

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE IULIU HAȚIEGANU
CLUJ - NAPOCA

TULBURĂRILE METABOLICE ȘI AFECTAREA
CARDIOVASCULARĂ ÎN INFECȚIA CU VIRUSUL
IMUNODEFICIENȚEI UMANE
REZUMAT

Coordonator științific

PROF. DR. CÂRSTINA DUMITRU

Doctorand

PAPIȚĂ ANAMARIA IOANA

CUPRINS

Introducere	1
Partea I. Actualități privind infecția HIV, tulburările metabolice și afectarea cardiovasculară în infecția cu HIV	
Capitolul 1. Morfologia, ciclul de viață HIV, tratamentul antiretroviral.....	3
1.1 Morfologia virusului.....	3
1.2 Ciclul de viață.....	4
1.3 Tratamentul antiretroviral.....	5
1.3.1 Inhibitori de reverstranscriptază.....	6
1.3.2 Inhibitori de protează.....	7
1.3.3 Inhibitori de intrare.....	8
1.3.4 Inhibitor de integrază.....	9
Capitolul 2. Actualități privind tulburările metabolice în infecția cu HIV.....	10
2.1 Tulburările metabolice în infecția cu HIV.....	10

2.2 Mecanisme patogenetice.....	10
2.3 Tratament.....	14
Capitolul 3. Actualități privind afectarea vasculară în infecția cu HIV.....	16
3.1 Ateroscleroza.....	16
3.2 Rigiditatea arterială.....	19
Capitolul 4. Actualități privind afectarea cardiacă în infecția cu HIV.....	23

Partea II. Contribuții la studiul tulburărilor metabolice și afectarea cardiovasculară în infecția cu HIV

Capitolul 5. Date generale

5.1 Introducere.....	28
5.2 Obiectivele studiului.....	29
5.3 Material și metodă.....	29

Capitolul 6. Contribuții personale la studiul tulburărilor metabolice în infecția cu HIV.....

6.1 Introducere.....	31
6.2 Obiectivele studiului.....	32
6.3 Material și metodă.....	32
6.4 Analiza statistică.....	34
6.5 Rezultate.....	34
6.6 Discuții.....	53
6.7 Concluzii.....	55

Capitolul 7. Contribuții personale la studiul afectării vasculare în infecția cu HIV.

7.1 Contribuții personale la studiul rigidității arteriale centrale (carotidiană) și periferice (brahială) în infecția cu HIV.....	56
7.1.1 Introducere.....	56
7.1.2 Obiectivele studiului.....	57
7.1.3 Material și metodă.....	57
7.1.4 Analiza statistică.....	60
7.1.5 Rezultate.....	61
7.1.6 Discuții.....	78
7.1.7 Concluzii.....	81
7.2 Contribuții personale la studiul rigidității aortice în infecția cu HIV.....	82
7.2.1 Introducere.....	82

7.2.2	Obiectivele studiului.....	83
7.2.3	Material și metodă.....	83
7.2.4	Analiza statistică.....	84
7.2.5	Rezultate.....	85
7.2.6	Discuții.....	95
7.2.7	Concluzii.....	96
Capitolul 8. Contribuții personale la studiul afectării cardiace în infecția cu HIV.....		97
8.1	Introducere.....	97
8.2	Obiectivele studiului.....	98
8.3	Material și metodă.....	98
8.4	Analiza statistică.....	101
8.5	Rezultate.....	101
8.6	Discuții.....	120
8.7	Concluzii.....	122
Capitolul 9. Concluzii generale.....		123
Bibliografie		125

Cuvinte cheie: *infecție HIV, metabolism glucidic, metabolism lipidic, rigiditate arterială, tratament antiretroviral, afectare cardiacă*

Din 1983 când a fost confirmat primul caz de infecție cu virusul imunodeficienței umane și până în prezent această infecție a făcut peste 25 milioane de victime, numărul acestora fiind în continuă creștere. Introducerea tratamentului antiretroviral combinat în 1996 a fost salutară, acesta salvând viața pacienților infectați și transformând o infecție letală într-una cronică.

În România, la sfârșitul anului 2010 trăiau 10294 persoane infectate cu HIV dintre care 7883 au fost copii sub 14 ani la vârsta diagnosticului. Au fost înregistrate 83 decese și 275 cazuri noi depistate cu infecție HIV.

Introducerea tratamentului ARV combinat a determinat scăderea ratei deceselor și implicit creșterea numărului de pacienți aflați în viață. Au fost identificate și investigate efectele secundare ale acestui tratament care în principal sunt legate de tulburări ale metabolismului (lipidic și glucidic), de redistribuire a țesutului adipos (lipodistrofie).

În ultimul timp s-a constatat o creștere a deceselor și morbidității de cauză cardiovasculară la pacienții infectați cu HIV, care până în prezent nu a fost explicată. Inițial a fost incriminat tratamentul ARV, dar studiile recente infirmă parțial această supoziție, majoritatea acestora evidențiind efectele benefice pe care acest tratament le implică prin menținerea supresiei virale.

Menținerea viremiei la nivele scăzute are ca și consecință reducerea efectelor directe pe care virusul le exercită asupra aparatului cardiovascular și reducerea inflamației susținute, care este și ea incriminată în patogeneza modificărilor aterosclerotice.

În această lucrare am analizat într-un prim studiu tulburările metabolice, atât lipidice cât și glucidice și corelația lor în timp cu parametrii specifici infecției cu HIV (viremie, număr de leucocite CD4) și tratamentul ARV, iar în al doilea studiu am analizat afectarea aparatului cardiovascular prin determinarea markerilor specifici de rigiditate arterială, a parametrilor ecocardiografici și corelația acestora cu parametrii specifici infecției cu HIV și tratamentul ARV.

Lucrarea este structurată în două părți: partea generală și partea specială.

În partea generală sunt expuse principalele aspecte ale modificărilor metabolice și ale afectării vasculare și cardiace apărute la pacienții infectați cu HIV. Această parte este structurată în 4 capitole.

În primul capitol, **Morfologia, ciclul de viață HIV, tratamentul antiretroviral**, după prezentarea structurală a virusului, sunt descrise toate clasele de medicamente antiretrovirale și reprezentanții acestora. De asemeni, în acest capitol sunt prezentate mecanismele de acțiune a diferitelor medicamente antiretrovirale și modul lor de metabolizare și eliminare.

Al doilea capitol se referă la **Modificările metabolice în infecția cu HIV**, în care sunt prezentate principale modificări apărute la nivelul metabolismului lipidelor (cunoscut ca factor de risc pentru apariția aterosclerozei și a afectării cardiovasculare) în principal și corelarea acestora cu tratamentul antiretroviral. În continuare sunt descrise mecanismele patogenetice, presupuse, de apariție a modificărilor metabolice la pacienții infectați cu HIV și medicamentele hipolipemiante care pot fi utilizate la acești pacienți.

