περαιτέρω, σε μια μεγάλη μελέτη στη Νότια Αφρική η συχνότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας στις γυναίκες ήταν (31,3%) 6,5 φορές υψηλότερη από τους άνδρες (4,9%) και η εμφάνιση υπέρτασης ήταν 1,4 φορές υψηλότερη αντίστοιχα (Malaza *et al.* 2012). Ενώ μια άλλη στη Νιγηρία δεν βρήκε καμία διαφορά μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης της παχυσαρκίας μεταξύ των HIV ασθενών που λαμβάνουν ART και σε αυτούς που όχι (Ogunmola *et al.* 2014). Τέλος, μια μελέτη αξιολόγησε τα δεδομένα από την μελέτη της Αμερικάνικης Στρατιωτικής HIV Φυσικής Ιστορίας και βρήκε έναν υψηλό επιπολασμό των υπέρβαρων ή παχύσαρκων ασθενών με HIV λοίμωξη, με το 46% αυτών να είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι κατά τη στιγμή της διάγνωσης, ένα ποσοστό που αυξάνεται σταθερά από 28% στο διάστημα 1985-1990 σε 53% το 1996-2004 (Crum-Cianflone *et al.* 2010).

5.3.2 Επίδραση της Παχυσαρκίας στα T- Λεμφοκύτταρα

Η παχυσαρκία συνδέεται με μια χρόνια συστηματική κατάσταση φλεγμονής. Επειδή τα λιποκύτταρα είναι μεταβολικά ενεργά, η παχυσαρκία αυξάνει την παραγωγή ενός αριθμού ουσιών με προφλεγμονώδεις ή ανοσο-ρυθμιστικές λειτουργίες, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία όπως οι αντιποκίνες (λεπτίνη και αδιπονεκτίνη), η c- αντιδρώσα πρωτεΐνη, η ιντερλευκίνη (IL)-6, ο παράγοντας νέκρωσης-α και ο IL-1-R αγωνιστής. Η παχυσαρκία συσχετίστηκε με υψηλότερα $CD3$ και $CD8$ λεμφοκύτταρα σε μια μελέτη με HIV ασθενείς. Ο μηχανισμός που επιτυγχάνεται αυτό όμως παραμένει άγνωστος. Η λεπτίνη είναι ένας σημαντικός παράγοντας κορεσμού και θα μπορούσε να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο. Η παχυσαρκία προκαλεί απορρύθμιση της λεπτίνης, η οποία έχει πλειοτροπικές επιδράσεις επί των λεμφοκυττάρων. Τα υψηλά επίπεδα της λεπτίνης στη παχυσαρκία μπορεί να αυξήσουν τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων και να καθυστερήσει την απόπτωση, μηχανισμός ο οποίος θα μπορούσε να εξηγήσει τις υψηλότερες μετρήσεις $CD3$ και $CD8$ κυττάρων. Επιπλέον, η λεπτίνη μπορεί να εμποδίζει τις ανασταλτικές επιδράσεις της IL-6, IL-11 και IL-12 επί της λειτουργίας των λεμφοκυττάρων και τον πολλαπλασιασμό τους λόγω μιας δομικής ομολογίας μεταξύ της λεπτίνης και των υποδοχέων των κυτοκινών. Συνεπώς, η λεπτίνη μπορεί να είναι η σύνδεση μεταξύ της παχυσαρκίας και της φλεγμονής (Bluher 2014, Adeyemi *et al.* 2009).

5.3.3 Επιδράσεις της Παχυσαρκίας στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Στην εποχή της HAART, η νευροδιαβιβαστική δυσλειτουργία ανιχνεύεται στο ήμισυ των HIV μολυσμένων ατόμων, και κυμαίνεται από ήπια δυσλειτουργία έως σοβαρή άνοια. Η άνοια σε



ηλικιωμένους ασθενείς με HIV λοίμωξη έχει συσχετισθεί με το διαβήτη, την υπεργλυκαιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη ((McCutchan *et al.* 2012). Πρόσφατες μελέτες πληθυσμού ανέφεραν ότι η παχυσαρκία συμβάλλει στη νευροδιαβιβαστική εξασθένηση. Η παχυσαρκία ιδιαίτερα στη μέση ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο άνοιας, της νόσου Alzheimer και των νευροεκφυλιστικών αλλαγών (Arnoldussen *et al.* 2014, Whitmer *et al.* 2008).

5.4 Επισιτιστική Ασφάλεια

Η ασφάλεια των τροφίμων επιτυγχάνεται όταν όλοι οι άνθρωποι έχουν τα φυσικά και οικονομικά μέσα για την πρόσβαση, ανα πάσα στιγμή, σε ασφαλή, επαρκή και θρεπτική τροφή που καλύπτει τις διατροφικές τους ανάγκες και προτιμήσεις για μια δραστήρια και υγιή ζωή. Αντίθετα, η επισιτιστική ανασφάλεια χαρακτηρίζεται από αβεβαιότητα ή περιορισμένη διαθεσιμότητα ασφαλούς και διατροφικά επαρκούς τροφής ή την αδυναμία εξεύρεσης τροφίμων με κοινωνικά αποδεκτούς τρόπους (Slater 2012).

Η απειλή που θέτει ο HIV/AIDS στην ασφάλεια τροφίμων αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του 1980 και στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Η διατήρηση μιας επαρκούς κατανάλωσης θρεπτικών συστατικών και η κάλυψη των ειδικών αναγκών για την αντιμετώπιση της ασθένειας και της ART είναι ζωτικής σημασίας για τα άτομα που ζουν με τον ιό για να επιτευχθεί το πλήρες όφελος από μια τέτοια θεραπεία (Τιγού *et al.* 2012).

Η γεωγραφική επικάλυψη της επισιτιστικής ανασφάλειας και του HIV είναι πιο έντονη στην υποσαχάρια Αφρική, η οποία έχει το μεγαλύτερο ποσοστό υποσιτισμένων και οροθετικών ατόμων στο κόσμο. Η διπλή επιδημία σημειώνεται επίσης στην Ασία, η οποία, έχει το μεγαλύτερο αριθμό υποσιτιζόμενων ανθρώπων στο κόσμο (Anema *et al.* 2014). Ομοίως, υψηλά ποσοστά επισιτιστικής ανασφάλειας έχουν αναφερθεί και στις πλούσιες σε φυσικούς πόρους χώρες (όπως ο Καναδάς) με τα ποσοστά να κυμαίνονται από 49-71% (Slater 2012).

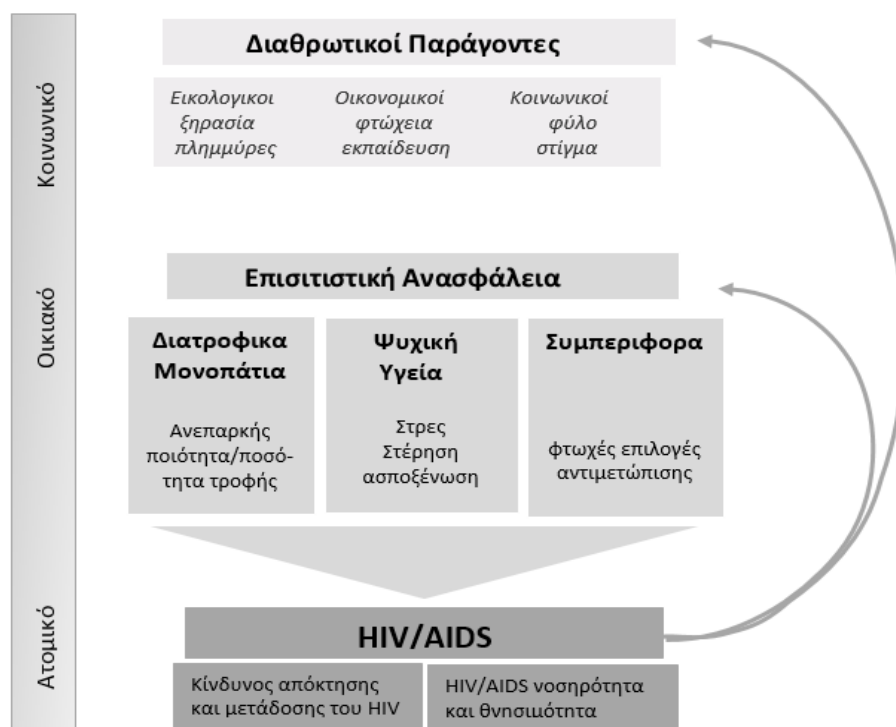
5.4.1 Ο Φαύλος Κύκλος του HIV/AIDS και της Επισιτιστικής Ασφάλειας

Ο HIV/AIDS επιδεινώνει την επισιτιστική ανασφάλεια της οικογένειας με την εξασθένηση των πιο παραγωγικών μελών των νοικοκυριών, μειώνει την ατομική και οικιακή οικονομική δυνατότητα και συνεπαγόμενα αυξάνει την επιβάρυνση ορισμένων μελών της οικογένειας (Weiser *et al.* 2011).

Η επισιτιστική ανασφάλεια με τη σειρά της έχει βρεθεί ότι αυξάνει τις επικίνδυνες σεξουαλικές πρακτικές και τον κίνδυνο μετάδοσης της νόσου (Tsai & Wesser 2014, Laton *et al.* 2014, Vogenthaler *et al.* 2013, Tsai *et al.* 2012α). Ανάμεσα στα άτομα με HIV η επισιτιστική ανασφάλεια έχει συσχετισθεί με χαμηλή προσκόλλησή στην ART (Surratt *et al.* 2014, Singer



et al. 2014, Kalichman *et al.* 2014, Musumari *et al.* 2014), μειωμένη ανοσολογική απόκριση και ιική καταστολή (Mendoza *et al.* 2013, McMahon *et al.* 2011, Wang *et al.* 2011, Weiser *et al.* 2008), αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης σοβαρής ασθένειας και τη θνησιμότητα (Weiser *et al.* 2012, Weiser *et al.* 2009). Τέλος, η επισιτιστική ανασφάλεια έχει αντίκτυπο και στην ψυχική υγεία των HIV ατόμων εμφανίζοντας αυξημένα ποσοστά κατάθλιψης και στρες (Palar *et al.* 2014, Kupulsky *et al.* 2014, Tsai *et al.* 2012β, Maes & Shifferaw 2011).



Εικόνα 5.4.1 Πηγή: Weiser *et al.* 2009

5.4.2 Μέτρηση της Επισιτιστικής Ανασφάλειας

Υπάρχουν πολλά εργαλεία μέτρησης της επισιτιστικής ανασφάλειας με διαφορετικά πλεονεκτήματα και αδυναμίες που μπορεί συχνά να οδηγήσουν σε εκτιμήσεις ή ερμηνείες που διαφέρουν σημαντικά. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα εργαλεία μέτρησης (Παράρτημα) είναι τα εξής: α) USDA Household Food Security Scale β) Radimer/Cornell Hunger and Food Insecurity Instrument και γ) Household Food Insecurity Access Scale (Ivers & Cullen 2011).

Το κοινό στοιχείο σε αυτά τα εργαλεία είναι η αντίληψη ότι η εμπειρία της επισιτιστικής ανασφάλειας παράγει προβλέψιμες αντιδράσεις που μπορούν να συλληφθούν και να ποσοτικοποιηθούν μέσω της έρευνας και να συνοψιστούν σε μια κλίμακα. Η ικανότητα τους να παράγουν διάφορες κλίμακες επιτρέπει μια πιο λεπτή διάκριση μεταξύ των διαβαθμίσεων της επισιτιστικής ανασφάλειας (Anema *et al.* 2009).



5.4.3 Ενέργειες για την Βελτίωση της Επισιτιστικής Ασφάλειας

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης θα πρέπει να βοηθήσουν τους παρόχους υπηρεσιών να καθορίσουν την πιο ενδεδειγμένη πορεία δράσης για κάθε πελάτη, με την προώθηση και υιοθέτηση συστάσεων στο πλαίσιο των περιορισμών της επισιτιστικής ασφάλειας. Ενδεικτικά παρατίθενται οι παρακάτω συστάσεις (ECSA-HC, FANTA and LINKAGES project 2008):

- Παροχή συμβουλών και δράσεων για τη βελτίωση της κατανάλωσης τροφίμων και των διατροφικών επιλογών σε επίπεδο νοικοκυριού.
- Αντιμετώπιση ασθενειών και λοιμώξεων που οδηγούν σε κακή διατροφική κατάσταση.
- Παροχή συμβουλών για την ασφάλεια και υγιεινή των τροφίμων και του νερού.
- Παροχή θεραπευτικής διατροφής, αν αυτή απαιτείται.
- Συνεργασία με οργανισμούς που παρέχουν επισιτιστική βοήθεια, μικροθρεπτικά συμπληρώματα κ.λπ.
- Συνεργασία με οργανώσεις που παρέχουν ασφάλεια τροφίμων και βιοποριστικά προγράμματα.

5.4.3.1 Παρέμβαση με Προγράμματα Επισιτιστικής Βοήθειας

Ο στόχος των προγραμμάτων επισιτιστικής βοήθειας είναι να μειωθεί η πείνα, ο υποσιτισμός και/ή επισιτιστική ανασφάλεια (Lentz & Barret 2013). Διεθνείς οργανισμοί έχουν προτείνει η επισιτιστική βοήθεια να ενσωματωθεί στα προγράμματα πρόληψης και θεραπείας του HIV. Ωστόσο, τεκμηριωμένες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με το πώς θα εφαρμοστούν τέτοια προγράμματα, σε τι δικαιούχους στοχεύουν και ποια πρέπει να είναι τα βέλτιστα συστατικά ή η διάρκεια της επισιτιστικής βοήθειας, είναι περιορισμένες (Ivers *et al.* 2010).

Το γενικό μοντέλο αυτών των προγραμμάτων περιλαμβάνει (Aberman *et al.* 2014):

- Διατροφικές παρεμβάσεις με συμπληρώματα που απευθύνονται σε υποσιτισμένα άτομα με HIV, συνοδευόμενα συχνά από τη χρήση εξειδικευμένων τροφίμων, τη διατροφική αξιολόγηση και την παροχή διατροφικής συμβουλευτικής και υποστήριξης.
- Δίχτυα ασφαλείας (φαγητό, μεταφορά χρημάτων ή κουπονιών), με στόχο τη βελτίωση της επισιτιστικής ασφάλειας των νοικοκυριών και το μετρίασμα των επιπτώσεων του HIV.
- Βιοποριστικές παρεμβάσεις που απευθύνονται σε νοικοκυριά ή κοινότητες που έχουν πληγεί από την επιδημία του AIDS.

Διαθέσιμες μελέτες δείχνουν ότι στις περισσότερες περιπτώσεις, η επισιτιστική βοήθεια βελτιώνει την έκβαση της θεραπείας ή/και την τήρηση των επισκέψεων στην κλινική όταν εφαρμοστεί στους πληθυσμούς που πλήττονται από την επισιτιστική ανασφάλεια και φτώχεια



(de Pee *et al.* 2014, Martinez *et al.* 2014, Palar *et al.* 2013, Tirivayi *et al.* 2012). Ενώ, περιορισμένες έρευνες ανέφεραν ότι η επισιτιστική βοήθεια μπορεί να επιφέρει βελτίωση στο BMI και στη διατροφική κατάσταση των ασθενών με HIV (Rawat *et al.* 2014, Rawat *et al.* 2010, Ivers *et al.* 2010).

Επιπλέον, ο ρόλος των που διαδραματίζουν οι συμπληρωματικές παρεμβάσεις, όπως η κοινωνικοοικονομική βοήθεια, οι γεωργικές παρεμβάσεις, η συνοδεία, η εκπαίδευση και η κατάρτιση είναι ύψιστης σημασίας και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης των ανθρώπων που ζουν με τον ιό HIV και την επισιτιστική ανασφάλεια (Ivers *et al.* 2009).

5.4.4 Ασφάλεια και Υγιεινή Τροφίμων

Στο πλαίσιο της καλής διατροφής είναι σημαντικό η τροφή και το νερό που καταναλώνονται να είναι ασφαλή από επιβλαβή μικρόβια. Τα τρόφιμα και το νερό μπορούν να μολυνθούν από επιβλαβή βακτήρια, ιούς, μύκητες και μερικές χημικές ουσίες όπως τα φυτοφάρμακα. Η τροφική δηλητηρίαση και η λοίμωξη μπορεί να κυμαίνονται από ήπιες ως σοβαρές και σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να αποβούν και μοιραίες (FAO 2010).

Λόγου του εξασθενημένου ανοσοποιητικού συστήματος, τα ανοσοκατασταλμένα άτομα είναι πιο επιρρεπή σε σοβαρές τροφογενείς ασθένειες από ότι τα άτομα με ισχυρότερο ανοσοποιητικό. Αυτές οι δευτερογενείς λοιμώξεις, που μεταδίδονται μέσω των τροφίμων και του νερού, συμβάλλουν σημαντικά στη νοσηρότητα και θνησιμότητα των HIV ατόμων (Hayes *et al.* 2003).

Νερό

Τα άτομα με HIV διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων από μολυσμένο νερό. Προκειμένου να εξασφαλιστεί η ασφάλεια νερού που πίνουν θα πρέπει (TFNC 2009):

- Να βράζουν το πόσιμο νερό ή το νερό για την παρασκευή χυμών.
- Να αποφεύγουν την επαφή βρώμικων χεριών με το καθαρό νερό.
- Να χρησιμοποιούν δοχεία που είναι κατασκευασμένα με τέτοιο τρόπο ώστε το νερό να χυθεί ή να ληφθεί μέσω μιας βρίσεις χωρίς να έρθει σε επαφή με τα χέρια.

Προσωπική Υγιεινή

- Πάντα πλένετε τα χέρια σας πολύ καλά με σαπούνι και νερό (κατά προτίμηση ζεστό νερό) πριν αγγίξετε το φαγητό σας. Κάντε αυτό κάθε φορά που αγγίζετε ωμά και μαγειρεμένα τρόφιμα (Department of Health South Africa 2001).



- Είναι πολύ σημαντικό να πλένετε τα χέρια μετά την επαφή με κατοικίδια ή άλλα ζώα, μετά από επισκέψεις στην τουαλέτα και μετά το φτέρνισμα ή το φύσημα της μύτης σας (Department of Health South Africa 2001).
- Καλύψτε όλες τις πληγές για να αποτραπεί η μόλυνση κατά τη διάρκεια προετοιμασίας και μαγειρέματος. Αν έχετε κοψίματα ή πληγές στα χέρια σας, θα πρέπει να καλύπτονται κατά τη διάρκεια που χειρίζεστε το φαγητό. Η χρήση ελαστικών εμπλάστρων μπορεί να κρατήσει την πληγή ανοιχτή, αλλά μπορεί να γίνει βρώμικο και το φαγητό. Τα λαστιχένια γάντια θα κρατήσουν την πληγή καθαρή και προστατεύει τα τρόφιμα (Department of Health South Africa 2001).

Ζωικά Προϊόντα

- Μαγειρεύετε όλα τα ζωικά προϊόντα (κρέας, κοτόπουλο, χοιρινό κρέας, ψάρια και αυγά) σε υψηλές θερμοκρασίες μέχρι να μαγειρευτούν καλά (FANTA 2001).
- Αποφεύγετε την κατανάλωση αυγών μελάτων ή κρέας που εξακολουθεί να έχει κόκκινο χυμό (FANTA 2001).
- Πλύνετε καλά τα σκεύη και τις επιφάνειες όπου έχετε τοποθετήσει τα άψητα τρόφιμα, προτού χειριστείτε άλλα τρόφιμα (FANTA 2001).
- Καλύψτε το κρέας, τα πουλερικά ή τα ψάρια με ένα διαφανές κάλυμμα ή ύφασμα και φυλάξτε τα μακριά από άλλα τρόφιμα (FANTA 2001).

Φρούτα και Λαχανικά

- Χρησιμοποιείτε καθαρό νερό για να πλύνετε καλά όλα τα φρούτα και λαχανικά που πρέπει να τρώγονται ωμά για να αποφευχθεί η μόλυνση (FANTA 2001).
- Εάν η πλύση των φρούτων και λαχανικών δεν είναι δυνατόν να γίνει σωστά, αφαιρέστε το δέρμα για να αποφευχθεί η μόλυνση (FANTA 2001).
- Αφαιρέστε τα μελανιασμένα μέρη των φρούτων και λαχανικών για την απομάκρυνση βακτηρίων ή μούχλας (FANTA 2001).

Αποθήκευση και Χειρισμός Τροφίμων

- Βεβαιωθείτε ότι όλες οι περιοχές προετοιμασίας και κατανάλωσης τροφής είναι απαλλαγμένες από μύγες και άλλα έντομα (FANTA 2004).
- Διατηρείτε όλες τις επιφάνειες προετοιμασίας τροφίμων καθαρές (FANTA 2004).
- Χρησιμοποιείτε καθαρά πιάτα και σκεύη για την αποθήκευση, την προετοιμασία και κατανάλωση τροφίμων (FANTA 2004).



- Κάλυψη και αποθήκευση τροφίμων σε δοχεία ώστε να αποφευχθεί η μόλυνση (FANTA 2004).
- Κρατείστε τα ζεστά φαγητά ζεστά και τα κρύα κρύα πριν την κατανάλωση (FANTA 2004).
- Πετάξτε τα τρόφιμα που έχουν χαλάσει ή λήξει (FANTA 2004).
- Αποφεύγετε την αποθήκευση υπολειμμάτων τροφής, εκτός αν διατηρούνται σε δροσερό μέρος ή ψυγείο (FANTA 2004).
- Αποθηκεύστε τα τρόφιμα σε δροσερό, ξηρό μέρος ή ψυγείο (FANTA 2004).
- Να είστε προσεχτικοί με την κατανάλωση έτοιμων φαγητών που αγοράζετε από προμηθευτές στην αγορά (FANTA 2004).



Κεφάλαιο 6^ο

<<Διατροφική Αντιμετώπιση Συνοδών Νοσημάτων>>

6.1 Φυματίωση

Η φυματίωση είναι μια λοιμώδης νόσος που προκαλείται από το *Mycobacterium Tuberculosis*. Το *M. Tuberculosis* είναι ένα υποχρεωτικά ενδοκυττάριο παθογόνο που μπορεί να μολύνει διάφορα είδη ζώων, αν και ο άνθρωπος είναι ο κύριος ξενιστής. Είναι αερόβιοι, οξεοάντοχοι, μη κινητικοί βάκιλοι που δεν σχηματίζουν σπόρια και μεγαλώνουν επιτυχώς σε ιστούς με υψηλό οξυγόνο όπως οι πνεύμονες (Lawn & Zumla 2011). Η φυματίωση προκαλεί νεκρωτική κοκκιώδης φλεγμονή, η οποία μπορεί να ελέγχει την λοίμωξη και να την οδηγήσει σε παρατεταμένη ασυμπτωματική φάση (λανθάνουσα φυματίωση) είτε σε πνευμονική (80%) ή εξω-πνευμονική(20%)(ενεργή) φυματίωση (Thwaites 2014).

Η φυματίωση αποτελεί μείζον πρόβλημα για τη δημόσια υγεία και κατατάσσεται ως η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των λοιμωδών νοσημάτων σε όλο τον κόσμο, μετά τον ιό HIV. Σύμφωνα με τον WHO η φυματίωση ευθύνεται για 8,6 εκατομμύρια κρούσματα και 1,3 εκατομμύρια θανάτους μόνο για το 2012. Η πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων ήταν στην Νοτιοανατολική Ασία (29%), την Αφρική (27%) και τα κράτη του Δυτικού Ειρηνικού (19%). Η Ινδία και η Κίνα μαζί ευθύνονται για το 38% των συνολικών περιπτώσεων φυματίωσης (Kakkar & Dahiya 2014).

Η μετάδοση της φυματίωσης γίνεται μέσω του αέρα. Πιο συχνά επηρεάζει τους πνεύμονες, αλλά μπορεί επίσης να επηρεάσει τον εγκέφαλο, τα νεφρά και την σπονδυλική στήλη. Η ασθένεια μεταδίδεται όταν ένα μολυσμένο άτομο βήχει, φτερνίζεται, συνομιλεί και ένα άλλο άτομο εισπνέει το μολυσμένο αέρα (Kendall 2014). Τέσσερις παράγοντες καθορίζουν την πιθανότητα μετάδοσης της φυματίωσης: (1) ο αριθμός των μικροοργανισμών που αποβάλλεται στην ατμόσφαιρα, (2) η συγκέντρωση αυτών στον αέρα προσδιοριζόμενη από τον όγκο του χώρου και τον αερισμό, (3) το χρονικό διάστημα που ένα εκτεθειμένο άτομο αναπνέει τον μολυσμένο αέρα, και (4) την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος του εκτεθειμένου (ATS 2000).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα άτομα που έχουν μολυνθεί μπορεί να έχουν λανθάνουσα λοίμωξη ή ενεργή φυματίωση. Εκείνοι με λανθάνουσα φυματίωση δεν εμφανίζουν συμπτώματα και δεν μπορούν να μεταδώσουν την μόλυνση σε άλλους (Kendall 2014). Ασθενείς με ενεργή φυματίωση μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, να έχουν ήπιο ή προοδευτικό



ξηρό βήχα ή να παρουσιάζουν πολλαπλά συμπτώματα όπως πυρετός, κόπωση, απώλεια βάρους, νυχτερινή εφίδρωση, και βήχα που παράγει αιματηρά πτύελα. Αν η φυματίωση ανιχνευτεί νωρίς και το άτομο λάβει θεραπεία, η ασθένεια μπορεί να γίνει μη μεταδοτική και τελικά να θεραπευτεί (Jeong & Lee 2008). Χωρίς θεραπεία, τα άτομα αυτά μολύνουν κατά μέσο όρο 10-15 άτομα κάθε χρόνο και μπορεί τελικά να πεθάνουν από την ασθένεια. Η φυματίωση καθίσταται πιο συχνά ενεργή όταν το ανοσοποιητικό σύστημα ενός ατόμου είναι εξασθενημένο (Kendall 2014).

Η πρότυπη μέθοδος για τη διάγνωση της φυματίωσης είναι είτε η απομόνωση του *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB) με καλλιέργεια είτε η ανίχνευση των ειδικών νουκλεϊκών οξέων του MTB με μοριακούς μεθόδους. Όμως, εκτός από την απαίτηση εργαστηριακών υποδομών, οι μέθοδοι καλλιέργειας απαιτούν μεγάλο χρονικό διάστημα (εβδομάδες έως μήνες), και οι μοριακές μέθοδοι έχουν υψηλό κόστος και τεχνολογικές απαιτήσεις. Ως εκ τούτου, παρά την περιορισμένη ευαισθησία του 50% ή λιγότερο για την ανίχνευση οξυάντοχων βακίλων σε δείγματα πτυέλων, η μικροσκοπία είναι ακόμα η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη ταχεία μέθοδος για την διάγνωση της φυματίωσης και συχνά η μόνη διαγνωστική εξέταση που διατίθεται σε χώρες με περιορισμένους πόρους (Achkar *et al.* 2011).

6.1.1 Η Σχέση του HIV και της Φυματίωσης

Η φυματίωση παραμένει η κύρια αιτία της θνησιμότητας που σχετίζεται με τον HIV παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας περίπου το ένα τέταρτο των θανάτων από HIV/AIDS (Lawn *et al.* 2013) και μαζί είναι υπεύθυνοι για πάνω από 4 εκατομμύρια θανάτους ετησίως (ICADS 2010). Σε όλο το κόσμο, περισσότερα από 13 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν ταυτόχρονη λοίμωξη HIV και φυματίωσης ή περίπου το ένα τρίτο των 40 εκατομμυρίων ατόμων που ζουν με τον ιό HIV (USAIDS 2010). Η πανδημία του HIV έχει αλλάξει την φυματίωση από μια ενδημική ασθένεια σε μια παγκόσμια επιδημία. Ο κίνδυνος ανάπτυξης φυματίωσης μετά από μια μολυσματική επαφή είναι 5-10% ετησίως σε ασθενείς με HIV, σε σύγκριση με 5-10% σε όλη τη διάρκεια ζωής των μη οροθετικών ατόμων (Ong *et al.* 2008). Σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα, τα άτομα με HIV έχουν 10 φορές αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν φυματίωση (WHO 2004).

Ο HIV και το *Mycobacterium Tuberculosis* έχουν μια συνεργική σχέση μεταξύ τους. Ο HIV αυξάνει το κίνδυνο ενεργοποίησης της λανθάνουσας φάσης της φυματίωσης πάνω από 20 φορές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η φυματίωση με τη σειρά της επιδεινώνει τη λοίμωξη HIV, καθώς οι πάσχοντες έχουν υψηλότερο ιικό φορτίο και πεθαίνουν νωρίτερα από εκείνους που δεν έχουν φυματίωση (Dietrich & Doherty 2009, Kamath *et al.* 2013, Pawlowski *et al.* 2012).



Η διάγνωση της φυματίωσης στα πλαίσια του HIV είναι συχνά δύσκολη. Σε προχωρημένη HIV νόσο, υπάρχει μια μειωμένη ευαισθησία στη χρήση μικροσκοπίου για την ανίχνευση AFB στα πτύελα, καθώς ένα αποδυναμωμένο ανοσοποιητικό σύστημα έχει μειωμένη παραγωγή πτυέλων που περιέχουν AFB. Έτσι, παρά τον υψηλό αριθμό των βακίλων στον ιστό των πνευμόνων, ένα άτομο με προχωρημένη νόσο HIV μπορεί να αρνητικό στο τεστ πτυέλων (Mugusi *et al.* 2006). Η διάγνωση της παιδικής φυματίωσης αποτελεί μια σημαντική πρόκληση, διότι η συλλογή δειγμάτων είναι δύσκολη και η βακτηριολογική επιβεβαίωση σπάνια επιτυγχάνεται. Αν και η μικροσκοπία πτυέλων είναι ευρέως διαθέσιμη, τα μικρά παιδιά συχνά δεν μπορούν να εξάγουν πτύελα και έχουν χαμηλή γαστρική αναρρόφηση (Marais *et al.* 2011).

Αν και η ART μπορεί να μειώσει την επίπτωση της φυματίωσης τόσο σε ατομικό όσο και σε επίπεδο πληθυσμού, τα άτομα με HIV εξακολουθούν να έχουν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης φυματίωσης και υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από αυτή. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε καθυστερημένη έναρξη της ART ή στο γεγονός ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν καθυστερημένα φυματίωση ή και τα δύο. Ωστόσο, η συγχορήγηση της ART και της θεραπείας αντιφυματίωσης παρουσιάζει αρκετές προκλήσεις, συμπεριλαμβανομένου τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων, τοξικότητες και το σύνδρομο ανοσοποιητικής ανασύστασης (IRIS) (Padmapriyadarsini *et al.* 2011).

Το IRIS εκδηλώνεται με παροδική επιδείνωση των συμπτωμάτων της φυματίωσης ή ακτινολογική επιδείνωση μετά την έναρξη της ART, παρά την μείωση του φορτίου του HIV και την ανοσολογική ανάκαμψη. Η αντίσταση στα φάρμακα και οι ευκαιριακές λοιμώξεις θα πρέπει να αποκλειστούν πριν την διάγνωση του IRIS. Η υπερασβεστιαϊμία αποτελεί ένα μοναδικό χαρ/κό του συνδρόμου. Υπάρχουν 2 τύποι εκδήλωσης του IRIS: αποκάλυψη μη διαγνωσμένης φυματίωσης μαζί με μια παράδοξη επιδείνωση των υπαρχουσών βλαβών ή εμφάνιση νέων βλαβών μετά από αρχική βελτίωση. Τα συμπτώματα του συνδρόμου περιλαμβάνουν το πυρετό, τη διόγκωση λεμφαδένων, επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων και επιδείνωση βλαβών του κεντρικού νευρικού συστήματος (όπως μηνιγγίτιδα). Η συχνότητα εμφάνισης του IRIS κυμαίνεται από 8-43% και μπορεί να αντιμετωπιστεί με αντιφλεγμονώδη φάρμακα και στεροειδή, ο θάνατος αποτελεί σπάνιο αποτέλεσμα (Meintjes *et al.* 2008).

Σύμφωνα με το BHIVA (2011) οι γιατροί πρέπει να εξισορροπήσουν τους κινδύνους, όταν αποφασίσουν να ξεκινήσουν HAART σε ασθενείς με HIV κατά τη διάρκεια της θεραπείας της φυματίωσης. Γιαυτό προτείνετε όταν είναι δυνατό η έναρξη της θεραπείας όταν τα CD4 > 350 κύτταρα/μL, για CD4 100-350 κύτταρα/μL προτείνετε η έναρξη, αλλά μπορεί να περιμένει μέχρι την ολοκλήρωση των 2 μηνών θεραπείας της φυματίωσης ειδικά όταν υπάρχουν



δυσκολίες με αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, για $CD4 < 100$ κύτταρα/ μL προτείνεται η έναρξη της HAART όσο το συντομότερο δυνατό μετά την έναρξη της θεραπείας της φυματίωσης (Rozniak *et al.* 2011). Πρόσφατα, οι Miranda *et al.* (2007) ανέφεραν 80% μείωση στα περιστατικά φυματίωσης σε ασθενείς που υπόκειντο σε HAART σε σύγκριση με αυτούς που δεν λαμβάνουν στη Βραζιλία. Είναι πιθανό με τη πρόσβαση στην ART να βελτιώνεται παγκοσμίως, να υπάρξει μείωση των νέων κρουσμάτων φυματίωσης, αν και τα ποσοστά θα είναι ακόμα υψηλότερα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Swaminathan & Narendran 2008).

