



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI SEMUNDJEVE INFEKTIVE

DISERTACION

I PARAQITUR NGA
RAJMONDA KOLPEPAJ

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE
“DOKTOR”

SPECIALITETI: SËMUNDJE INFEKTIVE

**TEMA: ELEMENTET E SINDROMIT METABOLIK,
NË PACIENTËT E DIAGNOSTIKUAR ME HIV/AIDS,
QË MARRIN ARV**

UDHËHEQËS SHKENCOR: **Prof. ARJAN HARXHI**

TIRANË, 2021



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI SEMUNDJEVE INFEKTIVE

DISERTACION

I PARAQITUR NGA
RAJMONDA KOLPEPAJ

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE
“DOKTOR”

SPECIALITETI: **SËMUNDJE INFEKTIVE**

**TEMA: ELEMENTET E SINDROMIT METABOLIK, NË PACIENTËT E
DIAGNOSTIKUAR ME HIV/AIDS, QË MARRIN ARV**

UDHËHEQËS SHKENCOR: **Prof. ARJAN HARXHI**

Mbrohet më date: / / **PËRPARA JURISË**

- | | | |
|--------------------------|---------|-----------|
| 1. Prof. Najada Como | Kryetar | |
| 2. Prof. Ndok Marku | Anëtar | (Oponent) |
| 3. Prof. Pëllumb Pipero | Anëtar | (Oponent) |
| 4. Prof. Elizana Petrela | Anëtar | |
| 5. Prof. Florian Toti | Anëtar | |

FALENDERIME

Mirënjohje për të gjithë profesorët, kolegët dhe bashkëpunëtorët e mi që më mbështetën dhe me inkurajuan në çdo moment të këtij rrugëtimi të gjatë.

Falenderime të veçanta për udhëheqësin shkencor, Prof. Dr. Arjan Harxhi për ndihmën e pakufishme profesionale dhe njerëzore.

Falenderime për Prof. Dr. Ndok Marku, Prof. Dr. Elizana Petrela, Prof. Dr. Genc Sulcebe, Dr. Shk. Sonela Xinxo, Prof, Asc. Admir Nake si dhe stafin e Shërbimit të Klinikës Ambulatore për HIV/AIDS në Qendrën Spitalore Universitare ‘‘Nënë TEREZA’’, që ishin pjesë e rëndësishme e realizimit të këtij studimi.

ABSTRAKT

Tema: Elementet e Sindromit Metabolik, në pacientët e diagnostikuar me HIV/AIDS, që marrin ARV

Hyrje. Terapia antiretrovirale efektive dhe aktive (HAART) për infeksionin nga virusi-1 i imunodeficiencies (HIV) ka sjellë zgjatjen e jetes në paciente me HIV. Sindromi metabolik, si efekt anësor i këtyre terapive është vërejtur si faktor rëndësues prognostik tek këta pacientë.

Qëllimi i studimit. Vlerësimi i pranisë dhe veçorive të elementeve të sindromit metabolik, tek pacientët e diagnostikuar me HIV/AIDS, që trajtohen me HAART, korrelacioni me CD4 (si parametër diagnostik dhe monitorues i HIV) dhe BMI (si parametër praktik antropometrik i obezitetit abdominal)

Materiali dhe Metodat. U shqyrtuan 100 pacientë mbi 15- vjeç, me luhatje moshore **39.1±2.8 vjeç**, meshkuj =67%, të diagnostikuar me HIV/AIDS në klinikën ambulatorë QSUT, trajtuar për herë të parë me HAART të kombinuar, nga viti 2011-2013. Ekzaminimet laboratorike jo të kalkuluara, të sindromit metabolik ishin realizuar me matjen në serum me fotometër me metodën end-point dhe CD4 me citometrinë me fluks.

Rezultatet. Verëhet, mbizotërim i terapisë FP- (prospektiv 81%).

Të dyja skemat e terapisë antiretrovirale FP-, FP+(frenues protease), kanë efekte aterogjene (shprehur kjo në rritjen mbi normë të Kolesterolemisë, LDL-Kolesterolemisë, Trigliceridemisë, Apo lipoproteinës-B, dhe ulje të HDL-kolesterolemisë). Skemat e terapisë FP- krahasuar me FP+, kanë tendencë për hiperglicemi. Të dyja skemat e FP+, FP-, ndikojnë sinjifikativisht në rritjen e limfociteve CD4+($P<0.05$); FP(+)*kanë tendencë për të rritur BMI, krahasuar me FP(-) ($p<0.05$)*

Perfundime. Terapitë specifike me HAART, bashkëshoqërohen me sindrom metabolik, ndaj hulumtimi i kujdesshëm laboratorik i tyre, ul gjasat për sindrom metabolik e për rrjedhje edhe për evente kardiovaskulare dhe sjell qëndrime modifikuese në ndërthurjen e këtyre terapive.

Fjalë kyçe: *Frenues Protease, Tg, Kol, CD4+, BMI.*

ABSTRACT

Elements of the metabolic syndrome, in patients diagnosed with HIV / AIDS, receiving ARV

Intruduction; Effective and active antiretroviral therapy (HAART) for immunodeficiency virus-1 (HIV) infection has prolonged life in HIV patients. Metabolic syndrome, as a side effect of these therapies, has been observed to be a major prognostic factor in these patient.

Aims: Evaluation of the presence and characteristics of metabolic syndrome elements in HAART-treated HIV / AIDS patients, correlation between CD4 (as diagnostic and HIV monitoring parameters) and BMI (as anthropometrically practical parameters of abdominal obesity)

Materials and Methods: Were examined 100 patients, over 15 years, with a mean age of 39.1 ± 2.8 years, males = 67%, diagnosed with HIV / AIDS at the outpatient clinic at University Hospital Center " Mother Theresa", treated for the first time with combined HAART, from 2011-2013. Non-calculated laboratory tested of metabolic syndromes were performed by end-point photometric measurement in serum and CD4 by flow cytometry.

Results: There is predominance of FP- therapy (81% prospective).

Both FP-, FP + (protease inhibitors), antiretroviral therapy regimens may have atherogenic effects (expressing this in increase of Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglycerid, Apo lipo-B, and decrease HDL-Cholesterol). FP- treatment regimens compared to FP + tend to have hyperglycemia. Both FP + regimens, FP-, significantly affect CD4 + lymphocyte growth ($P < 0.05$); FP (+) tended to increase BMI, compared with FP (-) ($p < 0.05$).

Conclusions: HAART-specific therapies are associated with metabolic syndrome, so careful laboratory research reduces the likelihood of metabolic syndrome and consequently cardiovascular events and brings modifying attitudes in the combination of these therapies.

Key Words: *Protease Inhibitor (PI+), Non Protease Inhibitors (PI-), Tg, Kol, CD4+, BMI.*

PËRMBAJTJA

FALENDERIME	iii
ABSTRAKT	iv
ABSTRACT	v
PËRMBAJTJA	vi
Lista e Tabelave.....	viii
Lista e Figurave	x
Lista e Grafikeve	xi
Shkurtime	xii
Konsiderata të përgjithshme	1
KAPITULLI I	3
Sfondi Teorik.....	3
1.1 HYRJE.....	3
1.1a Historiku i Sindromit Metabolik dhe kriteret e sotme të këtij sindromi.	3
1.1b. Kriteret e sotme te përcaktimit të sindromit metabolik	4
1.1 c. Përkufizimi i Sindromit Metabolik	6
1.2. ROLI I INDIT ADIPOZ NË INFLAMACION DHE METABOLIZËM.....	9
1.3. PATOGJENEZA E SINDROMIT METABOLIK	12
1.3 a. Obeziteti dhe inflamacioni: Shkaqet, Mekanizmat dhe pasojat.	12
1.3.b Rezistenca insulinike	19
1.3.c Dislipidemia.	21
1.3.d Intoleranca ndaj glukozës, Hiperglicemia.	23
1.3 e Hipertension	24
1.4 - HIV/AIDS.....	25
□ Sindromi i humbjes në peshë I shkaktuar nga HIV (humbje e pavullnetshme në peshë > 10% të peshës trupore në “Base line”), shoqërohet edhe me diarre kronike (2-3x/ditë, prej një muaji ose më shumë) ose dobësim kronik dhe ethe prej më shumë se një muaj.	34
STADIFIKIMI KLINIK I HIV/AIDS, SIPAS WHO	34
1.5. SINDROMI METABOLIK DHE TERAPIA ANTIRETROVIRALE.....	49