Al treilea capitol descrie mecanismele patogenetice ale apariției **Afectării vasculare**, disfuncția endotelială fiind prima modificare identificată la acest nivel și rigiditatea arterială, consecința directă a apariției acesteia. Sunt prezentate detalii privind mecanismele patogenetice de apariție a disfuncției endoteliale și factorii de risc pentru apariția ei la pacienții infectați cu HIV, între aceștia fiind incriminate unele clase de medicamente antiretrovirale (în special inhibitorii de protează) și infecția cu HIV in sine. În acest capitol, sunt prezentate metodele actuale folosite pentru evaluarea disfuncției endoteliale și a rigidității arteriale și principalii parametri utilizați pentru evaluarea elasticității arteriale (presiunea pulsului, viteza undei de puls, indicele de augmentare, complianța arterială, indicele de augmentare și modulul elastic). De asemenea sunt prezentate mecanismele patogenetice implicate în apariția aterosclerozei și creșterea rezistenței arteriale.

Al patrulea capitol tratează **Afectarea cardiacă** patologie a cărei incidență este în creștere la această categorie de pacienți. Sunt trecuți în revistă principalii factori de risc pentru apariția afectării cardiovasculare la pacienții infectați cu HIV care sunt la bază aceiași cu cei din populația generală, dar la aceștia se adaugă factorii de risc specifici infecției cu HIV, tratamentul ARV și acțiunea directă a virusului asupra arterelor coronare. În continuare, este prezentată patologia cardiacă identificată cel mai frecvent la pacienții infectați cu HIV, cauzele și mecanismele patogenetice cunoscute de apariție ale acesteia.

Partea specială este structurată în 5 capitole cuprinzând 4 studii care au ca scop stabilirea investigarea apariției tulburărilor metabolice glucidice (prin evaluarea glicemiei) și lipidice (prin evaluarea colesterolului total, fracțiunilor de colesterol și a trigliceridelor) și corelația acestora în timp cu vârsta, parametrii specifici infecției (viremie, număr de leucocite CD4) și tratamentul ARV; investigarea markerilor de rigiditate arterială la nivel central (carotidă și aortă) și periferic prin metode neinvazive (ultrasonografice și oscilometrice) și corelația acestora cu parametrii specifici infecției HIV și tratamentul ARV; investigarea afectării cardiace prin metode neinvazive (ecografie cardiacă) și corelația parametrilor cardiaci evaluați cu parametrii specifici infecției cu HIV și tratamentul ARV.

În primul capitol al acestei părți sunt prezentate obiectivele lucrării și metodologia folosită pentru efectuarea cercetării.

Primul studiu este unul prospectiv longitudinal desfășurat pe o perioadă de 34 luni desfășurat în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj Napoca, în cadrul căruia am evaluat corelația dintre parametrii specifici infecției cu HIV (viremia, numărul CD4, tratamentul ARV, stadiul de boală) și apariția modificărilor în metabolismul lipidic și glucidic.

Introducerea tratamentului antiretroviral a avut pe lângă efectele benefice scontate și efecte adverse, unele dintre ele fiind legate de redistribuția țesutului adipos (sindromul lipodistrofic) și dislipidemie. Managementul acestor modificări morfologice la pacienții infectați cu HIV este o adevărată provocare, ele putând fi cauză a lipsei de compliance la tratament și putând interfera cu confidențialitatea pacienților infectați. Aceștia se simt stigmatizați de prezența acestor modificări lipodistrofice și au tot timpul senzația că existența lor dezvăluie prezența infecției cu HIV. Din cauza acestor considerente se poate întâmpla ca pacienții să refuze inițierea terapiei când aceasta ar fi necesară sau să renunțe la tratament după apariția acestor modificări. De asemenea s-a observat că ulterior inițierii terapiei ARV crește pofta de mâncare, apare o stare de bine, care asociată consumului scăzut de energie perpetuat din perioada când pacientul se simțea rău, poate duce la creștere exagerată în greutate și totodată la creșterea lipidelor în sânge cu apariția sindromului metabolic.

Tulburările în metabolismul lipidic care apar la pacienții infectați cu HIV mai ales la cei care se află în stadiile avansate ale infecției și care sunt de timp îndelungat pe tratament ARV sunt caracterizate prin creșterea trigliceridelor, LDL-colesterolului, colesterolului total și scăderea HDL-colesterolului, aceste modificări fiind adeseori asociate cu modificări specifice lipodistrofiei sau lipoatrofiei.

Analiza statistică pentru distribuția normală a datelor a fost efectuată prin aplicarea testului Kolmogorov-Smirnov la un prag de semnificație de 5%. Testul Student pentru eșantioane independente a fost aplicat pentru a testa diferențele între mediile variabilelor normal distribuite (prag de semnificație de 5%). Studiile de supraviețuire au fost realizate prin aplicarea metodei Kaplan Meier la un prag de semnificație de 5%. Analiza datelor s-a realizat cu Statistica 8 în timp ce reprezentarea grafică s-a realizat cu Microsoft Excel.

Am evaluat 179 pacienți infectați cu HIV la care s-au determinat la 3 luni (la pacienții aflați sub tratament ARV) sau la 6 luni (la pacienții fără tratament ARV) glicemia, colesterolul total, trigliceridele, HDL colesterol și LDL colesterol, valorile normale considerate pentru fracțiunile lipidice fiind în conformitate cu clasificarea NCEP ATP III, iar pentru glicemie conform definiția diagnosticului diabetului zaharat aceste valori definind evenimentul prestabilit în curbele de supraviețuire.

Pacienții de sex feminin au prezentat o vârstă medie de 30 ± 12.6 ani. Pacienții de sex masculin au prezentat o vârstă medie de 32.8 ± 12.7 ani. Vârsta medie a pacienților de sex feminin s-a dovedit a nu fi semnificativ statistic diferită față de media vârstei pacienților de sex masculin (statistica $t = -1,4870$, grade de libertate = 177, $p = 0,1388$).

Majoritatea pacienților au fost în stadiul C3 de boală (82 pacienți, 45 femei și 37 bărbați), urmat de stadiul B2 (44 pacienți, 22 femei și 22 bărbați), respectiv stadiul B3 (22 pacienți, 7 femei și 15 bărbați). 124 din pacienții incluși în studiu au primit tratament (69%, IC95% [62%-76%]), 55 pacienți au fost fără tratament (31%, IC95% [12%-23%]). Media valorilor medii ale CD4 nu s-a dovedit a fi semnificativ statistic diferită la pacienții de sex masculin (388 ± 225) față de cei de sex feminin (380 ± 249) (statistica $t = -0.2476$, $df = 216$, $p = 0.8047$).

Concluzii:

1. În studiul efectuat asupra lotului nostru glicemia a fost influențată doar de sexul pacienților, pacienții de sex masculin, infectați cu HIV cu și fără tratament ARV, prezentând mai des alterări ale acesteia.
2. HDL colesterolul a fost mai scăzut la pacienții de sex masculin infectați cu HIV cu/fără tratament ARV.