6.1.2 Διατροφική Κατάσταση Ασθενών με HIV και Φυματίωση

Οι ασθενείς με HIV και συνλοίμωξη με φυματίωση μπορεί να παρουσιάσουν ένα πιο σοβαρό μοτίβο υποθρεψίας. Η σχέση μεταξύ της φυματίωσης και της υποθρεψίας είναι αμφίδρομη. Η φυματίωση μπορεί να οδηγήσει ή να επιδεινώσει την προϋπάρχουσα υποθρεψία, μειώνοντας την όρεξη και αυξάνοντας τον καταβολισμό, ενώ η υποθρεψία είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη φυματίωσης ή ενεργοποίησης της νόσου (Semba *et al.* 2010). Ο υψηλός επιπολασμός της υποθρεψίας σε ασθενείς με HIV και φυματίωση έχει συνδεθεί με υπερβολικά μεγάλο αριθμό θανάτων και αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (Bhargava *et al.* 2013). Μεταξύ των γνωστών παραγόντων κινδύνου για ενεργό φυματίωση: υποθρεψία, HIV λοίμωξη, διαβήτης, κάπνισμα, κατάχρηση του αλκοόλ και εσωτερική ατμοσφαιρική ρύπανση, η υποθρεψία έχει το μεγαλύτερο ποσοστό (27%) στο πληθυσμό. Η σχέση αυτή οφείλεται στην αρνητική επίπτωση των μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών ελλείψεων στο ανοσοποιητικό σύστημα (Semba *et al.* 2010).

Η φυματίωση στα άτομα με HIV συνδέεται, επίσης, με το σύνδρομο απίσχνασης, την απώλεια βάρους, το χαμηλό BMI, την απώλεια μυϊκής μάζας και την υπολευκωματιναιμία. Ως εκ τούτου ο συνδυασμός των αμφοτέρων λοιμώξεων οδηγεί σε μια μεγαλύτερη μείωση της σωματικής κυτταρικής μάζας και του σωματικού λίπους (Swaminathan *et al.* 2008). Η θνησιμότητα αυξάνεται σε ασθενείς με HIV και φυματίωση οι οποίοι πάσχουν από το σύνδρομο απίσχνασης (Paton *et al.* 2003).

Συνοπτικά, η συνλοίμωξη με HIV/φυματίωση αποτελεί μια πρόσθετη σωματική, μεταβολική και διατροφική επιβάρυνση, με αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση της ενεργειακής δαπάνης, τη δυσαπορρόφηση, την ανεπάρκεια μικροθρεπτικών συστατικών και την αυξημένη παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών ως αποτέλεσμα του καταβολισμού των πρωτεϊνών και λιπιδίων του σώματος (USAID 2010).

Όπως ειπώθηκε παραπάνω ανεπάρκειες σε μικροθρεπτικά συστατικά έχουν αναφερθεί σε άτομα με HIV/φυματίωση. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με φυματίωση έχουν



υψηλό κίνδυνο ελλείψεων βιταμίνης A, E, D και B αλλά και ιχνοστοιχείων όπως ο ψευδάργυρος, ο σίδηρος και το σελήνιο. Η έλλειψη σεληνίου έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι αυξάνει το κίνδυνο ανάπτυξης μυκοβακτηριδιακής νόσου σε HIV χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών, αλλά η συσχέτιση αυτή δεν έχει αποδειχθεί ακόμα μεταξύ ενήλικων οροθετικών με πνευμονική φυματίωση. Αυτές οι ελλείψεις συνήθως επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από 2 μήνες σε κατάλληλη θεραπεία για φυματίωση. Δεδομένου ότι δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την πρόσληψη στο χρονικό διάστημα της διάγνωσης, δεν είναι σαφές αν οι χαμηλές συγκεντρώσεις σχετίζονται με την χαμηλή διαιτητική πρόσληψη, τις μεταβολικές διεργασίες ή με την ίδια την ασθένεια (WHO 2013β, van Lettow *et al.* 2004).

6.1.3 Διατροφική Αντιμετώπιση

Η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία, τις επιπλοκές και τη θεραπεία της φυματίωσης. Στο πλαίσιο της φυματίωσης και του HIV, η προσοχή θα πρέπει να επικεντρωθεί σε ειδικά συμπτώματα, όπως η απώλεια βάρους, η διάρροια, η απώλεια όρεξης, η ναυτία και οι ανεπάρκειες σε μικροθρεπτικά συστατικά που είναι γνωστό ότι συμβαίνουν συχνά και μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες επιπτώσεις βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Παράγοντες που επηρεάζουν την πρόσληψη τροφής όπως η διαθεσιμότητα, η όρεξη, οι διατροφικές συνήθειες, οι παρενέργειες φαρμάκων, τα παραδοσιακά ταμπού τροφίμων, ο τρόπος ζωής, οι ψυχολογικοί παράγοντες (π.χ. άγχος, κατάθλιψη) το στίγμα και οι οικονομικοί παράγοντες είναι επίσης πολύ σημαντικό να τους λάβουμε υπόψη (FAO 2010). Ωστόσο, η βελτίωση της διατροφική κατάσταση και η παύση του αλκοόλ, ιδιαίτερα στα άτομα που υπόκειντο σε θεραπεία φυματίωσης, έχουν αποδειχθεί ότι μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο επηρεάζοντας τη κυτταρική μεσολάβηση (Breen *et al.* 2004).

Ο στόχος της διατροφικής αντιμετώπισης είναι να (1) αντισταθμίσει την αυξημένη ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας και την καταβολική κατάσταση που σχετίζεται με την φυματίωση, (2) να βοηθήσει στον εκτεταμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την παραγωγή της πρωτεΐνης που συνδέεται με την αντιμυκοβακτηριδιακή απόκριση, (3) να ενισχύσει την επισκευή των προσβεβλημένων ιστών, και (4) την ανασύσταση των σωματικών αποθεμάτων (Cegielski & McMurray 2013). Η διατροφική υποστήριξη πρέπει να παρέμβει έγκαιρα και να διατηρήσει την άλιπη μάζα σώματος από περαιτέρω απίσχναση, διότι η δυσανάλογη απώλεια μυϊκής μάζας συνδέεται με την νοσηρότητα και τη θνησιμότητα (Mupere *et al.* 2012).

Η χρήση μικροθρεπτικών συμπληρωμάτων σε άτομα με HIV και φυματίωση είναι αμφιλεγόμενη. Ορισμένες έρευνες αναφέρουν οφέλη από τη χρήση συμπληρωμάτων ενώ άλλες όχι. Μια πρόσφατη ανασκόπηση της μελέτης Cochrane από τους Abba *et al.* (2008), εξέτασε τα συμπληρώματα διατροφής για ασθενείς με φυματίωση και διαπίστωσε ότι υπάρχουν



ορισμένες ενδείξεις ότι τα υψηλής ενέργειας συμπληρώματα και ορισμένα συμπληρώματα ψευδαργύρου με άλλα μικροθρεπτικά, μπορούν να βοηθήσουν στην αύξηση βάρους. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε και μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη μεταξύ ατόμων με πνευμονική φυματίωση στην Τανζανία, όπου διαπίστωσε ότι μετά από 7 μήνες χρήσης μικροθρεπτικών συμπληρωμάτων, υπήρχε αύξηση 2,4 κιλών μεταξύ των ασθενών που λαμβάναν συμπληρώματα ψευδαργύρου και άλλων ιχνοστοιχείων και μείωση 70% στη θνησιμότητα μεταξύ εκείνων με HIV/φυματίωση (Range *et al.* 2006). Ενώ μια άλλη μελέτη στην ίδια χώρα βρήκε αύξηση του βάρους και της δύναμης σε ασθενείς που λάμβαναν συμπληρώματα και έπασχαν από φυματίωση και όχι σε ασθενείς με συννοσηρότητα HIV (PrayGod *et al.* 2011). Μια μικρή πιλοτική μελέτη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη πνευμονική ή εξωπνευμονική φυματίωση με ή χωρίς HIV, έδειξε κάποια βελτίωση στην έκβαση και στη βελτίωση της διατροφικής κατάστασης, η οποία ήταν πιο έντονη στους ασθενείς με TB/φυματίωση (Sudarsanam *et al.* 2011).

Τα συμπληρώματα βιταμίνης D φαίνεται να έχουν ευεργετική επίδραση στη θεραπεία της φυματίωσης μέσω της ενίσχυσης της ανοσίας του σώματος απέναντι στην ασθένεια. Έχει παρατηρηθεί ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D φαίνεται να διαταράσσει την ικανότητα του σώματος για την καταπολέμηση της φυματίωσης. Ο μηχανισμός με τον οποίο η βιταμίνη D μεσολαβεί για την θανάτωση των βακτηρίων της φυματίωσης δεν είναι απολύτως σαφής. Ωστόσο, φαίνεται ότι συμβαίνει μέσω ενός αντιμικροβιακού πεπτιδίου που ονομάζεται cathelidini. Τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D μπορεί να είναι η εξήγηση για την αυξημένη ευαισθησία των Αφρό-Αμερικανών στη φυματίωση, και γιατί η φωτοθεραπεία είναι αποτελεσματική για τη φυματίωση του δέρματος (Ministry of Health: The Republic of Uganda, 2009). Ενώ η επαρκής βιταμίνη D σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής και με βελτίωση των διατροφικών δεικτών, όπως το BMI, σε ασθενείς με φυματίωση και με ή χωρίς HIV. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να καθορίσει τη βέλτιστη δόση της βιταμίνης D και την αποτελεσματικότητα των καθημερινών συμπληρωμάτων βιταμίνης D μεταξύ των ασθενών με φυματίωση (Mehta *et al.* 2013).

6.1.4 Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων-Θρεπτικών Συστατικών

Η ισονιαζίδη είναι ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα για τη θεραπεία της φυματίωσης. Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια βιταμίνης B6 και ως εκ τούτου, οι ενήλικες θα πρέπει να λαμβάνουν καθημερινά συμπληρώματα B6. Στα παιδιά δεν δίνεται συνήθως βιταμίνη B6, αλλά αν τα επίπεδα στο αίμα τους είναι χαμηλά ή αν λαμβάνουν μεγάλες δόσεις ισονιαζίδης, θα πάρουν επίσης συμπληρώματα βιταμίνης B6 (FAO 2010).



Φάρμακα κατά της Φυματίωσης: Πιθανές Παρενέργειες και Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων-Τροφίμων

Φάρμακο	Οδηγίες Χρήσης	Παρενέργειες	Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων-Τροφών	Διατροφική Αντιμετώπιση
Isoniazid	<ul style="list-style-type: none">• Λήψη με άδειο στομάχι, για 30 λεπτά πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα	<ul style="list-style-type: none">• Ηπατίτιδα, δυσκοιλιότητα, αναιμία κόπωση• ↓ απορρόφησης πυριδοξίνης, ασβεστίου, βιτ. D	<ul style="list-style-type: none">• Μπορεί να αντιδράσει με μπανάνες, μπύρα, τουρσί ψαριών, γιαούρτι και μαγιά	<ul style="list-style-type: none">• Τα τρόφιμα αυτά πρέπει να αποφεύγονται
Rifampin	<ul style="list-style-type: none">• Λήψη με άδειο στομάχι, για 30 λεπτά πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα• Συμπλήρωμα με 10mg B₆ ημερησίως• Δεν πρέπει να λαμβάνεται με αλκοόλ	<ul style="list-style-type: none">• GI ερεθισμός• αναιμία, ίκτερος• παγκρεατίδα	<ul style="list-style-type: none">• Αλλοίωση γεύσης• Ανορεξία• Μπορεί να αλληλεπιδράσει με φολλικό οξύ και βιταμίνη B₁₂	

Εικόνα 6.1.4 Πηγή: NICUS 2000

6.2 HIV και Νόσος των Νεφρών

Η HIV λοίμωξη συνδέεται με διάφορους τύπους νεφρικής δυσλειτουργίας συμπεριλαμβανομένου της κλασσικής νεφροπάθειας που σχετίζεται με τον HIV (HIVAN), την ασθένεια του ανοσοσυμπλέγματος και την οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Από όλες αυτές η HIVAN είναι η πιο επιθετική (Mocroft *et al.* 2007). Οι ασθενείς με HIV έχουν αυξημένο κίνδυνο απόκτησης νεφρικής νόσου καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Διάφορες μελέτες έχουν αναφέρει ότι ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας κυμαίνεται από 5-15% αν και σε ορισμένες μελέτες η πρωτεϊνουρία έχει ανιχνευθεί έως και στο 30% των ασθενών. Η μεμονωμένη πρωτεϊνουρία και η βλάβη στη νεφρική λειτουργία έχουν συσχετισθεί με πιο γρήγορη εξέλιξη σε AIDS και το θάνατο (del Palacio *et al.* 2012).

Η HIV λοίμωξη έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN). Μολονότι ο HIV είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για θνησιμότητα τόσο σε λευκούς όσο και μαύρους ασθενείς με XNN. Τα ποσοστά θανάτου, η νεφρική νόσος τελικού σταδίου και η μείωση της νεφρικής λειτουργίας διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των HIV λευκής ή μαύρης φυλής. Σε μια μεγάλη μελέτη οι HIV μαύροι ασθενείς είχαν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου, παρόμοιο κίνδυνο για νεφρική νόσο τελικού σταδίου και απώλεια GFR από τους μαύρους ασθενείς με διαβήτη. Οι HIV λευκοί ασθενείς είχαν υψηλότερα ποσοστά θανάτου,



αλλά λιγότερο κίνδυνο νεφρικής νόσου τελικού σταδίου από τους ομόλογούς τους με διαβήτη. Τα αποτελέσματα αυτά υπογραμμίζουν την ανάγκη για μελέτη της θνησιμότητας και τους μηχανισμούς της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στο μολυσμένο πληθυσμό HIV (Choi *et al.* 2007).

Η HIVAN ανήκει στις χρόνιες ασθένειες των νεφρών και είναι η πιο συχνή νεφροπάθεια που προκαλείται απευθείας από τον ιό HIV (Gupta *et al.* 2013). Το HIVAN είναι ένα σύνδρομο που προκαλείται από εστιακή σκληρυντική σπειραματοπάθεια με σοβαρή πρωτεϊνουρία, νεφρική ανεπάρκεια και ταχεία εξέλιξη σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD). Η HIVAN είναι η τρίτη πιο κοινή αιτία ESRD σε HIV-1 οροθετικούς ασθενείς. Το HIVAN εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς αφρικανικής καταγωγής υποδηλώνοντας μια γενετική προδιάθεση στη νόσο. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός του συνδρόμου κυμαίνεται από 3,5% σε κλινικές μελέτες έως 12% σε μελέτες αυτοψίας (Röling *et al.* 2006). Ενώ, μεταξύ των οροθετικών ατόμων το 60-67% των διαγνώσεων νεφρικής νόσου είναι HIVAN και το υπόλοιπο 33-40% ανήκει στους υπόλοιπους ιστολογικούς τύπους. Οι παράγοντες κινδύνου για HIVAN περιλαμβάνουν τη μαύρη φυλή, το αρσενικό φύλο, τη χρήση ενέσιμων ναρκωτικών, την ηπατίτιδα C και το μειωμένο αριθμό CD4 κυττάρων (Krawczyk *et al.* 2004).

Όσο αναφορά την οξεία νεφρική ανεπάρκεια, φαίνεται τα μολυσμένα άτομα με HIV να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της από τα μη μολυσμένα. Μεταξύ των οροθετικών ασθενών ο κίνδυνος εκτιμάται στα 5,9 ανα 100 ανθρωπο-έτη. Ενώ μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών, περίπου το 18% ανέπτυξαν οξεία νεφρική ανεπάρκεια και είχαν σχεδόν τον τριπλάσιο κίνδυνο σε σύγκριση με τους μη μολυσμένους ασθενείς (Estrella *et al.* 2010).

6.2.1 Διάγνωση της Ασθένειας

Όλοι οι ασθενείς μετά την διάγνωση του HIV θα πρέπει να εξετάζονται για την ύπαρξη νεφρικής νόσου μέσω της συλλογής και ανάλυσης ούρων για πρωτεϊνουρία και εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης ή ρυθμός σπειραματικής διήθησης, GFR). Μια εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας επιτρέπει στους ειδικούς να καθορίσουν τα σωστά αντιρετροϊκά φάρμακα και άλλα συνήθως χρησιμοποιούμενα φάρμακα που απαιτούν νεφρική προσαρμογή. Εάν δεν υπάρχει πρωτεϊνουρία κατά την αρχική αξιολόγηση, ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη πρωτεϊνουρικής νεφρικής νόσου θα πρέπει να υποβάλλονται σε ετήσιο έλεγχο. Οι ασθενείς με πρωτεϊνουρία βαθμού ≥ 1 στην ανάλυση ούρων με δοκιμαστική ταινία ή μειωμένη νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παραπεμφθούν σε νεφρολόγο και να υποβληθούν σε περαιτέρω αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένου της ποσοτικοποιημένης πρωτεϊνουρίας, το νεφρικό υπερηχογράφημα και ενδεχομένως βιοψία νεφρού (Gupta *et al.* 2005).



6.2.2 Στάδια Νεφρικής Νόσου

Το Φεβρουάριο του 2002, το Εθνικό Ίδρυμα Νεφρού δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική φροντίδα της χρόνιας νεφρικής νόσου. Αυτές οι οδηγίες κατατάσσουν τη νόσο σε διάφορα στάδια με βάση την παρουσία νεφρικής βλάβης και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (NFK-KDOQI 2006).

Στάδια της Νεφρικής Νόσου		
Στάδιο	Περιγραφή	Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης (GFR)
1	Νεφρική βλάβη (π.χ. πρωτεΐνη στα ούρα) με φυσιολογικό GFR	90 ή περισσότερο
2	Νεφρική βλάβη με ήπια μείωση του GFR	60 έως 89
3	Νεφρική βλάβη με μέτρια μείωση του GFR	30 έως 59
4	Σοβαρή μείωση του GFR	15 έως 29
5	Νεφρική Ανεπάρκεια	λιγότερο από 15

Εικόνα 6.2.2 Πηγή: NFK-KDOQI 2006

6.2.3 Νεφρικές Παρενέργειες των Αντιρετροϊκών Φαρμάκων

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η HAART υπήρξε η πιο σημαντική πρόοδος στη θεραπεία του HIV τα τελευταία 20 χρόνια. Ένας αυξανόμενος αριθμός παρατηρήσεων δείχνουν ότι οι ευεργετικές επιδράσεις της HAART περιλαμβάνουν, επίσης, τη βελτίωση των νεφρικών επιπλοκών που σχετίζονται με τον HIV (Daugas *et al.* 2005). Κατά συνέπεια, η συχνότητα και το φάσμα των νεφρικών νόσων έχει αλλάξει μετά την ευρεία χρήση της HAART. Η κλινική πορεία της νόσου των νεφρών είναι πιο ήπια, ο κίνδυνος ESRD έχει μειωθεί κατά 40-60%, το ποσοστό επιβίωσης ενός χρόνου στα άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση αυξήθηκε από 25-75% και η μεταμόσχευση νεφρού είναι μια βιώσιμη επιλογή (Winston *et al.* 2008). Ωστόσο, ορισμένα αντιρετροϊκά φάρμακα έχουν απειλητικές για τη ζωή παρενέργειες ειδικά αν υπάρχουν υποκείμενες νεφρικές ανωμαλίες (Daugas *et al.* 2005). Η αντιρετροϊκή τοξικότητα συνδέεται με τη χρήση φαρμάκων όπως το Tenofovir και των PIs ενισχυμένων με το Ritonavir, που μπορεί να προκαλέσουν ελάχιστη δυσλειτουργία των νεφρών, βλάβη και νεφρική ανεπάρκεια (del Palacio *et al.* 2012).

6.2.4 Διατροφικά Ζητήματα στη Χρόνια Νεφρική Νόσο

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια παρεμποδίζει την όρεξη. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην κακή όρεξη και στη μειωμένη επιβίωση. Η



πρωτεΐνο-ενεργειακή δυσθρεψία (PEW) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού και αντίσταση του ξενιστή, με αποτέλεσμα αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις και κακή επούλωση των πληγών. Τα άτομα με ΧΝΝ είναι ευπαθή σε ανεπάρκειες ψευδαργύρου, βιταμίνης Β₆, βιταμίνη C και φολλικό οξύ, οι περισσότερες από αυτές τις ελλείψεις προκαλούν μεταβολές στις άμυνες του ξενιστή. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D, η απλαστική αναιμία και η μείωση του σιδήρου είναι επίσης συνέπεια της PEW. Η διαταραγμένη άμυνα του ξενιστή και η PEW προδιαθέτουν σε φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως λοιμώξεις από ηπατίτιδα C, η οποία συνδέεται με αυξημένο θάνατο στη ΧΝΝ (Saxena 2012).

Προτείνεται σε ενήλικες με ΧΝΝ σταδίου 1-4 να καταναλώνουν μια κανονική διατροφή σε πρωτεΐνες, αποτελούμενη από 0,75-1,0g/kg/ημέρα, με επαρκή ενέργεια. Αυτή η οδηγία είναι σύμφωνη με τη Συνιστώμενη Ημερήσια Πρόσληψη για το γενικό πληθυσμό (Chan & Johnson 2012). Ο περιορισμός της πρωτεΐνης χρησιμοποιείται ως υποστηρικτικό μέτρο καθώς επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ. Τα οφέλη του διατροφικού περιορισμού από την άλλη αντισταθμίζονται έναντι του κινδύνου πρωτεΐνο-θερμιδικού υποσιτισμού και θανάτου (Ministry of Health Malaysia 2011). Οι χαμηλές σε πρωτεΐνες δίαιτες είναι επίσης αθηρογόνες, επειδή οι ασθενείς μπορεί να έχουν την τάση να καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αθηρογόνου λίπους, ώστε να διατηρήσουν τα επαρκή επίπεδα ενέργειας (Saxena 2012). Τέλος, για τους ενήλικες με ΧΝΝ χωρίς διαβήτη, οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, με GFR < 20ml/min, μια δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνη παρέχοντας 0,3-0,5g/kg/ημέρα με προσθήκη αναλόγων κετοξέων για να καλυφθούν οι ανάγκες πρωτεΐνης, μπορεί να συστηθεί. Διεθνείς μελέτες αναφέρουν ότι τα πρόσθετα ανάλογα κετοξέος, βιταμίνες και συμπληρώματα ανόργανων αλάτων είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της διατροφικής κατάστασης σε χαμηλές σε πρωτεΐνες δίαιτες (Ash *et al.* 2014).

Η ενεργειακή πρόσληψη είναι 30kcal/kg/ημέρα για τους ασθενείς σταδίου 4-5, και υψηλότερη για τα πρώιμα στάδια (Lederer & Ouseph 2007). Οι υπέρβαροι/παχύσαρκοι ασθενείς με ΧΝΝ θα πρέπει να υπόκειντο σε θερμιδικό περιορισμό υπό τη διαχείριση ενός ειδικού διαιτολόγου. Μια μείωση βάρους μπορεί να σημαίνει βελτίωση της ΧΝΝ. Προτείνετε, εν ελλείψει συγκεκριμένων συστάσεων για ΧΝΝ οι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ασθενείς να ενθαρρύνονται να χάσουν σωματικό λίπος για την επιδίωξη ΔΜΣ κοντά στο 18,5 έως 24,5 kg/m² και περίμετρο μέσης ≤102cm για τους άνδρες και ≤88cm για τις γυναίκες (Chan & Johnson 2012).

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να περιορίζουν τη διαιτητική πρόσληψη φωσφορικών καθώς ο περιορισμός του διαιτητικού φωσφόρου δεν επηρεάζει τα νεφρικά ή καρδιαγγειακά συμβάντα σε αυτούς τους ασθενείς (Johnson *et al.* 2013). Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 το επίπεδο στόχος είναι <5,5mg/dl και <4,6mg/dl στα στάδια 3-4 της νόσου (Cavanaugh 2007).



Η διαιτητική πρόσληψη νατρίου συνίσταται να περιορίζεται σε 100 mmol/ημέρα (2,3g νατρίου ή 6g αλατιού την ημέρα) ή λιγότερο, δεδομένου ότι μειώνει την αρτηριακή πίεση ή την λευκωματουρία σε ασθενείς (Johnson *et al.* 2013).

Λιποδιαλυτές βιταμίνες: Τα επίπεδα βιταμίνης Α του πλάσματος είναι συχνά υψηλά στη ΧΝΝ. Γιαυτό το λόγο συμπληρώματα λιποδιαλυτών βιταμινών Α, Ε και Κ δεν συνιστώνται. Η έλλειψη βιταμίνης D σχετίζεται με τη μείωση του GFR και των συμπτωμάτων υπερθυρεοειδισμού και οστεοδυστροφίας (Toigo *et al.* 2000). Ως εκ τούτου, η μακροπρόθεσμη λήψη συμπληρώματος χαμηλών δόσεων βιταμίνης D θεωρείται ωφέλιμη και σχετίζεται με μείωση όλων των αιτιών θανάτου συμπεριλαμβανομένου και των καρδιαγγειακών (Zheng *et al.* 2013). Αρχικές δόσεις 1-25 (OH)₂ D₃ των 0,23μg/ημέρα ή κάθε δεύτερη ημέρα μπορεί να εμποδίσουν την ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (Toigo *et al.* 2000).

Σωματική άσκηση: Οι κατευθυντήριες γραμμές NFK/NDOQI συνιστούν άσκηση 30 λεπτών τις περισσότερες μέρες της εβδομάδας. Τα στοιχεία από τη μελέτη NHANES III έδειξαν ότι η σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με χαμηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς σταδίου 3 ή μεγαλύτερου. Επιπροσθέτως, η αυξημένη δραστηριότητα μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερο έλεγχο της υπέρτασης, του διαβήτη και της κατάθλιψης. Τόσο η αερόβια άσκηση όσο και οι ασκήσεις αντίστασης θεωρούνται ευεργετικές (UMSH Chronic Kidney Disease Guideline 2014).

Αρτηριακή πίεση: Η υψηλή αρτηριακή πίεση είναι ένας καλά αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Εκτιμάται ότι το 90% των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια έχουν υπέρταση. Ωστόσο, είναι σπάνια γνωστό ποια κατάσταση, η αρτηριακή υπέρταση ή η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, εκδηλώνεται πρώτη. Η υιοθέτηση της δίαιτας DASH (η οποία δίνει έμφαση στα φρούτα, τα λαχανικά, στα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα και περιλαμβάνει: δημητριακά ολικής αλέσεως, πουλερικά, ψάρια, ξηρούς καρπούς και μόνο μικρές ποσότητες κόκκινους κρέατος, γλυκών και σακχαρούχων ποτών), μείωσε την αρτηριακή πίεση σε όλα τα επίπεδα νατρίου (Zillich *et al.* 2005). Επίσης, δίαιτες πλούσιες σε φρούτα και λαχανικά φαίνεται να μειώνουν την αρτηριακή πίεση και να έχουν νεφροπροστατευτικά αποτελέσματα (Johnson *et al.* 2013).

6.2.5 Υπερφωσφαταιμία

Η προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια προκαλεί συσσώρευση πολλών ουσιών συμπεριλαμβανομένου του φωσφόρου. Σε κανονικές συνθήκες, ο φώσφορος απεκκρίνεται από τα νεφρά. Ένας αριθμός αντισταθμιστικών μηχανισμών διατηρούν τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό του αίματος σε φυσιολογικά επίπεδα. Ωστόσο, η μειωμένη διήθηση και απέκκριση του



φωσφόρου, που προκαλείται από την προοδευτική επιδείνωση των νεφρών, οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων φωσφόρου πάνω από 5 mg/dl, μια κατάσταση που είναι γνωστή ως υπερφωσφαταιμία. Η βέλτιστη διαχείριση της υπερφωσφαταιμίας είναι συχνά μεγάλη πρόκληση για την νεφρική φροντίδα (Sinha & Prasad 2014, Gonzalez-Parra *et al.* 2012).

Πρώτο βήμα στη διαχείριση της υπερφωσφαταιμίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3-5 που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, είναι ο περιορισμός του διατροφικού φωσφόρου σε 900mg/ημέρα. Μεταξύ των ασθενών με επίπεδα φωσφόρου που υπερβαίνουν τα επίπεδα-στόχους, παρά τον διαιτητικό περιορισμό ενός μηνός, χορηγούνται φωσφοροδεσμευτικά. Κατά το διαιτητικό περιορισμό του φωσφόρου τα παρακάτω σημεία πρέπει να ληφθούν υπόψη:

1. Ο περιορισμός του φωσφόρου δεν θα πρέπει να θέτει σε κίνδυνο τη διατροφική κατάσταση.
2. Ο περιορισμός του φωσφόρου σε 900 mg/ημέρα είναι αποδεκτός.
3. Ο φωσφορικός περιορισμός περιλαμβάνει επεξεργασμένα τρόφιμα και αναψυκτικά τύπου κόλα, όμως, τα τρόφιμα υψηλής διατροφικής αξίας, όπως το κρέας και τα αυγά δεν θα πρέπει να περιορίζονται (Saxena 2012).

6.2.6 Υπερκαλιαιμία

Υψηλά επίπεδα καλίου στον ορό, μπορεί να αλλάξουν την ηλεκτρική απόκριση των κυττάρων, των νεύρων και των μεμβρανών σε πολλά όργανα, και σχετίζεται με συμπτώματα όπως ο λήθαργος και η μυϊκή αδυναμία. Ωστόσο, εάν οι εργαστηριακές δοκιμές ανιχνεύσουν επίπεδα καλίου πάνω από 6,5 mEq/l, απαιτείται επείγουσα διόρθωση, δεδομένου ότι μπορεί να εμφανιστούν απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες και αιφνίδιος θάνατος (Smart 2011). Η υπερκαλιαιμία συναντάται συχνά σε άτομα με σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο. Το κάλιο ορού μπορεί να αυξηθεί στα στάδια 3-4 αλλά η υπερκαλιαιμία πιο συχνά παρατηρείται στο στάδιο 5. Επιλεκτικά φάρμακα είναι η πιο συχνή αιτιολογία της υπερκαλιαιμίας κατά τα στάδια 3-4 και όχι η υπερβολική διαιτητική πρόσληψη. Μια συχνή διαιτητική στρατηγική για τη μείωση του καλίου που περιέχεται σε κονδυλώδη λαχανικά (π.χ. πατάτα, γογγύλια), περιλαμβάνει το ξεφλούδισμα και στη συνέχεια το κόψιμο σε μικρά κομμάτια για να αυξήσουμε την επιφάνεια και στη συνέχεια τα βράζουμε σε μεγάλες ποσότητες νερού για την έκπλυση του καλίου. Ο έλεγχος του καλίου στη διατροφή αποτελεί περαιτέρω πρόκληση, διότι το κάλιο δεν ανιχνεύεται στη γεύση όπως το νάτριο και δεν αναγράφεται σε όλες τις διατροφικές ετικέτες (Beto *et al.* 2014).



6.2.7 Μέθοδοι Νεφρικής Κάθαρσης

Η νεφρική κάθαρση είναι μια διαδικασία με την οποία τα απόβλητα προϊόντα απομακρύνονται από το αίμα σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας. Υπάρχουν δύο κύριες μορφές νεφρικής κάθαρσης: η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση. Στην αιμοκάθαρση το αίμα καθαρίζεται έξω από το σώμα μέσω μιας μηχανής. Ενώ η περιτοναϊκή κάθαρση επιτρέπει στο αίμα να φιλτράρεται μέσω της περιτοναϊκής μεμβράνης που βρίσκεται στην περιοχή της κοιλίας. Το κοινό χαρακτηριστικό αυτών των δύο τύπων κάθαρσης είναι η αφαίρεση των αποβλήτων και τις περισσειας υγρών (Mohamend & Abdullah 2014).

6.2.7.1 Διατροφικά Ζητήματα κατά την Αιμοκάθαρση

Είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για τη θεραπεία της νεφρικής αποκατάστασης σε ασθενείς με HIV .Οι προϋποθέσεις για την έναρξη της αιμοκάθαρσης είναι οι ίδιες που ισχύουν για τα μη μολυσμένα άτομα με νεφρική νόσο (Ansari 2011). Οι ασθενείς με HIV σε αιμοκάθαρση έχουν υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας που οφείλεται στη συσσώρευση κινδύνων που πηγάζουν τόσο από την αιμοδιάλυση όσο και από τον ίδιο τον ιό. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η ανοσοκαταστολή, η αναιμία, η απώλεια βάρους είναι γνωστές επιπτώσεις της αιμοκάθαρσης και του HIV (Tourret *et al.* 2006).

Η διατροφική κατάσταση και οι διατροφικές ανάγκες των αιμοκαθαρούμενων ασθενών συχνά είναι παραμελημένες. Οι ασθενείς αυτοί, τις περισσότερες φορές έχουν αυξημένες ενεργειακές ανάγκες λόγω της χειρουργικής επέμβασης αγγειακής προσπέλασης, λοιμώξεων ή ακόμη μεταμόσχευσης νεφρού. Γιαυτό η διατήρηση των κατάλληλων επιπέδων σωματικού λίπους είναι ιδιαίτερα σημαντικό διότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αντισταθμίσουν το έλλειμα ενέργειας, διαφυλάσσοντας με αυτό τον τρόπο τα αποθέματα πρωτεΐνης (Piratelli & Telarolli 2012). Ωστόσο, σημαντικό πρόβλημα στην επίτευξη των παραπάνω αποτελεί ο υψηλός επιπολασμός της πρωτεΐνο-ενεργειακής δυσθρεψίας (PEM) και της φλεγμονής που σχετίζονται με κακή έκβαση, μειωμένη ποιότητα ζωής, αύξηση του ποσοστού νοσηλείας και θνησιμότητα. Η ανορεξία, επίσης, αποτελεί ένα βασικό χαρακτηριστικό των ασθενών που υπόκειντο σε αιμοκάθαρση συντελώντας στην ανάπτυξη και στη συντήρηση της PEM. Η ασυνήθιστη χαμηλή όρεξη των αιμοκαθαρτικών ασθενών πέρα από δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής, στη νοσηλεία και στη θνησιμότητα, συνδέεται και με χαμηλή απόκριση της ερυθροποιητίνης (Kalantar-Zadeh *et al.* 2004).