1.5 a.Rezistenca insulinike.....	51
1.5 b Lipodistrofia.....	51
Kapitulli II	54
2. PJESA APLIKATIVE E STUDIMIT	54
2.1. Qëllimi i studimit	54
2.2 Objektivat e studimit:.....	54
2.3. Materiali dhe Metodat.....	54
2.3.1 Popullata në studim, kriteret përfshirëse dhe përjashtuese.	54
2.3.2 Mbledhja e te dhenave	55
KAPITULLI III	68
3 Rezultatet.....	68
3.1 Shpërndarja e pacientëve sipas gjinisë, moshës, terapisë së përdorur, stadit të sëmundjes, BMI dhe numrit të limfociteve CD4+.....	68
3.2 Efektet e TAR në profilin e lipidik, glicemisë, sipas fazave të studimit.	71
3.3 Luhatja e BMI dhe niveli limfociteve CD4+, tek pacientët dg.me HIV/AIDS që marrin TAR.....	77
3.4. Lidhja midis indeksit të masës trupore dhe numrit të limfocitve CD4+ gjatë terapisë më ARV.....	81
KAPITULLI IV	83
4 DISKUTIM.....	83
4.1. Vecori dhe shpjegime te gjetjeve tona. Supozime shpjeguese të rezultateve	83
4.2 Pse duhet vëmendje ndaj sindromit metabolik dhe në HIV/AIDS?	83
4.3. Domosdoshmëria e kapjes së hershme	84
4.4. Pse klasa të ndryshme antiretrovirale ndikojnë në mënyrë të ndryshme në komponentë të ndryshëm të sindromit metabolik?	84
5. PËRFUNDIME.....	87
6. Rekomandime.....	87
REFERENCAT	89

LISTA E TABELAVE

Tabela 1 Përcaktimi i Sindromit metabolik nga: WHO, NCEP:ATP III, IDF	4
Tabela 2 Faktorët riskantë të sindromit metabolic	7
Tabela 3. Adipokinat e përfshira në ruajtjen e balancës së energjisë dhe metabolizmit (54).	13
Tabela 4 Adipocitokinat, kemokinat dhe markerat e tjerë proinflamtorë të prodhuara nga WAT dhe organe të tjera, të përfshira në përgjigjen inflamatore gjatë obezitetit.	16
Tabela 5. Citokinat antiinflamatorë	17
Tabela 6. Kemokinat proinflamatorë.....	17
Tabela 7 Tregues rutinë te Rezistencës insulinike.....	21
Tabela 8. Rruget e transmetimit te virusit HIV(82–92).	29
Tabela 9. Klasifikimi virusit HIV	30
Tabela 10. KLASIFIKIMI I HIV, SIPAS SISTEMIT CDC	32
Tabela 11. STADIFIKIMI KLINIK SIPAS WHO, I HIV/AIDS	35
Tabela 12 Komponentët e regjimeve të TAR (105)	40
Tabela 13 Indikacionet për fillimin e terapisë me TAR (105)	41
Tabela 14 Nga të dhënat më të fundit të situatës së HIV/AIDS, marrë nga ISHP(107)....	43
Tabela 15. Shpërndarja e rasteve me HIV/AIDS sipas gjinisë në vite , 1993- Nëntor 2015 (108)	46
Tabela 16. Te dhena mbi vdekshmerine nga AIDS ne vite, 1993-Nentor 2015 (108).....	48
Tabela 17. Diferencat kryesore të patogjenezës së Sindromit metabolik midis pacientëve me HIV dhe ata jo me HIV. (110)	50
Tabela 18 . Shpërndarja e pacientëve sipas gjinisë, moshës, terapisë së përdorur dhe stadi të sëmundjes	69
Tabela 19. Përqindja e pacientëve me vlera te larta të lipideve (HDL vlera të ulta) glicemisë & apolipoproteinës B sipas fazave të studimit	72
Tabela 20. Përqindja e pacientëve me vlera mbi normen për profilin e lipideve, apolipoproteinën B dhe gliceminë sipas fazave të studimit dhe terapisë së përdorur	73
Tabela 21. Kategoritë e BMI	78
Tabela 22. Vlerat e BMI dhe numrin e CD4 (mesatarja dhe SD) sipas fazave të studimit dhe terapisë së përdorur.	78
Tabela 23. Vlerat e lidhjes midis BMI dhe llojit të terapisë së përdorur.....	79

Tabela 24. Vlerat e lidhjes midis CD4 dhe llojit të terapisë së përdorur.....	81
Tabela 25. Karakteristikat e BMI (në base line) të 89 pacientëve.....	81
Tabela 26. Numri i limfociteve CD4 + (deri në 1 vit dhe pas dy vitesh, sipas indeksit të masës trupore)	82

LISTA E FIGURAVE

Figura 1. Funksionet fiziologjike më të rëndësishme të indit të bardhë dhjamor, të tilla si: koagulimi, rregullimi i oreksit, imuniteti, metabolizmi i glukozës dhe i lipideve, riprodhimi, angiogjeneza, fibrinoliza, homeostaza e peshës trupore dhe kontrolli i tonu.	11
Figura 2. Adipociti si një qelizë endokrine (42–46).....	12
Figura 3. Roli i mosfunksionimit të indit dhjamor në patogjenezën e sindromës metabolike (63). Mekanizmat e shkaktimit të sindromës metabolike si: rezistenca ndaj insulinës, mosfunksionimi i indit dhjamor, inflamacioni dhe stresi oksidativ janë shkaktartë kryesorë tëaqjes së disa nga komponentët e sindromit metabolik si: hipertensioni, obeziteti, diabetin e tipit 2 ose tolerancën e glukozës, dislipidemi etj.	19
Figura 4. Mekanizmi i induktimit të rezistencës insulinike nga indi adipoz (61)	21
Figura 5. (63). Profili plazmatik I lipoproteinave tek një individ jo obez dhe obez. Profili lipidik aterogjenik I individëve me adipozitet visceral përfshin rritje të lipoproteinave me densitet shumë të ulët (VLDL), dhe të ulët (LDL) dhe ulje të përqendrimit të lipoproteinave me densitet të lartë(HDL)	22
Figura 6. (82). Skanim mikroskopik i elektroneve të virusit HIV (në jeshile) që “lulëzojnë “ nga kultura limfociteve. Gunga të rrumbullakta në sipërfaqen e qelizës përfaqësojnë vendet e grumbullimit dhe lulëzimit të virioneve	26
Figura 7. Simptomat kryesore akute të infeksionit HIV. (82–83).....	27
Figura 8. Simptomat kryesore të AIDS.(82-88).	28
Figura 9. (82, 93–96) Nga e majta në të djathtë: majmuni gjelbër afrikan burim i virusit simian (VIS), burimi i HIV-2 dhe burimi i HIV-1	30
Figura 10. Struktura e virusit HIV (98–100).....	31
Figura 11. Mekanizmi i futjes virale /fuzionim i membranës (102, 103).....	38
Figura 12. (123) “Qafa e buallit dhe obeziteti Figura 13. (123): Lipodistrofia faciale ..	52