3. De asemenea viremia detectabilă și nivelul scăzut de leucocite CD4 s-a asociat cu nivele scăzute ale HDL colesterolului.
4. Creșterea LDL colesterolului și a colesterolului total s-a asociat cu viremia detectabilă și nivelul scăzut al leucocitelor CD4.
5. Stadiul avansat de boală s-a asociat cu creșteri ale LDL colesterolului și ale trigliceridelor.
6. Prezența tratamentului a afectat în mod favorabil toate fracțiunile de colesterol.
7. Regimurile diferite de tratament ARV nu s-au asociat cu modificări ale fracțiunilor lipidice.

Evaluarea **afectării vasculare** cuprinde două studii desfășurate în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase : unul efectuat ultrasonografic în cadrul căruia au fost înregistrați parametrii de rigiditate arterială la nivel central (artera carotidă) și periferic (artera brahială), iar unul efectuat oscilometric în cadrul căruia au fost evaluați parametrii de rigiditate la nivelul arterei aorte.

Afectarea cardiovasculară este în prezent pe primul loc ca morbiditate și mortalitate în lume în populația generală, beneficiind de multiple studii efectuate în ultimele 4 decenii. În cazul pacienților infectați cu HIV afectarea cardiovasculară a început să fie studiată în ultimul deceniu, mortalitatea de cauză cardiovasculară în cadrul acestui grup de pacienți fiind situată în anul 2005 pe locul 3 după afecțiunile maligne și afectarea hepatică.

În România până în prezent nu au fost efectuate studii care să evalueze prezența și progresia aterosclerozei și afectarea cardiovasculară la pacienții infectați cu HIV prin metode neinvazive.

În studiu efectuat ultrasonografic ne propunem evaluarea apariției aterosclerozei la nivel carotidian și brahial la pacienții infectați cu HIV și cercetarea relației dintre acestea și elemente care caracterizează evoluția infecției cu HIV inclusiv cu tratamentul ARV fiind determinați markeri ai rigidității arteriale la nivel central (carotidian) și periferic (brahial) și grosimea intimă-medie carotidiană, ca indicatori ai aterosclerozei preclinice.

Este un studiu prospectiv, transversal caz-martor desfășurat pe o perioadă de 3 ani.

Diferențele între caracteristicile clinice ale grupurilor au fost calculate folosind testul Mann-Whitney pentru variabilele parametrice și testul χ^2 pentru variabilele non parametrice. P a fost considerat statistic semnificativ la o valoare $<0,05$.

Am folosit regresia lineară multiplă pentru a evalua asocierea dintre proprietățile arteriale și infecția cu HIV sau tratamentul ARV în principal.

Am evaluat 63 pacienți dintre care 57 (90,47%) au urmat tratament antiretroviral (ARV), unul dintre ei renunțând la tratament cu 4 ani anterior examinării. 36 (63,16%) pacienți din cei 57 au urmat cel puțin un regim cu inhibitori de protează (IP) de la inițierea tratamentului. Perioada

medie de timp în care pacienții s-au aflat sub tratament cu IP a fost de 4,72 ani (minim 1an, maxim 13 ani), iar perioada medie de timp sub tratament cu inhibitori de reverstranscriptază (IRT) a fost de 5,72 ani (minim 1an, maxim 16 ani).

Prezența sindromului metabolic a fost evidențiată la 17 (26,98%) pacienți dintre care 7 (41,18%) se află sub tratament cu IRT+IP, 8 (47,05%), sub tratament numai cu IRT, iar 2 (11,77%) sunt fără tratament.

Încadrarea clinico-imunologică a pacienților conform criteriilor CDC din 1993 a evidențiat o predominanță a pacienților depistați în stadiul C3 de boală 28 pacienți (44,44%) și în stadiul B2 18 pacienți (28,57%).

Concluzii:

1. Am constatat creșterea parametrilor de rigiditate arterială la nivel carotidian la pacienții cu HIV comparativ cu persoane normale de aceeași vârstă și sex.
2. La nivelul arterelor periferice modificările arteriale au fost mai puțin exprimate rezultatele obținute neavând semnificație statistică, ceea ce sugerează o afectare predominant centrală la acești pacienți.
3. Pacienții cu HIV au prezentat de asemenea GIM carotidiană semnificativ crescută față de lotul martor.
4. Tratamentul ARV și infecția cu HIV sunt asociate cu creșterea GIM carotidiene.
5. Tratamentul ARV și infecția cu HIV sunt asociate cu creșterea rigidității arterialei în general aceasta fiind mai accentuată la nivelul arterei carotide decât în periferie.
6. Pacienții tratați cu IRT au prezentat creșterea semnificativă a grosimii intimei-medii carotidiene comparativ cu lotul martor.
7. Majoritatea parametrilor de rigiditate carotidiană s-au corelat semnificativ cu vârsta pacienților, tratamentul ARV fiind corelat cu indexul de augmentare carotidian.
8. Rezultatele acestui studiu susțin prezența modificărilor de ateroscleroză preclinică la pacienți tineri cu HIV care pot fi cauzate atât de infecția virală, per se, cât și de prezența tratamentului atiretroviral. Ele ar putea explica, cel puțin în parte, riscul cardiovascular crescut observat în ultimii ani la pacienții cu HIV.

Al doilea studiu efectuat pentru evaluarea afectării vasculare a fost efectuat printr-o metodă oscilometrică înregistrându-se date la nivelul arterei aorte și corelația acestora cu parametrii infecției cu HIV. Este un studiu prospectiv transversal caz-martor desfășurat pe o perioadă de 2 ani în cadrul căruia am evaluat 59 pacienți cunoscuți sau nou depistați cu infecție HIV aflați sau nu sub tratament ARV. Parametrii de rigiditate arterială au fost determinați cu ajutorul unui aparat numit Arteriograf.

Diferențele între caracteristicile grupurilor au fost calculate folosind testul Mann-Whitney pentru variabilele continue și testul χ^2 pentru variabilele categoriale. P a fost considerat statistic semnificativ la o valoare $< 0,05$.

Am utilizat regresia lineară multiplă pentru a evalua corelația dintre prezența infecției cu HIV și a tratamentului ARV pe de o parte și parametri vasculari pe de altă parte.

La momentul evaluării 5 (8,47%) pacienți sunt fără tratament, 29 (49,16%) pacienți sunt sub tratament ARV cu IRT și 25 (42,37%) pacienți sunt sub tratament cu combinat IP și IRT. 1 (1,69%) dintre pacienți a fost încadrați în stadiul A2, 18 (30,52%) pacienți au fost în stadiul B2, 8 (13,56%) au fost în stadiul B3, 1 (1,69%) a fost în stadiul C1, 5 (8,47%) au fost în stadiul C2 și 26 (44,07%) au fost în stadiul C3. În funcție de IMC pacienții s-au repartizat astfel: cașexie la 3 (5,08%), stare de nutriție normală la 35 (59,33%), suprapondere la 20 (33,90%) și obezitate la 1 (1,69%). Am diagnosticat 16 (27,12%) pacienți cu sindrom metabolic, dintre aceștia 8 urmau tratament cu IRT, 6 pacienți urmau tratament combinat IRT și IP diferența dintre aceștia nefiind semnificativă statistic ($p=0.66$). Dintre pacienții cu sindrom metabolic 2 erau fără tratament.