Η PEM δεν είναι η μόνη μορφή υποσιτισμού κατά την αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς που δεν λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμινών και μεταλλικών στοιχείων, εμφανίζουν ιδιαίτερα συχνά



ελλείψεις σε ασκορβικό οξύ, φολλικό οξύ, βιταμίνη Β6, καλσιτριόλη, σίδηρο και ψευδάργυρο. Ακόμη, έχουν χαμηλή αλβουμίνη ορού και σύνθεση χοληστερόλης και αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Η αντιμετώπιση σημαντικών επιπλοκών όπως η αναιμία και η οστεοδυστροφία δεν μπορεί να επιτευχθεί χωρίς την επαρκή πρόσληψη σιδήρου, ασβεστίου και φωσφόρου. Από την άλλη πλευρά, η υπερβολική πρόσληψη ενός αριθμού απαραίτητων θρεπτικών συστατικών (νάτριο, νερό, κάλιο, φώσφορο, μαγνήσιο, ασβέστιο και πρωτεΐνη) μπορεί να είναι επικίνδυνη για αυτούς τους ασθενείς (Kalantar-Zadeh & Kopple 2013).

6.2.7.2 Διατροφικά Ζητήματα κατά την Περιτοναϊκή Κάθαρση

Η συνεχής απορρόφηση της γλυκόζης από την περιτοναϊκή κοιλότητα κατά τη διάλυση και η κοιλιακή διάταση μπορεί να καταστείλουν την όρεξη (Toigo et al. 2000). Κατά τη διάρκεια της περιτοναϊκής κάθαρσης πέρα από την εκκαθάριση των αποβλήτων υπάρχει και απώλεια θρεπτικών συστατικών. Ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση χάνουν 9-12g από την συνολική πρωτεΐνη και 6-8g λευκοματίνης ημερησίως. Η απώλεια αυτή είναι χαμηλότερη από αυτή που συμβαίνει κατά την αιμοκάθαρση. Όμως, η απώλεια πρωτεΐνης είναι πολύ μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου περιτονίτιδας (Han & Han 2012).

Μικροθρεπτικές ελλείψεις σε ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση μπορεί να προκληθούν από την κακή πρόσληψη τροφής, εντερική δυσλειτουργία, διήθηση, απώλεια ούρων και ανώμαλο μεταβολισμό. Επιπροσθέτως, η φλεγμονή, η οποία είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στους ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση, μπορεί να ρυθμίζει και να ρυθμίζεται από ορισμένα μικροθρεπτικά συστατικά. Σε μια πρόσφατη έρευνα, οι μισοί ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση είχαν ανεπαρκή διαιτητική πρόσληψη σιδήρου, ψευδαργύρου, ασβεστίου, βιταμίνης Α, Β6, C, νιασίνης και φολλικού οξέος. Οι ασθενείς με φλεγμονή είχαν χαμηλότερη πρόσληψη νατρίου, ασβεστίου, βιταμίνης Β₁₂ και ειδικότερα βιταμίνης Α (del Campo *et al.* 2012).

6.2.8 Διατροφική Αντιμετώπιση κατά την Αιμοκάθαρση και την Περιτοναϊκή Κάθαρση

6.2.8.1 Διατροφική Παρακολούθηση και Ανίχνευση

Η διατροφική παρακολούθηση και ανίχνευση είναι υποχρεωτική για τον εντοπισμό και την θεραπεία ασθενών που υπόκειντο σε αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση. Ο σοβαρός υποσιτισμός απαιτεί διατροφική παρέμβαση και μπορεί να διαγνωστεί με μείωση του ΔΜΣ < 20 kg/m², απώλεια σωματικού βάρους > 10% εντός 6 μηνών, λευκοματίνη ορού < 35g/l και τρανσθυρετίνη < 300mg/l. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η εκτίμηση της όρεξης είναι ένα



απλό και χρήσιμο κλινικό εργαλείο για την αναγνώριση ασθενών σε αιμοκάθαρση με κίνδυνο θνησιμότητας. Ελλείψει κατακράτησης νερού, το πάχος της δερματοπτυχής του τρικέφαλου (TSF) είναι χρήσιμο για την αξιολόγηση των αποθεμάτων λίπους και η περίμετρος των μυών του βραχίονα ($AMC = \text{περίμετρος βραχίονα} - 3,14 \times \text{TSF}$) για την αξιολόγηση της μυϊκής μάζας. Επίσης, η εκτίμηση της σύστασης σώματος με τη χρήση της βιοηλεκτρικής εμπέδησης (BIA) και DEXA λαμβάνει υπόψη τις αλλαγές στα διαμερίσματα νερού στο σώμα (Heng & Cano 2010).

Κατευθυντήριες οδηγίες για τις Ευρωπαϊκές βέλτιστες πρακτικές για τη διατροφική παρακολούθηση κατά την αιμοκάθαρση (ΑΚ) και περιτοναϊκή κάθαρση (ΑΠ)		
Διατροφικοί Παράμετροι	Διάστημα (μήνες)	Συνιστώμενα Επίπεδα
Σωματικό Βάρος (ΑΚ και ΠΚ)	Σε κάθε κάθαρση	
Διαιτητική Συνέντευξη (ΑΚ και ΠΚ)	6-12 μήνες	
BMI (ΑΚ και ΠΚ)	1 μήνα	> 23 kg/m ²
nPNA (ΑΚ και ΠΚ)	1 μήνα	>1 g/kg BW/ημέρα
Μέτρηση της κρεατινίνης μεσοβδόμαδα πριν την αιμοκάθαρση (ΑΚ)	1 μήνα	
Αλβουμίνη ορού (ΑΚ και ΠΚ)	1-3 μήνες	> 40 g/l
Τρανσθυρετίνη ορού (ΑΚ)	1-3 μήνες	> 300 mg/l
Χοληστερόλη ορού (ΑΚ)	3 μήνες	> ελάχιστη εργαστηριακή τιμή
Εκτίμηση με Subjective global assessment (SGA) (ΠΚ)	3 μήνες	

ΑΚ=αιμοκάθαρση,ΠΚ=περιτοναϊκή κάθαρση,BW=Σωματικό βάρος,BMI=Δείκτης μάζας σώματος
nPNA= πρωτεϊνικό ισοδύναμο της εμφάνισης του ολικού αζώτου

Εικόνα 6.2.8.1 Πηγή: Heng & Cano 2010

6.2.8.2 Διατροφικές Ανάγκες

Ενεργειακές ανάγκες: Ένας μεγάλος αριθμός ερευνών έχουν αναφέρει ότι η πρόσληψη ενέργειας σε ασθενείς με αιμοκάθαρση είναι χαμηλή και κυμαίνεται από 22-24 kcal/kg βάρους σώματος/ημέρα. Ωστόσο, οι μεταβολικές ανάγκες αυτής της ομάδας ασθενών, με βάση την ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας είναι παρόμοιες με εκείνες των φυσιολογικών ενηλίκων δηλαδή 35 kcal/kg ΣΒ/ημέρα. Επίσης, μελέτες ενεργειακής ισορροπίας, κυρίως σε ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση, επιβεβαίωσαν ότι ένα θετικό ισοζύγιο αζώτου μπορεί να επιτευχθεί μόνο με την πρόσληψη >30 kcal/kg ΣΒ/ημέρα (Locatelli *et al.* 2002).

Πρωτεϊνικές ανάγκες: Αν και ένα επίπεδο 0,7-0,8 πρωτεΐνης kg/ΣΒ μπορεί να είναι επαρκές, ώστε να επιτραπεί ένα ουδέτερο ισοζύγιο αζώτου σε σταθερούς ενήλικες πριν την αιμοκάθαρση, κατά τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης οι πρωτεϊνικές ανάγκες αυξάνονται. Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν, με βάση μελέτες αζώτου σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση, τουλάχιστον 1,2 και 1,4 gr πρωτεΐνης ανά kg/ΣΒ. Η σύσταση αυτή



αντιπροσωπεύει την ελάχιστη ημερήσια πρόσληψη για να εξασφαλιστεί ένα ουδέτερο ισοζύγιο πρωτεϊνών. Το ήμισυ αυτής της πρόσληψης θα πρέπει να προσλαμβάνεται από πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας ζωικής προέλευσης π.χ. κρέας, ψάρι ή γαλακτοκομικά προϊόντα (Locatelli *et al.* 2002). Όμως, μια υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης μεγαλύτερης του 1,4 kg/ΣΒ/ημέρα δεν βελτιώνει την επιβίωση και μπορεί να είναι επιβλαβής (British Dietetic Association 2011).

Μικροθρεπτικές ανάγκες: Λόγω απωλειών που προκύπτουν από την αιμοκάθαρση πρέπει να παρέχονται υδατοδιαλυτές βιταμίνες: φολλικό οξύ (1mg/ημέρα), πυροδοξίνη (10-20 mg/ημέρα) και βιταμίνη C (30-60 mg/ημέρα). Η βιταμίνη D θα πρέπει να δίνεται σύμφωνα με τα επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου και παραθορμόνης. Ωστόσο, σε σοβαρά απεμπλουτισμένους ασθενείς συμπληρώματα ψευδαργύρου (15mg/ημέρα) και σεληνίου (50-70 μg/ημέρα) κρίνονται χρήσιμα (Cano *et al.* 2006).

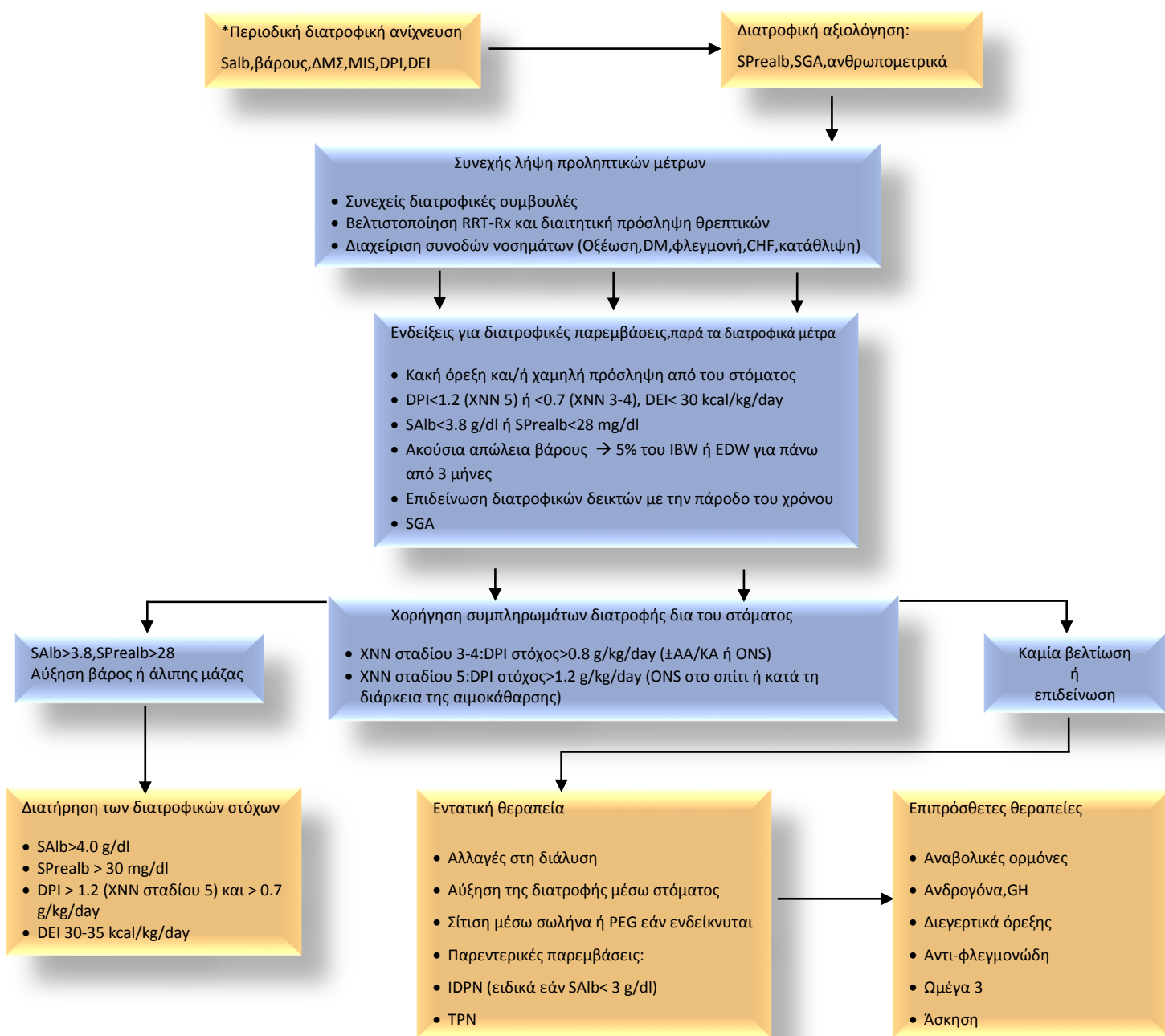
Ανάγκες σε υγρά, ηλεκτρολύτες και αλάτι: Για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, το νάτριο και η συνολική πρόσληψη υγρών θα πρέπει να περιορίζεται σε 1000-2000 mg/ημέρα και 1000-1500 ml/ημέρα αντίστοιχα. Για τους ασθενείς με καλή παραγωγή ούρων κανένας περιορισμός δεν είναι αναγκαίος, ενώ οι ασθενείς με ανουρία μπορεί να χρειαστούν αυστηρό περιορισμό (Bajwa & Kwatra 2013). Οι συστάσεις για την πρόσληψη καλίου εξαρτώνται από τα επίπεδα καλίου πριν την αιμοκάθαρση. Για τους ασθενείς με υψηλά επίπεδα καλίου πριν την αιμοκάθαρση πραγματοποιείται αιμοκάθαρση άνευ καλίου. Με αυτή την τεχνική τα επίπεδα μετά την αιμοκάθαρση είναι χαμηλά και έτσι ελαχιστοποιείται ο περιορισμός καλίου. Είναι σημαντικό να εξασφαλιστεί ότι ο διαιτητικός περιορισμός δεν θέτει σε κίνδυνο την ενεργειακή και πρωτεϊνική πρόσληψη. Κατά την περιτοναϊκή κάθαρση, ο περιορισμός σε υγρά και αλάτι θα πρέπει να ρυθμιστεί ανάλογα με την ύπαρξη αρνητικού ισοζυγίου. Αυτοί οι ασθενείς συνήθως χρειάζονται λιγότερο περιορισμό στα υγρά, το αλάτι και το κάλιο, σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (The Indian Society of Nephrology 2005).

6.2.8.3 Διατροφική Υποστήριξη

Η διατροφική υποστήριξη μπορεί να αποτρέψει ή να βελτιώσει τον υποσιτισμό, να βελτιώσει την ποιότητα ζωής, και να μειώσει την νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές που παρέχουν θρεπτικά συστατικά στους ασθενείς σε αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση με ανεπαρκή πρόσληψη τροφής. Αυτές οι τεχνικές περιλαμβάνουν διατροφικές συμβουλές, συμπληρώματα διατροφής, εντερική σίτιση σωλήνα, παρεντερική διατροφή κατά τη διάρκεια της κάθαρσης και ολική παρεντερική διατροφή (Sarikaya *et al.* 2012).



Αλγόριθμος για τη διατροφική διαχείριση και υποστήριξη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.



*Ελάχιστη διατροφική ανίχνευση κάθε 3 μήνες,ενώ ιδανικά συστήνεται μηνιαία. AA/KA= Αμινο-οξύ/Κετο-οξύ,ΔΜΣ=Δείκτης Μάζας Σώματος,CHF=Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια,XNN=Χρόνια Νεφρική Νόσος,DEI=Διαιτητική Πρόσληψη Ενέργειας,DM=Σακχαρώδης Διαβήτης,DPI=Διαιτητική Πρόσληψη Πρωτεΐνης,EDW=Εκτιμώμενο Ξηρό Βάρος,GH= Αυξητική Ορμόνη,IBW= Ιδανικό Βάρος Σώματος,PEG= Διαδερμική Ενδοσκοπική Γαστροστομία,RRT-Rx= Νεφρική Θεραπεία Αντικατάστασης,SAIb= Λευκοματίνη Ορού,SPrealb= Προλευκοματίνη Ορού,TPN= Ολική Παρεντερική Διατροφή,MIS= Σκορ Υποσιτισμού-Φλεγμονής,ONS= Συμπληρώματα Διατροφής Στόματος,IDPN= Παρεντερική Διατροφή Κατά τη Διάρκεια της Κάθαρσης.

Εικόνα 6.28.3Πηγή:Ikizler et al. 2013

Κατά την εντερική σίτιση των ασθενών, συχνά η πρόσληψη τροφής από το στόμα δεν είναι επαρκής. Σε αυτή την περίπτωση η λήψη διατροφικών συμπληρωμάτων μπορεί να βελτιώσει την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών (Cano et al. 2006). Αρκετές μελέτες εξέτασαν το ρόλο



των διατροφικών συμπληρωμάτων και ανέφεραν σημαντικό όφελος από τη χρήση τους κυρίως στην αύξηση των επιπέδων της αλβουμίνης στον ορό του αίματος (Caglar *et al.* 2002, Sezer *et al.* 2013). Η σίτιση μέσω σωλήνα ενδείκνυται όταν η κανονική διατροφή και τα διατροφικά συμπληρώματα είναι ανεπαρκή (Cano *et al.* 2006). Αν και η γαστρεντερική οδός πάντα προτιμάται ως η κύρια επιλογή για συμπληρώματα διατροφής, η παρεντερική παροχή θρεπτικών συστατικών, ειδικά κατά τη διάρκεια της κάθαρσης, έχει αποδειχθεί ότι είναι μια ασφαλής και βολική προσέγγιση για άτομα που δεν μπορούν να ανεχθούν σίτιση από το στόμα ή εντερική χορήγηση θρεπτικών συστατικών (Ikizler 2009). Με την παρεντερική διατροφή κατά την κάθαρση παρέχεται ένα μεγάλο μέρος συμπληρωμάτων σε σύντομο χρονικό διάστημα. Τα διαλύματα που χρησιμοποιούνται περιέχουν αμινοξέα (συμπεριλαμβανομένου των βασικών και μη απαραίτητων αμινοξέων), δεξτρόζη και λιπίδια. Όμως, αυτή η τεχνική σίτισης δεν έχει σχεδιαστεί για να παρέχει όλη την ενέργεια και πρωτεΐνη που απαιτείται σε έναν ασθενή, δεδομένου ότι είναι μόνο τρεις φορές την εβδομάδα όταν ο ασθενής βρίσκεται σε αιμοκάθαρση. Συνεπώς, όλα τα μέσα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση της πρόσληψης ενέργειας και πρωτεΐνης (συμπληρώματα εντερική σίτισης ή ολική παρεντερική διατροφή) (Corbello & Rosner 2009, de Luis & Bustamante 2008).

6.3 Ο Καρκίνος στα πλαίσια της HIV Λοίμωξης

Τα άτομα με HIV και AIDS έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Οι καρκίνοι στα άτομα με HIV χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: σε αυτούς που ορίζουν το AIDS και σε αυτούς που δεν το ορίζουν. Στους καρκίνους που ορίζουν το AIDS περιλαμβάνονται: το σάρκωμα Kaposi (εμφανίζεται κυρίως στους άνδρες), το μη-Hodgkin λέμφωμα, και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (που προκαλείται από ορισμένους τύπους του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων ή PHV). Έχοντας έναν από αυτούς τα άτομα με HIV αυτόματα διαγνώσκονται με AIDS (Andrlote 2010, Engels *et al.* 2008). Σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, τα άτομα με HIV έχουν 3640 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σαρκώματος Kaposi, 77 φορές περισσότερο για μη Hodgins λέμφωμα, και εξαπλάσια αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του τραχήλου (Shiels *et al.* 2010). Η συχνότητα εμφάνισης των καρκίνων που ορίζουν το AIDS έχει μειωθεί, ενώ η εμφάνιση άλλων κακοηθειών, όπως το λέμφωμα Hodgins, ο πρωκτικός καρκίνος, ο καρκίνος του πνεύμονα, ο καρκίνος του δέρματος και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αποτελούν νέες προκλήσεις. Η συχνότητα αυτών των κακοηθειών έχει αυξηθεί τα τελευταία έτη αλλά οι ακριβείς αιτίες αυτού του φαινομένου παραμένουν ασαφείς. Ο μακρύτερος χρόνος επιβίωσης λόγω της χρήσης της HAART εξηγεί μόνο εν μέρει την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αυτών των κακοηθειών (Hensel *et al.* 2010). Πρόσφατα



στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου μη σχετιζόμενου με το AIDS είναι 60% για τους μολυσμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς (Bedimo *et al.* 2007).

Η HAART έχει μειώσει δραματικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου που σχετίζεται ή δεν σχετίζεται με το AIDS. Ενισχύει την ικανότητα του ανοσοποιητικού να κρατά υπό έλεγχο τους ιούς που προκαλούν δυνητικά καρκίνο, όπως ο HPV, ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) και ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) καθώς και άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων που αποδυναμώνουν το ανοσοποιητικό σύστημα (Andrlote 2010).

6.3.1 Σάρκωμα Kaposi

Το σάρκωμα Kaposi είναι ο πιο κοινός όγκος στα άτομα με HIV λοίμωξη. Ο ανθρώπινος ερπητοϊός 8 (HHV 8) είναι ο υπεύθυνος μολυσματικός παράγοντας όλων των τύπων σαρκώματος Kaposi (van Bogaert 2012). Η κλινική πορεία του σαρκώματος κυμαίνεται από ελάχιστη παρουσίαση της νόσου έως τυχαία εύρεση εκρηκτικής αύξησης, με αποτέλεσμα σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Δερματικές αλλοιώσεις εμφανίζονται πιο συχνά στα κάτω άκρα, στο πρόσωπο (ειδικά στη μύτη) και στα γεννητικά όργανα. Τα χρώματα που συνδέονται με αυτά τα τραύματα περιλαμβάνουν πολλές αποχρώσεις του ροζ, κόκκινου, μωβ και καφέ (Dezube *et al.* 2004). Οι δερματικές αλλοιώσεις είναι χαρακτηριστικές και συχνά το σάρκωμα διαγιγνώσκεται κλινικά. Η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί ιστολογικά. Η αξονική τομογραφία, η βρογχοσκόπηση και η ενδοσκόπηση δεν προτείνετε ελλείψει συμπτωμάτων (Bower *et al.* 2008).

Το σάρκωμα Kaposi ανιχνεύεται πιο συχνά σε ηλικιωμένους άνδρες (70 ετών και άνω, αναλογία ανδρών-γυναικών: 3 προς 1) της Μεσογείου και της Ανατολικής Ευρώπης. Οι μετανάστες από περιοχές της Δυτικής Ευρώπης ή Βόρεια Αμερικής φαίνεται να φέρουν προδιάθεση για σάρκωμα Kaposi. Η ασθένεια είναι σχετικά σπάνια στο Ηνωμένο Βασίλειο, στη Σκανδιναβία και άλλα μέρη της Βόρειας και Δυτικής Ευρώπης (Mbulaiteye *et al.* 2003).

Το ιικό φορτίο ανιχνεύεται σε πολύ χαμηλότερες συγκεντρώσεις στις κολπικές και σπερματικές εκκρίσεις από ότι στο σάλιο. Ως εκ τούτου, η μετάδοση είναι πιο πιθανό να συμβεί μέσω του σιέλου σε ενδημικές περιφέρειες και ομάδες υψηλού κινδύνου. Οι ομοφυλόφιλοι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για απόκτηση του σαρκώματος Kaposi από τους ετεροφυλόφιλους (Joshi *et al.* 2012).

Προς το παρόν δεν υπάρχει θεραπεία για το σάρκωμα Kaposi. Οι θεραπευτικοί στόχοι περιλαμβάνουν την ανακούφιση των συμπτωμάτων, την πρόληψη της εξέλιξης, την μείωση των οίδημάτων και του ψυχολογικού στρες (Radu & Pantanowitz 2013). Η συστηματική χημειοθεραπεία φαίνεται να βελτίωσε τα αποτελέσματα σε πολλές περιπτώσεις, ιδιαίτερα οι



χημειοθεραπευτικοί παράγοντες όπως οι λιποσωματικές ανθρακυλίνες και οι ταξάνες, οι οποίες έχουν βελτιωμένη αποτελεσματικότητα και ανοχή συγκριτικά με παλαιότερα φάρμακα. Η ART με τη σειρά της έχει οδηγήσει σε μια απότομη πτώση στην εμφάνιση του σαρκώματος Kaposi που σχετίζεται με το AIDS και τη θνησιμότητα στις Ευρωπαϊκές και Βορειοανατολικές χώρες. Η ART επίσης οδήγησε σε υποχώρηση και μερικές φορές σε πλήρη ύφεση των δερματικών αλλοιώσεων. Σε μια μεγάλη μελέτη κοορτής, τα PIs και τα NNRTIs βρέθηκαν να είναι εξίσου ισχυρά στην πρόσληψη της ανάπτυξης του σαρκώματος Kaposi (Stebbing *et al.* 2004).

6.3.2 Μη Hodgkins Λέμφωμα

Το μη Hodgkins λέμφωμα (NHL) είναι μια μορφή καρκίνου που ξεκινάει από το λεμφικό σύστημα. Το λεμφικό σύστημα είναι ένα δίκτυο λεμφικών αγγείων που μεταφέρουν ένα υγρό που ονομάζεται λέμφος και αποτελείται από τα λευκά αιμοσφαίρια που καταπολεμούν τις λοιμώξεις (Franciscus 2014). Ο σχετικός κίνδυνος NHL μεταξύ των οροθετικών ασθενών είναι 150-250 φορές υψηλότερος από ότι στο γενικό πληθυσμό (Dhir 2010).

Το NHL προκαλείται από έναν άλλο τύπο ερπητοϊού τον ιό Epstein-Barr (EBV). Αυτός ο ιός μολύνει σχεδόν όλους τους ανθρώπους από την πρώιμη ενήλικη ζωή (Pinsky & Douglas 2009). Το 85% του συνόλου του NHL που σχετίζεται με το AIDS είναι το συστηματικό NHL, το 15% είναι πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος, ενώ τα πρωτογενή λεμφώματα είναι σπάνια. Σχεδόν όλα τα λεμφώματα είναι υψηλού βαθμού διάχυσης B κύτταρα ή Burkitts λεμφώματα (Rogers *et al.* 2010).

Η κλινική εικόνα του NHL περιλαμβάνει την μεγέθυνση των λεμφαδένων, συνήθως στο λαιμό, τη μασχάλη ή στη βουβωνική χώρα. Σημάδια ή συμπτώματα όπως νυχτερινές εφιδρώσεις, ανεξήγητη απώλεια βάρους ή πυρετός, είναι επίσης γνωστά ως «B» συμπτώματα (American Pharmacists Association 2010).

Η ακριβής διάγνωση του λεμφώματος μπορεί ακόμη να αποτελεί πρόκληση και για τους παθολόγους στα αναπτυγμένα έθνη, χωρίς αιματοπαθολογική εξειδίκευση (Ulrickson *et al.* 2012). Οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία, αν και η διάγνωση δεν υποδεικνύει απαραίτητα την ανάγκη για κυτταροτοξική θεραπεία. Αυτό ισχύει στην περίπτωση μικρού βαθμού κακοηθειών όπου η έναρξη της θεραπείας νωρίς δεν βελτιώνει τη συνολική επιβίωση. Ενώ, η χειρουργική επέμβαση σπάνια είναι θεραπευτική (Mounter & Lennard 1999). Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού της χημειοθεραπείας με την ART έχει επισήμως ερευνηθεί σε αρκετές μελέτες. Αυτές οι μελέτες έχουν βρει μια μέση συνολική επιβίωση έως και 27 μήνες και ποσοστά επιβίωσης 58% και 55% σε 1 και 2 έτη, αντιστοίχως (Dhir 2010). Η συχνότητα εμφάνισης του NHL παραμένει σημαντικά αυξημένη σε HIV



θετικούς ασθενείς σε σύγκριση με το φυσιολογικό πληθυσμό, ακόμη και στην εποχή της ART (Barta *et al.* 2013).

6.3.3 Λέμφωμα Hodgkin's

Ενώ η συχνότητα εμφάνισης των κακοηθειών που ορίζουν το AIDS όπως το σάρκωμα Kaposi και το μη Hodgkin's λέμφωμα, έχουν μειωθεί ύστερα από την εισαγωγή της HAART, η συχνότητα εμφάνισης του λεμφώματος Hodgkin's παραμένει αυξημένη στην ομάδα των HIV μολυσμένων ασθενών. Μολονότι το λέμφωμα Hodgkin's στο πλαίσιο του HIV έχει συσχετισθεί με μια πιο επιθετική κλινική πορεία και μια επικράτηση των πιο επιθετικών ιστολογικών υποτύπων, η πρόγνωση του λεμφώματος έχει βελτιωθεί και τα ποσοστά απόκρισης είναι παρόμοια με το φυσιολογικό πληθυσμό (Gurta *et al.* 2014).

Το σύστημα ταξινόμησης του WHO το 2008 αναγνωρίζει δύο ιστολογικούς τύπους του λεμφώματος: το λέμφωμα Hodgkin's κυρίαρχων οζωδών λεμφοκυττάρων και το «κλασσικό» λέμφωμα Hodgkin's (Gobbi *et al.* 2013). Το λέμφωμα Hodgkin's τυπικά, αλλά όχι αποκλειστικά, παρουσιάζεται σε νεότερους ασθενείς, συνήθως μεταξύ των ηλικιών 20 και 60 ετών. Οι ασθενείς μπορεί να αισθάνονται καλά, αλλά μπορεί να εμφανίσουν ανατομικές αλλαγές όπως τοπική λεμφαδενοπάθεια ή να αρρωστήσουν με συμπτώματα όπως πυρετός, νυχτερινή εφίδρωση, ανεξήγητη απώλεια βάρους και κόπωση ή να εμφανίσουν συμπτώματα που σχετίζονται με μη ειδικά όργανα όπως βήχας, κνησμός, εντοπισμένος πόνος των οστών ή απρόσμενες εργαστηριακές ανωμαλίες όπως αναιμία, υπολευκωματιναιμία ή αυξημένος ρυθμός καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (Connors 2009).

Η διάγνωση γίνεται σύμφωνα με το WHO με τη λήψη ενός μεγάλου δείγματος με χειρουργική εκτομή ή με βιοψία των λεμφαδένων, ώστε να παραχθεί αρκετό υλικό για την παραγωγή κατεψυγμένων και σταθεροποιημένων με φορμαλίνη δειγμάτων (Eichenauer *et al.* 2011).

Αρχικά η θεραπεία για ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin's βασίζεται στην ιστολογία της νόσου, το ανατομικό στάδιο και στην παρουσία χαρακτηριστικών κακής πρόγνωσης. Οι ασθενείς σε πρώιμο στάδιο της νόσου λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με τη χρήση χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία, ενώ εκείνοι με προχωρημένο στάδιο της νόσου λαμβάνουν για μεγαλύτερο διάστημα χημειοθεραπεία, συχνά χωρίς ακτινοθεραπεία. Η διαχείριση της υποτροπιάζουσας ή ανθεκτικής νόσου περιλαμβάνει: υψηλή δόση χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, και αποτελεί το πρότυπο φροντίδας για τους περισσότερους ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά από την αρχική θεραπεία (Ansell 2014).



6.3.4 Επίδραση του Καρκίνου στη Διατροφική Κατάσταση

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η διατροφική υποστήριξη δεν παρατείνει το χρόνο επιβίωσης των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο. Ωστόσο, η σημαντική απώλεια βάρους σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση στους ασθενείς με AIDS και καρκίνο. Η απώλεια βάρους σχεδόν πάντα σχετίζεται με την ανορεξία και τη μείωση της θερμιδικής πρόσληψης (Tchekmedyian 1995). Η συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση που αναπτύσσεται κατά τον καρκίνο φαίνεται να είναι η σημαντικότερη αιτία της απώλειας όρεξης και του βάρους (Arends *et al.* 2006). Αυτά τα συμπτώματα είναι παρόντα σε ποσοστό 80% σε ασθενείς με γαστρεντερικούς όγκους και σε 60% σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, αλλά είναι πολύ λιγότερο συχνά στο καρκίνο του μαστού ή σε αιματολογικές κακοήθειες (Gill 2007). Η απώλεια βάρους που σχετίζεται με το καρκίνο διαφέρει από την ασιτία, στην οποία με την σωστή επανασίτιση αποκαθίσταται η φυσιολογική διατροφική κατάσταση. Σε ασθενείς με καρκίνο, οι ανωμαλίες του μεταβολισμού που σχετίζονται με τον όγκο συχνά εμποδίζουν την αποκατάσταση της μυϊκής μάζας κατά την παροχή των θρεπτικών συστατικών. Κατά συνέπεια, ο υποσιτισμός στα άτομα με καρκίνο μπορεί να εξελιχθεί σε καρκινική καχεξία λόγω των πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και του μεταβολισμού. Η καχεξία αντιπροσωπεύει την άμεση αιτία θανάτου με 10-22% του συνολικού θανάτου από καρκίνο (Caro *et al.* 2007). Περαιτέρω, ο υποσιτισμός και η κακή διατροφική κατάσταση μειώνουν την ποιότητα ζωής και την λειτουργική κατάσταση και αυξάνουν το ποσοστό των επιπλοκών και των διαταραχών της θεραπείας. Γι'αυτό το λόγο η πρόωμη διατροφική παρέμβαση μπορεί να βελτιώσει την διατροφική κατάσταση των ασθενών αυτών και να βοηθήσει τους ασθενείς να διατηρήσουν το σωματικό βάρος και την άλιπη μάζα σώματος και να ανέχονται καλύτερα τη θεραπεία (Sauer *et al.* 2012).