LISTA E GRAFIKEVE

Grafiku 1. Shpërndarja e rasteve HIV dhe AIDS ne vite.(107).....	45
Grafiku 2. Shpërndarja e rasteve me HIV/AIDS sipas rrugës se transmetimit, Nëntor 2015(108)	47
Grafiku 3. Prevalenca e komponenteve të sindomit metabolik në pacientët e infektuar me HIV para dhe pas trajtimit me HAART (130–131).....	53
Grafiku 4. Shpërndarja e pacientëve sipas gjinisë, në prospektiv	68
Grafiku 5. Shpërndarja e pacientëve sipas stadit të sëmundjes, prospektiv	69
Grafiku 6. Numri i pacientëve sipas fazave të studimit.....	70
Grafiku 7. Numri i pacientëve të përfshirë në studim sipas terapisë së përdorur.....	71
Grafiku 8. Trendi i pacienteve me vlera të larta të lipideve (HDL vlera të ulta) glicemisë & apolipoproteinës B sipas fazave të studimit	72
Grafiku 9. Trendi i pacientëve me vlera mbi normën për Kolesterolin sipas fazave të studimit dhe terapisë . FP +, FP-	74
Grafiku 10. Trendi i pacientëve me vlera mbi normën për Tg sipas fazave të studimit dhe terapisë. FP+, FP-	75
Grafiku 11. Trendi i pacientëve me vlera mbi normën për LDL Kolesterolin sipas fazave të studimit dhe terapisë, FP+, FP-	75
Grafiku 12. Trendi i pacientëve me vlera nën normën për HDL Kolesterolin sipas fazave të studimit dhe terapisë. FP+, FP-	76
Grafiku 13. Trendi i pacientëve me vlera mbi normën për apolipoproteinën B sipas fazave të studimit dhe terapisë. FP+, FP-	76
Grafiku 14. Trendi i pacientëve me vlera mbi normën për gliceminë sipas fazave të studimit dhe terapisë. FP +, FP-	77
Grafiku 15. BMI sipas kohëzgjatjes së mjekimit dhe terapisë së përdorur:FP-, FP+	79
Grafiku 16. Vlerat e CD4+ sipas kohëzgjatjes së terapisë me FP+.....	80
Grafiku 17. Vlera e CD4+ sipas kohëzgjatjes së mjekimit FP-.....	80
Grafiku 18. Nr limfociteve CD4, midis dy grupeve të BMI.....	82

SHKURTIME

HIV	Human Immunodeficiency Virus.
AID	Acquired immunodeficiency syndrome
HTLV1	(human T cell leukemia/lymphoma virus)
ARV	Terapia antiretrovirale
WHO	Organizata Botërore e Shëndetësisë
NCEP:ATP III	Programi kombëtar i edukimi të kolesterolit: paneli i III për të rriturit
IDF	Federata nderkombëtare e Diabetit
FFA	Acidet yndyrore të lira
TG	Triglicerid
Chol	Kolesterol
LDL	Lipoproteinat me densitet të ulët
HDL	Lipoproteinat me densitet të lartë
VLDL	Lipoproteinat me densitet shumë të ulët
Glc	Glicemia
CD4 cell	Limfocitet CD4
HPA-aks	Axi hipotalamo-hipofizë-mbiveshkore
FP	Frenues të Proteazës
MNC-1	Monocyte chemoattractant proteine
TNF a	Faktori nekrozës Tumorable
IL-6	Interleukina 6
IL-1	Interleukina 1
WAT	Indi adipoz i bardhë
LCN 2	Lipokalinë 2
SNQ	Sistemi nervor qendror
RBP 4	Proteina lidhese e Retinolit
LPL	Lipoproteinlipaza
IR	Rezistenca insulinike
ATP	Adenozine tre fosfati
NADP	Nikotinamind dinukleotid fosfati
CETP	Proteina transferuese e estereve të kolesterolit

LTH	Trigliceridlipaza Hepatike
HTA	Hipertensioni arterial
PCP	Pneumocisti pneumonia
PML	Leukoencefalopatia multifaktoriale progresive fokale
FTRN	Frenues të transkriptazës reverse të ngjashëm me nukleozidet
FTRJN	Frenues të transkriptazës reverse jo të ngjashëm me nukleozidet
CCR5	Chemokine receptor tip 5
TAR	Terapia antiretrovirale
ISHP	Instituti Shëndetit Publik
CHE	Kolesterol esteraza
CHO	Kolesterol oksidaza
POD	Peroksid oksidaza
BMI	Treguesi i masës trupore ose Body Mass Index
ACTG	Grupi i gjyqimeve Klinike të AIDS

KONSIDERATA TË PËRGJITHSHME

HIV&AIDS është një sëmundje virale jetëkërcenuese, e shkaktuar nga një retrovirus, i cili është emërtuar retrovirusi i parë human HTLV1 (human T cell leukemia/lymphoma virus) që në vitin 1980. Po fillimit të viteve 80 i përket dhe zbulimi i HTLV-2. Kështu në 1983 patologjia e shqyrtuar në një pacient me limfadenopati u quajt SIDA. Zakonisht kjo patologji në atë periudhë, por dhe sot zbulohet në stadin e pneumonise intersticiale (që sot konsiderohet stadi III), ku infeksionet oportuniste si Pneumocistis carinii, Toxoplazma Gondi, Citomegalovirusi, ose Herpes Simplex, çuan në arsyetimin se ky virus demton sistemin imunitar. Një prezantim tjetër klinik karakteristik, por mjaft i vonuar është dhe Sarkoma Kaposi.

Qëndrimi për një kohe të gjatë në stadin e latencies, pa praninë e shenjave karakteristike klinike, imponoi domosdoshmërinë e zbulimit të kësaj patologjie nëpërmjet treguesve të tjere që i paraprijnë klinikës karakteristike.

Kjo nxori në pah rolin e shqyrtimit të mekanizmave patogjenetike të kësaj patologjie, si kusht për gjetjen e terapive dhe selektimit apo përcaktimit të ekzaminimeve të duhura laboratorike.

Zhvillimi i teknologjise dhe metodikave të përparuara laboratorike, imunologjise, shënuesve membranore, si dhe studimet intensive, vërtetuan një përbysje të raportit CD4/CD8.

Akoma dhe sot përcaktimi i CD4 mbetet i një rëndësie primare në pacientët e suspektuar për HIV/AIDS, duke marrë rëndësi monitoruese edhe pas diagnostikimit dhe trajtimit.

Rezultat i studimeve ishin dhe përdorimi i Zidovudinës në vitin 1989 si terapi retrovirale, medikament ky i zbuluar dhe studiuar që në vitin 1964, si medikament shqyrtuar atëherë me fokus në terapinë antikanceroze, por me rezultate zhgenjyese.

Pervoja e grumbulluar nga aplikimi kombinuar nga vitet 90 deri sot në trajtimin e HIV/AIDS me synim ngadalesimin e simptomave, sensibiliteti i komuniteteve mjekësore dhe jomjekësore, përfshi dhe politikbëresit, kudo në botë, nxori në pah edhe domosdoshmërinë e një kujdesi të veçantë në efektet anësore të këtyre barnave, ku spikatin crregullimet e metabolizmit të yndyrnave, dislipidemia, rezistenca insulinike, të akuzuara sot si shkaktoare dhe përshpejtues të aterosklerozes.

Si në shumë patologji virale apo dhe kronike, rezistenca nga mjekimi sugjeroi pyetjen: Cilat janë kushtet më optimale të trajtimit të pacientit si dhe cila është skema më efektive mjekësore dhe plan-trajtimet monitoruese në këta paciente.

Nisur nga gama e problematikave të trajtimit me antiretrovirale, sic është shkalla e pranisë dhe ndikimit të sindromit metabolik gjatë trajtimit afatgjatë të këtyre pacientëve, mungesa e studimeve me këtë fokus në vëndin tonë, mendoj se shqyrtimi i hollësishëm i vlerësimit të sindromit metabolik tek pacientet HIV/AIDS që trajtohen me antiretrovirale, karakteristikat e skemave të trajtimit, që i kemi ndare (FP+) dhe (FP-), ka synuar sadopak nje kontribut ne sfidën shkencore e sociale tek këta pacientë. Ne kemi shqyrtuar rëndësine e statusit nutritional në efikasitetin e terapive, si dhe efektet aterogjenike të skemave të mjekimit nëpërmjet percaktimit të prevalences së elementeve të sindromit metabolik tek pacientët e diagnostikuar me HIV/AIDS që marrin ARV.