Concluzii:

1. Infecția cu HIV și tratamentul ARV determină creșterea rigidității arteriale la nivel aortic.
2. Pacienții infectați cu HIV prezintă afectare vasculară la vârste mai tinere.
3. Prezența hipertrigliceridemiei și hipercolesterolemiei nu a fost influențată de tipul de tratament ARV.
4. Nici prezența sindromului metabolic nu a fost influențată de tipul de tratament.
5. Stadiile avansate de boală sunt corelate cu creșterea rigidității arteriale la nivel aortic.
6. Vârsta a fost asociată cu markerii de rigiditate arterială aortică.

În cadrul ultimului studiu efectuat am evaluat **afectarea cardiacă** la pacienții infectați cu HIV.

Afectarea cardiacă la pacienții infectați cu HIV a fost evidențiată încă de la începutul epidemiei primele raportări ale manifestărilor clinice ale bolilor cardiace apărând în 1986, iar primul studiu care a fost efectuat pentru evaluarea funcției cardiace s-a desfășurat în 1988. Modificările cardiace au fost raportate frecvent înaintea introducerii terapiei ARVc, spre exemplu, în anul 1998, a fost efectuat un studiu ecocardiografic amplu în cadrul căruia s-au evaluat 952 pacienți infectați cu HIV asimptomatici. La 8% dintre aceștia s-a descoperit prezența cardiomiopatiei dilatative care a fost corelată cu numărul scăzut de celule CD4, tratamentul cu zidovudină și prezența miocarditei.

Diferite studii arată rezultate contradictorii în ceea ce privește rolul tratamentului ARV și al infecției cu HIV în sine în ceea ce privește apariția și evoluția modificărilor structurale și funcționale la nivel cardiac. În studiul nostru ne-am propus să depistăm prezența modificărilor ecocardiografice la pacienți infectați cu HIV, cu sau fără tratament ARV, aflați în evidența Centrului Regional de Monitorizare și Supraveghere a Infecției HIV/SIDA Cluj și să evaluăm legătura acestora cu tratamentul sau cu infecția cu HIV în sine.

Este un studiu prospectiv, transversal caz-martor desfășurat pe o perioadă de 1 an în cadrul căruia am evaluat ecocardiografic 43 pacienți infectați cu HIV.

Diferențele dintre caracteristicile clinice ale grupurilor au fost calculate folosind testul Mann-Whitney pentru variabilele continue și testul χ^2 pentru variabilele categoriale. P a fost considerat statistic semnificativ la o valoare $<0,05$ și am construit un model de regresie lineară pentru lotul de pacienți în vederea evaluării corelației dintre parametrii cardiaci și parametrii caracteristici lotului de pacienți.

Repartiția pacienților în funcție de sex arată preponderența sexului masculin (60,47%) în acest lot de pacienți. În cadrul lotului de pacienți 23 au fost expuși în cursul diferitelor scheme de tratament la inhibitori de protează. Perioada medie de expunere a pacienților la acest tratament este de 5 ani (minim 1an maxim 13 ani). Numărul mediu de scheme de tratament la acești pacienți a fost de 2,6 (minim una, maxim 8 scheme), majoritatea pacienților (44,72%) având până în prezent o singură schemă de tratament. La momentul evaluării mai mult de jumătate din pacienți (55,81%) aveau indicii de masă corporală în limite normale, 3 (6,98%) dintre pacienți prezentau cașexie, iar restul 16 erau supraponderali și obezi. Sindromul metabolic a fost prezent la 11 (25,58%) dintre pacienții investigați. Evaluările de laborator au evidențiat prezența hipercolesterolemiei la aproape jumătate dintre pacienții evaluați 18 (41,86%). De asemenea hipertrigliceridemia a fost evidențiată la o treime 16 (37,21%) dintre pacienții prezenți în studiu.

Concluzii:

1. Pacienții infectați cu HIV prezintă alterarea funcției diastolice a ventriculului stâng, aceasta fiind asociată unui risc crescut de mortalitate cardiovasculară.
2. Markerii disfuncției diastolice au fost asociați cu amploarea viremiei, gravitatea bolii și gradul de supresie imunologică.
3. În studiul nostru durata tratamentului ARV nu a fost corelată cu alterarea funcției diastolice, ceea ce sugerează un posibil efect favorabil al acesteia asupra funcției cardiace.

Ultimul capitol cuprinde **concluziile generale:**

1. Creșterea colesterolului total s-a asociat cu parametrii specifici evoluției infecției cu HIV (viremia detectabilă și numărul scăzut de leucocite CD4).

2. În studiul nostru scăderea HDL colesterolului s-a corelat cu parametrii specifici infecției cu HIV (viremia detectabilă, numărul scăzut de leucocite CD4) și cu sexul pacienților fiind mai scăzut la pacienții de sex masculin. Scăderea HDL colesterolului nu a fost influențată de regimurile diferite de tratament ARV, dar s-a asociat cu absența tratamentului ARV, prezența acestuia crescând nivelele HDL colesterolului.
3. Creșterea trigliceridelor s-a corelat doar de stadiul avansat de boală. Nivelul trigliceridelor nu a fost influențat nici de parametrii specifici infecției cu HIV, nici de regimurile diferite de tratament sau de prezența/absența tratamentului ARV.
4. La pacienții infectați cu HIV nu am evidențiat corelație între alterările glicemiei și parametrii specifici infecției, aceasta corelându-se doar cu sexul pacienților, fiind mai frecventă la pacienții de sex masculin.
5. Am constatat creșterea parametrilor de rigiditate arterială la nivel vascular central (carotidian) la pacienții cu HIV comparativ cu persoanele normale de aceeași vârstă și sex.
6. Pacienții infectați cu HIV au prezentat viteza undei de puls la nivel aortic mai crescută decât martorii.
7. Pacienții cu HIV au prezentat GIM carotidiană semnificativ crescută față de lotul martor.
8. Aceste rezultate sugerează prezența afectării vasculare preponderent centrală (carotidiană și aortică) la pacienții infectați cu HIV.
9. Rezultatele acestui studiu susțin prezența modificărilor de ateroscleroză preclinică la pacienții tineri cu HIV (vârsta medie a loturilor fiind sub 40 ani), care pot fi explicate atât de infecția virală per se, cât și de prezența tratamentului antiretroviral. Ele ar putea explica, cel puțin în parte, riscul cardiovascular crescut observat în ultimii ani la pacienții cu HIV.
10. Introducerea tratamentului ARV ar putea avea efecte benefice asupra apariției și progresiei modificărilor cardiace, mai ales că acesta nu s-a corelat cu apariția disfuncției diastolice.
11. Modificările constatate în cadrul acestui studiu au importanță practică. Astfel rezultatele noastre pot afecta pe viitor momentul introducerii tratamentului ARV la pacienții infectați cu HIV în favoarea introducerii acestuia cât mai devreme în evoluția infecției. De asemenea în timp s-ar putea decide schimbarea schemelor de tratament ARV mai ales la pacienții vârstnici și la cei la care se asociază și alți factori de risc pentru apariția evenimentelor cardiovasculare (diabet zaharat tip 2, hipertensiune arterială), fiind recomandate, în urma studiului nostru, regimurile care conțin inhibitori de protează.