Αλλαγές στη γεύση και στην όσφρηση συμβαίνουν συχνά σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο και σε εκείνους που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Αυτές οι αλλαγές στην αντίληψη σχετίζονται με άμεση ζημία του θηλώδους βλεννογόνου. Η γεύση και η όσφρηση μπορεί να επιδεινωθούν και από ορισμένες κυτοκίνες που μπλοκάρουν άμεσα την οσφρητική και γευστική νευροδιαβίβαση. Ορισμένα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου ορισμένων αντιμυτωτικών και ιδιαίτερα της κυκλοφωσφαμίδης, και ορισμένες ελλείψεις σε ιχνοστοιχεία όπως ψευδάργυρος και νικέλιο, οδηγούν σε δυσγευσία ή υπογευσία. Το ένα τρίτο των ασθενών με καρκίνο έχουν υποστεί μια μείωση στην αντίληψη της γλυκιάς γεύσης. Λιγότερο συχνή είναι η απέχθεια ή η μείωση της πικρής, ξινή ή αλμυρής γεύσης. Όλες αυτές οι αλλαγές στην αντίληψη της γεύσης έχουν αρνητική επίδραση στη πρόσληψη τροφής (Nitenberg & Raynard 2000).



6.3.5 Διατροφική Παρέμβαση στο Καρκίνο

6.3.5.1 Διατροφική αξιολόγηση

Ο σκοπός της διατροφικής αξιολόγησης είναι να προσδιορίζει το υποσύνολο των ασθενών που μπορούν να επωφεληθούν από τις διατροφικές συμβουλές του διαιτολόγου, να καθορίζουν τη σοβαρότητα και την αιτία του υποσιτισμού, να εντοπίζει τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο επιπλοκών της χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας ή χειρουργικής επέμβασης και να εκτιμά την αποτελεσματικότητα της διατροφικής υποστήριξης. Οι διατροφικοί παράμετροι και δείκτες θα πρέπει να έχουν επαρκή ευαισθησία και ειδικότητα ώστε να αντικατοπτρίζουν αξιόπιστα την πορεία του υποσιτισμού κατά τη διάρκεια της νόσου (Akbulut 2011).

Η καχεξία που σχετίζεται με τον καρκίνο απαιτεί ειδικές μεθόδους εξέτασης και αξιολόγησης, οι οποίες θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τόσο τις επιπτώσεις του όγκου όσο και των αντικαρκινικών θεραπειών, στη διατροφική κατάσταση. Το PG-SGA αναπτύχθηκε ειδικά για τους ασθενείς με καρκίνο και έχει αναγνωριστεί ως το πρότυπο εργαλείο για την αξιολόγηση της διατροφής στο καρκίνο από τον Αμερικάνικο σύλλογο διαιτολόγων (Andreoli *et al.* 2011).

6.3.5.2 Διατροφική Υποστήριξη

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η διατήρηση μιας καλής διατροφικής κατάστασης που επιτυγχάνεται μέσω της διατροφικής υποστήριξης και παρέμβασης μπορεί να βοηθήσει τα άτομα με καρκίνο, βελτιώνοντας την έκβαση των αποτελεσμάτων. Οι στόχοι της διατροφικής παρέμβασης συμπεριλαμβάνουν:

- Αύξηση της πρόσληψης ενέργειας και πρωτεϊνών και πρόληψη ή αντιστροφή ελλείψεων θρεπτικών συστατικών, προς διατήρηση της άλιπης μάζας σώματος.
- Διατήρηση και αύξηση του σωματικού βάρους.
- Βελτίωση της ποιότητας ζωής.
- Βελτίωση της δύναμης και των επιπέδων ενέργειας.
- Διαχείριση των ανεπιθύμητων παρενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία
- Αποφυγή της μείωσης της δόσης και καθυστέρησης της θεραπείας.
- Μείωση των απρογραμμάτιστων εισαγωγών στο νοσοκομείο (Sauer *et al.* 2012, Doyle *et al.* 2006).

Οι διατροφικές συμβουλές και ο εμπλουτισμός της κανονικής διατροφής με υψηλής θερμιδικής αξίας τρόφιμα ή η χρήση συμπληρωμάτων δια του στόματος, θα πρέπει να είναι η πρώτη



επιλογή (van Bokhorst-de van der Schueren 2005). Η χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων από το στόμα που περιέχουν ανοσορυθμιστικά θρεπτικά συστατικά όπως ν-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, αργινίνη και νουκλεοτίδια, απέφεραν ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσο αναφορά τη βελτίωση του ανοσοποιητικού, την μείωση της απόκρισης και τη βελτίωση της γαστρεντερικής λειτουργίας και του μεταβολισμού του O_2 . Επίσης, τα αντιφλεγμονώδη αυτά φαρμακο-τρόφιμα μπορούν να βελτιώσουν τη διατροφική κατάσταση των ασθενών (Caro *et al.* 2007). Οι ελάχιστες ανάγκες σε ενέργεια και πρωτεΐνες σε ενήλικες μη χειρουργικούς ασθενείς είναι 30-35 kcal/kg/d και 1,2-1,5 γρ πρωτεΐνης /kg/d (French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism 2014).

Η εντερική σίτιση θα πρέπει να ξεκινήσει εάν υπάρχει ήδη υποθρεψία ή εάν η πρόσληψη της τροφής μειώνεται σημαντικά για περισσότερο από 7-10 μέρες. Οι τυπικές φόρμουλες είναι αυτές που συνιστανται για την εντερική σίτιση των ασθενών αυτών. Για τους καχεκτικούς ασθενείς, οι μεταβολικοί ρυθμιστές όπως προγεσταγόνα, στεροειδή και ενδεχομένως το εικοσαπεντανοϊκό οξύ, μπορεί να βοηθήσουν στη βελτίωση της διατροφικής κατάστασης. Η εντερική σίτιση ρουτίνας δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια υψηλής δόσης χημειοθεραπείας (Arends *et al.* 2006).

Η παρεντερική διατροφή είναι σπάνια σε ασθενείς με καρκίνο και οφείλεται στον αρνητικό αντίκτυπο που έχει στις κλινικές εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένων των λοιμωδών επιπλοκών, τη σήψη και παραμονή στο νοσοκομείο. Ωστόσο, στις περιπτώσεις όπου η εντερική διατροφική υποστήριξη δεν είναι φυσικά δυνατή, η παρεντερική διατροφή ενδείκνυται (van Bokhorst-de van der Schueren 2005). Υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες που δεν έδειξαν κανένα όφελος από την παρεντερική σίτιση, όπως μειωμένη τοξικότητα ή βελτίωση του ρυθμού απόκριση, επιβίωσης ή θρεπτικής κατάστασης. Ειδικά για ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο και για όσους δεν είναι υποσιτισμένοι ή δυσφαγικοί, οι πιθανοί κίνδυνοι της παρεντερικής διατροφής αντισταθμίζουν τα οφέλη (Bozzeti *et al.* 2009).

6.3.5.3 Εναλλακτικές Θεραπείες

Η εναλλακτική και συμπληρωματική διατροφή αποτελεί μια τροποποίηση της κανονικής διατροφής που αξιώνεται ότι μπορεί να δράσει θεραπευτικά ενάντια στο καρκίνο. Συχνά, αυτές οι δίαιτες δεν έχουν ερευνηθεί ή τα αποτελέσματά τους δεν έχουν αποδειχθεί σε αποδεκτές κλινικές δοκιμές. Τις περισσότερες φορές αυτά τα διατροφικά σχήματα μοιράζονται ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά:



- ❖ Είναι κυρίως χορτοφαγικές δίαιτες – εναλλακτικά, δίαιτες που περιορίζουν το κόκκινο κρέας και επιτρέπουν την περιορισμένη κατανάλωση του κοτόπουλου ελευθέρως βοσκής και ψαριών της βαθιάς θάλασσας.
- ❖ Απαγορεύουν την κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων.
- ❖ Είναι χαμηλής περιεκτικότητας σε ζάχαρη, λίπος και αλάτι.
- ❖ Είναι υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες, συμπεριλαμβανομένου τα ωμά φρούτα, λαχανικά και δημητριακά ολικής αλέσεως.
- ❖ Μπορεί να περιλαμβάνουν χυμούς φρούτων ή λαχανικών.
- ❖ Περιέχουν υψηλή δόση βιταμινών και ανόργανων συστατικών.

Οι ασθενείς μπορεί να χρησιμοποιούν και άλλες συμπληρωματικές θεραπείες, όπως η χαλάρωση, η απεικόνιση, η ομοιοπαθητική και τα βότανα, εκτός από την πραγματοποίηση διατροφικών αλλαγών (Shaw 2005).



Βιβλιογραφία

Akiibinu, A. O., Adeshiyan, A. A. & Olalekan, A. O., 2012. MICRONUTRIENTS AND MARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN SYMPTOMATIC HIV-POSITIVE/AIDS NIGERIANS: A CALL FOR ADJUVANT MICRONUTRIENT THERAPY. *IIOABI*, 3(2), pp. 7-11.

Archer, M., Steinvoot, C., Larson, B. & Oderda, G., 2014. *Agents Used as Appetite Stimulants Drug Class Review*. Salt Lake City, Utah: University of Utah College of Pharmacy.

Baldwin, C. & Weekes, C., 2011. Dietary advice with or without oral nutritional supplements for disease-related malnutrition in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Baum, M. K. και συν., 2013. Effect of Micronutrient Supplementation on Disease Progression in Asymptomatic, Antiretroviral-Naive, HIV-Infected Adults in Botswana A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 310(20), pp. 2154-2163.

DeJesus, E. και συν., 2007. Use of Dronabinol Improves Appetite and Reverses Weight Loss in HIV/AIDS-Infected Patients. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*, 6(2), pp. 95-100.

González-Hernández¹, L. A. και συν., 2012. Synbiotic therapy decreases microbial translocation and inflammation and improves immunological status in HIV-infected patients: a double-blind randomized controlled pilot trial. *Nutrition Journal*, 11(90), pp. 1-8.

Irlam, J. H., Visser, M. E., Rollins, N. N. & Siegfried, N., 2010. Micronutrient supplementation in children and adults with HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Τόμος 12.

Karsegard, V. και συν., 2004. *Nutrition*, 20(6), pp. 515-520.

Lerma, E. και συν., 2012. Prevalence and Factors Associated with Vitamin D Deficiency and Hyperparathyroidism in HIV-Infected Patients Treated in Barcelona. *ISRN AIDS*, pp. 1-5.

Li, N. και συν., 2012. Predictors of weight loss after HAART initiation among HIV-infected adults in Tanzania. *AIDS*, Τόμος 26, p. 577–585.

Mata-Marín, J. A. και συν., 2010. Risk factors and correlates for anemia in HIV treatment-naïve infected patients: a cross-sectional analytical study. *BMC Research Notes*, 3(230), pp. 1-5.

Mbada, C. E. και συν., 2013. Health-related quality of life and physical functioning in people living with HIV/AIDS: a case-control design. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11(106), pp. 1-8.

McIntyre, J., 2005. Preventing mother-to-child transmission of HIV: successes and challenges. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology REVIEW*, Τόμος 112, pp. 1196-1203.



- Meintjes, G. και συν., 2008. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*, 8(8), pp. 516-523.
- Orkin , C. και συν., 2014. Change in vitamin D levels and risk of severe vitamin D deficiency over 48 weeks among HIV-1-infected, treatment-naive adults receiving rilpivirine or efavirenz in a Phase III trial (ECHO). *Antivir Ther*, 19(2), pp. 191-200.
- Petróczi, A., Hawkins, K., Jones, G. & Naughton, D., 2010. The Open AIDS Journal. *HIV Patient Characteristics that Affect Adherence to Exercise Programmes: An Observational Study*, Τόμος 4, pp. 148-155.
- Polo, R. και συν., 2007. Recommendations from SPNS/GEAM/SENBA/SENPE/AEDN/SEDCA/GESIDA on nutrition in the HIV-infected patient. *Nutr Hosp*, 22(2), pp. 229-243.
- Rachner, T., Khosla, S. & Hofbauer, L., 2011. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*, Τόμος 377, pp. 1276-1286.
- Retnakaran, R. & Zinman, B., 2009. Thiazolidinediones and clinical outcomes in type 2 diabetes. *Lancet*, Τόμος 373, pp. 2088-2089.
- Shiels, M. S. και συν., 2011. Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States. *J Natl Cancer Inst*, Τόμος 103, pp. 1-10.
- Stein, S. και συν., 2013. Chromium Therapy for Insulin Resistance Associated with HIV-Disease. *J AIDS Clin Res*, 4(9), pp. 1-7.
- Sudfeld, C. R. και συν., 2012. Vitamin D and HIV Progression among Tanzanian Adults Initiating Antiretroviral Therapy. *PLoS ONE*, 7(6), pp. 1-11.
- Hengge, U., Stocks, K. & Faulkner, S., 2003. Oxymetholone for the treatment of HIV-wasting: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial in eugonadal men and women. *HIV Clin Trials*, 4(3), pp. 150-163.
- (UNAIDS), J. U. N. P. ο. H., 1997. HIV testing methods: UNAIDS Technical Update. pp. 1-8.
- Abba , K., Sudarsanam , T. D., Grobler , L. & Volmink , J., 2010. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis (Review). *The Cochrane Collaboration* .
- Aberman, N. και συν., 2014. Food Security and Nutrition Interventions in Response to the Aids Epidemic: Assessing Global Action and Evidence. *AIDS Behav* , Τόμος 18, pp. 554-565.
- Achkar, J. M. και συν., 2011. Adjunctive Tests for Diagnosis of Tuberculosis: Serology, ELISPOT for Site-Specific Lymphocytes, Urinary Lipoarabinomannan, String Test, and Fine Needle Aspiration. *The Journal of Infectious Diseases*, Τόμος 204, pp. 1130-1141.



- Adeyemi, O. M., Vibhakar, S. & Evans, A. T., 2009. Obesity and lymphocyte subsets in virologically suppressed HIV-infected patients. *Metabolism Clinical and Experimental*, Τόμος 58, p. 1285–1287.
- Aghdassi, E. και συν., 2010. In patients with HIV-infection, chromium supplementation improves insulin resistance and other metabolic abnormalities: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Curr HIV Res*, 8(2), pp. 213-220.
- Aghdassi, E. και συν., 2006. Chromium Supplementation Decreases Insulin Resistance and Trunk Fat. *Source of the Document Journal of the American College of Nutrition*, 25(1), pp. 56-63.
- Agin, D. και συν., 2001. Effects of whey protein and resistance exercise on body cell mass, muscle strength, and quality of life in women with HIV. *AIDS*, Τόμος 15, pp. 2431-2440.
- Ahmed, M., Al-Atta, A. & Hamad, M., 2012. The safety and effectiveness of statins as treatment for HIV-dyslipidemia: the evidence so far and the future challenges. *Expert Opin Pharmacother*, 13(13), pp. 1901-1909.
- AKBULUT, G., 2011. New perspective for nutritional support of cancer patients: Enteral/parenteral nutrition. *Exp Ther Med*, 2(4), p. 675–684.
- Akelola, R. και συν., 2006. Kenyan National Guidelines on Nutrition and HIV/AIDS. *Ministry of Health, Government of Kenya*, pp. 1-38.
- Akerlund, B. και συν., 1996. Effect of N-acetylcysteine(NAC) treatment on HIV-1 infection: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol*, 50(6), pp. 457-461.
- Akinbami, A. και συν., 2010. Hematologic Abnormalities in Treatment-naïve HIV patients. *Infectious Diseases: Research and Treatment*, Τόμος 3, pp. 45-49.
- Allard, J. P. και συν., 1998. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. *AIDS*, Τόμος 12, p. 1653–1659.
- Alvarez, C. και συν., 2010. Metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Latin America. *Braz J Infect Dis*, 14(3), pp. 256-263.
- Alves, M., Brites, C. & Sprinz, E., 2014. Hiv-associated lipodystrophy: a review from a Brazilian perspective. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, Τόμος 10, pp. 559-566.
- American Dietetic Association, 2010. Nutrition Intervention and Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Am Diet Assoc*, Τόμος 110, pp. 1105-1119.
- American Pharmacists Association, 2010. *Non-Hodgkin's Lymphomas: Clinical Features and Treatment Updates*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: http://login.cemedicus.com/cecility/components/util/pdf/docs/pdf/15163_print.pdf



- Amorosa , V., Synnestvedt , M. & Gross , R., 2005. A tale of two epidemics: the intersection between obesity and HIV infection in Philadelphia. *J Acquir Immune Defic Syndr.*, 15(39), pp. 557-561.
- Anderson, S., 2006. Physical Therapy for Patients with HIV/AIDS. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*, 17(3), pp. 103-109.
- Anderson, S., 2006. Physical Therapy for Patients with HIV/AIDS. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*, 17(3), pp. 103-109.
- ANDREOLI, A. και συν., 2011. New trends in nutritional status assessment of cancer patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, Τόμος 15, pp. 469-480.
- Andrlote, J. M., 2010. A Glass Half Full: Cancer Risk for People Living with HIV. *BETA*, pp. 1-41.
- Anema, A. και συν., 2014. Food Security in the Context of HIV: Towards Harmonized Definitions and Indicators. *AIDS Behav*, Τόμος 18, pp. 476-489.
- Anema, A. και συν., 2009. Food Insecurity and HIV/AIDS: Current Knowledge, Gaps, and Research Priorities. *Current HIV/AIDS Reports*, Τόμος 6, pp. 224-2331.
- Anon., 2001. *South African National Guidelines on Nutrition For People Living With TB, HIV/AIDS and Other Chronic Debilitating Conditions*. s.l.: Department of Health South Africa .
- Anon., 2002. The Role of Exercise in the Prevention and Treatment of Wasting in Acquired Immune Deficiency Syndrome. *JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF NURSES IN AIDS CARE*, 13(1), pp. 29-49.
- Anon., n.d.
- Ansari, N., 2011. Kidney Involvement in HIV Infection. Στο: InTech, επιμ. *HIV-infection - Impact, Awareness and Social*. s.l.: Dr. Eugenia Barros.
- Ansell, S. M., 2014. Hodgkin lymphoma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 89(7), pp. 772-779.
- Anukam, K. C. και συν., 2008. Yogurt Containing Probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. reuteri RC-14 Helps Resolve Moderate Diarrhea and Increases CD4 Count in HIV/AIDS Patients. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 42(3), pp. 239-242.
- Aotani, D. και συν., 2012. Functional magnetic resonance imaging analysis of food-related brain activity in patients with lipodystrophy undergoing leptin replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(10), pp. 3663-3671.
- Arenas-Pinto, A., Grant, A. D., Edwards, S. & Weller, I. D., 2003. Lactic acidosis in HIV infected patients: a systematic review of published cases. *Sex Transm Infect*, Τόμος 79, pp. 340-344.



- Arends, J. και συν., 2006. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical Nutrition*, Τόμος 25, pp. 245-259.
- Arey, B. D. & Beal, M. W., 2002. The Role of Exercise in the Prevention and Treatment of Wasting in Acquired Immune Deficiency Syndrome. *JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF NURSES IN AIDS CARE*, 13(1), pp. 29-49.
- Arnoldussen, I. A., Kiliaan, A. J. & Gustafson, D. R., 2014. Obesity and dementia: Adipokines interact with the brain. *European Neuropsychopharmacology*, pp. 1-18.
- Asdamongkol, N., Phanachet, P. & Sungkanuparph, S., 2013. Low Plasma Zinc Levels and Immunological Responses to Zinc Supplementation in HIV-Infected Patients with Immunological Discordance after Antiretroviral Therapy. *Jpn. J. Infect. Dis*, Τόμος 66, pp. 469-474.
- Ash, S., Campbell, K. L., Bogard, J. & Millichamp, A., 2014. Nutrition Prescription to Achieve Positive Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Nutrients*, Τόμος 6, pp. 416-451.
- ATS American Thoracic Society, 2000. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *m=Crit Care Med*, Τόμος 161, pp. 1376-1395.
- Aurpibul, L. και συν., 2007. Lipodystrophy and metabolic changes in HIV-infected children on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*, Τόμος 12, pp. 1247-1254.
- Austin, J. και συν., 2006. A community randomized controlled clinical trial of mixed carotenoids and micronutrient supplementation of patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Eur J Clin Nutr*, 60(11), pp. 1266-1276.
- Badiou, S. και συν., 2004. Fenofibrate improves the atherogenic lipid profile and enhances LDL resistance to oxidation in HIV-positive adults. *Atherosclerosis*, Τόμος 172, pp. 273-279.
- Badowski, M. & Pandit, N. S., 2014. Pharmacological Management of Human Immunodeficiency Wasting Syndrome. *Pharmacotherapy*, 34(8), pp. 868-881.
- Baeten, J. και συν., 2007. Relationship between markers of HIV-1 disease progression and serum beta-carotene concentrations in Kenyan women. *Int J STD AIDS*, 18(3), pp. 202-206.
- Baggaley, R. F., White, R. G. & Boily, M. C., 2010. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *INTERNATIONAL JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY*, Τόμος 39, p. 1048-1063.
- Bajwa, S. & Kwatra, I. S., 2013. Nutritional needs and dietary modifications in patients on dialysis and chronic kidney disease. *J Med Nutr Nutraceut*, Τόμος 2, pp. 46-51.



Baldwin, C., 2003. HIV DISEASE AND NUTRITION. Στο: *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition (Second Edition)*. Oxford: Academic Press, pp. 3112-3119.

Balfour, L. και συν., 2014. Micronutrient Deficiency and Treatment Adherence in a Randomized Controlled Trial of Micronutrient Supplementation in ART-Naive. *PLoS ONE*, 9(1), p. e85607.

Bander, D. & Parczewski, M., 2012. Osteoporosis and vitamin D deficiency in HIV-infected patients: Genetic and classical factors compared to the HIV-associated ones -Review. *HIV & AIDS Review*, Τόμος 11, pp. 1-4.

Banwat, M. E., Yakubu, N. W., Olalude, E. O. & Ogunsakin, J. A., 2013. An Assessment of the Nutritional Knowledge, Practice and Status of Adult HIV/Aids Patients Attending an Art Centre in Jos, North Central Nigeria. *Health Care: Current Reviews*, 1(1), pp. 1-5.

Barlow-Mosha, L., Eckard, A. R., McComsey, G. A. & Musoke, P. M., 2013. Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents. *Journal of the International AIDS Society*, 16(18600), pp. 1-11.

Barré-Sinoussi, F., 1996. HIV as the cause of AIDS. *Lancet*, Τόμος 348, pp. 31-35.

Barta, S. K. και συν., 2013. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*, 122(19), pp. 3251-3262.

Basheke, M. και συν., 2007. *National Nutrition and HIV/AIDS Guidelines for Service Providers of People Living With HIV/AIDS*. s.l.:Republic of Botswana: Ministry of Health Department of Public Health.

Batterham, M. & Garsia, R., 2001. A comparison of megestrol acetate, nandrolone decanoate and dietary counselling for HIV associated weight loss. *Int J Androl*, 24(4), pp. 232-240.

Batterham, M. J., 2005. Investigating heterogeneity in studies of resting energy expenditure in persons with HIV/AIDS: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, Τόμος 81, pp. 702-713.

Baum, M. και συν., 1994. Inadequate dietary intake and altered nutrition status in early HIV-1 infection. *Nutrition*, 10(1), pp. 16-20.

Baum, M. K. και συν., 1997. High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr*, Τόμος 15, pp. 370-374.

Baum, M. K. και συν., 2001. Role of selenium in HIV/AIDS. Στο: *Selenium*. 1st επιμ. s.l.:Kluwer Academic Publishers, pp. 247-255.



- Baum, M. K. και συν., 2010. Randomized, Controlled Clinical Trial of Zinc Supplementation to Prevent Immunological Failure in HIV-Infected Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 50(12), p. 1653–1660.
- Bavinger, C. και συν., 2013. Risk of Cardiovascular Disease from Antiretroviral Therapy for HIV: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 8(3), p. e59551.
- Beal, J. και συν., 1997. Long-Term Efficacy and Safety of Dronabinol for Acquired Immunodeficiency Syndrome-Associated Anorexia. *Journal of Pain and Symptom Management*, 14(1), pp. 7-14.
- Bedimo , R. J. και συν., 2007. Incidence of non-AIDSdefining malignancies in HIV-infected vs. non-infected veterans in the ART era: impact of immunosuppression. *Program and abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, pp. 17-20.
- Berhane, T. και συν., 2012. Prevalence of lipodystrophy and metabolic syndrome among HIV positive individuals on Highly Active Anti-Retroviral treatment in Jimma, South West Ethiopia. *Pan African Medical Journal*, 13(43), pp. 1-14.
- Berhane, T. και συν., 2012. Prevalence of lipodystrophy and metabolic syndrome among HIV positive individuals on Highly Active Anti-Retroviral treatment in Jimma, South West Ethiopia. *Pan African Medical Journal*, 13(43), pp. 1-14.
- Berhane, K. και συν., 2004. Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy on Anemia and Relationship Between Anemia and Survival in a Large Cohort of HIV-Infected Women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, Τόμος 37, pp. 1245-1252.
- Beto, J. A., Ramirez, W. E. & Bansal, V. K., 2014. Medical Nutrition Therapy in Adults with Chronic Kidney Disease: Integrating Evidence and Consensus into Practice for the Generalist Registered Dietitian Nutritionist. *JOURNAL OF THE ACADEMY OF NUTRITION AND DIETETICS*, Τόμος 114, pp. 1077-1087.
- Bhargava, A. και συν., 2013. Nutritional Status of Adult Patients with Pulmonary Tuberculosis in Rural Central India and Its Association with Mortality. *PLoS ONE*, 8(10), p. e77979.
- Bilbis , L. και συν., 2010. Serum levels of antioxidant vitamins and mineral elements of human immunodeficiency virus positive subjects in Sokoto, Nigeria. *Annals of African Medicine* , 9(4), pp. 235-239.
- Birben , E. και συν., 2012. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal*, Τόμος 5, pp. 9-19.
- Birk, T., 2013. Prolonged and Shorter Aerobic Exercise Training in HIV. *J AIDS Clin Res* , 5(1), pp. 1-4.



- Bjelakovic, G. και συν., 2012. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Blanchard, P. D., 2009. Masterclass: HIV-infection and osteopathy. *International Journal of Osteopathic Medicine*, Τόμος 12, pp. 115-120.
- Blanco, F. και συν., 2010. Management of Metabolic Complications and Cardiovascular Risk in HIV-Infected Patients. *AIDS*, Τόμος 12, pp. 231-241.
- Bluher, M., 2014. Adipokines – removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *MOLECULAR METABOLISM*, Τόμος 3, pp. 230-240.
- Bogden, J. D. και συν., 2000. Status of selected nutrients and progression of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Am J Clin Nutr*, Τόμος 72, pp. 809-815.
- Bogden, J. D. & Oleske, J. M., 2007. The essential trace minerals, immunity, and progression of HIV-1 infection. *Nutrition Research*, Τόμος 27, pp. 69-77.
- Bonnet, E. και συν., 2005. Total body composition by DXA of 241 HIV-negative men and 162 HIV-infected men: proposal of reference values for defining lipodystrophy.. *J Clin Densitom.*, 8(3), pp. 287-292.
- Bonnet, E., 2010. New and emerging agents in the management of lipodystrophy in HIV-infected patients. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, Τόμος 2, pp. 167-178.
- Bonnet, E. και συν., 2013. Early loss of bone mineral density is correlated with a gain of fat mass in patients starting a protease inhibitor containing regimen: the prospective Lipotrip study. *BMC Infectious Diseases*, 13(293), pp. 1-10.
- Bopp, A. και συν., 2004. Physical activity and immunity in HIV-infected individuals. *AIDS Care*, 16(3), pp. 387-393.
- Borderi, M. και συν., 2009. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS*, 23(11), pp. 1297-1310.
- Botros, D., Somarriba, G., Neri, D. & Miller, T., 2012. Interventions to Address Chronic Disease and HIV: Strategies to Promote Exercise and Nutrition Among HIV-Infected Individuals. *Curr HIV/AIDS Rep*, 9(4), p. 351–363.
- Bottaro, E. και συν., 2008. Rosuvastatin for the treatment of dyslipidemia in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. Preliminary experience. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 26(6), pp. 325-329.
- Boubaker, K. και συν., 2001. Hyperlactatemia and Antiretroviral Therapy: The Swiss HIV Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 33, pp. 1931-1937.



- Bower, M. και συν., 2008. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Medicine*, Τόμος 9, p. 336–388.
- Bowers, J. & Dols, C., 1996. Subjective global assessment in HIV infected. *J Assoc Nurses AIDS Care*, Τόμος 7, pp. 83-89.
- Bozzetti, F. και συν., 2009. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical Nutrition*, Τόμος 28, p. 445–454.
- Branson, B. M. & Stekler, J. D., 2012. Detection of Acute HIV Infection: We Can't Close the Window. *JID*, Τόμος 205, pp. 521-524.
- Brauer, M., De Villiers, J. C. & Mayaphi, S. H., 2013. Evaluation of the Determine (TM) Fourth Generation HIV Rapid Assay. *Journal of Virological Methods*, 189(1), pp. 180-183.
- Breen, R. M. και συν., 2004. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax*, Τόμος 59, p. 704–707.
- Brieger, K., Schiavone, S., Miller, F. & Krause, K. H., 2012. Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Medical Weekly*, pp. 1-14.
- British Dietetic Association, 2011. *Evidence Based Dietetic Guidelines Protein Requirements Of Adults On Haemodialysis And Peritoneal Dialysis: BDA Renal Nutrition Group*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: https://www.bda.uk.com/publications/public/rng_protein_executive_summary
- British HIV Association (BHIVA), 2012. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Medicine*, 13(2), pp. 1-85.
- BRODIE, D., MOSCRIP, V. & HUTCHEON, R., 1998. Body Composition Measurement: A Review of Hydrodensitometry, Anthropometry, and Impedance Methods. *Nutrition*, 14(3), pp. 296-310.
- Broholm, C. και συν., 2013. Insulin signaling in skeletal muscle of HIV-infected patients in response to endurance and strength training. *Physiological Reports*, 1(3), pp. 1-11.
- Broussard, S. R. και συν., 2004. *The Journal of Immunology*, Τόμος 172, p. 7713–7720.
- Brown, T., 2008. Approach to the Human Immunodeficiency Virus-Infected Patient with Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, Τόμος 93, pp. 2937-2945.
- Bryntesson, F., 2009. *THE LIFE CYCLE OF THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS: A USEFUL TOOL FOR TEACHING SCIENTIFIC AND NEW CHURCH PRINCIPLES IN THE BIOLOGY CLASSROOM*.
[Ηλεκτρονικό]
Available at: http://swedenborg-philosophy.org/journal/data/112a/Bryntesson_Article--New_Philosophy_January-June_2009.pdf



- Bunupuradah, T. και συν., 2013. Incidence and predictors of severe anemia in Asian HIV-infected children using first-line antiretroviral therapy. *International Journal of Infectious Diseases*, Τόμος 17, pp. 806-810.
- Burbano, X. και συν., 2002. Impact of a selenium chemoprevention clinical trial on hospital admissions of HIV-infected participants.. *HIV Clin Trials*, 3(6), pp. 483-491.
- Busari, O., Adeyemi, A., Agboola, S. & Busari, O., 2009. Insulin resistance in HIV disease: aetiopathogenesis and treatment. *African Journal of Diabetes Medicine* , 14(48), pp. 3-10.
- Byron , E., Gillespie, S. & Nangami, M., 2006. *Integrating Nutrition Security with Treatment of People Living with*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <http://www.ifpri.org/sites/default/files/publications/kenyaampath.pdf>
- Cade, W., Peralta , L. & Keyser, R., 2004. Aerobic Exercise Dysfunction in Human Immunodeficiency Virus: A Potential Link to Physical Disability. *PHYS THER*, Τόμος 84, pp. 655-664.
- CAGLAR, K. και συν., 2002. Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney International*, Τόμος 62, pp. 1054-1059.
- Calmy, A. και συν., 2010. No significant effect of uridine or pravastatin treatment for HIV lipotrophy in men who have ceased thymidine analogue nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy: a randomized trial. *HIV Med*, 11(8), pp. 493-501.
- Caltza , L. και συν., 2008. Rosuvastatin, pravastatin, and atorvastatin for the treatment of hypercholesterolaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Curr HIV Res*, 6(6), pp. 572-578.
- Caltza, L., Manfredi, R. & Chiodo, F., 2002. Use of Fibrates in the management of Hyperlipidemia in HIV-infected Patients Receiving HAART. *Infection*, 30(1), pp. 26-31.
- Calza, L., Manfredi, R. & Chiodo, F., 2005. Hyperlactataemia and lactic acidosis in HIV infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clinical Nutrition* , Τόμος 24, pp. 5-15.
- Campa, A. και συν., 2005. HIV-Related Wasting in HIV-Infected Drug Users in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 41, pp. 1179-1185.
- Campo, J. και συν., 2006. Oral transmission of HIV, reality or fiction? An update (Review article). *Oral Diseases*, Τόμος 12, pp. 219-228.
- Cano, N. και συν., 2006. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clinical Nutrition*, Τόμος 25, p. 295–310.