KAPITULLI I

SFONDI TEORIK

1.1 HYRJJE

Termi sindrom metabolik daton për herë të parë në fund të viteve 1950, por u përdor si term në fund të viteve '70, për të përshkruar lidhjet midis faktorëve të ndryshëm të rrishtit me diabetin, që ishin njohur në fillim të viteve '20. (1,2,3)

Sindromi metabolik nuk është sëmundje, por një grupim faktorësh riskantë (obezitet, dislipidemia, hiperglicemia dhe hipertension), të cilët rrisin rrezikun për sëmundje kardiovaskulare dhe diabetin mellitus tipi 2. Ky mund të prekë 25/30% të popullsisë së përgjithshme në botë. Në Europë ka arritur në 15% në popullsinë adulte, ndërsa në vëndet ballkanike vazhdon të jetë në rritje (4).

Në vëndin tonë prevalenca e sindromit metabolik është 21% (kjo është më e shprehur në seksin femër 24% se në seksin mashkull 21% (5).

1.1a Historiku i Sindromit Metabolik dhe kriteret e sotme të këtij sindromi.

Termi "sindrom metabolik" daton të paktën në fund të viteve 1950, por u përdor si term në fund të viteve 1970 për të përshkruar lidhjen midis të faktorëve të ndryshëm të rrishtit me diabetin, që ishin njohur në fillim të viteve 1920. (1, 3)

Fizikani Marsejez Dr. Jean Vague, në 1947, vëreu që obeziteti i sipërm i trupit ka gjasa predispozuese për diabetin, aterosklerozën, podagrën dhe kalkulozën (6).

Avogadro, Crepaldi dhe bashkëpunëtorët përshkruan gjashtë pacientë me obezitet mesatar, me diabet, hiperkolesterolemi dhe hipertrigliceridemi, të cilët u përmirësuan kur u vendosën në një dietë hypokalorike, të varfër me karbohidrate (7).

Në 1977, Haller përdori termin "Sindrom Metabolik" për lidhjen e obezitetit, diabetit mellitus, hiperlipoproteinemisë, hiperuricemisë, dhe steatozës së heparit, kur përshkruanin efektet të tjera të faktorëve të rrishtit për zhvillimin e aterosklerozës (8).

Në të njëjtin vit, Singer përdori termin për lidhjen e obezitetit, gutës, diabetit mellitus, hipertensionit dhe hiperlipoproteinemisë (9).

Në vitin 1977 dhe 1978, Gerald B. Phillips shfaqti konceptin që faktorët e rrishtit për infartin e miokardit konkurojnë për të formuar një "plejadë të anomalive" (dmth, intolerancën glucidike, hiperinsulinemi, hiperkolesterolemia, hipertriglicerideminë, dhe

hipertensionin) të cilat janë lidhura jo vetëm me sëmundjet e zemrës, por dhe me gjininë, obezitetin dhe gjëndje të tjera klinike.(9, 10).

Me 1988 Gerald M. Reaven, propozoi rezistencën insulinike si faktor themelor dhe shkaktar të anomalive të Sindromit X. Reaven Rreth nuk ka përfshirë obezitetin abdominal, i cili është gjithashtu hypotezuar si një faktor themelor i sindromit metabolik (11).

Termet "Sindromi Metabolik," "Sindromi i rezistencës insulinike," dhe "X" tani po përdoren për të përcaktuar në mënyrë specifike një plejadë të anomalive që shoqërohen me rritje të riskut për të zhvilluar diabetin 2 dhe sëmundjet aterosklerotike vaskulare (psh sëmundjet kardiale dhe insultet cerebrale) Megjithëse përdorimi i sindromit metabolik si një entitet diagnostik i veçantë është i diskutueshëm, është e qartë se rritja e numrit të faktorëve metabolik dhe kardiovaskular të rrezikut rrit rrezikun për sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë tek të rriturit.

1.1b. Kriteret e sotme te përcaktimit të sindromit metabolik

Sindromi metabolik nuk është sëmundje, por një grupim faktorësh riskantë (obezitet, dislipidemi, hiperglicemi dhe hipertension), të cilët rrisin rrezikun për sëmundje kardiovaskulare dhe diabetin mellitus tipi 2. Ky mund të prekë 25/30% të popullsisë së përgjithshme në botë. Në Europë ka arritur në 15% në popullsinë adulte, ndërsa në vëndet ballkanike vazhdon të jetë në rritje(11).

Një deklaratë e përbashkët e përkohshme e disa shoqatave si: Federata ndërkombëtare e Diabetit (IDF); Organizata botërore e shëndetësisë (WHO).; Grupi European i studimit të Rezistencës Insulinike (EGIR); Programi kombëtar për edukimin e kolesterolit:Paneli i III për të rriturit (NCEP/ATP III); American Heart Association (AHA/NHLBI), kanë publikuar një udhëzues për të harmonizuar përkufizimin e Sindromës metabolike (11, 12, 13, 14, 15,16).

Tabela 1 Përcaktimi i Sindromit metabolik nga: WHO, NCEP:ATP III, IDF

a) Organizata Botërore e Shëndetësisë (WHO), 1998

Diabet / prishje të tolerancës glucidike ose rezistencë insulinike si dhe dy nga faktorët e mëposhtëm:

Obesitet: BMI > 30 or waist-to-hip ratio > 0.9 (meshkuj) or > 0.85 (femra)

Dyslipidemia: trigliceridet \geq 1.7 mmol/L ose HDL kolesterol < 0.9 (male) or < 1.0

(female) mmol/L

Hipertension: TA > 140/90 mm Hg

Microalbuminuria: exkretim i albuminës > 20 µg/min

b) (NCEP: ATP III), 2001

Tre nga faktorët e mëposhtëm:

Obezitetin central: perimetri belit > 102 cm (meshkuj), > 88 cm (femra)

Hipertrigliceridemi: triglyceridet \geq 1.7 mmol/L

Ulje HDL kolesterol: < 1.0 mmol/L (meshkuj), < 1.3 mmol/L (femra)

Hipertension: TA \geq 135/85 mm Hg

Glicemi esëll \geq 6.1 mmol/L

c) Federata ndërkombëtare e Diabetologjisë, 2005

Obeziteti central (perimetri i belit tek meshkuj europian \geq 94 cm dhe \geq 80 cm për femrat europiane), si dhe dy nga faktorët e mëposhtëm:

Rritje të triglicerideve > 1.7 mmol/L, ose trajtim specific per dislipideminë.

Ulje të HDL kolesterolit: < 1.03 mmol/L në meshkuj, dhe 1.29 mmol/L tek femrat, ose trajtim specific per dislipideminë.

HTA: sistolik \geq 130mmHg ose diastolic \geq 85 mmHg

Hiperglicemi: glicemia \geq 5.6 mmol/L, ose i diagnostikuar me pare me me diabet.

Aktualisht të tre këto hartuan dhe kanë publikuar një udhëzues për të harmonizuar përkufizimin e Sindromës metabolike(15, 16).

Sipas këtij udhëzuesi me sindromë metabolik janë konsideruar subjektet të cilët kanë pasur së paku tre nga këto faktorë:

- 1- Obezitet abdominal (perimetri i belit \geq 102 cm në meshkuj dhe \geq 88 cm ne femra)
- 2.Trigliceridet (\geq 1.7 mmol/l, ose \geq 150 mg/dl).) ose trajtim specifik për këtë çrregullim (fibrate ose acidi nikotidik)
- 3.HDL-kolesterolit <1.03 mmol / l , (<40 mg/dl) meshkuj; <1.29 mmol / l(<50 mg/dl) në femra ose trajtim specifik për këtë çrregullim

4-Presioni sistolik i gjakut ≥ 130 mmHg dhe / ose presioni diastolik i gjakut ≥ 85 mmHg ose trajtim për hipertension

5. Hiperglicemia esëll >5.6 mmol/l (>100 mg/dl), ose diagnoze paraprake për diabet tip II.

1.1 c. Përkufizimi i Sindromit Metabolik

Sindromi metabolik është i njohur edhe si Sindromi metabolik X, sindromi kardiometabolik, sindromi i rezistencës insulinike, sindromi Reaven (i quajtur Sipas Gerald Reaven) dhe CHAOS në Australi (17).