Teza cuprinde 148 referințe bibliografice citate și inserate în text.

CURRICULUM VITAE

Nume, prenume: PAPIȚĂ ANAMARIA IOANA

Data și locul nașterii: 11.02.1975, Beiuș

Cetățenie: română

Stare civilă: necăsătorită, 1 copil

Adresa: Fabricii de Zahar, Nr 9, Bl G1, Ap 11, 400572, Cluj Napoca, Cluj, România

Telefon: 0751432657

Email: papita.anamaria@gmail.com

Studii:

2007-prezent: Doctorand în Boli Infecțioase: TULBURĂRILE METABOLICE ȘI AFECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN INFECȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE

2007-prezent: Rezident de boli infecțioase

1993-2000: Facultatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca

1989-1993: Liceul Sanitar Oradea

Activitate profesională:

2007-prezent: medic rezident de boli infecțioase la Spitalul Clinic Boli Infecțioase Cluj Napoca

2002-2005: medic generalist la Cabinet medical medicină de familie Papiță Anamaria

2001: medic stagiar la Spitalul Municipal Cluj Napoca

1995: soră medicală la Spitalul Clinic de Ortopedie Cluj Napoca

Lucrări elaborate și / sau publicate ca prim autor:

-„Disfuncția endotelială, lipodistrofia și sindromul metabolic la pacienții infectați cu HIV” (Endothelial dysfunction, lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV infected patients.) in *Practica Medicală*, vol V, nr. 3(19), 2010.

-„Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in HIV infected patients” *Medical Ultrasonography*, vol 13, nr. 2, 2011 (may be accessed on Pub Med)

-„Arterial stiffness in HIV infected patients” *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*, vol XV, nr. 2, 2011

Postere (cu prezentare in Power Point)

- „Preclinical atherosclerosis in HIV infected patients”” 6-th International Symposium of Arterial Stiffness Pecs 2010

- „Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in HIV infected patients”” 7-th International Symposium of arterial Stiffness and 5-th Congress of The Hungarian Society of Arterial Stiffness Debrecen 2011

Prezentări

- „Infecția HIV, sindromul metabolic și ateroscleroza”” Forum la Mamaia 2009 locul II

Membru al asociațiilor profesionale: COLEGIUL MEDICILOR ROMANIA, SOCIETATEA ROMANA DE BOLI INFECTIOASE

Limbi străine cunoscute: engleza, franceza

Alte competențe: lucrez cu programele Windows, Office, Statistica și SPSS.

**„IULIU HAȚIEGANU”
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
CLUJ-NAPOCA**

**METABOLIC DISORDERS AND CARDIOVASCULAR
AFFECTION IN HUMAN IMMUNODEFFICIENTY VIRUS
INFECTION**

SUMMARY

PhD student Mentor
PROF. DR. CÂRSTINA DUMITRU

PhD Student
PAPIȚĂ ANAMARIA IOANA

TABLE OF CONTENTS

Introduction	1
Part I. New findings about HIV infection, metabolic disorders and cardiovascular affection in HIV infection	
Chapter 1. HIV morphology, life cycle, and antiretroviral treatment	3
1.1 Virus morphology.....	3
1.4 Life cycle.....	4
1.5 Antiretroviral treatment.....	5
1.5.1 Reverstranscriptase inhibitors.....	6
1.5.2 Protease inhibitors.....	7
1.5.3 Entry inhibitors	8
1.5.4 Integrase inhibitors.....	9
Chapter 2. New findings about metabolic disorders in HIV infection.....	10
2.1 Metabolic disorders in HIV infection	10
2.2 Pathogenetic mechanisms.....	10
2.3 Treatment.....	14
Chapter 3. New findings about cardiovascular affection in HIV infection.....	16
3.1 Atherosclerosis.....	16
3.2 Arterial stiffness.....	19
Chapter 4. New findings about cardiac affection in HIV infection.....	23

Part II. Contributions to the study of cardiovascular affection and metabolic disorders in HIV infection

Chapter 5. General data

5.1 Introduction	28
5.2 Study objectives.....	29
5.3 Material and method	29

Chapter 6. Personal contributions to the study of metabolic disorders in HIV infection.....31

6.1 Introduction	31
6.2 Study objectives	32
6.3 Material and method	32
6.4 Statistical analysis.....	34
6.5 Results.....	34
6.6 Discussions.....	53
6.7 Conclusions.....	55

Chapter 7. Personal contributions to the study of vascular affection in HIV infection.

7.1 Personal contributions to the study of central arterial stiffness (carotid artery) and peripheral arterial stiffness (brachial artery) in HIV infection.....56

7.1.1 Introduction	56
7.1.2 Study objectives	57
7.1.3 Material and method	57
7.1.4 Statistical analysis	60
7.1.5 Results	61
7.1.6 Discussions.....	78
7.1.7 Conclusions	81

7.2 Personal contributions to the study of aortic stiffness in HIV infection

7.2.1 Introduction	82
7.2.2 Study objectives	83
7.2.3 Material and method	83
7.2.4 Statistical analysis	84
7.2.5 Results	85
7.2.6 Discussions	95
7.2.7 Conclusions	96

Chapter 8. Personal contributions to the study of cardiac affection in HIV infection	97
8.1 Introduction.....	97
8.2 Study objectives	98
8.3 Material and method	98
8.4 Statistical analysis	101
8.5 Results	101
8.6 Discussions	120
8.7 Conclusions	122
Chapter 9. General Conclusions.....	123
Bibliography	125

Keywords: *HIV infection, glucoses metabolism, lipid metabolism, arterial stiffness, antiretroviral treatment, cardiac affection*

Since 1983 when the first case of infection with human immunodeficiency virus infection was confirmed, and to date, this virus has made over 25 million victims, and their number is growing. The introduction of combination antiretroviral therapy in 1996 was welcomed, it saves lives and transforms HIV from a lethal infection to a chronic one.

In Romania, by the end of 2010 there were 10,294 people living with HIV, out of whom 7883 were children under the age 14 at diagnosis. There were 83 deaths and 275 new cases detected with HIV infection.

The introduction of combined antiretroviral therapy decreased the death rate and thus increase the number of patients that lived. The side effects of this treatment were identified and investigated .They were mainly related to metabolic disorders (lipid and carbohydrate), the redistribution of body fat (lipodystrophy).