- Capili, B. & Anastasi, J., 2013. Exploratory Study: Evaluating the Effects of Fish Oil and Controlled Diet to Reduce Triglyceride Levels in HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 24(3), pp. 276-282.
- Capili, B., Anastasi, J. & Ogedegbe, O., 2011. HIV and General Cardiovascular Risk. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, Τόμος 22, pp. 362-375.
- Carbonnel, F. και συν., 1997. Macronutrient intake and malabsorption in HIV infection: a comparison with other malabsorptive states. *Gut*, Τόμος 41, pp. 805-810.
- Carey, D. και συν., 2010. Lipid profiles in HIV-infected adults receiving atazanavir and atazanavir/ritonavir-systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials. *Anti Microb Chemother*, 65(9), pp. 1878-1888.
- Caro, M. M., Laviano, A. & Pichard, C., 2007. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clinical Nutrition*, 26(3), pp. 289-301.
- Caron-Debarle, M. και συν., 2010. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends in Molecular Medicine*, 16(5), pp. 218-229.
- Carr, A; Emery, S; Law, M; Puls, R; Lundgren, JD; Powderly , WG; HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group, 2003. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet*, Τόμος 361, pp. 726-735.
- Casey, K., 1997. Malnutrition Associated With HIV/AIDS.Part Two: Assessment and Interventions. *JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF NURSES IN AIDS CARE*, 8 (5), pp. 39-48.
- Castaldo , A. και συν., 1996. Iron deficiency and intestinal malabsorption in HIV disease.. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 22(4), pp. 359-363.
- Castelli, J. C. & Levy, J. A., 2002. HIV (Human Immunodeficiency Virus). *Encyclopedia of Cancer, Second Edition*, Τόμος 2, pp. 407-416.
- Castetbon, K. και συν., 1997. Nutritional status and dietary intakes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected outpatients in Abidjan, Cote D'Ivoire, 1995. *European Journal of Clinical Nutrition*, Τόμος 51, pp. 81-86.
- Castleman, T., Deitchler, M. & Tumilowicz, A., 2008. A Guide to Monitoring and Evaluation of Nutrition Assessment, Education and Counseling of People Living with HIV. *FOOD AND NUTRITION TECHNICAL ASSISTANCE*, pp. 1-46.
- Castronuovo, D. και συν., 2013. Bone disease in the setting of HIV infection: update and review of the literature. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, Τόμος 17, pp. 2413-2419.



- Catafalmo, M. και συν., 2011. CD4 and CD8 T Cell Immune Activation during Chronic HIV Infection: Roles of Homeostasis, HIV, Type I IFN, and IL-7. *The Journal of Immunology*, Τόμος 186, pp. 2106-2116.
- Cavanaugh, K. L., 2007. Diabetes Management Issues for Patients With Chronic Kidney Disease. *Clinical Diabetes*, 25(3), pp. 90-97.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention, 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*, 41(17), pp. 1-19.
- Cegielski, J. P. & McMurray, D. N., 2013. TUBERCULOSIS: Nutritional Management. Στο: *Encyclopedia of Human Nutrition*. Third επιμ. Waltham: Academic Press, p. 293–298.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 1993. *Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 1994. *Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00032890.htm>
- Cervero, M. και συν., 2012. Prevalence of vitamin D deficiency and its related risk factor in a Spanish cohort of adult HIV-infected patients: effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 28(9), pp. 963-971.
- Chan , M. & Johnson, D., 2012. Modification of lifestyle and nutrition interventions or management of early chronic kidney disease. *KIDNEY HEALTH GUIDELINES: CARI GUIDELINES*, pp. 1-50.
- Chandra, R. K., 1997. Nutrition and the immune system: an introduction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Τόμος 66, pp. 460-463.
- Chandrasekhar , A. & Gupta, A., 2011. Nutrition and disease progression pre–highly active antiretroviral therapy (HAART) and post-HAART: can good nutrition delay time to HAART and affect response to HAART?. *Am J Clin Nutr*, Τόμος 94, pp. 1703S-1715S.
- Chang, E., Sekhar, R., Patel, S. & Balasubramanyam, A., 2007. Dysregulated Energy Expenditure in HIV-Infected Patients: A Mechanistic Review. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 44, pp. 1509-1517.
- CHAVAN, L. B., 2011. HISTORY OF HIV & AIDS. *National Journal of Community Medicine Vol 2 I*, 2(3), pp. 502-503.



- Childs , K. και συν., 2009. VITAMIN D AND CALCIUM SUPPLEMENTS REVERSE THE SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM THAT COMMONLY OCCURS IN HIV PATIENTS ON TDF-CONTAINING HAART. *HIV Med*, 10(1), pp. 1-3.
- Childs, K., Welz, T., Samarawickrama, A. & Post, F. A., 2012. Effects of vitamin D deficiency and combination antiretroviral therapy on bone in HIV-positive patients. *AIDS*, Τόμος 26, p. 253–262.
- Chiriach, C. και συν., 2013. Vitamin D levels among HIV-infected patients –peculiar features. *BMC Infectious Diseases*, 13(1), p. 11.
- Choi, A. I. και συν., 2007. The impact of HIV on chronic kidney disease outcomes. *Kidney International*, Τόμος 72, p. 1380–1387.
- Choi, H. H. και συν., 2005. Effects of Testosterone Replacement in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women with Weight Loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(3), pp. 1531-1541.
- Chun, R. και συν., 2014. Vitamin D supplementation and antibacterial immune responses in adolescents and young adults with HIV/AIDS. *J Steroid Biochem Mol Biol*.
- Ciccolo, J., Jowers, E. & Bartholomew, J., 2004. The Benefits of Exercise Training for Quality of Life in HIV/AIDS in the Post-HAART Era. *Sports Med*, 34(8), pp. 487-499.
- Clark , R. και συν., 2000. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using beta-hydroxy beta-methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 24(3), pp. 133-139.
- Clay, P., Voss, L. & Williams, C., 2008. Valid treatment options for osteoporosis and osteopenia in HIV-Infected persons. *Ann Pharmacother*, 42(5), pp. 670-679.
- Coffin , J. & Swanstrom, R., 2013. HIV Pathogenesis: Dynamics and Genetics of Viral Populations and Infected Cells. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 3(1), pp. 1-16.
- Cohen, M., Chen , Y. & McCauley , M., 2011. HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 365(6), pp. 493-505.
- Colafigli, M. και συν., 2008. Cardiovascular risk score change in HIV-1 infected patients switched to an atazanavir-based combination antiretroviral regimen. *HIV Med*, 9(3), pp. 172-179.
- Colecraft, E., 2008. HIV/AIDS: nutritional implications and impact on human development. *Proceedings of the Nutrition Society*, Τόμος 67, pp. 109-113.
- Connors, J. M., 2009. Clinical Manifestations and Natural History of Hodgkin’s Lymphoma. *Cancer J*, Τόμος 15, pp. 124-128.



Coodley, G. O., Loveless, M. O. & Merrill, T. M., 1994. The HIV Wasting Syndrome: A Review. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, Τόμος 7, pp. 681-694.

Corbello, J. & Rosner, M. H., 2009. Intradialytic Total Parenteral Nutrition (IDPN): Evidence-Based Recommendations. *PRACTICAL GASTROENTEROLOGY*, Τόμος 80, pp. 13-28.

Cotter, A. & Powderly, W., 2011. Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: Hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Τόμος 25, pp. 501-511.

Crum-Cianflone, N. και συν., 2010. Increasing Rates of Obesity among HIV-Infected Persons during the HIV Epidemic. *PLoS ONE*, 5(4), p. e10106.

Crum-Cranflone, N. και συν., 2008. Obesity among HIV Patients: The Latest Epidemic. *AIDS Patient Care STDS*, 22(12), p. 925-930.

Crutchley, R. και συν., 2012. Risk factors for vitamin D deficiency in HIV-infected patients in the south central United States. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 28(5), pp. 454-459.

Cuerda, C. και συν., 2005. Treatment with nandrolone decanoate and megestrol acetate in HIV-infected men. *Nutr Clin Pract*, 20(1), pp. 93-97.

Curkendall, S. M. και συν., 2007. Incidence of anaemia among HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine*, Τόμος 8, p. 483-490.

Czepiel, J., Biesiada, G., Mach, T. & Garlicki, A., 2012. Osteopenia and osteoporosis among patients with human immunodeficiency virus infection. *HIV & AIDS Review*, Τόμος 11, pp. 37-41.

Dannhauser, A. και συν., 1999. Nutritional status of HIV-1 seropositive patients in the Free State Province of South Africa: Anthropometric and dietary profile. *European Journal of Clinical Nutrition*, Τόμος 53, pp. 165-173.

Dao, C. και συν., 2011. Low Vitamin D among HIV-Infected Adults: Prevalence of and Risk Factors for Low Vitamin D Levels in a Cohort of HIV-Infected Adults and Comparison to Prevalence among Adults in the US General Population. *Clinical Infectious Diseases*, 52(3), pp. 396-405.

DAUGAS, E., ROUGIER, J. & HILL, G., 2005. HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. *Kidney International*, Τόμος 67, p. 393-403.

de Carvahlo, E. H., Gelenske, T., Bandeira, F. & de Albuquerque, M., 2010. Bone mineral density in HIV-infected women taking antiretroviral therapy: a systematic review. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 54(2), pp. 133-142.



de Luis , D. και συν., 2003. Isolated dietary counselling program versus supplement and dietary counselling in patients with human immunodeficiency virus infection. *Med Clin* , Τόμος 120, pp. 565-567.

de Luis Román , D. και συν., 2001. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus infection using an enterotropic peptide-based formula enriched with n-3 fatty acids: a randomized prospective trial. *Eur J Clin Nutr*, 55(12), pp. 1048-1052.

De Luis, D. και συν., 2010. Nutritional treatment for ambulatory patients with acquired immunodeficiency virus infection and previous weight loss using a formula enriched with n3 fatty acids: a randomized prospective trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 14(5), pp. 449-454.

de Luis, D. & Bustamante, J., 2008. Nutritional aspects in renal failure. *Nefrología*, 28(3), pp. 339-348.

de Menezes Barbosa , E. M. και συν., 2013. Impact of antiretroviral therapy on bone metabolism markers in HIV-seropositive patients. *Bone*, Τόμος 57, pp. 62-67.

de Pee, S., Grede, N., Mehra, D. & Bloem, M., 2014. The Enabling Effect of Food Assistance in Improving Adherence and/or Treatment Completion for Antiretroviral Therapy and Tuberculosis Treatment: A Literature Review. *AIDS Behav* , Τόμος 18, pp. 531-541.

de Souza, O. και συν., 2005. α-Tocopherol as an antiretroviral therapy supplement for HIV-1-infected patients for increased lymphocyte viability. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 43(4), p. 376–382.

de Souza, P. και συν., 2011. Effect of progressive resistance exercise on strength evolution of elderly patients living with HIV compared to healthy controls. *CLINICS*, 66(2), pp. 261-266.

de Waal, R., Cohen, K. & Maartens, G., 2013. Systematic Review of Antiretroviral-Associated Lipodystrophy: Lipoatrophy, but Not Central Fat Gain, Is an Antiretroviral Adverse Drug Reaction. *PLoS ONE*, 8(5), pp. 1-15.

del Campo, F. M. και συν., 2012. DIETARY MICRONUTRIENT INTAKE IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS: RELATIONSHIP WITH NUTRITION AND INFLAMMATION STATUS. *Perit Dial Int*, 32(2), pp. 183-191.

Del Carpio-Cano, F. E., DeLa Cadena, R. A. & Sawaya, B. E., 2013. HIV and Bone Disease: A Perspective of the Role of microRNAs in Bone Biology upon HIV Infection. *Journal of Osteoporosis*, pp. 1-8.

del Palacio , M., Romero, S. & Casado, J. L., 2012. Proximal Tubular Renal Dysfunction or Damage in HIV-Infected Patients. *AIDS Rev*, Τόμος 14, pp. 179-187.



- del Valle, L. G., Hernández, R. G. & Ávila, J. P., 2013. Oxidative Stress Associated to Disease Progression and Oxidative Damage during Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Journal of Virology & Microbiology*, pp. 1-15.
- Deshmane, S. L. και συν., 2009. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*, 284(17), pp. 11364-11373.
- Dezube, B. J., Pantanowitz, L. & Aboulaflia, D. M., 2004. Management of AIDS-Related Kaposi Sarcoma: Advances in Target Discovery and Treatment. *AIDS Reader*, Τόμος 14, pp. 1-8.
- Dhir, A. A., 2010. HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: How much do we know?. *Indian Journal of Cancer*, 47(1), pp. 6-7.
- Diehl, L. και συν., 2008. Metformin increases HDL3-cholesterol and decreases subcutaneous truncal fat in nondiabetic patients with HIV-associated lipodystrophy. *AIDS Patient Care STDS*, 22(10), pp. 779-786.
- DIETRICH, J. & DOHERTY, T. M., 2009. Interaction of Mycobacterium tuberculosis with the host: consequences for vaccine development. *APMIS*, Τόμος 117, pp. 440-457.
- Diouf, A. & Cournil, A., 2014. Prevalence of metabolic complications after 10 years of antiretroviral treatment. *Bull Soc Pathol Exot*.
- Domingo, P. και συν., 2012. Fat Redistribution Syndromes Associated with HIV-1 Infection and Combination of Antiretroviral Therapy. *AIDS Rev*, Τόμος 14, pp. 112-123.
- Domingo, P. και συν., 2010. Uridine Metabolism in HIV-1-Infected Patients: Effect of Infection, of Antiretroviral Therapy and of HIV-1/ART-Associated Lipodystrophy Syndrome. *PLoS One*, 5(11).
- Downs, J. H., 2010. The gastrointestinal tract and HIV pathogenesis. *S Afr J Clin Nutr*, 23(1), pp. S65-S68.
- Doyle, C. και συν., 2006. Nutrition and Physical Activity During and After Cancer Treatment: An American Cancer Society Guide for Informed Choices. *CA Cancer J Clin*, Τόμος 53, pp. 323-353.
- Drain, P. K., Kupka, R., Mugusi, F. & Fawzi, W. W., 2007. Micronutrients in HIV-positive persons receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Clin Nutr*, Τόμος 85, pp. 333-345.
- Dubé, M. & Cadden, J., 2011. Lipid Metabolism in Treated HIV Infection. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Τόμος 25, pp. 429-442.
- Dubé, M. και συν., 2006. Safety and Efficacy of Extended-Release Niacin for the Treatment of Dyslipidemia in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection: AIDS Clinical Trials Group Study A5148. *Antivir Ther*, 11(8), pp. 1081-1089.



- Dudgeon, W. D. και συν., 2012. Moderate-Intensity Exercise Improves Body Composition and Improves Physiological Markers of Stress in HIV-Infected Men. *ISRN AIDS*, pp. 1-14.
- Dudgeon, W. D. και συν., 2006. Counteracting muscle wasting in HIV-infected individuals. *HIV Medicine*, Τόμος 7, pp. 299-310.
- DUDGEON, W., PHILLIPS, K., BOPP, C. & HAND, G., 2004. Physiological and Psychological Effects of Exercise Interventions in HIV Disease(REVIEW). *AIDS PATIENT CARE and STDs*, 18(2), pp. 81-98.
- Duggal, S., Chugh, T. & Duggal, A., 2012. HIV and Malnutrition: Effects on Immune System (REVIEW). *Clinical and Developmental Immunology*, pp. 1-8.
- Duren, D. και συν., 2008. Body Composition Methods: Comparisons and Interpretation. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2(6), pp. 1139-1146.
- Durojaiye, O. C. & Freedman, A., 2013. HIV prevention strategies. *MEDICINE*, 41(8), pp. 466-469.
- Duvivier, C. και συν., 2009. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS*, Τόμος 23, pp. 817-824.
- EACS, European AIDS Clinical Society, 2011. Prevention and management of noninfectious co-morbidities in HIV.
- East, Central, and Southern African Health Community (ECSA-HC), Food and Nutrition Technical Assistance Project (FANTA), and LINKAGES Project, 2008. *Nutrition and HIV/AIDS: A Training Manual for Nurses and Midwives*. Arusha, Tanzania: ECSA-HC.
- ECDC, European Center of Disease Prevention and Control, 2010. *HIV testing: increasing uptake and effectiveness in the European Union. Evidence synthesis for Guidance on HIV testing*. [Ηλεκτρονικό] Available at: www.ecdc.europa.eu
- ECDC, European Center of Disease Prevention and Control, 2012. *HIV/AIDS surveillance in Europe 2012*. [Ηλεκτρονικό] Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0018/235440/e96953.pdf
- Edathodu, J., Ali, B. & Alrajhi, A. A., 2009. CD4 validation for the World Health Organization classification and clinical staging of HIV/AIDS in a developing country. *International Journal of Infectious Diseases*, 13(2), pp. 243-246.
- Edgeworth, A., Treacy, M. & Hurst, T., 2013. Thiazolidinediones in the Treatment of HIV/HAART-Associated Lipodystrophy Syndrome. *AIDS Rev*, Τόμος 15, pp. 171-180.



Ehrenpreis, E., Carlson, S., Boorstein, H. & Graig, R., 1994. Malabsorption and Deficiency of Vitamin B12 in HIV-Infected Patients with Chronic Diarrhea. *Digestive Disease and Disease*, 39(10), pp. 2159-2162.

Eichenauer, D. A., Engert, A. & Dreyling, M., 2011. clinical practice guidelines: Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 22(6), pp. 55-58.

Eichner, S., Lloyd, k. & Timpe, E., 2003. Comparing therapies for postmenopausal osteoporosis prevention and treatment. *Ann Pharmacother*, 37(5), pp. 711-724.

Engelman, A. & Cherepanov, P., 2012. NATURE REVIEW.The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *MICROBIOLOGY*, Τόμος 10, pp. 279-289.

Engels, E. A. και συν., 2008. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int. J. Cancer*, Τόμος 123, pp. 187-194.

Enwonwu, C. O., 2006. Complex interactions between malnutrition, infection and immunity: relevance to HIV/AIDS infection. *Nigerian Journal of Clinical & Biomedical Research*, 1(1), pp. 6-14.

Estrada, V. & Portilla, J., 2011. Dylipidemia Related to Antiretroviral Therapy. *AIDS Rev*, Τόμος 13, pp. 49-56.

Estrella, M. M., Fine, D. M. & Atta , M. G., 2010. Recent developments in HIV-related kidney disease. *HIV Ther*, 4(5), pp. , 589–603.

Etminani-Esfahani, M. και συν., 2012. Effects of vitamin D supplementation on the bone specific biomarkers in HIV infected individuals under treatment with efavirenz. *BMC Research Notes* , 5(204), pp. 1-4.

Evans, D. και συν., 2013. Impact of nutritional supplementation on immune response, body mass index and bioelectrical impedance in HIV-positive patients starting antiretroviral therapy. *Nutrition Journal*, 12(111), pp. 1-14.

Eyzaguirre, L. M. και συν., 2013. Elevated hypermutation levels in HIV-1 natural viral suppressors. *Virology*, 443(2), pp. 306-312.

Falasca, K. και συν., 2014. Different strategies of 25OH vitamin D supplementation in HIV+ subjects. *Int J STD AIDS*.

Falco, M., de Cássia de Oliveira Castro , A. & Aparecida Silveira, E., 2009. Nutritional therapy in metabolic changes in individuals with HIV/AIDS. *Nutricion in metabolic abnormalities AIDS* , p. 400.



Falutz, J., 2011. Growth hormone and HIV infection: Contribution to disease manifestations and clinical implications. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Τόμος 25, pp. 517-529.

Fanales-Belasio, E., Raimondo, M., Suligoj, B. & Buttò, S., 2010. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*, 46(1), pp. 5-14.

FANTA (food and nutrition technical Assistance) Project, 2004. *HIV/AIDS: A Guide for Nutritional Care and Support*. 2nd edition επιμ. Washington d.c: Academy for educational development.

FANTA, 2003. *Nutrition and HIV/AIDS: a training manual nutritional management of HIV/AIDS related symptoms*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <http://www.fantaproject.org/focus/preservice.shtml>.

FANTA & WFP, 2007. *Food Assistance Programming in the Context of HIV*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

[http://www.wvfoodresourcesworkshop.com/Images/mmdocum/Food Assistance Context of HIV_sept_2007.pdf](http://www.wvfoodresourcesworkshop.com/Images/mmdocum/Food_Assistance_Context_of_HIV_sept_2007.pdf)

FAO, 2010. *BUILDING CAPACITY FOR THE AGRICULTURE'S RESPONSE TO AIDS..A TRAINING MANUAL FOR AGRICULTURE SECTOR WORKERS.The Role of Nutrition in the AIDS Responce*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <http://www.fao.org/docrep/013/am022e/am022e04.pdf>

Farinatti, P. και συν., 2010. Effects of a supervised exercise program on the physical fitness and immunological function of HIV-infected patients. *J Sports Med Phys Fitness*, 50(4), pp. 511-518.

Fauci, A. S., 2003. HIV and AIDS: 20 years of science. *NATURE MEDICINE*, 9(7), pp. 839-843.

Fawzi, W. και συν., 2000. Randomized trial of vitamin supplements in relation to vertical transmission of HIV-1 in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 23(3), pp. 246-254.

Fawzi, W., 2003. Micronutrients and Human Immunodeficiency Virus Type 1 Disease Progression among Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases*, 37(2), pp. S112-S116.

Fawzi, W., Msamanga, G., Spiegelman, D. & Hunter, D. J., 2005. Studies of Vitamins and Minerals and HIV Transmission and Disease Progression. *J. Nutr*, Τόμος 135, pp. 938-344.

Fawzi, W. W., 2006. The Benefits and Concerns Related to Vitamin A Supplementation. *The Journal of Infectious Diseases*, Τόμος 193, pp. 756-759.

Fawzi, W. W. και συν., 1998. Randomised trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1-infected women in Tanzania. *The Lancet*, 351(9114), pp. 1477-1482.



- Feeney, E. & Mallon, P., 2011β. Insulin resistance in treated HIV infection. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Τόμος 25, p. 443–458.
- Feeney, E. R. & Mallon, P. G., 2011α. HIV and HAART-Associated Dyslipidemia. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, Τόμος 5, pp. 49-63.
- Feiner, J. και συν., 2008. Chromium picolinate for insulin resistance in subjects with HIV disease: a pilot study. *Diabetes Obes Metab*, 10(2), pp. 151-158.
- Ferrar, D. J., 1999. Megestrol acetate: promises and pitfalls. *AIDS Patient Care STDS*, 13(3), pp. 149-152.
- Fichtenbaum, C. J. και συν., 2005. Treating Morphologic and Metabolic Complications in HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy. *IAPAC Monthly*, 11(2), pp. 39-46.
- Fielden, S. και συν., 2014. Measuring Food and Nutrition Security: Tools and Considerations for Use Among People Living with HIV. *AIDS and Behavior*, Τόμος 18, pp. 490-504.
- Fillipas, S., Oldmeadow, L., Bailey, M. & Cherry, C., 2006. A six-month, supervised, aerobic and resistance exercise program improves self-efficacy in people with human immunodeficiency virus: A randomised controlled trial. *Australian Journal of Physiotherapy*, Τόμος 52, pp. 185-190.
- Filteau, S. & Manno, D., 2013. Nutrition and HIV/AIDS. Στο: *Encyclopedia of Human Nutrition*. Third Edition επιμ. Waltham: Academic Press, pp. 303-308.
- Finkelstein, J. και συν., 2015. HIV/AIDS and lipodystrophy: Implications for clinical management in resource-limited settings. *J Int AIDS Soc*, 18(1), p. 19033.
- Firląg-Burkacka, E. και συν., 2009. Comparison of effectiveness of different methods of prevention of mother-to-child hiv transmission. *HIV&AIDS R E V I E W*, 8(4), pp. 11-15.
- Fitch, K. V. και συν., 2009. Decreased respiratory quotient in relation to resting energy expenditure in HIV-infected and non infected subjects. *Metabolism Clinical and Experimental*, Τόμος 58, pp. 608-615.
- Food and Nutrition Technical Assistance Project, Academy for Educational Development Academy for, 2001. *HIV/AIDS: A Guide For Nutrition, Care and Support*. Washington DC: s.n.
- Foo, J. & Mantzoros, C., 2012. Leptin in congenital or HIV-associated lipodystrophy and metabolic syndrome: A need for more mechanistic studies and large, randomized, placebo-controlled trials. *METABOLISM CLINICAL AND EXPERIMENTAL*, Τόμος 61, pp. 1331-1336.
- Forrester, J. E. & Sztam, K. A., 2011. Micronutrients in HIV/AIDS: is there evidence to change the WHO 2003 recommendations?. *Am J Clin Nutr*, Τόμος 94, pp. 1683S-1689S.



- Foster, C. J. & Lyall, E., 2007. Preventing mother-to-child transmission of HIV-1. *PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH*, 17(4), pp. 126-131.
- Fox, J. & Fidler, S., 2010. Sexual transmission of HIV-1 (REVIEW). *Antiviral Research*, Τόμος 85, p. 276–285.
- Franciscus, A., 2014. Non-Hodgkin's Lymphoma. *HCSP*, pp. 1-5.
- Freitas, P. και συν., 2010. Fat mass ratio: an objective tool to define lipodystrophy in hiv-infected patients under antiretroviral therapy. *J Clin Densitom*, 13(2), pp. 197-203.
- French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism, 2014. Position Paper: Clinical nutrition guidelines of the French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SFNEP): Summary of recommendations for adults. *Digestive and Liver Disease*, Τόμος 46, pp. 667-674.
- Friis, H., 2005. Micronutrients and HIV infection: a review of current evidence, Consultation on Nutrition and HIV/AIDS in Africa: Evidence, lessons and recommendations for action. *Durban, South Africa: World Health Organization*.
- Friis, H., 2006. Micronutrient interventions and HIV infection: a review of current evidence. *Tropical Medicine and International Health*, 11(12), p. 1849–1857.
- Friis-Møller, N. και συν., 2003. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*, 17(8), pp. 1179-1193.
- Frisancho, A., 1990. *Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status*. Ann Arbor: The University of Michigan Press.
- Gandhi, R. T., Sax, P. E. & Grinspoon, S. K., 2012. Metabolic and Cardiovascular Complications in HIV-Infected Patients: New Challenges for a New Age. *The Journal of Infectious Diseases*, Τόμος 205, pp. 353-354.
- Garter, R., Seefried, M. & Volberding, P., 1992. Journal of Pain and Symptom Management 7. *AIDS*, 6(1), pp. 127-138.
- Gasparis, A. & Tassiopoulos, A., 2001. Nutritional Support in the Patient With HIV Infection. *Nutrition*, Τόμος 17, pp. 981-982.
- Gasparis, A. & Tassiopoulos, A., 2001. Nutritional Support in the Patient With HIV Infection. *Nutrition*, Τόμος 17, pp. 981-982.
- Gelato, M., 2003. Insulin and Carbohydrate Dysregulation. *Clinical Infectious Diseases*, 36(2), pp. 91-95.



- Gerber, M. και συν., 2004. Niacin in HIV-Infected Individuals with Hyperlipidemia Receiving Potent Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 39, pp. 419-425.
- Geretti, A. M., 2009. HIV testing and monitoring. *MeDICINE*, 37(7), pp. 326-329.
- Giannarelli, C., Klein, R. & Badimon, J., 2011. Cardiovascular implications of HIV-induced dyslipidemia. *Atherosclerosis*, Τόμος 219, pp. 384-389.
- Gill, C., 2011. The Role of Nutritional Supplements in the Treatment of Cachexia in Cancer Patients—The Registered Dietician’s Perspective. *Cancer-related Nutrition*, pp. 92-94.
- Gill, T. B., 2010. Modeling the impact of HIV/AIDS upon food security of diverse rural households in Western Kenya. *Agricultural Systems*, 103(5), pp. 265-281.
- Giudici, K., Duran, A. & Jaime, P., 2013. Inadequate food intake among adults living with HIV. *Sao Paulo Med J*, 131(3), pp. 145-152.
- Glass, T. R. και συν., 2006. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine*, Τόμος 7, pp. 404-410.
- Gleeson, M., Nieman, D. C. & Pedersen, B. K., 2004. Exercise, nutrition and immune function. *Journal of Sports Sciences*, Τόμος 22, pp. 115-125.
- Glover, E. & Philips, S., 2010. Resistance exercise and appropriate nutrition to counteract muscle wasting and promote muscle hypertrophy. *Curr Opin Nutr Metab Care*, 13(6), pp. 630-634.
- GLWD God’s Love We Deliver, 2010. Eating Tips: A Nutrition Guide for People Living with HIV/AIDS.
- Gobbi, P. G., Ferreri, A. J., Ponzoni, M. & Levis, A., 2013. Hodgkin lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Τόμος 85, p. 216–237.
- Gołaszewska, D. & Racewicz, A., 2007. Osteopenia and osteoporosis in HIV-infected patients. *hiv & aids review*, 6(3), pp. 5-9.
- Gomes Neto, M., Ogalha, C., Andrade, A. & Brites, C., 2013β. A Systematic Review of Effects of Concurrent Strength and Endurance Training on the Health-Related Quality of Life and Cardiopulmonary Status in Patients with HIV/AIDS. *BioMed Research International*, pp. 1-5.
- Gomes-Neto, M., Conceição, C., Carvalho, V. & Brites, C., 2013α. A systematic review of the effects of different types of therapeutic exercise on physiologic and functional measurements in patients with HIV/AIDS. *Clinics*, 68(8), pp. 1157-1167.
- Gomes, R., Borges, J., Lima, D. & Farinatti, P. T., 2010. Effects of physical exercise in the perception of life satisfaction and immunological function in HIV-infected patients: Non-randomized clinical trial. *Rev Bras Fisioter*, 14(5), pp. 390-395.



- Gompels, M. και συν., 2012. Does Discordancy Between the CD4 Count and CD4 Percentage in HIV-Positive Individuals Influence Outcomes on Highly Active Antiretroviral Therapy?. *The Journal of Infectious Diseases*, Τόμος 205, pp. 540-547.
- Gonzalez-Parra, E., Gracia-Iguacel, C., Egado, J. & Ortiz, A., 2012. Phosphorus and Nutrition in Chronic Kidney Disease. *International Journal of Nephrology*, pp. 1-5.
- Gordeuk, V. R. και συν., 2006. The association of serum ferritin and transferrin receptor concentrations with mortality in women with human immunodeficiency virus infection. *Haematologica*, Τόμος 91, pp. 739-743.
- Gori, A. και συν., 2011. Specific prebiotics modulate gut microbiota and immune activation in HAART-naive HIV-infected adults: results of the “ COPA ” pilot randomized trial. *Mucosal Immunology*, 4(5), pp. 554-563.
- Gramlich, L. M. & Mascioli, E. A., 1995. Nutrition and HIV infection. *Nutritional Biochemistry*, Τόμος 6, pp. 2-11.
- Green, M., 2002. Evaluation and Management of Dyslipidemia in Patients with HIV Infection. *J GEN INTERN MED*, Τόμος 17, pp. 797-810.
- Grinspoon, S. και συν., 1996. Loss of lean body and muscle mass correlates with androgen levels in hypogonadal men with acquired immunodeficiency syndrome and wasting. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(11), pp. 4051-4058..
- Grinspoon, S. & Gelato, M., 2001. Editorial: The Rational Use of Growth Hormone in HIV-Infected Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , 86(8), pp. 3478-3479.
- Grinspoon, S. & Mulligan, K., 2003. Weight Loss and Wasting in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases*, 36(2), pp. S69-S78.
- Grobler , L. και συν., 2013. *Nutritional interventions for reducing morbidity and mortality in people with HIV (Review)*. s.l.:The Cochrane Collaboration.
- Grossman, H. A., Goon, B., Bowers, P. & Leitz, G., 2003. Once-Weekly Epoetin Alfa Dosing Is as Effective as Three Times–Weekly Dosing in Increasing Hemoglobin Levels and Is Associated With Improved Quality of Life in Anemic HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, Τόμος 34, pp. 368-378.
- Grundy, S. M. και συν., 2004. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*, Τόμος 109, pp. 433-438.
- Grunfeld , C., Dritselis, A. & Kirkpatrick, P., 2011. Tesamorelin. *Nat Rev Drug Discov*, 10(2), pp. 95-96.