Sindromi metabolik është një çrregullim në përdorim dhe ruajtjen e energjise që diagnostikohet kur subjektet kanë së paku tre nga këto shenja klinike: obezitet abdominal, HTA, Hiperglicemi/tolerance insulinike tëprishur, dislipidemi (Tg, Kolesterol, LDL Kolesterol të rritura), dhe ulje të HDL.

Sindromi metabolik rrit rrezikun e shfaqjes së sëmundjeve kardiovaskulare, veçanërisht atakut kardiak dhe diabetit. Sindromi metabolik dhe diabeti shfaqin të njëjtin çrregullim, që diagnostikohet vetëm nga një grup i vecantë biomarkerash.

Simptoma kryesore e Sindromit metabolik është obeziteti abdominal (visceral dhe peritoneal), njohur edhe si forma-molle e obezitetit, që shkaktohet nga grumbullimi i indit dhjamor, kryesisht rreth belit dhe trungut(18).

Shenja të tjera të Sindromit metabolik janë: Hipertension arterial, dislipidemi (Tg, Kolesterol, LDL Kolesterol të rritura dhe ulje të HD. kolesterolit), hiperglicemi, hiperuricemia, steatozë e heparit , sindromi policistik ovarian , disfunksion ne ereksion, etj.

Rolin kryesor në patogjenezën e sindromit metabolik e luan obeziteti abdominal dhe rezistenca insulinike.Ndërsa komponentët jo më pak të rëndësishëm të sindromit metabolik (HTA dhe Dislipidemia), zhvillohen si pasojë e rezistencës insulinike.

Faktorët e riskut të Sindromit metabolik

Mekanizmat e saktë që shkaktojnë Sindromin metabolik janë ende duke u shqyrtuar. Patofiziologjia e saj është shumë komplekse dhe është sqaruar vetëm pjesërisht.

Shumica e pacientëve janë te moshuar, obeze ,bejnë jetë sedentare dhe kanë një ulje të rezistencës insulinike. Stresi mund të jetë gjithashtu një faktor kontribues.

Faktorët më të rëndësishëm janë gjenetikë(19, 20)dietik(sidomos konsumimi i pijeve të ë mbla(21),jeta sedentareose aktiviteti i ulët fizik, (22)çrregullimet e humorit dhe / ose përdorim i barnave psikotrope, (23, 24)dhe përdorimi i tepërt i alkoolit.(25)

Gjeri tani nuk ka asnje fakt që obeziteti ose rezistenca e ulur insulinike janë shkak i sindromit, ose në qoftë se ata janë pasoje e nje crregullimi më të gjerë metabolik.

Një numër i markuesve sistemik të inflamacionit, si :proteina C-reaktive, , fibrinogjeni, interleukina 6, faktori α nekrozës tumorale (TNF α), dhe të tjerë rriten. Në disa studime është vënë re një shumëllojshmëri të shkaqesh , duke përfshirë rritjen e nivelit të acidit urik shkaktuar nga marrja e fruktozës dietetike (26, 27, 28).

Si do të dyshohet mundësia e pranisë së Sindromit Metabolik?

Referuar bazës patogjenetike dhe kritereve të përcaktimit, si dhe studimeve të shumta, në sindromin metabolik implikohen dhe faktorë të tjerë. Në këtë kontekst nisur dhe nga literatura e studimet e shumta do t'i ndajmë në faktore (determinante) primare dhe sekundare (ndikues ose koekzistente). Pra sindromi metabolik do të dyshohet në terren të pranisë së faktorëve të paraqitur në tabelën 2:

Tabela 2 Faktorët riskantë të sindromit metabolic

Primare	Sekondare
Mbipesha dhe Obeziteti (Roli i adipocitit)	Jeta sedentare
Diabeti mellitus tip II (Rezistenca insulinike)	Stressi
Sëmundjet e arterieve koronare dhe hipertensioni	Medikamentet (Frenuesit e proteazës)
Dislipidemia	Sëmundjet psikike (skizofrenia) dhe reumatizmale
Rritja e treguesve të hershëm të inflamacionit (proteina Creaktive)	Mosha mbi 50 vjec

Mbipesha dhe obeziteti

Obeziteti central është një tipar kryesor i sindromit, duke reflektuar faktin se prevalenca e sindromës është shtyrë nga një lidhje e fortë mes perimetrit në bel dhe rritjes së adipozitetit. Megjithatë, pavarësisht nga rëndësia e obezitetit, pacientët të cilët janë të një peshë normale mund të jenë insulino-rezistent dhe të kenë këtë sindrom (18).

Diabeti mellitus tipi 2

Sindromi metabolik pesëfishon rriskun për zhvillimin e diabetit mellitus tipi 2. Ky tip diabeti është konsideruar si një komplikacion i sindromit metabolik. Tek personat me

tolerancë të prishur glucidike, sindromi metabolik dyfishon rrezikun e shfaqjes së diabetit mellitus (21). Prandaj sindromi metabolik dhe diabeti mellitus tipi 2 tregojnë të njëjtin crregullim, që përfaqësohet nga biomarkera të ndryshëm, (si psh, hipoadiponektinemia është parë që rrit rezistencën insulinike dhe konsiderohet si një faktor rrisht për zhvillimin e sindromit metabolik(29)).

Semundjet e arterieve koronare

Afërsisht prevalenca e sindromit metabolik tek pacientët me sëmundje të arterieve koronare (CHD) është 50%, me një prevalencë të sindromit metabolik afërsisht 37% tek ata në stadet e hershme të sëmundjeve të arterieve koronare (mosha 45), veçanërisht tek gratë. Mirëpo duke ndryshuar stilin e jetesës (si reduktim të peshës, ushqyerjen dhe në disa raste dhe medikamentet), prevalenca e këtij sindromi mund të reduktohet (30).

Dislipidemia

Dislipidemia është situatë e zakonshme që takohet tek pacientët me obezitet visceral (31). Dislipidemia prezantohet me rritje të përqendrimit të TG, ulje të përqendrimit të lipoproteinave me densitet të lartë (HDL), përqëndrim normal ose paksa mbi normë të kolesterolit total dhe lipoproteinave me densitet të ulët (LDL), porse me rritje të pjesëzave të LDL (që dominohen nga nivele të larta të apolipoproteinës B(32)).

Jeta sedentare

Inaktiviteti fizik është një parashikues i ngjarjeve CVD dhe vdekshmërisë. Shumë Komponentë të sindromës metabolike janë të lidhur me jetën sedentare, duke përfshirë shtim të inditit dhjamor (kryesisht abdominal); ulje të HDL-kolesterolit; dhe një prirje drejt rritjes së triglicerideve, presionit të gjakut, dhe glukozës në personat gjenetiksht të ndjeshëm(22).

Stresi

Hulumtimet e fundit tregojnë se stresi për një periudhë të zgjatur kohore, mund të kontribuojë në shfaqjen e sindromës metabolike duke ndërprerë ekuilibrin hormonal të axit hypothalamo-hipofizë-mbiveshkore (33).

Një mos funksionim i HPA-aks shkakton rritje të nivelit të kortizolit, i cili në rritjen e nivelit të glukozës dhe insulinës, duke u bërë shkak për efektet e ndërmjetësuara nga insulina në indin adipoz, adipozitet visceral, rezistencë insulinike, dislipidemi dhe tensionin e lartë, me efekte të drejtpërdrejta në kocka, duke shkaktuar "qarkullim të ulët" osteoporozë. Mosfunksionimi i HPA-aks mund shpjegojë se si obeziteti abdominal, shpesh here konsiderohet si risk për zhvillimin e sëmundjeve kardiovaskulare (CVD), diabet tip 2 dhe insulteve cerebrale(34).