Lately there has been an increase in cardiovascular deaths and morbidity of HIV infected patients, which to date has not been explained. ARV treatment was initially incriminated, but recent studies refute this assumption in part, most of them emphasizing the beneficial effects that this treatment involved in maintaining viral suppression.

Sustained inflammation, and the effects the virus has on the cardiovascular system is a direct effect of keeping viremia at low levels, which is also incriminated in the pathogenesis of atherosclerotic changes.

In this paper we analyzed a first metabolic study, both lipid and carbohydrate as well as their correlation with specific parameters for HIV infection (viral load, CD4 WBC) and ARV

treatment, and in the second study we examined the effects on the cardiovascular system by determining specific cardiovascular markers of arterial stiffness, echocardiographic parameters and their correlation with parameters specific to HIV and ARV treatment.

The paper is structured in two parts a the general and a special part.

In the general part we discussed the main aspects of metabolic changes and vascular and cardiac damage occurring in patients infected with HIV. This part is structured in four chapters.

In the first chapter: "**Morphology, life cycle of HIV, antiretroviral treatment**", after the structural presentation of the virus, we described all the classes of antiretroviral drugs and their representatives. Also, in this chapter we presented the different mechanisms of action of different antiretroviral drugs and their metabolism and elimination.

The second chapter deals with metabolic changes in HIV infection, in which the main changes of their lipid metabolism (known as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular damage) are presented , as well as and their correlation with antiretroviral therapy. Further pathogenetic mechanisms are described, suspected of developing metabolic changes in patients infected with HIV and lipid-lowering drugs that can be used in these patients.

The third chapter describes the pathogenetic mechanisms of the occurrences of vascular damage, endothelial dysfunction being the first identified at this level and change in arterial stiffness, a direct consequence of its occurrence. Pathogenetic mechanisms are detailed on the occurrence of endothelial dysfunction and risk factors for its occurrence in patients infected with HIV, among whom some classes of antiretroviral drugs are blamed (particularly protease inhibitors) and the HIV infection itself. In this chapter, we will present the current methods used to assess arterial stiffness and endothelial dysfunction and the main parameters used to assess arterial elasticity (pulse pressure, pulse wave velocity, augmentation index, arterial compliance, augmentation index and elastic modulus). Pathogenetic mechanisms are also involved in atherosclerosis and increased arterial resistance.

The fourth chapter deals with cardiac pathology whose incidence is increasing among the patients. I reviewed the main risk factors for developing cardiovascular damage in patients infected with HIV, and they are the same as those based on the general population, but they add risk factors specific to HIV, ARV treatment and direct action on the arteries of the virus coronary. Below we presented the most common identified cardiac pathology in patients infected with HIV, along with the causes and pathogenetic mechanisms known for its appearance.

The special part is divided into 5 chapters covering four studies aimed at determining the occurrence of metabolic disorders carbohydrate investigation (by assessing glucose) and fat (by assessing total cholesterol, cholesterol fractions and triglycerides) and their correlation in time

with the age-specific parameters infection (viral load, CD4 WBC) and ARV treatment, investigating markers of arterial stiffness in central (carotid and aorta) and peripheral non-invasive methods (ultrasonic and oscillometric) and their correlation with parameters specific to HIV and ARV treatment, investigate damage cardiac noninvasive methods (echocardiography) and correlation parameters evaluated cardiac-specific parameters of HIV and ARV treatment.

In the first chapter of this part the objectives and methodology used for conducting the research are presented.

The first study is a longitudinal prospective conducted over a period of 34 months in the Cluj Napoca Infectious Diseases Hospital , in which we evaluated the correlation between specific parameters of HIV infection (viral load, the CD4 number, ARV treatment, stage of disease) and the emergent changes in lipid and carbohydrate metabolism.

The introduction of antiretroviral therapy has beneficial effects in addition to the expected adverse effects, some of which are related to fat redistribution (lipodystrophy syndrome) and dyslipidemia. Management of these morphological changes in patients infected with HIV is a real challenge ,and may be cause for the lack of compliance to treatment and might interfere with the confidentiality of infected patients can . They feel stigmatized by the presence of these lipodystrophyc changes and always feel that their existence reveals the presence of the HIV infection. Because of these considerations it is possible that the patients refuse the initiation of the therapy when it would be necessary to start the treatment ,or stop undergoing the treatment after the occurrence of these changes. It was also observed that after ART initiation increased appetite, there is a good feeling that perpetuated low energy consumption associated with the period when the patient feels bad, this can lead to excessive increase in weight and lipids in the blood and also increase with metabolic syndrome.

In the ultrasound study we aimed at assessing the occurrence of atherosclerosis in carotid and brachial HIV-infected patients ,and research the relationship between them and the elements that characterize the evolution of HIV including antiretroviral treatment determine the markers of arterial stiffness in central (carotid) and peripheral (brachial) and carotid intima-media thickness, as indicators of preclinical atherosclerosis.

The statistical analysis for normal distribution of data was performed by applying the Kolmogorov-Smirnov test at a significance level of 5%. Student test for independent samples was applied to test the differences between variables normally distributed environments (5% significance level). Survival studies were performed using the Kaplan Meier method at a significance level of 5%. Statistics Data analysis was performed with 8 while the graphical representation was done with Microsoft Excel.

We evaluated 179 HIV infected patients who were determined at 3 months (patients on ARV treatment) or 6 months (in patients without antiretroviral treatment) blood glucose, total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol and LDL cholesterol, the normal parameters for lipid fractions were those according to NCEP ATP III classification, and to conform the definition of diagnosis of diabetes blood sugar values defining the default event in the survival curves.

Female patients had an average age of 30 ± 12.6 years. Male patients had an average age of 32.8 ± 12.7 years. The average age of female patients was found to be not statistically significantly different from the average age of male patients ($t = -1.4870$ statistics, degrees of freedom = 177, $p = 0.1388$).

Most patients were in stage C3 of the disease (82 patients, 45 women and 37 men), followed by stage B2 (44 patients, 22 women and 22 men) and B3 stage (22 patients, 7 women and 15 men). 124 of the study population received treatment (69%, CI95% [62% -76%]), 55 patients were without treatment (31%, CI95% [12% -23%]). Average mean values of CD4 was not found to be statistically significantly different from male patients (388 ± 225) than female (380 ± 249) ($t = -0.2476$ statistics, $df = 216$, $p = 0.8047$)

Conclusions:

8. In our study on the batch , the glucose levels were influenced only by the sex of the patients, male patients infected with HIV with and without antiretroviral treatment, presenting alterations in them more often.
9. HDL cholesterol was lower in male patients infected with HIV and with / without ARV treatment.
10. Also detectable viremia and low CD4 white blood cells was associated with low levels of HDL cholesterol.
11. Increased LDL cholesterol and total cholesterol was associated with detectable viremia and low CD4 white blood cells.
12. Advanced stages of the disease was associated with an increases in LDL cholesterol and triglycerides.
13. The treatment favorably affected all fractions of cholesterol.
14. Different regimes of ARV treatment were not associated with changes in lipid fractions

Evaluation of **vascular damage** was done in two studies in the Infectious Diseases Hospital, one performed with ultrasound ,in which parameters were registered at the central arterial stiffness (carotid artery) and peripheral (brachial artery) and one conducted oscillometric ,in which the stiffness parameters of the the aorta were evaluated.