- Grunfeld , C. και συν., 1992. Resting energy expenditure, caloric intake and short-term weight change in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr*, Τόμος 55, pp. 455-460.
- Grunfeld, C. και συν., 2006. Oxandrolone in the Treatment of HIV-Associated Weight Loss in Men: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, Τόμος 41, pp. 304-314.
- Guenther , P. και συν., 1993. Relationships among nutritional status, disease progression, and survival in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, Τόμος 6, pp. 1130-1138.
- Gupta , R. K. και συν., 2014. A Declining CD4 Count and Diagnosis of HIV-Associated Hodgkin Lymphoma: Do Prior Clinical Symptoms and Laboratory Abnormalities Aid Diagnosis?. *PLoS ONE*, 9(2), p. e87442.
- Gupta, S. K. και συν., 2005. Guidelines for the Management of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 40, pp. 1559-1585.
- Gupta, V. & Gupta, S., 2004. Laboratory markers associated with progression of HIV infection. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 22(1), pp. 7-15.
- Gupta, V. και συν., 2013. HIV associated renal disease: A pilot study from north India. *Indian J Med Res*, Τόμος 137, pp. 950-956.
- Gutierrez, A. & Balasubramanyam, A., 2012. Dysregulation of Glucose Metabolism in HIV Patients: Epidemiology, Mechanisms and Management. *Endocrine*, 41(1), pp. 1-10.
- Gutierrez, F. & Masia, M., 2011. The Role of HIV and Antiretroviral Therapy in Bone Disease. *AIDS Rev*, Τόμος 13, pp. 109-118.
- Guwatudde, D. και συν., 2012. Multivitamin supplementation in HIV infected adults initiating antiretroviral therapy in Uganda: the protocol for a randomized double blinded placebo controlled efficacy trial. *BMC Infectious Diseases*, 12(304), pp. 1-9.
- Hadigan, C. και συν., 2000. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*, 284(4), pp. 472-477.
- Hailemariam, S., Tenkolu Bune, G. & Tadesse Ayele, H., 2013. Malnutrition: Prevalence and its associated factors In People living with HIV/AIDS, in Dilla University Referral Hospital. *Archives of Public Health*, 71(13), pp. 1-11.
- Hand, G., Lyerly, W., Jagers, J. & Dudgeon, W., 2009. Impact of Aerobic and Resistance Exercise on the Health of HIV Infected Persons. *Am J Lifestyle Med*, 3(6), pp. 489-499.



- Hansen, B. και συν., 2010. Long-term high-physiological-dose growth hormone reduces intra-abdominal fat in HIV-infected patients with a neutral effect on glucose metabolism. *HIV Medicine* , Τόμος 11, pp. 266-275.
- Han, S. H. & Han, D. S., 2012. Nutrition in patients on peritoneal dialysis. *Nat. Rev. Nephrol*, Τόμος 8, p. 163–175.
- Hardwicke, R., Lewis, S. & Grimes, R., 2010. Evaluation and Pharmacologic Management of the HIV-Infected Patient With Dyslipidemia. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 21(5), pp. 429-438.
- Harris , V. & Brown, T. T., 2012. Bone Loss in the HIV-Infected Patient: Evidence, Clinical Implications, and Treatment Strategies. *The Journal of Infectious Diseases* , 205(3), pp. 391-398.
- Hattingh, Z., Walsh, C. M., Veldman, F. J. & Bester, C. J., 2006. Macronutrient intake of HIV-seropositive women in Mangaung, South Africa. *Nutrition Research*, Τόμος 26, pp. 53-58.
- Hayes, C., Elliot, E., Krales, E. & Downer, G., 2003. Food and Water Safety for Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases* , 36(2), pp. 106-109.
- Heald, A. E., Pieper, C. F. & Schiffman, S. S., 1998. Taste and smell complaints in HIV-infected patients. *AIDS*, 12(13), p. 1667–1674.
- Hellerstein, M. και συν., 1996. Effects of dietary n-3 fatty acid supplementation in men with weight loss associated with the acquired immune deficiency syndrome: Relation to indices of cytokine production. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 11(3), pp. 258-270.
- Hemkens , L. G. & Bucher, H. C., 2013. HIV infection and cardiovascular disease. *European Heart Journal*, pp. 1-11.
- Hemsworth, J., Hekmat, S. & Reid, G., 2010. The development of micronutrient supplemented probiotic yogurt for people living with HIV: Laboratory testing and sensory evaluation. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, Τόμος 12, pp. 79-84.
- Hemsworth, J. S., Hekmat, S. & Reid, G., 2012. Micronutrient supplemented probiotic yogurt for HIV-infected adults taking HAART in London, Canada. *Gut Microbes*, 3(5), pp. 414-419.
- Hendricks , K. και συν., 2003. High-fiber diet in HIV-positive men is associated with lower risk of developing fat deposition. *Am J Clin Nutr*, 78(4), pp. 790-795.
- Heng, A. E. & Cano, N. J., 2010. Nutritional problems in adult patients with stage 5 chronic kidney disease on dialysis (both haemodialysis and peritoneal dialysis). *NDT Plus*, Τόμος 3, pp. 109-117.
- Hensel, M. και συν., 2010. HIV and Cancer in Germany. *Dtsch Arztebl Int*, 107(8), pp. 117-122.



- Hernandez-Vargas, E. A. & Middleton, R. H., 2013. Modeling the three stages in HIV infection. *Journal of Theoretical Biology*, Τόμος 320, p. 33–40.
- Hillesheim, E., Lima, L., Silva, R. & Trindade, E., 2014. Dietary intake and nutritional status of HIV-1-infected children and adolescents in Florianopolis, Brazil. *Int J STD AIDS*, 25(6), pp. 439-447.
- Himenez-Exposito, M. J. και συν., 1998. Effect of malabsorption on nutritional status and resting energy expenditure in HIV-infected patients. *AIDS*, Τόμος 12, pp. 1965-1972.
- Hoffman, J., van Griensven, J., Colebunders, R. & McKellar, M., 2010. Role of the CD4 count in HIV management. *HIV Ther.*, 4(1), pp. 27-39.
- Hoffmann, C. & Rockstroh, J. K., 2012. *HIV 2012/2013*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag.
- Hoffmann, C., Rockstroh, J. K. & Kamps, B. S., 2007. *HIV Medicine 2007*. 15th επιμ. Paris, Cagliari, Wuppertal: Flying Publisher.
- Hollingsworth, T. D., Anderson, R. M. & Fraser, C., 2008. HIV-1 Transmission, by Stage of Infection. *JID*, Τόμος 198, pp. 687-693.
- Honda, M. και συν., 2007. Effectiveness of subcutaneous growth hormone in HIV-1 patients with moderate to severe facial lipoatrophy. *Intern Med*, 46(7), pp. 359-362.
- Horn, T. & Pieribone, D., 1996. The Wasting Report: Current Issues in Research and Treatment of HIV-Associated Wasting and Malnutrition. *Eleventh International Conference on AIDS*, pp. 1-77.
- Howard, A. A. και συν., 2005. Disorders of Glucose Metabolism among HIV-Infected Women. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 40, pp. 1492-1499.
- HRSA, U. D. ο. Η. α. Η. S., 2011. *Guide for HIV/AIDS Clinical Care*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: http://hab.hrsa.gov/deliverhivaidscares/clinicalguide11/pdf/p07-cg/CM_Jan2011.pdf
- Hsu, J. W.-C., Pencharz, P. B., Macallan, D. & Tomkins, A., 2005. Macronutrients and HIV/AIDS: a review of current evidence. Στο: *Consultation on Nutrition and HIV/AIDS in Africa: Evidence, lessons and recommendations for action*. s.l.:s.n.
- Huang, G., Takeuchi, Y. & Korobeinikov, A., 2012. HIV evolution and progression of the infection to AIDS. *Journal of Theoretical Biology*, Τόμος 307, pp. 149-159.
- Huffman, G. B., 2002. Evaluating and Treating Unintentional Weight Loss in the Elderly. *AMERICAN FAMILY PHYSICIAN*, 65(4), pp. 640-650.
- HUFFMAN, G., 2002. Evaluating and Treating Unintentional Weight Loss in the Elderly. *AMERICAN FAMILY PHYSICIAN*, 65(4), pp. 640-650.



Hummelen, R. και συν., 2011. Effect of 25 weeks probiotic supplementation on immune function of HIV patients. *Gut Microbes*, 2(2), pp. 80-85.

Hummelen, R., Hemsworth, J. & Reid, G., 2010. Micronutrients, N-Acetyl Cysteine, Probiotics and Prebiotics, a Review of Effectiveness in Reducing HIV Progression. *Nutrients*, Τόμος 2, pp. 626-651.

Hurwitz, B. E. και συν., 2007. Suppression of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Load With Selenium Supplementation. *Arch Intern Med*, Τόμος 167, pp. 148-154.

IAPAC, International Association of Providers of AIDS Care, 2013. Prevention of cardiovascular diseases. *myHIVClinic.org*.

ICAD, Interagency Coalition on AIDS and Development, 2010. *TOOLS, TRENDS AND NEW TECHNOLOGIES IN HIV PREVENTION*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <http://www.icad->

[cisd.com/pdf/Tools_trends_and_new_technologies_in_HIV_prevention_EN.pdf](http://www.icad-cisd.com/pdf/Tools_trends_and_new_technologies_in_HIV_prevention_EN.pdf)

ICADS Interagency Coalition on AIDS and Development, 2010. *TB/HIV COINFECTION*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: http://www.icad-cisd.com/pdf/TB_HIV_Coinfection_ENGLISH.pdf

Idiculla, J. και συν., 2011. Diabetes mellitus, insulin resistance, and metabolic syndrome in HIV-positive patients in south India. *International Journal of General Medicine*, Τόμος 4, pp. 73-78.

Ifudu, 2001. Maximizing response to erythropoietin in treating HIV-associated anemia. *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE*, 68(7), pp. 643-648.

Ikizler, T. A., 2009. Nutrition Support for the Chronically Wasted or Acutely Catabolic Chronic Kidney Disease Patient. *Semin Nephro*, 29(1), pp. 75-84.

Ikizler, T. A. και συν., 2013. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney International*, Τόμος 84, pp. 1096-1107.

Irvine, S. και συν., 2010. Probiotic Yogurt Consumption is Associated With an Increase of CD4 Count Among People Living With HIV/AIDS. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 44(9), pp. 201-205.

Irvine, S. L. & Hekmat, S., 2011. Evaluation of Sensory Properties of Probiotic Yogurt Containing Food Products with Prebiotic Fibres in Mwanza, Tanzania. *Food and Nutrition Sciences*, Τόμος 2, pp. 434-439.

Isaac, R., Alex, R. & Knox, T., 2008. Malabsorption in wasting HIV disease: diagnostic and management issues in resource-poor settings. *Tropical Doctor*, Τόμος 38, pp. 133-134.



- Isanaka, S. και συν., 2012. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Multivitamin Supplementation at the Initiation of HAART on HIV Disease Progression and Mortality in Tanzania. *308(15)*, pp. 1535-1544.
- Islam, F. M., Wu, J., Jansson, J. & Wilson, D. P., 2012. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *British HIV Association*, Τόμος 13, pp. 453-468.
- Ivers, L. & Cullen, K., 2011. Food insecurity: special considerations for women. *Am J Clin Nutr*, Τόμος 94, pp. 1740-1744.
- Ivers, L., Chang, Y., Jerome, J. & Freedberg, K., 2010. Food assistance is associated with improved body mass index, food security and attendance at clinic in an HIV program in central Haiti: a prospective observational cohort study. *AIDS Research and Therapy*, 7(33), pp. 1-8.
- Ivers, L. και συν., 2009. HIV/AIDS, Undernutrition, and Food Insecurity. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 49, pp. 1096-1102.
- Jacobson, D. L., Spiegelman, D., Knox, T. K. & Wilson, I. B., 2008. Evolution and predictors of change in total bone mineral density over time in HIV-infected men and women in the Nutrition for Healthy Living Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 49(3), p. 298-308.
- Jam, S. και συν., 2009. A Cross-Sectional Study of Anemia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients in Iran. *Archives of Iranian Medicine*, 12(2), pp. 145-150.
- Jariwalla, R. και συν., 2008. Restoration of blood total glutathione status and lymphocyte function following alpha-lipoic acid supplementation in patients with HIV infection. *J Altern Complement Med*, 14(2), pp. 139-146.
- Jeong, Y. J. & Lee, K. S., 2008. Pulmonary Tuberculosis: Up-to-Date Imaging and Management. *AJR*, Τόμος 191, pp. 834-844.
- Jiamton, S. και συν., 2003. A randomized trial of the impact of multiple micronutrient supplementation on mortality among HIV-infected individuals living in Bangkok. *AIDS*, Τόμος 17, pp. 2461-2469.
- Jirathitikal, V., Metadilokul, O. & Bourinbaiar, A. S., 2004. Increased body weight and improved quality of life in AIDS patients following V-1 Immunitor administration. *European Journal of Clinical Nutrition*, Τόμος 58, pp. 110-115.
- Johns, K., Beddall, M. & Corrin, R., 2009. *Anabolic steroids for the treatment of weight loss in HIV infected individuals (Review)*. John Wiley & Sons, Ltd: The Cochrane Collaboration.



- JOHNSON, D. W. και συν., 2013. KHA-CARI Guideline: Early chronic kidney disease: Detection, prevention and management. *Nephrology*, Τόμος 8, π. 340–350.
- Jones , C. και συν., 2006. Micronutrient levels and HIV disease status in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy in the Nutrition for Healthy Living cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 43(4), pp. 475-482.
- Jones, D. S. & Brandt, A. M., 2009. AIDS, Historical. Στο: *Encyclopedia of Microbiology*. 3η Έκδοση επιμ. Oxford: Academic Press, pp. 1-16.
- Joshi, U. και συν., 2012. AIDS Related Kaposi's Sarcoma presenting with Palatal and Eyelid Nodule. *JAPI*, Τόμος 60, pp. 50-53.
- Justina, L., Luiz, M. C., Maurici, R. & Schuelter-Trevisol, F., 2014. Prevalence and factors associated with lipodystrophy in AIDS patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 47(1), pp. 30-37.
- Kaio, D. και συν., 2013. Vitamin A and Beta-Carotene Concentrations in Adults with HIV/AIDS on Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Nutr Sci Vitaminol*, Τόμος 59, pp. 496-502.
- Kaiser, J. D. και συν., 2006. Micronutrient Supplementation Increases CD4 Count in HIV-Infected Individuals on Highly Active Antiretroviral Therapy: A Prospective Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*, Τόμος 42, pp. 523-528.
- Kakkar, A. & Dahiya, N., 2014. Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: Promises and pitfalls. *Tuberculosis*, Τόμος 94, pp. 357-362.
- Kalantar-Zadeh, K. και συν., 2004. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*, Τόμος 80, pp. 299-307.
- Kalantar-Zadeh, k. & Kopple, J. D., 2013. Nutritional Management of Maintenance Hemodialysis Patients. Στο: *Nutritional Management of Renal Diseases*. s.l.:Academic Press, pp. 503-538.
- Kalichman, S. και συν., 2014. Treatment Outcomes Among People Living With HIV Who Are Food Insecure and Prescribed Antiretrovirals Taken With Food. *J Prim Care Community Health*, π. 2014.
- Kalra, S., Kalra, B., Agrawal, N. & Unnikrishnan, A., 2011. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 3(2), pp. 1-7.
- Kamath, R. και συν., 2013. HIV–TB coinfection: Clinico-epidemiological determinants at an antiretroviral therapy center in Southern India. *Lung India*, 30(4), pp. 302-306.
- Kaplan, G. και συν., 2000. Thalidomide for the treatment of AIDS-associated wasting. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 16(14), pp. 1345-1355.



- Kapulsky, L., Tang, A. & Forrester, J., 2014. Food Insecurity, Depression, and Social Support in HIV-Infected Hispanic Individuals. *J Immigr Minor Health*.
- Kashou, A. H. & Agarwal, A., 2011. Oxidants and Antioxidants in the Pathogenesis of HIV/AIDS. *The Open Reproductive Science Journal*, Τόμος 3, pp. 154-161.
- Kassu, A. και συν., 2007. Vitamin A deficiency in patients with diarrhea and HIV infection in Ethiopia. *Asia Pac J Clin Nutr*, 16(1), pp. 323-328.
- Kaur, P., 2008. Assessment of Nutritional Status of People Living with HIV/AIDS. *National Conference on Nutrition and HIV/AIDS: From Knowledge to Action*.
- Keithley, J. K. & Swanson, B., 2013. HIV-Associated Wasting. *JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF NURSES IN AIDS CARE*, 24(1S), pp. S103-S111.
- Kelly, P. και συν., 2008. Micronutrient supplementation has limited effects on intestinal infectious disease and mortality in a Zambian population of mixed HIV status: a cluster randomized trial. *Am J Clin Nutr*, Τόμος 88, pp. 1010-1017.
- Kendall, A. E., 2012. *U.S. Response to the Global Threat of Tuberculosis: Basic Facts*. [Ηλεκτρονικό] Available at: <http://fas.org/sgp/crs/misc/R41643.pdf>
- Kerac, M. και συν., 2009. *The Lancet*, 384(9684), pp. 136-144.
- Khalili, H. και συν., 2008. *BMC Infectious Diseases*. 8(165), pp. 1-7.
- Kietrys, D. & Galantino, M., 2014. Can Progressive Resistive Exercise Improve Weight, Limb Girth, and Strength of Individuals With HIV Disease?. *PHYS THER*, Τόμος 94, pp. 329-333.
- Kim, J. και συν., 2012. Evaluation of vitamin D levels among HIV-infected patients in New York City. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 28(3), pp. 235-241.
- Kim, J. H., Spiegelman, D., Rimm, E. & Gorbach, S. L., 2001. The correlates of dietary intake among HIV-positive adults. *Am J Clin Nutr*, Τόμος 74, p. 852-861.
- Klassen, K. & Goff, L., 2013. Dietary intakes of HIV-infected adults in urban UK. *Eur J Clin Nutr*, 67(8), pp. 890-893.
- Klassen, K. και συν., 2012. The Effect of Tenofovir on Vitamin D Metabolism in HIV Infected Adults Is Dependent on Sex and Ethnicity. *PLOS ONE*, 7(9), pp. 1-7.
- Klatt, N. R., Funderburg, N. T. & Brenchley, J. M., 2013. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease (REVIEW). *Trends in Microbiology*, 21(1), pp. 6-13.



- Knox, T. και συν., 2003. Assessment of Nutritional Status, Body Composition, and Human Immunodeficiency Virus–Associated Morphologic Changes. *Clinical Infectious Diseases*, 36(2), pp. 63-68.
- Knysz, B., Szetela, B. & Gładysz, A., 2007. Pathogenesis of HIV-1 infection – chosen aspects. *hiv & aids r e v i e w*, 6(1), pp. 7-11.
- Koethe, J. R. και συν., 2013. Serum Phosphate Predicts Early Mortality among Underweight Adults Starting ART in Zambia: A Novel Context for Refeeding Syndrome?. *Journal of Nutrition and Metabolism*, pp. 1-6.
- Koethe, J. R. και συν., 2009. Macronutrient Supplementation for Malnourished HIV-Infected Adults: A Review of the Evidence in Resource-Adequate and Resource-Constrained Settings. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 49, pp. 787-798.
- Kohli, R., Shevitz, A., Gorbach, S. & Wanke, C., 2007. A randomized placebo-controlled trial of metformin for the treatment of HIV lipodystrophy. *HIV Med*, 8(7), pp. 420-426.
- Kore, S. & Waghmare, C. S., 2012. Anti Retroviral Therapy (ART) - induced lactic acidosis: A potentially life threatening but preventable complication in HIV/AIDS patients receiving Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs). *Biomed Res-India*, 23(4), pp. 625-627.
- Kosmiski, L., 2011. Energy expenditure in HIV infection. *Am J Clin Nutr*, Τόμος 94(Suppl), pp. 1677S-1682S.
- Kotler, D. P., Tierney, A. R., Wang, J. & Pierson, R. N., 1989. Magnitude of body cell mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr*, Τόμος 50, pp. 444-447.
- Kotler, D., 2004β. Challenges to Diagnosis of HIV-Associated Wasting. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 37(5), pp. S280-S283.
- Kotler, D. P., 1998. Human immunodeficiency virus-related wasting: malabsorption syndromes. *Seminars in Oncology*, 25(6), pp. 70-75.
- Kotler, D. P., 2004α. The Biology of Human immunodeficiency virus infection. *Nutr Clin Prac*, Τόμος 19, pp. 324-329.
- Kowalski, J. & Cholewinska, G., 2011. An increased risk of osteoporosis in a HIV-infected patient in the era of HAART. Case report analysis. *HIV & AIDS Review*, Τόμος 10, pp. 47-51.
- Krawczyk, C. S. και συν., 2004. Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients. *AIDS*, Τόμος 18, p. 2171–2178.



- Kruzich, L. και συν., 2004. US youths in the early stages of HIV disease have low intakes of some micronutrients important for optimal immune function. *Journal of the American Dietetic Association*, 104(7), pp. 1095-1101.
- Kupka, R. και συν., 2004. Selenium Status Is Associated with Accelerated HIV Disease Progression among HIV-1–Infected Pregnant Women in Tanzania. *J. Nutr*, Τόμος 135, pp. 2556-2560.
- Kupka, R. και συν., 2009. Effect of Selenium Supplements on Hemoglobin Concentration and Morbidity among HIV-1–Infected Tanzanian Women. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 48, p. 1475–1478.
- Lake, J. E. & Adams, J. S., 2011. Vitamin D in HIV-Infected Patients. *Curr HIV/AIDS Rep*, 8(3), pp. 133-141.
- Lake, J. E. & Currier, J. S., 2013. Metabolic disease in HIV infection. *Lancet Infect Dis*, Τόμος 13, pp. 964-975.
- Lampejo, T. & Pillay, D., 2013. HIV virology, testing and monitoring. *Medicine*, 41(8), p. 420–424.
- Lana, L. G., Junqueira, D. R., Perini, E. & C, M., 2014. Lipodystrophy among patients with HIV infection on antiretroviral therapy: a systematic review protocol. *BMJ Open*, Τόμος 4, pp. 1-4.
- Landman, D., Sarai, A. & Sathe, S., 1994. Use of pentoxifylline therapy for patients with AIDS-related wasting: pilot study. *Clin Infect Dis*, 18(1), pp. 97-99.
- Langford, S. E., Ananworanich, J. & Cooper, D. A., 2007. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Research and Therapy*, 4(11), pp. 1-14.
- Laton, L. και συν., 2014. Exploring the Relationships Among Food Insecurity, Alcohol use and Sexual Risk Taking Among Men and Women Living in South African Townships. *The Journal of Primary Prevention*, 35(4), pp. 255-265.
- Lawn, S. D., Kerkhoff, A. D., Vogt, M. & Wood, R., 2013. HIV-associated tuberculosis: relationship between disease severity and the sensitivity of new sputum-based and urine-based diagnostic assays. *BMC Medicine*, 11(231), pp. 1-10.
- Lawn, S. D. & Zumla, A. I., 2011. Tuberculosis. *Lancet*, Τόμος 378, pp. 57-72.
- Lazzaretti, R. και συν., 2012. Dietary Intervention Prevents Dyslipidemia Associated With Highly Active Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus Type 1–Infected Individuals: A Randomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(11), pp. 979-989.
- Lederer, E. & Ouseph, R., 2007. Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 49(1), pp. 162-171.



- Leite, L. H. & De Mattos Marinho Sampaio , A. B., 2010. Progression to overweight, obesity and associated factors after antiretroviral therapy initiation among brazilian persons with HIV/AIDS. *Nutr Hosp*, 25(4), pp. 635-640.
- Lentz, E. & Barrett, C., 2013. The economics and nutritional impacts of food assistance policies and programs. *Food Policy*, Τόμος 42, pp. 151-163.
- Leung, V. & Glesby, M., 2011. Pathogenesis and Treatment of HIV Lipohypertrophy. *Curr Opin Infect Dis*, 24(1), pp. 43-49.
- levis, S. & Theodore, G., 2007. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Treatment to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis: Update of the 2007 Report. *Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy*, 18(4).
- Levy, J. A., 2009. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *AIDS*, 23(2), pp. 147-160.
- Leyes, P. και συν., 2014. Effects of ezetimibe on cholesterol metabolism in HIV-infected patients with protease inhibitor associated dyslipidemia: a single-arm intervention trial. *BMC Infectious Diseases* , 14(497), pp. 1-6.
- Lichtenstein, K. A., Warda, D. J. & Moormanb, A. C., 2001. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population AIDS. *AIDS*, 15(11), pp. 1389-1398.
- Lichtenstein, K., Balasubramanyam, A., Sekhar, R. & Freedland, E., 2007. HIV-associated adipose redistribution syndrome (HARS): definition, epidemiology and clinical impact. *AIDS Research and Therapy*, 4(16), pp. 1-10.
- Lima, A. και συν., 2011. Osteopenia and osteoporosis in people living with HIV: multiprofessional approach. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, Τόμος 3, pp. 117-124.
- Lindegard, B. και συν., 2008. The Effect of Strength and Endurance Training on Insulin Sensitivity and Fat Distribution in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* , Τόμος 93, p. 3860–3869.
- Lodha, R. και συν., 2014. Immunologic effect of zinc supplementation in HIV infected children receiving highly active antiretroviral therapy: A randomized, double blind placebo controlled trial.. *J Acquir Immune Defic Syndr*.
- Lo, J. και συν., 2008. Low-dose physiological growth hormone in patients with HIV and abdominal fat accumulation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 300(5), pp. 509-519.
- Lo, J., 2011. Dyslipidemia and lipid management in HIV-infected patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 18(2), pp. 144-147.



- Longenecker, C. και συν., 2012. Vitamin D supplementation and endothelial function in vitamin D deficient HIV-infected patients: a randomized placebo-controlled trial. *Antivir Ther*, 17(4), pp. 613-621.
- López, A. P. και συν., 2004. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Journal of Pain and Symptom Management*, 27(4), pp. 360-369.
- Luetkemeyer, A. F., Havlir, D. V. & Currier, J. S., 2012. Complications of HIV Disease and Antiretroviral Therapy. *Topics in Antiviral Medicine*, 20(2).
- Luft, S., Seme, K. & Poljak, M., 2004. Laboratory diagnosis of human immunodeficiency virus infection. *Acta Dermatoven APA*, 13(2), pp. 43-49.
- Luke, C. A. και συν., 2014. Lactic acidosis, risk factors and predictive laboratory markers: a nested case control study in South Africa. *S Afr Fam Pract*, 56(1), pp. 63-68.
- Lyn, P., 2000. Nutrients and HIV:N- Acetylcysteine, Alpha-Lipoic Acid, L-Glutamine, and L-Carnitine. *Alternative Medicine Review*, 5(4), pp. 60-71.
- Macallan, D. C., 2013. Immune responses to HIV and vaccination. *Medicine*, 41(8), pp. 425-429.
- Maes, K. & Shifferaw, S., 2011. CYCLES OF POVERTY, FOOD INSECURITY, AND PSYCHOSOCIAL STRESS AMONG AIDS CARE VOLUNTEERS IN URBAN ETHIOPIA. *Ann Anthropol Pract*, 35(1), pp. 98-115.
- Maia, B. S., Engelson, E. S., Wang, J. & Kotler, D. P., 2005. Antiretroviral therapy affects the composition of weight loss in HIV infection: Implications for clinical nutrition. *Clinical Nutrition*, Τόμος 24, p. 971–978.
- Malangu, N., 2014. Factors Associated with Metabolic Syndrome among HIV-positive Patients at a Health Facility in Botswana. *British Journal of Medicine & Medical Research*, 4(12), pp. 2352-2361.
- Malaza, A., Mossong, J., Barninghausen, T. & Newel, M. L., 2012. Hypertension and Obesity in Adults Living in a High HIV Prevalence Rural Area in South Africa. *PLoS ONE*, 7(10), pp. e47761-e47761.
- Mallewa, J. και συν., 2008. HIV-associated lipodystrophy: a review of underlying mechanisms and therapeutic options. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Τόμος 62, pp. 648-660.
- Malvestutto, C. & Aberg, J., 2011. Management of dyslipidemia in HIV-infected patients. *Clin Lipidol*, 6(4), pp. 447-462.
- Mandas, A. και συν., 2009. Oxidative Imbalance in HIV-1 Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, pp. 1-7.



- Mangili, A. και συν., 2006. Nutrition and HIV Infection: Review of Weight Loss and Wasting in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy from the Nutrition for Healthy Living Cohort. *Clin Infect Dis*, 42(6), pp. 836-842.
- Mantzoros, C., 2012. Leptin in Relation to the Lipodystrophy-Associated Metabolic Syndrome. *Diabetes Metab J*, Τόμος 36, pp. 181-189.
- Marais, B. J., Rabie, H. & Cotton, M. F., 2011. TB and HIV in children – advances in prevention and management. *Paediatric Respiratory Reviews*, Τόμος 12, p. 39–45.
- Marrazzo, J. και συν., 2014. HIV Prevention in Clinical Care Settings 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*, Τόμος 4, pp. 390-404.
- Martinez, H. και συν., 2014. Tailored Nutrition Education and Food Assistance Improve Adherence to HIV Antiretroviral Therapy: Evidence from Honduras. *AIDS Behav*, Τόμος 18, pp. 566-577.
- Mascolini, M., 2013. Antiretroviral therapy: from heart risk factor?. *RESEARCH INITIATIVE*, 18(1), pp. 1-77.
- Mascolini, M., 2013. Cardiovascular risks factors with HIV infection: a long and motley list. Στο: *Research Initiative*. Houston: The Center of AIDS Information & Advocacy.
- Mattes, R. D., Wysocki, C. J., Graziani, A. & Macgregor, R. R., 1995. Chemosensory function and diet in HIV-infected patients. *The Laryngoscope*, 105(8), pp. 862-866.
- Mayo-Wilson, E. και συν., 2011. Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, Τόμος 25, p. 343.
- Mbulaiteye, S. M., Markin, D. M. & Rabkin, C. S., 2003. Hematol Oncol Clin N Am. *Epidemiology of AIDS-related malignancies An international perspective*, Τόμος 17, pp. 673-696.
- McClelland, R. S. και συν., 2004. Micronutrient Supplementation Increases Genital Tract Shedding of HIV-1 in Women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, Τόμος 37, pp. 1657-1663.
- McComsey, G. και συν., 2008. Uridine supplementation in HIV lipoatrophy: pilot trial on safety and effect on mitochondrial indices. *Eur J Clin Nutr*, 62(8), pp. 1031-1037.
- McComsey, G. και συν., 2010α. Uridine supplementation in the treatment of HIV lipoatrophy: results of ACTG 5229. *AIDS*, 24(16), pp. 2057-2515.
- McComsey, G. και συν., 2007. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV. *AIDS*, 21(18), pp. 2473-2482.
- McComsey, G. και συν., 2010. Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers. *Clin Infect Dis*, 51(8), pp. 937-946.



- McCutchan, J. A. και συν., 2012. Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive disorder. *Neurology*, Τόμος 78, pp. 485-492.
- McLigevo, A. A. και συν., 2012. Factors associated with the development of HIV associated lipodystrophy in patients on long-term HAART. *J. AIDS HIV Res*, 5(12), pp. 448-454.
- McMahon, J. και συν., 2011. Repeated assessments of food security predict CD4 change in the setting of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 58(1), pp. 60-63.
- McMahon, K. & Brown, J., 2000. NUTRITIONAL SCREENING AND ASSESSMENT. *Seminars in Oncology Nursing*, 16(2), pp. 106-112.
- McMichael, A. & Dorrell, L., 2009. The immune response to HIV. *Medicine*, 37(7), pp. 321-325.
- Mehta, S. & Fawzi, W., 2007. Effects of vitamins, including vitamin A, on HIV/AIDS patients. *Vitam Horm*, Τόμος 75, pp. 355-383.
- Mehta, S. & Fawzi, W. W., 2010. Micronutrient Supplementation as Adjunct Treatment for HIV-Infected Patients. *Clinical Infectious Diseases*, 50(12), p. 1661–1663.
- Mehta, S. και συν., 2013. Vitamin D status and TB treatment outcomes in adult patients in Tanzania: a cohort study. *BMJ Open*, Τόμος 3, pp. 1-10.
- Meidani, M. και συν., 2012. Prevalence, severity, and related factors of anemia in HIV/AIDS patients. *Journal of Research in Medical Sciences*, 17(2), pp. 138-142.
- Melchior, J. C. και συν., 1993. Resting energy expenditure in human immunodeficiency virus-infected patients: comparison between patients with and without secondary infections. *J Clin Nutr*, Τόμος 57, pp. 614-619.
- Melchior, J. και συν., 1999. Malnutrition and Wasting, Immunodepression, and Chronic Inflammation as Independent Predictors of Survival in HIV-Infected Patients. *Nutrition*, Τόμος 15, pp. 865-869.
- Mendoza, J. και συν., 2013. Food Insecurity, CD4 Counts, and Incomplete Viral Suppression Among HIV+ Patients from Texas Children's Hospital: A Pilot Study. *AIDS Behav*, 17(5), pp. 1683-1687.
- Merchant, R. H. & Lala, M. M., 2005. Prevention of mother-to-child transmission of HIV - An overview. *INDIAN J MED RES*, Τόμος 121, pp. 489-501.
- Mesquita, S. και συν., 2011. Morphology and Biochemical markers of people living with HIV/AIDS undergoing a resistance exercise program: Clinical series. *J Sports Med Phys Fitness*, 51(3), pp. 462-466.