Medikamentet antiretrovirale (Frenuesit e proteazës)

Është vërejtur se kjo lloj klase medikamentesh nëpërmes mekanizmave të ndryshëm shkakton: rezistencë insulinike, dislipidemi dhe lipodistrofi (35).

Skizofrenia dhe sëmundjet e tjera psiqike

Pacientët që vuajnë nga skizofrenia, sëmundjet skizoafektive ose bipolare, mund të kenë predispozicion për zhvillim të sindromit metabolik, i cili vjen si shkak i jetës sedentare, dietës së varfër, dhe efekteve anësore të disa barnave antipsikotike. Është vërejtur se në 32%, të përonave me skizofreni, janë gjetur kriteret për sindromin metabolik; prevalenca është më e madhe në gra sesa në burra (23, 24,).

Sëmundjet reumatizmale

Ka të dhëna të reja lidhur me komorbiditetin lidhur me sëmundjet reumatike. Të dy, artriti psoriatik dhe psoriasis janë gjetur të kenë lidhje me sindromën metabolike (36).

Mosha

Sindromi metabolik prek afërsisht 44% të popullatës në USA, mbi 50 vjec. Duke u bazuar në këtë shpërndarje demografike, femrat janë më të disponuara për t'u prekur, sesa meshkujt. Prevalenca e sindromës që varet nga mosha, vërehet në shumicën e popullsisë në mbarë botën.(37)

1.2. ROLI I INDIT ADIPOZ NË INFLAMACION DHE METABOLIZËM.

Obeziteti është epidemia e shekullit të 21. Kryesisht në vëndet e zhvilluara, prevalenca e tij është në rritje dhe kryesisht po takohet tek moshat e reja. Sipas organizatës botërore të shëndetsisë, në botë takohen më shumë se 1 bilion adultë në mbipeshë (BMI; në kg/m^2) > 27), nga të cilët 300 milion janë obezë (BMI > 30) . Në shtetet e bashkuara ne 2001, 20.9% e adultëve ishin klasifikuar si obezë. Kjo përbën një çështje madhore për shëndetin publik: obesiteti dhe mbipeshja rrisin rrezikun e disa sëmundjeve kronike si: diabeti tipi 2, sëmundjet kardiovaskulare, HTA, dislipideminë, artritet, astma, dhe forma të ndryshme të sëmundjeve malinje(38, 39) .

Ndërtimi i mjedisit parakrin, endokrin. Roli i Adipocitit.

Adipocitet sekretojnë adipokinat: (*leptina, adipisina, resistina e adiponectina*) dhe citokinat (TNF α , IL-6, IL-1 e MCP-1,etj); kështu që në obezitet vërehet një mbiprodhim i këtyre substancave përgjegjëse për rezistencën insulinike, sindromin metabolik me komplikacionet e tij. Indi adipoz është i ndërtuar nga dy lloje kryesore qelizash, adipocitet

e bardha dhe ato kafe.; sasia e tyre do të varet nga gjinia, mosha, kushte mjedisore dhe të ushqyerit (40).

Adipocitet janë qeliza të përshtatshme për grumbullimin e lipideve, ku këto të fundit zënë pjesën më të madhe të vëllimit të qelizës.

Një individ me mbipeshë zotëron adipocite më të pasur në yndyrë krahasuar me një individ me peshë normale, ndërsa numri i adipociteve është injektë. Qeliza prekursorë e adipocitit është lipoblasti.; tek personat obez është vërejtur i ashtëquajhuri fenomen i "hiperplazisë" adipocitare, i cili takohet vecanërisht edhe gjatë fëmijërisë dhe pubertetit. Lipidet e grumbullura në indin adipoz e kanë prejardhjen nga:

-nga trigliceridet me prejardhje ushqimore, të cilat qarkullojnë në gjak në trajtën e kilomikroneve

-nga sinteza hepatike e triglicerideve, të cilat më pas qarkullojnë në gjak në përbërje të VLDL.

-nga sinteza e Tg nga vetë adipociti

Adipocitet e bardha dhe kafe

Adipocitet e bardha zënë pjesën më të madhe të indit adipoz. Pikërisht funksioni kryesor i indit adipoz, ai rezervues i energjise, në trajtën e TG dhe FFA, i dedikohet kryesisht këtyre adipocitesh; Në adipocitet e bardha përbërësit lipidik zënë pjesën më të madhe të vëllimit të qelizës, duke shtyrë bërthamën në periferi së bashku me organelet e tjera qelizore (shiko figura 1).

Ndërsa adipocitet kafe, janë më të pakta në numër sesa ato të bardha; dallohen nga ato të bardha jo vetëm nga ndërtimi histologjik por dhe nga funksioni:

- Përbërësit lipidik janë të shpërndarë në mënyrë uniforme nëpër citoplazmën në grumbuj të vegjël (multiloculare), bërthama është e vendosur në qendër.
- Janë të inervuara dhe vaskularizuara maksimalisht.
- Ngjyra e verdhe –kafe, nga ku merr dhe emrin "bruni".

Funksioni kryesor i adipociteve kafe, është prodhimi i energjisë.

Funksionet e indit dhjamor të bardhë (WAT)

Konsiderohet fillimisht si thjesht një organ magazinimi për triacilglicerinë, interesi në biologjinë e indit dhjamor është rritur ndjeshëm. Gjatë dekadave të fundit ka pasur akumulim të konsiderueshëm të të dhënave eksperimentale në lidhje me biologjinë dhe

biokiminën e indit dhjamor. Ky ind nuk konsiderohet të jetë më një ind inerte që vetëm ruan yndyrën (41).

Indi dhjamor është një organ metabolik dinamik dhe është vendi kryesor i magazinimit të energjisë së tepërt, por njëkohësisht shërben si një organ endokrin i aftë për të sintetizuar një numër të madh komponimesh biologjiksht aktive që rregullojnë homeostazën metabolike.

Tani është e njohur në përgjithësi se indi dhjamor është një organ i rëndësishëm i një rrjeti kompleks që merr pjesë në rregullimin e një sërë funksionesh biologjike mjaft të ndryshme (figura 1).

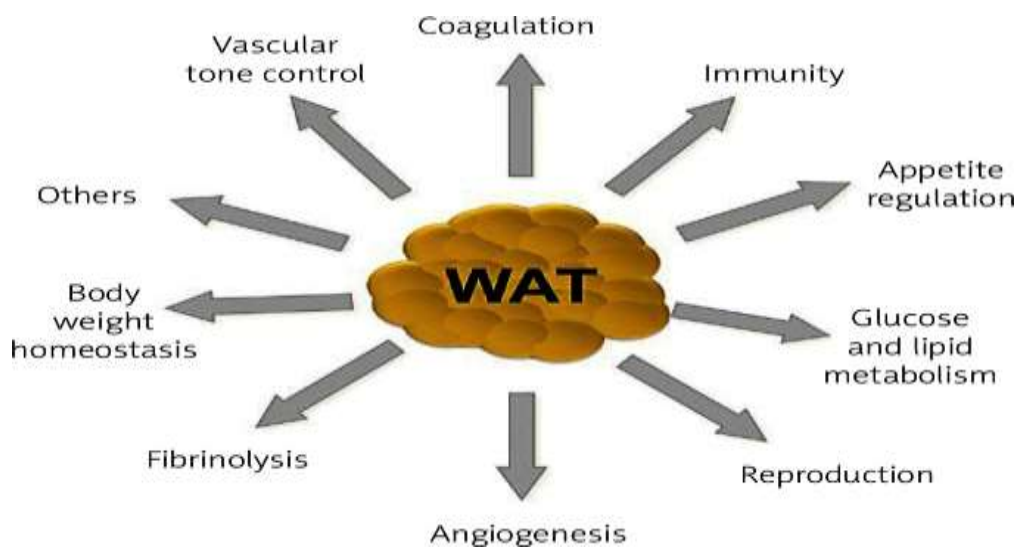


Figura 1. Funksionet fiziologjike më të rëndësishme të indit të bardhë dhjamor, të tilla si: koagulimi, rregullimi i oreksit, imuniteti, metabolizmi i glukozës dhe i lipideve, riprodhimi, angiogjeneza, fibrinoliza, homeostaza e peshës trupore dhe kontrolli i tonu

Indi i bardhë dhjamor mund të përfaqësojë indin endokrin më të madh të njerëzve. Natyra e tij pleiotropike bazohet në aftësinë e qelizave yndyrore për të nxjerrë hormone të shumta, faktorë rritës, enzime, citokina, faktorë komplementare. Ky ind gjithashtu shpreh receptorët për shumicën e këtyre faktorëve që janë të implikuar në rregullimin e shumë proceseve duke përfshirë marrjen e ushqimit, shpenzimet e energjisë, homeostazën e metabolizmit, imunitetin dhe ruajtjen e homeostazës së gjakut (Figura 2).