Cardiovascular affection is currently first cause for morbidity and mortality in the general population in the world, according to multiple studies in the last 4 decades. In patients infected with HIV, cardiovascular conditions began to be studied in the last decade, cardiovascular mortality in this group of patients being placed 3rd in 2005 after malignancies and liver disease.

In Romania so far, no studies have been conducted to assess the presence and progression of atherosclerosis and cardiovascular damage in patients infected with HIV through non-invasive methods.

In the ultrasound study our aim was to assess the occurrence of atherosclerosis in carotid and brachial HIV-infected patients and research the relationship between them and the elements that characterize the evolution of HIV including antiretroviral treatment determining the markers of arterial stiffness in central (carotid) and peripheral (brachial) and carotid intima-media thickness, as indicators of preclinical atherosclerosis.

It was a prospective, case-control cross study that lasted 3 years.

The differences between clinical characteristics of the groups were calculated using the Mann-Whitney test for parametric variables and χ^2 test for non parametric variables. P was considered statistically significant at a value <0.05 .

We used multiple linear regression to assess the association of arterial properties and tooth infection with HIV or ARV treatment mainly.

We evaluated 63 patients out of which 57 (90.47%) followed antiretroviral treatment (ARV), one of them giving up four years before taking the examination. 36 (63.16%) of 57 patients had at least one treatment with protease inhibitors (PI) after the initiation of the treatment. The average time the patients were under treatment with PIs was 4.72 years (minimum 1 year, maximum 13 years) and median time reverse transcriptase inhibitor therapy (IRT) was 5, 72 years (a minimum 1 year, and a maximum 16 years)

The presence of metabolic syndrome was evident in 17 (26.98%) patients out of which 7 (41.18%) were under treatment with IRT + IP, 8 (47.05%), were under treatment with only IRT and 2 (11.77%) are without treatment.

The clinical and immunological classification of patients according to CDC criteria of 1993 patients showed a predominance of C3 stage of disease detected in 28 patients (44.44%) and stage B2 18 patients (28.57%)

Conclusions:

9. We found increased arterial stiffness parameters at the carotid level in HIV patients compared with normal individuals of the same age and sex.

10. Less expressed results, having no statistical significance, were found in the peripheral artery pressure changes, suggesting a predominantly central involvement in these patients.
11. The HIV patients also had significantly increased carotid GIM to the control group..
12. The ARV treatment and HIV infection are associated with increased carotid GIM.
13. ARV treatment and HIV infection are associated with increased arterial stiffness which is generally more pronounced in the carotid artery than in the periphery.
14. IRT treated patients showed significant increase in carotid intima-media thickness compared with the control group..
15. Most carotid stiffness parameters were significantly correlated with age, ARV treatment is correlated with the carotid augmentation index.
16. The results of this study support the presence of preclinical atherosclerosis changes in young patients with HIV infection can be caused both by virus, per se, and the presence antiretroviral treatment. They could explain, at least in part, increased cardiovascular risk observed in recent years in patients with HIV.

The second study performed to assess vascular damage was done by an oscillometric method, the data recorded in the aorta and their correlation with parameters of HIV infection. It is a prospective case-control cross that lasted for two years in which we evaluated 59 patients that had known or newly detected HIV infection or were under ARV treatment. Arterial stiffness parameters were determined using a device called the Arteriograph.

The differences between the characteristics of the groups were calculated using Mann-Whitney test for continuous variables and χ^2 test for categorical variables. P was considered statistically significant at a value <0.05 .

We used multiple linear regression to assess the correlation between the presence of HIV infection and antiretroviral treatment on the one hand and on the vascular parameters on the other..

When assessing, 5 (8.47%) patients are without treatment, 29 (49.16%) patients are under ARV treatment with IRT and 25 (42.37%) patients were treated with combined IP and IRT. 1 (1.69%) of the patients was in stage A2, 18 (30.52%) patients were stage B2, 8 (13.56%) were in stage B3, 1 (1.69%) was in stage C1, 5 (8.47%) were stage C2 and 26 (44.07%) were in stage C3. According to BMI patients were distributed as follows: cachexia 3 (5.08%), normal nutritional status at 35 (59.33%), overweight at 20 (33.90%) and obesity 1 (1, 69%). We diagnosed 16 (27.12%) patients with metabolic syndrome, out of whom 8 were receiving IRT, 6 patients were

receiving combined IP IRT and the difference between them being statistically significant ($p = 0.66$). Out of the patients with metabolic syndrome, 2 were without treatment.

Conclusions:

7. HIV infection and antiretroviral therapy increases arterial stiffness in the aorta.
8. HIV-infected patients have vascular damage at younger ages.
9. Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia presence was not influenced by ARV treatment.
10. The presence of metabolic syndrome was not influenced by the treatment.
11. The advanced stages of disease are correlated with increased arterial stiffness in the aorta.
12. Age was associated with aortic arterial stiffness markers.

In the last study we assessed heart disease in patients infected with HIV.

Heart disease in patients infected with HIV was highlighted early in the epidemic's first reports of clinical manifestations of heart disease appeared in 1986 and the first study was performed to assess cardiac function was held in 1988. Cardiac changes have been reported frequently before the introduction of ARV therapy, for example, in 1998, a comprehensive echocardiographic study was conducted in which 952 patients were evaluated in HIV-infected asymptomatic. To 8% of them revealed the presence of dilated cardiomyopathy which was correlated with low CD4, zidovudine treatment and the presence of myocarditis.

Different studies show conflicting results regarding the role of ARV therapy and HIV infection in the emergent evolution of structural and functional changes to the heart. In our study we aimed to detect the presence of echocardiographic changes in patients infected with HIV, with or without antiretroviral treatment, according to the records of the Regional Centre for Monitoring and Surveillance of HIV / AIDS from Cluj and evaluate their relation to treatment or infection HIV itself.

It is a prospective, case-control cross that lasted for a year, in which we evaluated 43 patients infected with HIV echocardiography.

The differences between clinical characteristics of groups were calculated using Mann-Whitney test for continuous variables and χ^2 test for categorical variables. P was considered statistically significant at a value <0.05 and we built a linear regression model for the group of patients to assess the correlation between cardiac parameters and characteristic parameters of the lot of patients.