- Messina, J., McCall, J. & Barron, A., 2014. Overweight and Obesity Status in an Urban Canadian HIV Outpatient Population. *JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF NURSES IN AIDS CARE*, 25(6), pp. 652-656.
- Metkus, T. και συν., 2013. Omega-3 fatty acid therapy reduces triglycerides and interleukin-6 in hypertriglyceridemic HIV patients. *HIV Med*, 14(9), pp. 530-539.
- Mildvan, D. & et. al., 1998. *AN APPROACH TO THE VALIDATION OF MARKERS FOR USE IN AIDS CLINICAL TRIALS*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <http://wwwn.cdc.gov/mlp/pdf/labhiv/dmildvan.pdf>
- Miller, J. και συν., 2003. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Medicine*, Τόμος 4, pp. 293-301.
- Ministry of Health Malaysia, 2011. *Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Kidney Disease in Adults*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <http://www.acadmed.org.my>
- Ministry of Health: The Republic of Uganda, 2009. *Nutrition in the Context of HIV and Tuberculosis Infection*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: http://www.health.go.ug/nutrition/docs/hiv/Nutrition_HIV_and_TB_Strategy.pdf
- Mishra, S., Dwivedi, S. P., Dwivedi, N. & Singh, R. B., 2009. Immune Response and Possible Causes of CD4 T-cell Depletion in Human Immunodeficiency Virus (HIV) - 1 Infection. *The Open Nutraceuticals Journal*, Τόμος 2, pp. 46-51.
- Misorowski, W., 2013. A potential influence of vitamin D on HIV infection and bone disease in HIV-positive patients. *HIV & AIDS Review 1*, Τόμος 12, pp. 83-88.
- Mital, P. και συν., 2013. Metabolic Syndrome and Sub Clinical Atherosclerosis: Influence of HIV Status and HAART. *Sch. J. App. Med. Sci*, 1(6), pp. 830-836.
- Mittelsteadt, A. L. και συν., 2013. Effects of HIV and Antiretroviral Therapy on Resting Energy Expenditure in Adult HIV-Infected Women—A Matched, Prospective, Cross-Sectional Study. *J Acad Nutr Diet.*, Τόμος 117, pp. 1037-1043.
- Mnyani, C. N. & McIntyre, J. A., 2009. Preventing mother-to-child transmission of HIV. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 116(1), p. 71–76.
- Mocroft, A. και συν., 2007. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS*, Τόμος 21, p. 1119–1127.
- Mohamed, S. & Abdullah, A. L., 2014. Assessment of Dietary Management of Patient during Dialysis. *International Journal of Science and Research*, 3(1), pp. 66-70.



- Mondy, K. και συν., 2005. Alendronate, Vitamin D, and Calcium for the Treatment of Osteopenia/Osteoporosis Associated With HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, Τόμος 38, p. 426–431.
- Moreno, S. και συν., 2009. Disorders of Body Fat Distribution in HIV-1 Infected Patients. *AIDS Rev*, Τόμος 11, pp. 126-134.
- Morgan, D., Mahe, C. & Mayanja, B., 2002. HIV-1 infection in rural Africa: Is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries?. *AIDS*, Τόμος 16, pp. 597-603.
- Morley, J. E., Thomas, D. R. & Wilson, M. G., 2006. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr*, Τόμος 83, pp. 735-743.
- Morley, J. E., 2002. Orexigenic and anabolic agents. *Clin Geriatr Med*, Τόμος 18, p. 853– 866.
- Mounter, P. J. & Lennard, A. L., 1999. Management of non-Hodgkin's lymphomas. *Postgrad Med J*, Τόμος 75, pp. 2-6.
- Moyle, G. J. και συν., 2004. Efficacy of Selected Treatments of HIV Wasting. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 37(5), pp. S262-S276.
- Moyle, G. και συν., 2004. Efficacy of Selected Treatments of HIV Wasting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 37(5), pp. 262-276.
- Mugusi, F. και συν., 2006. HIV co-infection, CD4 cell counts and clinical correlates of bacillary density in pulmonary tuberculosis. *INT J TUBERC LUNG DIS*, 10(6), pp. 663-669.
- Mulligan, K. και συν., 2010. Obesity and Dyslipidemia in Behaviorally HIV-Infected Young Women: Adolescent Trials Network Study 021. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 50, pp. 106-114.
- Mulligan, K. & Schambelian, M., 2002. Anabolic treatment with GH, IGF-1 or anabolic steroids in patients with HIV-associated wasting. *International Journal of Cardiology*, 85(1), pp. 151-159.
- Mulligan, K. και συν., 2007. Effects of metformin and rosiglitazone in HIV-infected patients with hyperinsulinemia and elevated waist/hip ratio. *AIDS*, Τόμος 21, pp. 47-57.
- Mupere, E. και συν., 2012. Low nutrient intake among adult women and patients with severe tuberculosis disease in Uganda: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, Τόμος 12, pp. 1-8.
- MUSTAFA, T. και συν., 1999. Association between Exercise and HIV Disease Progression in a Cohort of Homosexual Men. *Ann Epidemiol*, Τόμος 9, pp. 127-133.



- Musumari, P. και συν., 2014. Food Insecurity Is Associated with Increased Risk of Non-Adherence to Antiretroviral Therapy among HIV-Infected Adults in the Democratic Republic of Congo: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*, 9(1), pp. 1-10.
- Mwamburi, D. M. και συν., 2004. Comparing Megestrol Acetate Therapy with Oxandrolone Therapy for HIV-Related Weight Loss: Similar Results in 2 Months. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 38, pp. 895-902.
- Nadhiroh, S., 2006. Good nutrition for quality of life of PLWHA (people living with HIV/AIDS). *Indonesian Journal of Public Health*, 3(2), pp. 29-34.
- Nagata, J. και συν., 2014. Descriptive Characteristics and Health Outcomes of the Food by Prescription Nutrition Supplementation Program for Adults Living with HIV in Nyanza Province, Kenya. *PLoS ONE*, 9(3), pp. 1-9.
- NASCOP, National AIDS and STI'S Control Programme, 2007. *NUTRITION AND HIV/AIDS: A TOOL KIT FOR SERVICE PROVIDERS IN COMPREHENSIVE CARE CENTRES*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <http://nascop.or.ke/library/nutrition/Nutrition%20and%20HIV%20AIDS.pdf>
- Nattrass, N., 2013. Understanding the origins and prevalence of AIDS conspiracy beliefs in the United States and South Africa. *Sociology of Health & Illness*, 35(1), pp. 113-129.
- Neidig, J., Smith, B. & Brashers, D., 2003. Aerobic Exercise Training for Depressive Symptom Management in Adults Living With HIV Infection. *JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF NURSES IN AIDS CARE*, 14(2), pp. 30-40.
- Nelson, L. & Stewart, K., 2008. Plastic surgical options for HIV-associated lipodystrophy. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, Τόμος 61, pp. 359-365.
- Nerad, J. και συν., 2003. General Nutrition Management in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases*, 36(2), pp. 52-62.
- Nery, M. και συν., 2013. Cardiovascular Risk Assessment: A Comparison of the Framingham, PROCAM, and DAD Equations in HIV-Infected Persons. *The Scientific World Journal*, pp. 1-9.
- Ng, G., Chan, U., Li, P. & Wong, W., 2011. Can a Mediterranean diet reduce the effects of lipodystrophy syndrome in people living with HIV? A pilot randomised controlled trial. *Sex Health*, 8(1), pp. 43-51.
- Ngondi, J. L. και συν., 2006. The effect of different combination therapies on oxidative stress markers in HIV infected patients in cameroon. *AIDS Research and Therapy*, 3(19), pp. 1-7.



Nguyen, S. και συν., 2008. Lipid-lowering efficacy and safety after switching to atazanavir-ritonavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus.

Pharmacotherapy, 28(3), pp. 323-330.

NICUS Nutrition Information Center, 2000. *Tuberculosis (TB) and nutrition*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

http://sun025.sun.ac.za/portal/page/portal/Health_Sciences/English/Centres%20and%20Institutions/Nicus/Nutrition_Facts_sheets/TB%20and%20Nutrition.pdf

Niederhauser, C. και συν., 2009. The risk of a second diagnostic window with 4th generation HIV assays: Two cases. *Journal of Clinical Virology*, 45(4), pp. 367-369.

Nimmagadda, A. και συν., 1998. Effect of oral beta-carotene supplementation on plasma human immunodeficiency virus (HIV) RNA levels and CD4+ cell counts in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 27(5), pp. 1311-1313.

Nitenberg, G. & Raynarg, B., 2000. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 34(3), p. 137-168.

Norman, K., Pichard, C., Herbert, L. & Pirlich, M., 2008. Prognostic impact of disease-related malnutrition (REVIEW). *Clinical Nutrition*, Τόμος 27, pp. 5-15.

O'Cofoigh, E. & Lewthwaite, P., 2013. Natural history of HIV and AIDS. *Medicine*, 41(8), pp. 411-416.

O'Brien, K., Nixon, S., Tynan, A. & Glazier, R., 2010. Aerobic exercise interventions for adults living with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev*, 4(8).

O'Brien, K., Tynan, A., Nixon, S. & Glazier, R., 2008. Effects of progressive resistive exercise in adults living with HIV/AIDS: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *AIDS Care*, 20(6), pp. 631-653.

Ockenga, J. και συν., 2006. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Wasting HIV and other chronic infectious diseases. *Clinical Nutrition*, Τόμος 25, p. 319-329.

Ogedegbe, A., Thomas, D. & Diehl, A., 2003. Hyperlactataemia syndromes associated with HIV therapy. *THE LANCET*, Τόμος 3, pp. 329-337.

Ogoina, D., Obiako, R. & Muktar, H., 2010. HIV Wasting Syndrome in a Nigerian Failing Antiretroviral Therapy: A Case Report and Review of the Literature. *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Medicine*, pp. 1-5.

Ogunmola, O. J., Oladosu, O. Y. & Olamoyegun, A. M., 2014. association of hypertension and obesity with HIV and antiretroviral therapy in a rural tertiary health center in nigeria: a cross-sectional cohort study. *Vascular Health and Risk Management*, Τόμος 10, p. 129-137.



- Oguntibeju, O. O., Esterhuysen, A. J. & Truter, E. J., 2009. Possible benefits of micronutrient supplementation in the treatment and management of HIV infection and AIDS. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 3(9), pp. 404-412.
- Oh, J. & Hegele, R., 2007. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*, Τόμος 7, pp. 787-796.
- Oliveira, J. & Rondó, P., 2011. Omega-3 fatty acids and hypertriglyceridemia in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *HIV Clin Trials*, 12(5), pp. 268-274.
- Olsen, M. και συν., 2014. Effects of nutritional supplementation for HIV patients starting antiretroviral treatment: randomised controlled trial in Ethiopia. *BMJ*.
- Omenn, G. S., Goodman, G. E. & Thornquist, M. D., 1996. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular. *N Engl J Med*, Τόμος 334, pp. 1150-1155.
- Omolayo, O. & Sealy, P. L., 2008. HIV Lipodystrophy Syndrome. *Hospital Physician*, pp. 7-14.
- Ong, C. K., Tan, W. C., Leong, K. N. & Muttalif, A. R., 2008. Tuberculosis-HIV Coinfection: The Relationship Between Manifestation Of Tuberculosis And The Degree Of Immunosuppression (CD4 Counts). *IeJSME*, 2(2), pp. 17-22.
- Oster, M. και συν., 1994. Megestrol Acetate in Patients with AIDS and Cachexia. *Ann Intern Med*, 121(6), pp. 400-408.
- Overbaugh, J., 2012. Biology of HIV-1 transmission. Στο: *In Sande's HIV/AIDS Medicine (Second Edition)*. s.l.:s.n., pp. 89-94.
- Owens, S. R. & Greenson, J. K., 2007. The pathology of malabsorption: current concepts (REVIEW). *Histopathology*, Τόμος 50, pp. 64-82.
- Paccou, J. και συν., 2009. Bone loss in patients with HIV infection. *Joint Bone Spine*, Τόμος 76, pp. 637-641.
- Padmapriyadarsini, C., Narendran, G. & Swaminathan, S., 2011. Diagnosis & treatment of tuberculosis in HIV co-infected patients. *Indian J Med Res*, Τόμος 134, pp. 850-865.
- Paik, I. & Kotler, D., 2011. The prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in treated HIV-infection. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Τόμος 25, p. 469-478.
- Palar, K. και συν., 2014. Food Insecurity is Longitudinally Associated With Depressive Symptoms Among Homeless AND Marginally - Housed Individuals Living With HIV. *AIDS and Behavior*.



Palar, K., Martin, A., Oropeza Camacho, M. & Pitkin Derose, K., 2013. Livelihood Experiences and Adherence to HIV Antiretroviral Therapy among Participants in a Food Assistance Pilot in Bolivia: A Qualitative Study. *PLoS ONE*, 8(4), pp. 1-8.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents(PAGAA), 2011. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL002111.pdf>

Paruthi, J., Gill, N. & Mantzoros, C., 2013. Adipokines in the HIV/HAART-associated lipodystrophy syndrome. *METABOLISM CLINICAL AND EXPERIMENTAL*, Τόμος 62, pp. 1199-1205.

Pasupathi, P. και συν., 2009. Enhanced Oxidative Stress Markers and Antioxidant Imbalance in HIV Infection and AIDS Patients. *JOURNAL OF SCIENTIFIC RESEARCH*, 1(2), pp. 370-380.

Paton, N. I. και συν., 2003. Effects of tuberculosis and HIV infection on whole-body protein metabolism during feeding, measured by the [N]glysine method. *Am J Clin Nutr*, Τόμος 78, pp. 319-325.

Pawlowski, A. και συν., 2012. Tuberculosis and HIV Co-Infection. *PLoS Pathogens*, 8(2), p. e1002464.

Pee, S. & Semba, R. D., 2010. Role of nutrition in HIV infection: Review of evidence for more effective programming in resource-limited settings. *Food and Nutrition Bulletin*, 31(4), pp. S313-S344.

Pérez De Oteyza, C. και συν., 1998. [Megestrol in the treatment of AIDS associated cachexia. Evaluation by bioelectric impedance analysis of body composition].. *An Med Interna*, 15(5), pp. 255-258.

Perez-Matute, P. και συν., 2013. Multiple frequency bioimpedance is an adequate tool to assess total and regional fat mass in HIV-positive patients but not to diagnose HIV-associated lipoatrophy: a pilot study. *Journal of the International AIDS Society*, Τόμος 16, pp. 1-9.

Peterson, S., Martins, C. & Cofrancesco, J., 2008. Lipodystrophy in the Patient with HIV: Social, Psychological, and Treatment Considerations. *Aesthetic Surg J*, Τόμος 28, pp. 443-451.

Pichard, C. και συν., 1998. A randomized double-blind controlled study of 6 months of oral nutritional supplementation with arginine and Ω -3 fatty acids in HIV-infected patients. *AIDS*, Τόμος 12, pp. 53-63.

Pinsky, L. & Harding Douglas, P., 2009. *The Columbia University Handbook on HIV/AIDS*.

[Ηλεκτρονικό]

Available at: http://health.columbia.edu/files/healthservices/pdf/GHAP_HIV_Aids_Handbook.pdf



- PINZONE, M. R. και συν., 2013. Vitamin D deficiency in HIV infection: an underestimated and undertreated epidemic. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, Τόμος 17, pp. 1218-1232.
- Piratelli, C. M. & Telarolli, R., 2012. Nutritional evaluation of stage 5 chronic kidney disease patients on dialysis. *Sao Paulo Med J*, 130(6), pp. 392-397.
- Pirs, M. και συν., 2014. Cardiovascular risk assessment in HIV-infected male patients: a comparison of Framingham, SCORE, PROCAM and DAD risk equations. *Acta Dermatovenerol APA*, Τόμος 23, pp. 43-47.
- Piso, R. J. και συν., 2013. Per oral substitution with 300000 IU vitamin D (Cholecalciferol) reduces bone turnover markers in HIV-infected patients. *BMC Infectious Diseases*, 13(577), pp. 1-7.
- Poles, M. και συν., 2001. HIV-Related Diarrhea Is Multifactorial and Fat Malabsorption Is Commonly Present, Independent of HAART. *THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY*, 96(6), pp. 1831-1837.
- Polsky, B., Kotler, D. & Steinhart, C., 2004. Treatment Guidelines for HIV-Associated Wasting. *HIV Clin Trials*, 5(1), pp. 50-61.
- Poowuttikul, P., Thomas, R., Hart, B. & Secord, E., 2014. Vitamin D Insufficiency/Deficiency in HIV-Infected Inner City Youth. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 13(5), pp. 438-444.
- Pozniak, A. L. και συν., 2011. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011. *HIV Medicine*, Τόμος 12, p. 517-524.
- Prasithsirikul, W. & Bunnag, P., 2005. Improvement of fat redistribution, insulin resistance and hepatic fatty infiltration in HIV-associated lipodystrophy syndrome by pioglitazone: a case report. *J Med Assoc Thai*, 87(2), pp. 166-172.
- PrayGod, G. και συν., 2011. Daily Multi-Micronutrient Supplementation during Tuberculosis Treatment Increases Weight and Grip Strength HIV-Uninfected but Not HIV-Infected Patients amongin Mwanza, Tanzania. *American Society for Nutrition*, Τόμος 141, p. 685-691.
- Prommer, E. E., Twycross, R., Mihalyo, M. & Wilcock, A., 2011. Thalidomide. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41(1), pp. 140-145.
- Public Health Agency of Canada (PHAC), 2012. HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS: HIV SCREENING AND TESTING GUIDE. *INFECTIOUS DISEASE PREVENTION AND CONTROL*.
- Rabeneck, L. και συν., 1998. A randomized controlled trial evaluating nutrition counseling with or without oral supplementation in malnourished HIV-infected patients. *J Am Diet Assoc*, Τόμος 98, pp. 434-438.



- Raboud, J. και συν., 2010. A Meta-Analysis of Six Placebo-Controlled Trials of Thiazolidinedione Therapy for HIV Lipoatrophy. *HIV Clin Trials*, 11(1), pp. 39-50.
- Radu, O. & Pantanowitz, L., 2013. Kaposi Sarcoma. *Arch Pathol Lab Med*, Τόμος 137, pp. 289-294.
- Range, N. και συν., 2006. The effect of multi-vitamin/mineral supplementation on mortality during treatment of pulmonary tuberculosis: a randomised two-by-two factorial trial in Mwanza, Tanzania. *British Journal of Nutrition*, Τόμος 95, pp. 762-770.
- Rawat, R., Faust E, Maluccio, J. & Kadiyalas, S., 2014. The impact of food assistance program on nutritional status, disease progression and food security among people living with HIV in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 66(1), pp. 15-22.
- Rawat, R., Kadiyala, S. & McNamara, P., 2010. The impact of food assistance on weight gain and disease progression among HIV-infected individuals accessing AIDS care and treatment services in Uganda. *BMC Public Health*, 10(316), pp. 1-8.
- Reid, C. & Courtney, M., 2007. A randomized clinical trial to evaluate the effect of diet on weight loss and coping of people living with HIV and lipodystrophy. *J Clin Nurs*, 16(7), pp. 197-206.
- Reid, M. B. & Li, Y. P., 2001. Tumor necrosis factor- α and muscle wasting: a cellular perspective. *Respir Res*, Τόμος 2, pp. 269-272.
- Reyes-Terán, G. και συν., 1996. Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AIDS*, 10(13), pp. 1501-1507.
- Ribera, E. και συν., 2008. Improvements in subcutaneous fat, lipid profile, and parameters of mitochondrial toxicity in patients with peripheral lipoatrophy when stavudine is switched to tenofovir (LIPOTEST study). *HIV Clin Trials*, 9(6), pp. 407-417.
- Rochira, V. και συν., 2011. Premature Decline of Serum Total Testosterone in HIV Infected Men in the HAART-Era. *PLoS ONE*, 6(12), pp. 1-13.
- Rodger, A., Bruun, T. & Cambiano, V., 2014. HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER study. *Presented at: 2014 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*.
- Rodriguez, B. και συν., 2006. Predictive Value of Plasma HIV RNA Level on Rate of CD4 T-Cell Decline in Untreated HIV Infection. *JAMA*, 296(12), pp. 1498-1506.
- Rogers, G., Mijch, A. & Brotherton, A., 2010. *Signs and symptoms of chronic HIV disease*.

[Ηλεκτρονικό]

Available at:



http://www.ashm.org.au/images/publications/monographs/hiv_viral_hepatitis_and_stis_a_guide_for_primary_care/hiv_viral_hep_chapter_6.pdf

Rogowska-Szadkowska, D. & Chlabicz, S., 2008. Primary HIV infection. *HIV&AIDS REVIEW*, 7(2), pp. 10-14.

Roling, J. και συν., 2006. HIV-Associated Renal Diseases and Highly Active Antiretroviral Therapy-Induced Nephropathy. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 42, pp. 1488-1495.

Roos, R., Myezwa, H. & van Aswegen, H., 2014. "Not easy at all but i am trying": Barriers and facilitators to physical activity in South African cohort of people living with HIV participating in a home-based pedometer walking programme. *AIDS Care*, Τόμος 30, pp. 1-5.

Rossouw, T. M., Botes, M. E. & Conradie, F., 2013. Overview of HIV-related lipodystrophy. *S Afr J HIV Med*, 14(1), pp. 29-33.

Rother, K. & Brown, R., 2013. Novel Forms of Lipodystrophy Why should we care?. *DIABETES CARE*, Τόμος 36, pp. 2142-2145.

Roubenoff, R., 2000. Acquired Immunodeficiency Syndrome Wasting, Functional Performance, and Quality of Life. *Am J Manag Care*, Τόμος 6, pp. 1003-1016.

Roubenoff, R. και συν., 2002. Reduction of abdominal obesity in lipodystrophy associated with human immunodeficiency virus infection by means of diet and exercise: case report and proof of principle. *Clin Infect Dis*, 34(3), pp. 390-393.

Roubenoff, R. και συν., 1999. Short-term progressive resistance training increases strength and lean body mass in adults infected with human immunodeficiency virus. *AIDS*, Τόμος 13, p. 231-239.

Saccomanno, M. & Ammassari, A., 2011. Bone disease in HIV infection. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 8(1), pp. 33-36.

SAfAIDS Southern Africa HIV/AIDS Information Dissemination Service, 2004. Eating Healthy staying positive.

Salomon, J., De Truchis, P. & Melchior, J. C., 2002. Nutrition and HIV infection. *British Journal of Nutrition*, 87(1), pp. S111-S119.

Samarasinghe, Y., McIntosh, C. & Feher, M., 2005. Diabetes and HIV: the role of a specialist clinic. *Pract Diab Int*, 22(4), pp. 131-137.

Samaras, K., 2008. Metabolic consequences and therapeutic options in highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-1 infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Τόμος 41, pp. 238-245.



- Sanders, M. E., 2008. Probiotics: Definition, Sources, Selection, and Uses. *Clin Infect Dis*, 46(2), pp. 58-61.
- Sandstrom, B., 2001. *British Journal of Nutrition*, 85(2), p. S181±S185.
- Sardar, P. και συν., 2010. Therapeutic Effects of Nandrolone and Testosterone in Adult Male HIV Patients With AIDS Wasting Syndrome (AWS): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *HIV Clin Trials*, 11(4), pp. 220-229.
- SARIKAYA, A. M., SARI, F. & ÇETİNKAYA, R., 2012. Comparison of the effects of intradialytic parenteral nutrition alone and combined with anabolic steroid in patients undergoing hemodialysis therapy. *Turk J Med Sci*, 42(1), pp. 1252-1258.
- Saxena, A., 2012. Nutritional problems in adult patients with chronic kidney disease. *CLINICAL QUERIES: NEPHROLOGY*, Τόμος 1, pp. 222-235.
- Schindler, K. και συν., 2009. The effect of rosiglitazone on insulin sensitivity, beta cell function, bone mineral density, and body composition in hiv-positive patients on highly-active antiretroviral therapy (HAART). *Horm Metab Res*, 41(7), pp. 573-579.
- Schunter, M. και συν., 2012. Randomized pilot trial of a synbiotic dietary supplement in chronic HIV-1 infection. *Complementary and Alternative Medicine*, 12(84), pp. 1-15.
- Schüpbach, J., 2003. Viral RNA and p24 Antigen as Markers of HIV Disease and Antiretroviral Treatment Success. *Int Arch Allergy Immunol*, Τόμος 132, pp. 196-209.
- Schwartlander, B., Stover, J. & Hallett, T., 2011. Towards an improved investment approach for an effective response to HIV/AIDS. *LANCET*, Τόμος 377, pp. 2031-2041.
- Schwartz, J. και συν., 2014. Relationship of vitamin D, HIV, HIV treatment and lipid levels in the Women's Interagency HIV study (WIHS) of HIV-infected and un-infected women in the US. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 13(3), pp. 250-259.
- Schwarzwald, H. & Gillespie, S., 2010. Management of Antiretroviral-Associated Complications. Στο: *HIV Curriculum for the Health Professional*. s.l.:Baylor College of Medicine.
- Schwenk, A. και συν., 1994. Evaluation of nutritional counselling in HIV-associated. *Clin Nutr*, Τόμος 13, pp. 212-220.
- Segatto, A. και συν., 2011. Lipodystrophy in HIV/AIDS patients with different levels of physical activity while on antiretroviral therapy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 44(4), pp. 420-424.



- Semba , R. και συν., 1998. Vitamin A supplementation and human immunodeficiency virus load in injection drug users. *J Infect Dis*, 177(3), pp. 611-616.
- Semba, R. D., Darnton-Hill, I. & de Pee, S., 2010. Addressing tuberculosis in the context of malnutrition and HIV coinfection. *Food and Nutrition Bulletin*, 31(4), pp. s345-s364.
- Semba, R. και συν., 2001. Iron Status and Indicators of Human Immunodeficiency Virus Disease Severity among Pregnant Women in Malawi. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 32, pp. 1496-1499.
- Semu, H. και συν., 2014. Prevalence and Risk Factors for Overweight and Obesity among HIV-Infected Adults in Dar es Salaam, Tanzania. *J Int Assoc Provid AIDS Care*.
- Sezer, S. και συν., 2013. Long-Term Oral Nutrition Supplementation Improves Outcomes in Malnourished Patients With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis. *Journal of Parenteral and Enteral*, pp. 1-6.
- Shabert , J., Winslow, C., Lacey , J. & Wilmore, D., 1999. Glutamine-antioxidant supplementation increases body cell mass in AIDS patients with weight loss: a randomized, double-blind controlled trial. *Nutrition*, Τόμος 15, pp. 860-864.
- Shah, K., Alio, A. P., Hall, W. J. & Luque, A. E., 2012. The Physiological Effects of Obesity in HIV-Infected Patients. *J AIDS Clinic Res*, 3(4), pp. 1-6.
- Shapiro, K. & Ray, S., 2007. Sexual Health for People Living with HIV. *Reproductive Health Matters*, 15(29), p. 67–92.
- Sharma, D. & Bitterly, T., 2009. Buffalo hump in HIV patients: surgical management with liposuction. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, Τόμος 62, pp. 946-949.
- Sharp, M., 2011. HIV and Bone Health. *BETA*, pp. 28-37.
- Shaw, C., 2005. *Dietary Management*. LONDON,UK: Royal Marsden NHS Foundation Trus.
- Sheehan, N. L. και συν., 2012. The Effect of β -Carotene Supplementation on the Pharmacokinetics of Nelfinavir and Its Active Metabolite M8 in HIV-1-infected Patients. *Molecules*, Τόμος 17, pp. 688-702.
- Shehu-Xhilaga , M. & Oelrichs, R., 2009. *Basic HIV virology*. [Ηλεκτρονικό]
Available at:
http://www.ashm.org.au/images/Publications/Monographs/HIV_Management_Australasia/HIV-Management-Australia-2009.pdf
- Shephard, R., 2014. Physical Impairment in HIV Infections and AIDS responses to resistance and aerobic training. *Sports Med Phys Fitness*.



- Sheth, S. & Larson, R., 2010. The efficacy and safety of insulin-sensitizing drugs in HIV-associated lipodystrophy syndrome: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Infectious Diseases*, 10(183), pp. 1-10.
- Shevitz, A. H. & Knox, T. A., 2001. Nutrition in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 32, pp. 1769-1775.
- Shevitz, A. και συν., 2005. A comparison of the clinical and cost-effectiveness of 3 intervention strategies for AIDS wasting. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 38(4), pp. 399-406.
- Shiber, J., 2005. Lactic acidosis caused by nucleoside analogues. *The American Journal of Emergency Medicine*, 23(4), pp. 582-583.
- Sierra, S., Kupfer, B. & Kaiser, R., 2005. Basics of the virology of HIV-1 and its replication (REVIEW). *Journal of Clinical Virology*, Τόμος 34, pp. 233-244.
- Sierra, S., Kupfer, B. & Kaiser, R., 2005. Basics of the virology of HIV-1 and its replication(Review). *Journal of Clinical Virology*, Τόμος 34, pp. 233-244.
- Siliciano, R. F., 2001. Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES*, pp. 1-12.
- Silverberg, M. και συν., 2004. Prevalence of Clinical Symptoms Associated with Highly Active Antiretroviral Therapy in the Women's Interagency HIV Study. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 39, pp. 717-724.
- Singer, A., Weiser, S. & McCoy, S., 2014. Does Food Insecurity Undermine Adherence to Antiretroviral Therapy? A systematic Review. *AIDS Behav* .
- Singh , S. και συν., 2011. Comparative Effectiveness and Toxicity of Statins Among HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis*, 52(3), pp. 387-395.
- Singhal, N. & Austin, J., 2002. A Clinical Review of Micronutrients in HIV Infection. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, 1(2), pp. 63-75.
- Singhania, R. & Kotler, D., 2011. Lipodystrophy in HIV patients: its challenges and management approaches. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, Τόμος 3, pp. 135-143.
- Sinha, A. & Prasad, N., 2014. Dietary management of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *CLINICAL QUERIES: NEPHROLOGY*, Τόμος 3, pp. 38-45.
- SINHA, S. & TAHIR, M., 2007. AIDS Wasting Syndrome: Current Concepts in Management. *The Association of Physicians of India*, Τόμος 17, pp. 502-504.



- Sivakumar, T., Mechanic, O., Fehmie, D. & Paul, B., 2011. Growth hormone axis treatments for HIV-associated lipodystrophy: a systematic review of placebo-controlled trials. *HIV Medicine* , Τόμος 12, pp. 453-462.
- Slater, J., 2010. HIV/AIDS and Food Security in Resource Rich Settings. *Purple Paper*, Τόμος 35, pp. 1-7.
- Smart , T., 2011. Managing kidney disease in people living with HIV. *HATiP*, Τόμος 173, pp. 2-16.
- Smith , B. και συν., 2001. Aerobic exercise: effects on parameters related to fatigue, dyspnea, weight and body composition in HIV-infected adults. *AIDS*, 15(6), pp. 693-701.
- Smith, K. Y., 2002. Selected Metabolic and Morphologic Complications Associated with Highly Active Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases*, 185(2), pp. S123-127.
- Soares, F. & Costa, I., 2013. Treatment of HIV-associated facial lipoatrophy: impact on infection progression assessed by viral load and CD4 count. *An Bras Dermatol*, 88(4), pp. 570-577.
- Somarriba, G., Neri, D., Schaefer, N. & Miller, T., 2010. The effect of aging, nutrition, and exercise during HIV infection. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care* , Τόμος 2, pp. 191-201.
- Souza, S. και συν., 2010. Pilot Study on the Safety and Tolerability of Extended Release Niacin for HIV-infected Patients with Hypertriglyceridemia. *HAWAII MEDICAL JOURNAL*, Τόμος 69, pp. 122-125.
- Spada, C. και συν., 2002. An evaluation of antiretroviral therapy associated with alpha-tocopherol supplementation in HIV-infected patients. *Clin Chem Lab Med*, 40(5), pp. 456-459.
- Sprinz, E., Kuhmmer-Lazzaretti, R., Kuhmmer, R. & Ribeiro, J. P., 2010. Dyslipidemia in HIV-infected individuals. *Braz J Infect Dis*, 14(6), pp. 575-588.
- Squillace, N. και συν., 2008. Metabolic syndrome in HIV-associated lipodystrophy. *HAART and correlated pathologies*, Τόμος 1, pp. 35-38.
- Srinivasa, S. & Grinspoon, S. K., 2014. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Metabolic and body composition effects of newer antiretrovirals in HIV-infected patients. *European Journal of*, 170(5), pp. R185-R202.
- STACK, J., BELL, S., BURKE, P. & FORSE, R., 1996. High-Energy, High-Protein, Oral, Liquid, Nutrition Supplementation in Patients with HIV Infection: Effect on Weight Status in Relation to Incidence of Secondary Infection. *Journal of the American Dietetic Association*, 96(4), pp. 337-341.



- Staff, W. A., 1998. Supplemental multivitamins or vitamin B complex significantly delay progression to AIDS and death in South African patients infected with HIV. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. *Conf Retroviruses Opportunistic Infect.*
- Stallings, V. και συν., 2014. High-Dose Vitamin D3 Supplementation in Children and Young Adults with HIV: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J.*
- Stambullian, M., Feliu, S. & Slobodianik, N. H., 2007. Nutritional status in patients with HIV infection and AIDS. *British Journal of Nutrition*, 98(1), pp. S140-S143.
- Stanley, T. και συν., 2012. Reduction in Visceral Adiposity Is Associated With an Improved Metabolic Profile in HIV-Infected Patients Receiving Teseamorelin. *Clin Infect Dis*, 54(11), pp. 1642-1651.
- Stanley, T. L. & Grinspoon, S. K., 2012. Body Composition and Metabolic Changes in HIV-Infected Patients. *The Journal of Infectious Diseases*, 205(3), pp. S383-S390.
- STEBBING, J. και συν., 2004. THE EFFICACY OF RITONAVIR IN THE PREVENTION OF AIDS-RELATED KAPOSI'S SARCOMA. *Int. J. Cancer*, Τόμος 108, pp. 631-633.
- Stein, J., 2003. Dyslipidemia in the Era of HIV Protease Inhibitors. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 45(4), pp. 293-304.
- Stone, B., Dockrell, D., Bowman, C. & McCloskey, E., 2010. HIV and bone disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, Τόμος 503, pp. 66-77.
- Stone, C. A., Kawai, K., Kupka, R. & Fawzi, W. W., 2010. The Role of Selenium in HIV Infection. *Nutr Rev*, 68(11), p. 671-681.
- Stradling, C. και συν., 2012. The Effects of Dietary Intervention on HIV Dyslipidaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 7(6), pp. 1-12.
- Sudarsanam, T. D. και συν., 2011. Pilot randomized trial of nutritional supplementation in patients with tuberculosis and HIV-tuberculosis coinfection receiving directly observed short-course chemotherapy for tuberculosis. *Tropical Medicine and International Health*, 16(6), p. 699-706.
- Sundaram, M. και συν., 2008. Changes in antioxidant profile among HIV-infected individuals on generic highly active antiretroviral therapy in southern India. *International Journal of Infectious Diseases*, Τόμος 12, pp. e61-e66.
- Surratt, H., O'Grady, C., Levi-Minzi, M. & Kurtz, S., 2014. Medication adherence challenges among HIV positive substance abusers: the role of food and housing insecurity. *AIDS Care*, Τόμος 14, pp. 1-8.