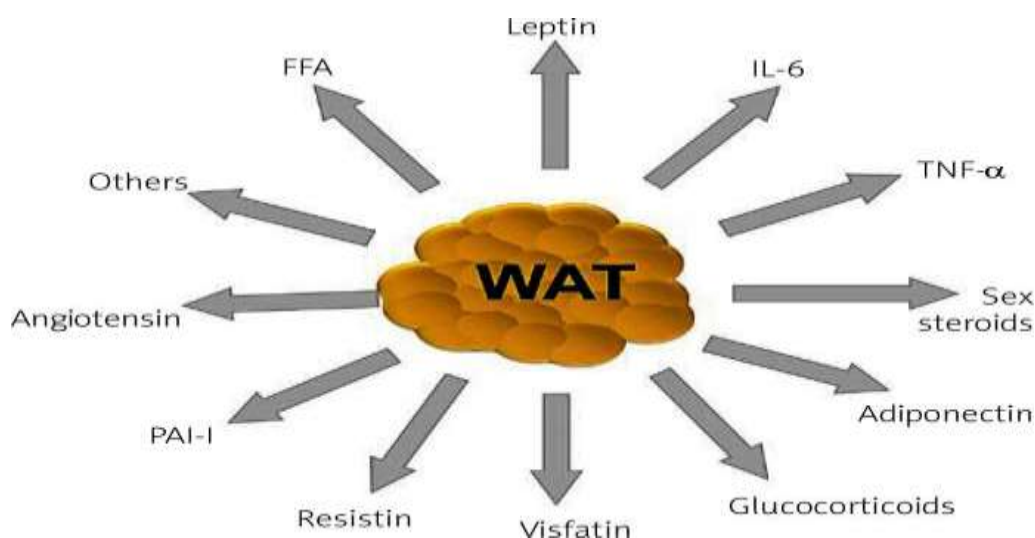


Figura 2. Adipociti si një qelizë endokrine (42–46)

1.3. PATOGJENEZA E SINDROMIT METABOLIK

1.3 a. Obeziteti dhe inflamacioni: Shkaqet, Mekanizmat dhe pasojat.

Shkaqet dhe mekanizmat përfshirë në obezitet dhe që shkaktojnë inflamacion akoma nuk janë të qarta, pamvarësisht se që prej vitit 1950 janë bërë studime . Zbulimi i prodhimit të citokinave proinflamatore nga indit adipoz i bardhë (WAT) të tilla si: faktori nekrozës tumorale (TNF) dhe kapaciteti i TNF në rregullimin e veprimit të insulinës, ka qënë një shtysë në këtë fushë(47).

Sot, studimet e fundit propozojnë që, indit adipoz i bardhë në një përsone me peshë normale, depoziton lipide që marrin pjesë në ruajtjen e hemostazës së metabolizmit, zotëron makrofagë , me polarizim fillimisht M2 si dhe cliron citokina anti inflamatore (48).

Në dallim nga M2, tipi i makrofagëve M1 cliron citokina pro inflamatore si dhe iNOS(49).

Në citokinat antiinflamatore, përvec adiponektinës, kemi dhe lipokalinë-2 (LCN2), e cila nxit clirimin e adiponektinës dhe është antagoniste aktivitetit të faktorit të nekrozës tumorale (49).

Në obezitet, në indin adipoz, fillimisht zhvillohet një nje gradë e ulët inflamacioni, si pasojë e rritjes së fluksit të migrimit të makrofagëve me pasojë hiperplazinë, hipertrofinë dhe fibrozën e këtij indit.Hipertrofia e adipociteve në këtë situatëështë rrjedhojë e dy

faktorëve: rritjes së përqendrimit të mëtejshëm të lipideve (Tg) dhe çlirimit të mediatorëve proinflamatorë (50, 51).

Nga ana tjetër, hipertrofia e adipociteve bëhet shkak i prishjes së ballancës imunitare të çlirimit të adipocitokinave nëpërmes çlirimit të citokinave proinflamatorë si pasojë në indin adipoz do të kemi mbizotërim të makrofagëve të polarizuar tipi M1 i cili akoma më shumë prodhimin e citokinave proinflamatorë si dhe të iNOS, duke e rënduar situatën e inflamacionit (51, 52).

WAT sekretion molekula biologjike aktive, ndryshe quhen Adipokina, ku përfshihen më shumë e 50 citokina, kemiokina, faktorë të ngjashëm me hormone, etj (53).

Adipocitokinat marrin pjesë në ruajtjen e balancës së energjisë, në metabolizmin lipidik, glucidik, tensionin arterial, inflamacion dhe mbrojtjen immune (53, 54). Sic e theksuam më sipër në kushte të një normopeshe, në indin adipoz mbizotëron një klimë antiinflamatorë. Në obesitet kemi një prishje të kësaj “klimë”, me predominim të çlirimit të citokinave inflamatorë me pasojë metabolike serioze për organizmin (Tabela 3).

Tabela 3. Adipokinat e përfshira në ruajtjen e balancës së energjisë dhe metabolizmit (54).

Emri	Qelizat ku ato shprehen	Efektet biologjike
Leptin: hormon peptidik me peshë molekulare 16 kDa, koduar nga geni obez (ob), zbuluar nga Zhang et al. në 1994.. (54 55)	Adipocite: sinteza nxitet nga marrja e ushqimit, nga hormonet e lidhura me ushqyerjen, balanca energjike e organizmit, hormonet seksuale (frenohet nga testosteroni dhe nxitet nga steroidet seksuale ovariale) si dhe nga disa mediatorë të ndryshëm të inflamacionit.	<p>1. Efektet direkte në SNQ, hipotalamus, nxit lipolizën; frenon lipogjenezën;</p> <p>2. Përmirëson ndjeshmërinë ndaj insulinës; rrit metabolizmin e glukozës; dhe stimulon oxidimin e FFA.</p> <p>3. Nxit proliferimin e limfociteve (kryesisht CD4+), nxit prodhimin e citokinave, fagocitozën, angiogenezën, stresin oksidativ si dhe rregullimin e boshtit hipotalamo-hipofizë-gjëndër endocrine.</p> <p>Pra duke parë këtë mori funksionesh, me të drejte Leptina quhet cytokine e ngjashme me hormonet e karakterizuar nga aktivitet plejotropik. (18)</p>