Distribution of patients according to sex shows male predominance (60.47%) in this group of patients. Out of the entire batch, 23 patients were exposed to protease inhibitors, during

different treatment regimens. The average period of exposure of patients to this treatment is 5 years (minimum of 1, maximum of 13 years). The average number of treatment regimens in these patients was 2.6 (minimum of 1, maximum of 8 schemes), most patients (44.72%) having, so far, only one regimen. At the time of the assessment, more than half of the patients (55.81%) had normal body mass index levels, three (6.98%) patients had cachexia, and the remaining 16 were overweight and obese. Metabolic syndrome was present in 11 (25.58%) of the patients investigated. Laboratory evaluations revealed the presence of hypercholesterolemia in 18, almost half of evaluable patients (41.86%). Hypertriglyceridaemia was also highlighted in a third 16 (37.21%) of the patients in this study.

Conclusions:

4. HIV-infected patients have impaired left ventricular diastolic function, which is associated with an increased risk of cardiovascular mortality.
5. Diastolic dysfunction markers were associated with extent of viremia, disease severity and degree of immunological suppression.
6. In our study, ARV treatment duration was not correlated to impaired diastolic function, suggesting a possible favorable effect on cardiac function thereof.

The last chapter contains **general conclusions:**

12. Total cholesterol increase was associated with the development of HIV-specific parameters (detectable viremia and low CD4 white blood cells).
13. In our study, lower HDL cholesterol correlated with HIV-specific parameters (detectable viremia, low number of CD4 white blood cells) and sex of patients were lower in male patients. Decreased HDL cholesterol was not influenced by different regimes of ARV treatment, but was associated with absence of ARV treatment, the latter increasing HDL cholesterol levels.
14. Increased triglycerides correlated only advanced stages of disease. Triglyceride levels were not influenced either by HIV-specific parameters or different treatment regimens or the presence / absence of ARV treatment.
15. HIV infected patients have not shown correlation between glucose alterations and specific parameters of infection, it is only correlated with patient sex, being more common in male patients.
16. We found increased arterial stiffness parameters at central vascular (carotid) level in HIV patients compared with normal individuals of the same age and sex.

17. HIV-infected patients showed pulse wave velocity in aorta markedly better than those witnesses.
18. HIV patients had significantly increased carotid GIM to the control group.
19. These results suggest the presence of mainly central vascular damage (carotid and aortic) in patients infected with HIV.
20. The results of this study support the presence of preclinical atherosclerosis changes in young patients with HIV (the average age of the lots being below 40) which can be explained as viral infection per se, and the presence of antiretroviral therapy. They could explain, at least in part, increased cardiovascular risk observed in recent years in patients with HIV.
21. The introduction of ARV therapy could have beneficial effects on the occurrence and progression of heart changes, especially since it did not correlate with the development of diastolic dysfunction.
22. Changes noted in this study have practical importance. Thus, our results may affect the future, when introducing ARV treatment to HIV patients in favor of placing it as early as possible in the evolution of infection. Also, our study may spur a change in ARV treatment regimens, especially in elderly patients and those who with other associated risk factors for developing cardiovascular events (type 2 diabetes, hypertension); it is recommended after our study, regimens containing protease inhibitors.

The thesis includes 148 references cited and inserted in the text.

CURRICULUM VITAE

First name / Surname(s) : Papita Anamaria Ioana
Address: Nr 9, Bl G1, Ap 11, Fabricii de Zahar, 400572,
Cluj Napoca, Cluj, Romania
Telephone: 0364809536 Mobile: 51432657
E-mail: papita.anamaria@gmail.com
Nationality: Romanian
Date of birth: 1975.02.11
Gender: Female

Education and training:

- 06.1993 - 09.1989:** Nursing High School Oradea
Medical nurse
- 10.1993 – 10.2000:** University of Medicine and Pharmacy “ Iuliu Hatieganu ” Cluj Napoca
General practitioner
General medicine
- 09.2000:** License exam
- 10.2007 - present:** PhD student University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca
Medical research in HIV infection area

Work experience:

- 04.1995 - 12.1995:** Nurse Orthopaedics Clinic
- 01.2001 - 01.2002:** Intern Municipal Hospital Cluj Napoca
- 10.2002 - 11.2005:** General practitioner Medical practice family medicine Papita Anamaria
I worked as a general practitioner in my private practice. I took care of 1000 people with chronic heart disease, liver disease, pulmonary disease and acute disease and 50 children of all ages. I did clinical exams, prescribe treatments, i made vaccines at the children and all what is necessary in this practice.
- 11.2006 :** National Exam

01.2007 - present: Resident in infectious disease Clinical Hospital of Infectious Diseases Cluj Napoca

01.2007 - 07.2007: Infectious disease: Clinical Hospital of Infectious Diseases Cluj Napoca

07.2007 - 04.2008: Internal medicine: Clinical of Internal Medicine II Cluj Napoca

04.2008 - 06.2008: Intensive care medicine: Clinical Emergency Hospital O. Fodor Cluj Napoca

06.2008 - 07.2008: Hematology: Cancer Institute Cluj Napoca

07.2008 - 01.2009: Pediatrics sector: Clinical Emergency Hospital for Children Cluj Napoca

01.2009 - 03.2009: Neurology: Clinical of Neurology Cluj Napoca

04.2009 : Dermatology: Clinical of Dermatology Cluj Napoca

05.2009 : Radiology: Clinical of Radiology Cluj Napoca

06.2009 - 08.2009 : Epidemiology: Clinical Emergency Hospital Cluj Napoca

09.2009 - 01.2010 : Laboratory: Clinical Hospital of Infectious Diseases Cluj Napoca

01.2010 – present : Infectious disease: Clinical Hospital of Infectious Diseases Cluj Napoca
>1 year experience with HIV infected person
1 year experience with students

Personal skills and competences

Other languages :

- 1 English language
- 2 French language
- 3 German language

Social skills and competences : I am a sociable person, consistent, very involved in what i do,with an optimistic character, amiable, flexible.

Organisational skills and competences: Usually i do whatever I plan to do. I can organize the other then the work is made faster.

Computer skills and competences : I can work in all Office programs, SPSS and Statistica.

Driving licence: Driving licence cat. B

Additional information

Published:

- „Disfunctia endoteliala, lipodistrofia si sindromul metabolic la pacientii infectati cu HIV” (Endothelial dysfunction, lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV infected patients.) in

Practica Medicala, vol V, nr. 3(19), 2010.

- „Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in HIV infected patients” *Medical Ultrasonography*, vol 13, nr. 2, 2011 (may be accessed on Pub Med)

- „Arterial stiffness in HIV infected patients” *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*, vol XV, nr. 2, 2011

Posters (with Power Point presentation):

- „Preclinical atherosclerosis in HIV infected patients” 6-th International Symposium of Arterial Stiffness Pecs 2010

- „Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in HIV infected patients” 7-th International Symposium of arterial Stiffness and 5-th Congress of The Hungarian Society of Arterial Stiffness Debrecen 2011

Presentation:

- „Infectia HIV, sindromul metabolic si ateroscleroza” (HIV infection, metabolic syndrome and atherosclerosis) in Forum HIV Mamaia 2009

I also had a lot of participations in national and international congress and conference in infectious diseases.

Membership:

- Romanian Medical College
- National Society of Infectious Disease