- Sutcliffe , M., McDonald, A. & Woodman, S., 2011. Nutritional Screening and Assessment. Στο: V. Pribram, επιμ. *Nutrition and HIV*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, p. 132.
- Sutinen , J. και συν., 2007. Uridine supplementation for the treatment of antiretroviral therapy-associated lipodystrophy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther*, 12(1), pp. 97-105.
- Suttajit, M., 2007. Advances in nutrition support for quality of life in HIV/AIDS. *Asia Pac J Clin Nutr*, 16(1), pp. 318-322.
- Swagel, E., 1996. The Elusive (and Maybe Non-Existent) Connection Between Vitamin B12 and HIV. *The Elusive (and Maybe Non-Existent) Connection Between Vitamin B12 and HIV*, 2(2), pp. 1-3.
- SWAMINATHAN, S. & NARENDRAN, G., 2008. HIV and tuberculosis in India. *J. Biosci*, Τόμος 33, pp. 527-537.
- Swaminathan, S. και συν., 2008. Nutritional Status of Persons with HIV Infection, Persons with HIV Infection and Tuberculosis, and HIV-Negative Individuals from Southern India. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 46, pp. 946-9.
- Swaminathan, S. και συν., 2008. Nutritional Status of Persons with HIV Infection, Persons with HIV Infection and Tuberculosis, and HIV-Negative Individuals from Southern India. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 46, pp. 946-949.
- Sztam, K., Fawzi, W. & Duggan, C., 2010. Macronutrient Supplementation and Food Prices in HIV Treatment. *J. Nutr*, Τόμος 140, pp. 213-223.
- Tabi, M. & Vogel , R., 2006. Nutritional counselling: an intervention for HIV-positive patients. *Journal of Advanced Nursing* , 54(6), pp. 676-682.
- Takhar, S. S. & Hendey, G. W., 2010. Orthopedic Illnesses in Patients with HIV. *Emerg Med Clin N Am*, Τόμος 28, pp. 335-342.
- Tang, A. M., Graham, N., Semba, R. D. & Saah, A. J., 1997. Association between serum vitamin A and E levels and HIV-1 disease progression. *AIDS*, 11(5), pp. 613-620.
- Tang, A. M. και συν., 2002. Weight Loss and Survival in HIV-Positive Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 31(2), pp. 230-236.
- Tang, A. M. και συν., 2005α. Increasing Risk of 5% or Greater Unintentional Weight Loss in a Cohort of HIV-Infected Patients, 1995 to 2003. *J Acquir Immune Defic Syndr*, Τόμος 40, pp. 70-76.



Tang, A. M. και συν., 2005β. Micronutrients: current issues for HIV care providers. Τόμος 19, pp. 847-861.

Tanzania Food and Nutrition Centre (TFNC), 2009. *National Guidelines for Nutrition Care and Support for People Living with HIV*. Second Edition επιμ. Tanzania: THE UNITED REPUBLIC OF TANZANIA:MINISTRY OF HEALTH AND SOCIAL WELFARE.

Taylor, B. και συν., 2014. High risk of obesity and weight gain for HIV-infected uninsured minorities. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 65(2), pp. 33-40.

Taylor, B. S. και συν., 2014. High Risk of Obesity and Weight Gain for HIV-Infected Uninsured Minorities. *J Acquir Immune Defic Syndr*, Τόμος 65, pp. 33-40.

Tebas, P. και συν., 2009. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipodystrophy: results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother*, 63(5), pp. 998-1005.

Teixeira, C., Gomes, J. R., Gomes, P. & Maurel, F., 2011. Viral surface glycoproteins, gp120 and gp41, as potential drug targets against HIV-1: Brief overview one quarter of a century past the approval of zidovudine, the first anti-retroviral drug. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Τόμος 46, pp. 979-992.

The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, 1994. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*, Τόμος 330, pp. 1029-1035.

The Indian Society of Nephrology, 2005. *Guidelines for the Management of Nutrition*. [Ηλεκτρονικό] Available at: <http://medind.nic.in/iav/t05/s1/iavt05s1p42.pdf>

Thèze, J. και συν., 2011. HIV controllers: A multifactorial phenotype of spontaneous viral suppression. Τόμος 141, pp. 15-30.

Thiebaut , R., Malvy , D., Marimoutou , C. & Davis , F., 2000. Anthropometric indices as predictors of survival in AIDS adults. *Eur J Epidemiol*, Τόμος 16, pp. 633-639.

Thöni , G. και συν., 2002. Reduction of fat accumulation and lipid disorders by individualized light aerobic training in human immunodeficiency virus infected patients with lipodystrophy and/or dyslipidemia. *Diabetes Metab*, 28(5), pp. 397-404.

Thonis, G. και συν., 2008. Silent Cardiac dysfunction and exercise intolerance in HIV men receiving combined antiretroviral therapie. *AIDS*, 22(18), pp. 2537-2540.

THWAITES, G., 2014. Tuberculosis. Στο: J. Farrar, και συν. επιμ. *Manson's Tropical Infectious Diseases*. Twenty-Third επιμ. London: s.n., pp. 468-505.



- Tiliscan, C. και συν., 2013. Metabolic syndrome, insulin resistance and the risk of cardiovascular disease in HIV patients undergoing antiretroviral therapy. *BMC Infectious Diseases*, 13(1), p. 30.
- TIMPONE, J. G. και συν., 1997. The Safety and Pharmacokinetics of Single-Agent and Combination Therapy with Megestrol Acetate and Dronabinol for the Treatment of HIV Wasting Syndrome. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 13(4), pp. 305-315.
- Tirivayi, N., Koethe, J. & Groot, W., 2012. Clinic-Based Food Assistance is Associated with Increased Medication Adherence among HIV-Infected Adults on Long-Term Antiretroviral Therapy in Zambia. *J AIDS Clin Res*, 3(7), pp. 1-17.
- Titus, M. J. & Moodley, J., 2009. Women living with HIV and AIDS: Right to prevention, treatment, and health care. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 106(2), pp. 137-140.
- Tiyou, A., Belachew, T., Alemseged, F. & Biadgilign, S., 2012. Food insecurity and associated factors among HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy in Jimma zone Southwest Ethiopia. *Nutrition Journal*, 11(51), pp. 1-8.
- TOIGO, G. και συν., 2000. Expert Working Group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (part 1 of 2). *Clinical Nutrition*, 19(3), p. 197–207.
- Tourret, J. και συν., 2006. Outcome and Prognosis Factors in HIV-Infected Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, Τόμος 1, pp. 1241-1247.
- Triant, V. A., Brown, T. T., Lee, H. & Grinspoon, S. K., 2008. Fracture Prevalence among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Versus Non-HIV-Infected Patients in a Large U.S. Healthcare System. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(9), p. 3499–3504.
- Trois, L., Cardoso, E. & Miura, E., 2008. Use of Probiotics in HIV-infected Children: A Randomized Double-blind Controlled Study. *J Trop Pediatr*, 54(1), pp. 19-24.
- Tsai, A., Hung, K. & Weiser, S., 2012α. Is Food Insecurity Associated with HIV Risk? Cross Sectional Evidence from Sexually Active Women in Brazil. *PLoS Med*, 9(4), pp. 1-10.
- Tsai, A. & Weiser, S., 2014. Population-Based Study of Food Insecurity and HIV Transmission Risk Behaviors and Symptoms of Sexually Transmitted Infections Among Linked Couples in Nepal. *AIDS and Behavior*, 18(11), pp. 2187-2197.
- Tsoukas, C. M. & Bernard, N. F., 1994. Markers Predicting Progression of Human Immunodeficiency Virus-Related Disease. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, 7(1), pp. 14-28.
- Tsoukas, M., Farr, O. & Mantzoros, C., 2014. Leptin in congenital and HIV-associated lipodystrophy. *METABOLISM CLINICAL AND EXPERIMENTAL*, pp. 1-13.



Tumilowicz , A., 2010. *Guide to Screening for Food and Nutrition Services Among Adolescents and Adults Living with HIV*. Washington, DC: Food and Nutrition Technical Assistance III Project (FANTA).

TUNGSIRIPAT, M. & ABERG, J. A., 2005. Dyslipidemia in HIV patients. *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE*, 72(12), pp. 1113-1120.

Tungsiripat, M. και συν., 2012. Changes in Inflammation, Oxidative Stress, Mitochondrial DNA Content after Rosiglitazone in HIV Lipoatrophy. *J AIDS Clin Res*, 3(8), pp. 1-11.

Turner, B. G. & Summers, M. F., 1999. Structural Biology of HIV (REVIEW). *J. Mol. Biol.*, Τόμος 285, pp. 1-32.

Ulrickson, M., Press, O. W. & Casper, C., 2012. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of HIV-Associated Non-Hodgkin Lymphoma in Resource-Limited Settings. *Hindawi Publishing Corporation:Advances in Hematology*, pp. 1-7.

UMHS Chronic Kidney Disease Guideline, 2014. *Management of Chronic Kidney Disease*.

[Ηλεκτρονικό]

Available at: <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/kidney/CKD.pdf>

UNAIDS, Joint Nations Programme on HIV/AIDS, 2013. *AIDS by the numbers*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2013/JC257_1_AIDS_by_the_numbers_en.pdf

UNAIDS, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2013α. *UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf

UNAIDS, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2013γ. *2013 GLOBAL FACT SHEET*.

[Ηλεκτρονικό]

Available at: <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/globalreport2013/factsheet/>

Underhill, K., 2013. Study designs for identifying risk compensation behavior among users of biomedical HIV prevention technologies: Balancing methodological rigor and research ethics. *Social Science & Medicine*, Τόμος 94, pp. 115-123.

UNICEF,WHO,UNAIDS, 2009. *POSITION STATEMENT: Condoms and HIV prevention*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: http://www.unicef.org/aids/files/2009_position_paper_condoms_en.pdf



- USAIDS UNITED STATES AGENCY INTERNATIONAL DEVELOPMENT, 2010. [Ηλεκτρονικό]
Available at: http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PNADL992.pdf
- van Bogaert, L.-J., 2012. Clinicopathological Proficiency in the Diagnosis of Kaposi's Sarcoma. *International Scholarly Research Network*, pp. 1-7.
- van Bokhorst-de van der Schueren, M. A., 2005. Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *European Journal of Oncology Nursing*, Τόμος 9, p. S74–S83.
- van Lettow, M. και συν., 2004. Micronutrient malnutrition and wasting in adults with pulmonary tuberculosis with and without HIV co-infection in Malawi. *BMC Infectious Diseases*, 4(61), pp. 1-8.
- van Wijk, J. και συν., 2005. Comparison of rosiglitazone and metformin for treating HIV lipodystrophy: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 143(5), pp. 337-346.
- van Wijk, J. και συν., 2007. Comparison of rosiglitazone and metformin for treating HIV lipodystrophy: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 143(5), pp. 337-346.
- Vassimon, H. S. και συν., 2012. Hypermetabolism and altered substrate oxidation in HIV-infected patients with lipodystrophy. *Nutrition*, Τόμος 28, pp. 912-916.
- Veljkovitz, M. και συν., 2010. Aerobic exercise training as a potential source of natural antibodies protective against human immunodeficiency virus-1. *Scand Sci Sports*, 26(3), pp. 469-474.
- Viard, J. P. και συν., 2011. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS*, Τόμος 25, pp. 1305-1315.
- Villamor, E. και συν., 2006. Zinc supplementation to HIV-1-infected pregnant women: Effects on maternal anthropometry, viral load, and early mother-to-child transmission. *European Journal of Clinical Nutrition*, Τόμος 60, p. 862–869.
- Visser, M. E., Maartens, G., Kossew, G. & Hussey, G. D., 2003. Plasma vitamin A and zinc levels in HIV-infected adults in Cape Town, South Africa. *British Journal of Nutrition*, Τόμος 89, p. 475–482.
- Vogenthaler, N. και συν., 2013. Food Insecurity and Risky Sexual Behaviors Among Homeless and Marginally Housed HIV-Infected Individuals in San Francisco. *AIDS Behav*, 17(5), pp. 1688-1693.
- Volberding, P. A. και συν., 2004. Anemia in HIV Infection: Clinical Impact and Evidence-Based Management Strategies. *CID*, Τόμος 38, pp. 1454-1463.
- Votteler, J. & Schubert, U., 2008. Human Immunodeficiency Viruses: Molecular Biology. Στο: *Encyclopedia of Virology*. 3η Έκδοση επιμ. Oxford: Academic Press, pp. 517-525.
- Wagner, J. I. & Rabkin, J. G., 1999. Development of the Impact of Weight Loss Scale (IWLS): A psychometric study in a sample of men with HIV/AIDS. *AIDS Care*, 11(4), pp. 453-457.



- Walsek, C., Zafonte, M. & Bowers, J., 1997. Nutritional Issues and HIV/AIDS: Assessment and Treatment Strategies. *JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF NURSES IN AIDS CARE*, 8(6), pp. 71-80.
- Wand, H. & Ramjee, G., 2013. High prevalence of obesity among women who enrolled in HIV prevention trials in KwaZulu-Natal, South Africa: healthy diet and life style messages should be integrated into HIV prevention programs. *BMC Public Health*, 13(159), pp. 1-5.
- Wang, E. και συν., 2011. Food Insecurity is Associated with Poor Virologic Response among HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Medications. *J Gen Intern Med*, 26(9), pp. 1012-1018.
- Wanke, D, Kotler, D, and the HIV Wasting Collaborative Consensus Committee, 2004. Collaborative Recommendations: The Approach to Diagnosis and Treatment of HIV Wasting. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 37(5), pp. S284-S288.
- Wanke, C. A. και συν., 2000. Weight Loss and Wasting Remain Common Complications in Individuals Infected with Human Immunodeficiency Virus in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 31, pp. 803-805.
- Wasserman, P. & Segal-Maurer, S., 2007. AIDS Wasting Syndrome In the 21th Century: Prevalence, Diagnosis, Treatment. *Infectious Disease Special Edition*, pp. 69-76.
- Weiser, S. και συν., 2009. The association between food insecurity and mortality among HIV-infected individuals on HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 52(3), pp. 342-349.
- Weiser, S. και συν., 2008. Food Insecurity is Associated with Incomplete HIV RNA Suppression Among Homeless and Marginally Housed HIV-infected Individuals in San Francisco. *J Gen Intern Med*, 24(1), pp. 14-20.
- Weiser, S. και συν., 2012. Food insecurity is associated with morbidity and patterns of healthcare utilization among HIV-infected individuals in a resource-poor setting. *AIDS*, 26(1), pp. 67-75.
- Weiser, S. και συν., 2011. Conceptual framework for understanding the bidirectional links between food insecurity and HIV/AIDS. *Am J Clin Nutr*, Τόμος 94, pp. 1729-1739.
- Whitmer, R. A. και συν., 2008. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology*, Τόμος 71, p. 1057-1064.
- WHO & FAO, 2002. *Living well with HIV/AIDS: A manual on nutritional care and support for people living with HIV/AIDS*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <http://www.who.int/nutrition/publications/hiv aids/y4168E00.pdf>
- WHO (World Health Organisation), 2006a. *WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children*. [Ηλεκτρονικό]



Available at: [WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children](#)

WHO (World Health Organisation), 2013α. *GUIDELINES ON THE USE OF ANTIRETROVIRAL DRUGS FOR TREATING AND PREVENTING HIV INFECTION*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf

WHO World Health Organization, 2004. *TB HIV A CLINICAL MANUAL*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546344.pdf>

WHO World Health Organization, 2013β. *Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94836/1/9789241506410_eng.pdf

WHO, World Health Organisation, 2007. *Early detection of HIV infection in infants and children*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: http://www.who.int/hiv/paediatric/EarlydiagnostictestingforHIVVer_Final_May07.pdf

WHO, World Health Organization, 2010. WHO RECOMMENDATIONS ON THE DIAGNOSIS OF HIV INFECTION IN INFANTS AND CHILDREN.

WHO, World Health Organization, 2003. *OBESITY AND OVERWEIGHT*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsf Obesity.pdf>

Willard, S., 2006. The Nurse Practitioner's Role in Managing Dyslipidemia and Other Cardiovascular Risk Factors in HIV-Infected Patients: Impact of Antiretroviral Therapy. *JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF NURSES IN AIDS CARE*, 17(1), pp. 7-17.

Wilson, G., 2001. Management of HIV-Associated Diarrhea and Wasting. *JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF NURSES IN AIDS CARE*, Τόμος 12, pp. 55-62.

Wilson, I. B. και συν., 2002. Changes in lean body mass and total body weight are weakly associated with physical functioning in patients with HIV infection.. *HIV Medicine*, 3(4), pp. 263-270.

Wilson, N. L., Xiong, W. & Mattson, C. L., 2014. Is sex like driving? HIV prevention and risk compensation. *Journal of Development Economics*, Τόμος 106, p. 78-91.

Winston, G., 2001. Management of HIV-Associated Diarrhea and Wasting. *JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF NURSES IN AIDS CARE*, Τόμος 12, pp. 55-62.

Winston, J. και συν., 2008. Kidney Disease in Patients with HIV Infection and AIDS. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 47, pp. 1449-1457.



- Wohl, D. A. και συν., 2006. Current Concepts in the Diagnosis and Management of Metabolic Complications of HIV Infection and Its Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, Τόμος 43, pp. 645-653.
- Xavier, J. G. και συν., 2007. Protein-energy malnutrition alters histological and ultrastructural characteristics of the bone marrow and decreases haematopoiesis in adult mice. *Histology and Histopathology*, Τόμος 22, pp. 651-660.
- Yar'zever, I., Abubakar, U., Toriola, A. & Igbokwe, N., 2013. Effects of 12 weeks cycle exercise programme on CD4 count and viral load in HIV sero-positive patients in Kano, Nigeria. *Journal of AIDS and HIV Research*, 5(11), pp. 415-421.
- Yin , M., 2012. Vitamin D, bone, and HIV infection. *Top Antivir Med*, 20(5), pp. 168-172.
- Yin, M. T. και συν., 2012. Higher Rates of Bone Loss in Postmenopausal HIV-Infected Women: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab*, Τόμος 97, pp. 554-562.
- Young, B. και συν., 2011. Increased Rates of Bone Fracture among HIV-Infected Persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) Compared with the US General Population, 2000–2006. *Clinical Infectious Diseases*, pp. 1-8.
- Young, T. P., 2003. Immune Mechanisms in HIV Infection. *JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF NURSES IN AIDS CARE*, 14(6), pp. 71-75.
- Zeng, L. & Zhang, L., 2011. Efficacy and safety of zinc supplementation for adults, children and pregnant women with HIV infection: systematic review. *Tropical Medicine and International Health*, 16(12), p. 1474–1482.
- Zillich, A. J. και συν., 2005. Caring for Patients with Chronic Kidney Disease: A Joint Opinion of the Ambulatory Care and the Nephrology Practice and Research Networks of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*, 25(1), pp. 123-143.
- Zinna, E. & Yarasheski, K., 2003. Exercise treatment to counteract protein wasting of chronic diseases. *Curr Opin Nutr Metab Care*, 6(1), pp. 87-93.
- Anand, D. & Puri, S., 2014. Anthropometric and Nutritional Profile of People Living with HIV and AIDS in India: an Assessment. *Indian J Community Med*, 39(9), pp. 161-168.
- Harris, M., 2011. Exercise in HIV Infection: the value, the difficulties in Community-Based implementation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 92(10), p. 1734.
- Horn, T. & Pieribone, D., 1996. The Wasting Report: Current Issues in Research and Treatment of HIV-Associated Wasting and Malnutrition. *Treatment Action Group*, pp. 1-77.



ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ, Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, 2012. *Επιδημιολογική Επιτήρηση της HIV/AIDS λοίμωξης στην Ελλάδα. Δηλωθέντα Στοιχεία εως 31.12.12*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: http://www.keelpno.gr/Portals/0/Αρχεία/HIV/Επιδημιολογικό%20Δελτίο_HIV_31-12-12_Final.pdf

ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ, Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, 2013. *HIV/AIDS λοίμωξη: νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα Οκτώβριος 2013*. [Ηλεκτρονικό]
Available at:
http://www.keelpno.gr/Portals/0/Αρχεία/HIV/ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ%20ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΟ%20HIV_2013_.pdf

Marzolini, C. & Gray, G. E., 2012. Maternal antiretroviral prophylaxis and breastfeeding. *Antiviral Therapy*, Τόμος 17, pp. 1503-1506.

Μπολέτης, Ι. Ν. και συν., 2007. Νοσήματα των Νεφρών. Στο: Α. Ζαμπέλας, επιμ. *Κλινική Διαιτολογία & Διατροφή με στοιχεία παθολογίας*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης, pp. 385-436.

Oqalha, C. και συν., 2011. A randomized clinical trial to evaluate the impact of regular physical activity on the quality of life, body morphology and metabolic parameters of patients with AIDS in Salvador, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 57(3), pp. 179-185.

Tang, A. M. και συν., 2005. Micronutrients: current issues for HIV care providers. *AIDS*, Τόμος 19, pp. 847-861.

Tsai, A. και συν., 2012. Food Insecurity, Depression and the Modifying Role of Social Support among People Living with HIV/AIDS in Rural Uganda. *Soc Sci Med*, 74(12), pp. 2012-2019.

Tshingani, K. και συν., 2013. Vulneribility factors for malnutrition among people living with HIV under antiretroviral treatment in an outpatient clinic: Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *HIV & AIDS Review*, Τόμος 75, pp. 1-8.



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Παρακάτω παρατίθενται τα εργαλεία ανίχνευσης της επισιτιστικής ανασφάλειας.

Optional USDA Food Sufficiency Question/Screeners: Question HH1 (This question is optional. It is not used to calculate any of the food security scales. It may be used in conjunction with income as a preliminary screener to reduce respondent burden for high income households).

HH1. [IF ONE PERSON IN HOUSEHOLD, USE "I" IN PARENTHETICALS, OTHERWISE, USE "WE."]

Which of these statements best describes the food eaten in your household in the last 12 months: —enough of the kinds of food (I/we) want to eat; —enough, but not always the kinds of food (I/we) want; —sometimes not enough to eat; or, —often not enough to eat?

- [1] Enough of the kinds of food we want to eat
- [2] Enough but not always the kinds of food we want
- [3] Sometimes not enough to eat
- [4] Often not enough to eat
- [] DK or Refused

Household Stage 1: Questions HH2-HH4 (asked of all households; begin scale items).

[IF SINGLE ADULT IN HOUSEHOLD, USE "I," "MY," AND "YOU" IN PARENTHETICALS; OTHERWISE, USE "WE," "OUR," AND "YOUR HOUSEHOLD."]

HH2. Now I'm going to read you several statements that people have made about their food situation. For these statements, please tell me whether the statement was often true, sometimes true, or never true for (you/your household) in the last 12 months—that is, since last (name of current month).

The first statement is "(I/We) worried whether (my/our) food would run out before (I/we) got money to buy more." Was that often true, sometimes true, or never true for (you/your household) in the last 12 months?

- [] Often true
- [] Sometimes true
- [] Never true

- [] DK or Refused

HH3. "The food that (I/we) bought just didn't last, and (I/we) didn't have money to get more." Was that often, sometimes, or never true for (you/your household) in the last 12 months?

- [] Often true
- [] Sometimes true
- [] Never true
- [] DK or Refused



HH4. “(I/we) couldn’t afford to eat balanced meals.” Was that often, sometimes, or never true for (you/your household) in the last 12 months?

- Often true
- Sometimes true
- Never true
- DK or Refused

Screener for Stage 2 Adult-Referenced Questions: If affirmative response (i.e., "often true" or "sometimes true") to one or more of Questions HH2-HH4, OR, response [3] or [4] to question HH1 (if administered), then continue to ***Adult Stage 2***; otherwise, if children under age 18 are present in the household, skip to ***Child Stage 1***, otherwise skip to ***End of Food Security Module***.

NOTE: In a sample similar to that of the general U.S. population, about 20 percent of households (45 percent of households with incomes less than 185 percent of poverty line) will pass this screen and continue to Adult Stage 2.

Adult Stage 2: Questions AD1-AD4 (asked of households passing the screener for Stage 2 adult-referenced questions).

AD1. In the last 12 months, since last (name of current month), did (you/you or other adults in your household) ever cut the size of your meals or skip meals because there wasn't enough money for food?

- Yes
- No (Skip AD1a)
- DK (Skip AD1a)

AD1a. [IF YES ABOVE, ASK] How often did this happen—almost every month, some months but not every month, or in only 1 or 2 months?

- Almost every month
- Some months but not every month
- Only 1 or 2 months
- DK

AD2. In the last 12 months, did you ever eat less than you felt you should because there wasn't enough money for food?

- Yes
- No
- DK

AD3. In the last 12 months, were you every hungry but didn't eat because there wasn't enough money for food?

- Yes
- No
- DK



AD4. In the last 12 months, did you lose weight because there wasn't enough money for food?

- Yes
- No
- DK

Screener for Stage 3 Adult-Referenced Questions: If affirmative response to one or more of questions AD1 through AD4, then continue to *Adult Stage 3*; otherwise, if children under age 18 are present in the household, skip to *Child Stage 1*, otherwise skip to *End of Food Security Module*.

NOTE: In a sample similar to that of the general U.S. population, about 8 percent of households (20 percent of households with incomes less than 185 percent of poverty line) will pass this screen and continue to Adult Stage 3.

Adult Stage 3: Questions AD5-AD5a (asked of households passing screener for Stage 3 adult-referenced questions).

AD5. In the last 12 months, did (you/you or other adults in your household) ever not eat for a whole day because there wasn't enough money for food?

- Yes
- No (Skip AD5a)
- DK (Skip AD5a)

AD5a. [IF YES ABOVE, ASK] How often did this happen—almost every month, some months but not every month, or in only 1 or 2 months?

- Almost every month
- Some months but not every month
- Only 1 or 2 months
- DK

Child Stage 1: Questions CH1-CH3 (Transitions and questions CH1 and CH2 are administered to all households with children under age 18) Households with no child under age 18, skip to *End of Food Security Module*.

SELECT APPROPRIATE FILLS DEPENDING ON NUMBER OF ADULTS AND NUMBER OF CHILDREN IN THE HOUSEHOLD.

Transition into Child-Referenced Questions:

Now I'm going to read you several statements that people have made about the food situation of their children. For these statements, please tell me whether the statement was OFTEN true, SOMETIMES true, or NEVER true in the last 12 months for (your child/children living in the household who are under 18 years old).

CH1. “(I/we) relied on only a few kinds of low-cost food to feed (my/our) child/the children) because (I was/we were) running out of money to buy food.” Was that often, sometimes, or never true for (you/your household) in the last 12 months?

- Often true
- Sometimes true



- Never true
- DK or Refused

CH2. "(I/We) couldn't feed (my/our) child/the children) a balanced meal, because (I/we) couldn't afford that." Was that often, sometimes, or never true for (you/your household) in the last 12 months?

- Often true
- Sometimes true
- Never true
- DK or Refused

CH3. "(My/Our child was/The children were) not eating enough because (I/we) just couldn't afford enough food." Was that often, sometimes, or never true for (you/your household) in the last 12 months?

- Often true
- Sometimes true
- Never true
- DK or Refused

Screeners for Stage 2 Child Referenced Questions: If affirmative response (i.e., "often true" or "sometimes true") to one or more of questions CH1-CH3, then continue to ***Child Stage 2***; otherwise skip to ***End of Food Security Module***.

NOTE: In a sample similar to that of the general U.S. population, about 16 percent of households with children (35 percent of households with children with incomes less than 185 percent of poverty line) will pass this screen and continue to Child Stage 2.

Child Stage 2: Questions CH4-CH7 (asked of households passing the screener for stage 2 child-referenced questions).

NOTE: In Current Population Survey Food Security Supplements, question CH6 precedes question CH5.

CH4. In the last 12 months, since (current month) of last year, did you ever cut the size of (your child's/any of the children's) meals because there wasn't enough money for food?

- Yes
- No
- DK

CH5. In the last 12 months, did (CHILD'S NAME/any of the children) ever skip meals because there wasn't enough money for food?

- Yes
- No (Skip CH5a)
- DK (Skip CH5a)

CH5a. [IF YES ABOVE ASK] How often did this happen—almost every month, some months but not every month, or in only 1 or 2 months?

- Almost every month
- Some months but not every month



- Only 1 or 2 months
- DK

CH6. In the last 12 months, (was your child/were the children) ever hungry but you just couldn't afford more food?

- Yes
- No
- DK

CH7. In the last 12 months, did (your child/any of the children) ever not eat for a whole day because there wasn't enough money for food?

- Yes
- No
- DK



Radimer/Cornell Hunger and Food Insecurity Instrument

Household Level

Food Anxiety Component

1. I worry whether my food will run out before I get money to buy more.

Quantitative Component

2. The food that I bought just didn't last, and I didn't have money to get more.
3. I ran out of the foods that I needed to put together a meal and I didn't have money to get more food.

Qualitative Component

4. We eat the same thing for several days in a row because we only have a few different kinds of food on hand and don't have money to buy more.

Adult Level

Qualitative Component

5. I can't afford to eat properly.

Quantitative Component

6. I am often hungry, but I don't eat because I can't afford enough food.
7. I eat less than I think I should because I don't have enough money for food.

Child Level

Qualitative Component

8. I cannot give my child(ren) a balanced meal because I can't afford that.

Quantitative Component

9. My child(ren) is/are not eating enough because I just can't afford enough food.
10. I know my child(ren) is/are hungry sometimes, but I just can't afford more food.

To classify individuals by severity of food insecurity:

Food Secure: negative answers to all hunger and food insecurity items;

Household Insecure: positive answers ("sometimes true" or "often true") to one or more household level items (1-4), but not to adult or child level items;

Individual Insecure: positive answers to one or more adult level items (5 through 7) or the item about the quality of children's diets (8), but not to items about the quantity of children's intake (9 and 10);

Child Hunger: positive answers to items about the quantity of children's intake (9 and 10).

**Household Food Insecurity Access Scale (HFIAS) Measurement Tool**

No	Question	Response Options	CODE
1.	In the past four weeks, did you worry that your household would not have enough food?	0 = No (skip to Q2) 1=Yes	... __
1.a	How often did this happen?	1 = Rarely (once or twice in the past four weeks) 2 = Sometimes (three to ten times in the past four weeks) 3 = Often (more than ten times in the past four weeks)	... __
2.	In the past four weeks, were you or any household member not able to eat the kinds of foods you preferred because of a lack of resources?	0 = No (skip to Q3) 1=Yes	... __
2.a	How often did this happen?	1 = Rarely (once or twice in the past four weeks) 2 = Sometimes (three to ten times in the past four weeks) 3 = Often (more than ten times in the past four weeks)	... __
3.	In the past four weeks, did you or any household member have to eat a limited variety of foods	0 = No (skip to Q4)	... __
3.a	How often did this happen?	1 = Rarely (once or twice in the past four weeks) 2 = Sometimes (three to ten times in the past four weeks) 3 = Often (more than ten times in the past four weeks)	... __
4.	In the past four weeks, did you or any household member have to eat some foods that you really did not want to eat to obtain other types of food?	0 = No (skip to Q5)	... __
4.a	How often did this happen?	1 = Rarely (once or twice in the past four weeks) 2 = Sometimes (three to ten times in the past four weeks) 3 = Often (more than ten times in the past four weeks)	... __



5.	In the past four weeks, did you or any household member have to eat a smaller meal than you felt you needed because there was not enough food?	0 = No (skip to Q6) 1 = Yes	... ___
5.a	How often did this happen?	1 = Rarely (once or twice in the past four weeks) 2 = Sometimes (three to ten times in the past four weeks)	... ___
6.	In the past four weeks, did you or any other household member have to eat fewer meals in a day because there was not enough food?	0 = No (skip to Q7) 1 = Yes	... ___
6.a	How often did this happen?	1 = Rarely (once or twice in the past four weeks) 2 = Sometimes (three to ten times in the past four weeks)	... ___
7.	In the past four weeks, was there ever no food to eat of any kind in your household because of lack of resources to get food?	0 = No (skip to Q8) 1 = Yes	... ___
7.a	How often did this happen?	1 = Rarely (once or twice in the past four weeks) 2 = Sometimes (three to ten times in the past four weeks)	... ___
8.	In the past four weeks, did you or any household member go to sleep at night hungry because there was not enough food?	0 = No (skip to Q9) 1 = Yes	... ___
8.a	How often did this happen?	1 = Rarely (once or twice in the past four weeks) 2 = Sometimes (three to ten times in the past four weeks)	... ___



9.	In the past four weeks, did you or any household member go a whole day and night without eating anything because there was not enough food?	0 = No (questionnaire is finished) 1 = Yes	... ___
----	---	---	---------