<p>Adiponectin: një protein më peshëmolekular e 30-kDa e ngjashme nga ana strukturore me kolagjenin VIII dhe X, si dhe faktorin e komplementit C1q. (54, 55)</p>	<p>Adipocyte</p>	<p>1.Nxit oksidimin e FFA, duke reduktuar nivelin plazmatik të acideve yndyrore;; 2.Ul nivelin e glukozës në gjak; rrit ndjeshmërinë insulinike; 3.Ka vecori anti inflamatore, antioksiduese , antiaterogjenike, dhe antitumorale, nëpërmes frenimit tëTNF-α që ndërmjetëson rrugën e NF-κB (shiko mekanizmat e rezistencës insulinike).</p>
<p>Resistin: një anëtare e familjes së molekulave të ngjashme me rezistinën (RELMs) ; quhet “resistin” për aftësinë që ka për të nxitur receptorët insulinik (IR) tek minjtë(54, 55)</p>	<p>Adipocyte dhe Makrofagët M2</p>	<p>1.Shkakton rezistencë të rëndë insulinike në hepar; rrit nivelin e glukozës tek minjtë; (rrit përqëndrimin plazmatik të rezistinës gjatë dietës te minjve obezë; redukton nivelin e mRNA te indit adipoz të bardhë tek brejtësit; nxit lipolizën); funksione të diskutueshme tek njerëzit.</p>
<p>Adipsin:gjithashtu quhet tek njerëzit faktori I komplementit D46,), mer pjezë në aktivizimin e rrugës aletne të komplementit (54, 55)</p>	<p>Adipocyte dhe Makrofagët M2</p>	<p>Nxit depozitimin e TG, frenon lipolizën.</p>
<p>Visfatin: një adipokinë që imiton</p>	<p>Adipocyte</p>	<p>Efekte të ngjashme me insulinën: 1.hipoglicemi nëpërmes nxitjes së kapjes së glukozës; rrit ndjeshmërinë</p>

<p>insulinën, e zbuluar kohët e fundit, që sekretohet nga indi adipoz visceral(54, 55)</p>		<p>insulinike; 2.frenon lipolizën nxitadipogenezën, 3.frenon prodhimin e IL-1β, TNF-α, dhe IL6 në monocitet CD14+.[49].</p>
<p>Omentin:një adipokinë e re e zbuluar kohët e fundit e koduar nga dy genet(1 dhe 2 (54, 55)</p>	<p>Qelizat stromale vaskulare (kryesisht nga makrofagët)</p>	<p>1.Nxit transportin e glukozës në indin dhjamor subkutan dhe abdominal; 2.modulo aktivitetin e insulinës;</p>
<p>Lipocalin-2 (LCN2), një glukoproteinë me peshë molekulareIt 25kDa, fillimisht e identifikuar tek veshkat e minjve dhe neutrofilet e njerëzve.Në indin adipoz in vivo dhe in vitro është mjaft e shprehur dhe sekretimi I saj rregullohet nga aktiviteti inflamator (56).</p>	<p>Adipocite, makrofagë, neutrofile hepatocite dhe nefrone.</p>	<p>Ka funksione të ndryshme si: 1.Apoptozë dhe imunitetin e lindur; 2.Ndikon në metabolizmin e glukozës dhe ndjeshmërinë ndaj insulinës (56).</p>
<p>Retinol binding protein-4 (RBP4): kjo protein I përket familjes së madhe të</p>	<p>Adipocite</p>	<p>Rezistencë insulinike dhe Diabet tipi 2(56).</p>

Lipokalinave, dhe është transportusi kryesor I retinolit në gjak. (56).		
---	--	--

Nga të gjithë këta tregues të mundshëm biologjik, Adiponektina është selektues praktik (i aplikueshëm), si tregues serik për vlerësimin e Sindromit Metabolik.

Tabela 4 Adipocitokinat, kemokinat dhe markerat e tjerë proinflamtorë të prodhuara nga WAT dhe organe të tjera, të përfshira në përgjigjen inflamatore gjatë obezitetit.

Emri	Qelizat ku ato shprehen	Efektet biologjike
IL-6: Mediatori kryesor pro inflamator që sekretohet nga monocitet, adipocitet, qelizat endoteliale, fibroblastet, etj (57)	Fraksionistromal vascular: 90% e IL-6 vjen nga këto qeliza. Në obezitet adipocitet dhe makrofagët, janë qelizat kryesore sekretuese.	1. Pakëson sinjalet e Insulinës dhe leptinës; 2. Nxit clirimin nga hepari të proteinave të fazes acute të inflamacionit. 3. Pakëson shprehen e receptorëve specific insulinik (IRS-1) dhe transportuesve të glukozës (GLUT4); 4. Nxit oksidimin e acideve yndyrore dhe lipolizën.
TNF- α : një citokinë tjetër me efekt proinflamator.(57)	Adipocite dhe makrofagët M1	1. Shkakton rezistencë insulinike (IR) dhe nxit lipolizën në adipocite; 2. Pakëson sekretimin e adiponektinës dhe rrit clirimin e IL-6.; 3. Proaterogjenik (nxit shprehje e molekulave adezuese dhe makrofagëve në murin e vazave të gjakut).
IL-1: citokine pro	Makrofagët M1	1. Nxit sekretimin e proteinave të

<p>inflatore, përfaqësuese e familjes së IL-1 (IL- 1α, IL-1β, and IL- 1Ra) (57)</p>		<p>fazës acute të inflamacionit, proliferimin e fibroblasteve, prodhimin e antitropave, citokinave; 2.Shkakton rezistencë insulinike nëpërmes mekanizmave qëndror dhe periferik; direct në adipocite nxit aktivitetin eLPL(lipoproteinlipazës), pra nxit lipolizën, lipogenezën.</p>
--	--	--

Tabela 5. Citokinat antiinflamatore

<p>IL-1Ra antagoniste e citokinave, e e aftë të kufizojë inflamacioni, duke konkuruar me IL- 1 për tu lidhur me receptorët e tij, pa shkaktuar asnjë sinjal. (57)</p>	<p>Makrofagët M2, dhe qelizat hepatike, një protein e fazës acute e sekretuar nga stimuj sistemik inflamatorë.</p>	<p>Sekretohet në përgjigje të stimujve ndaj stresit dhe makrofagëve M2, ; nivele të larta tëIL-1Ra shoqërohen me rezistencë insulinike.</p>
<p>IL-10: cytokine antiinflamatore, frenon prodhimin e disa citokinave proinflamatore (IL-1, IL-6, and TNF-α), dhe kemokinave dhe rrit nivelin e citokinave anti inflamatore., si IL- 1Ra (57)</p>	<p>Adipocite dhe makrofagët M2</p>	<p>Prodhohet nga makrofagët M2 Në obezitet, rritet niveli i kësaj cytokine</p>

Tabela 6. Kemokinat proinflamatore

<p>IL-8: kemokinë proinflamatore(57)</p>	<p>Nga qelizat stromale vaskulare</p>	<p>1.Nxit migrimin e monociteve, vecanërisht në situata inflamatore. Rritja e përqëndrimit të kësaj kemokine është e lidhur ngushtë me masën e indit dhjamor dhe BMI.</p>
<p>Mcp-1 (CCL2): një kemokinë kyce, që është e përfshirë në rekrutimin e monociteve/makrofagëve dhe infiltrimin indor monocitar. Niveli i saj rritet nga stmuajt e IL-1, TNF-α.(57)</p>	<p>Adipocite/Makrofagët M1</p>	<p>1.Rrit lipolizën dhe sekretimin e leptinës; 2.Pakëson kapjen e glukozës.</p>
<p>Angiotensinogen (AGT): pararendë i angiotenzin II, një component vazokonstriktor i sistemit rennin-angiotenzin (RAS) (57)</p>	<p>Qelizat e stromës vaskulare, sekretohet në sasi më të madhe nga qelizat e indit adipoz visceral, krahasuar me atë subkutan.</p>	<p>Niveli plazmatik është i lidhur ngushtë me inflamacionin (ritje të nivelit të saj vërehen në obezitet), rrisin presion arterial (HTA)</p>
<p>C-reactive protein (CRP): një nga proteinat e fazës acute të inflamacionit; prodhohet nga heparin në përgjigje IL-6 (57)</p>	<p>Qelizat hepatike, adipocitet e maturuara të njerëzve, por jo preadipocitet, të ndikuara nga efektet inflamatore, duke përfshirë TNF- α , dhe rezistinën.</p>	<p>1.Disfunksion endothelial, 2.Nxit adezimin molekular, 3.Prodhimin e faktorëve indoor, rekrutimin e qelizave monocitare, makrofagëve, 4.aktivizon prodhimin e citokinave, etj</p>

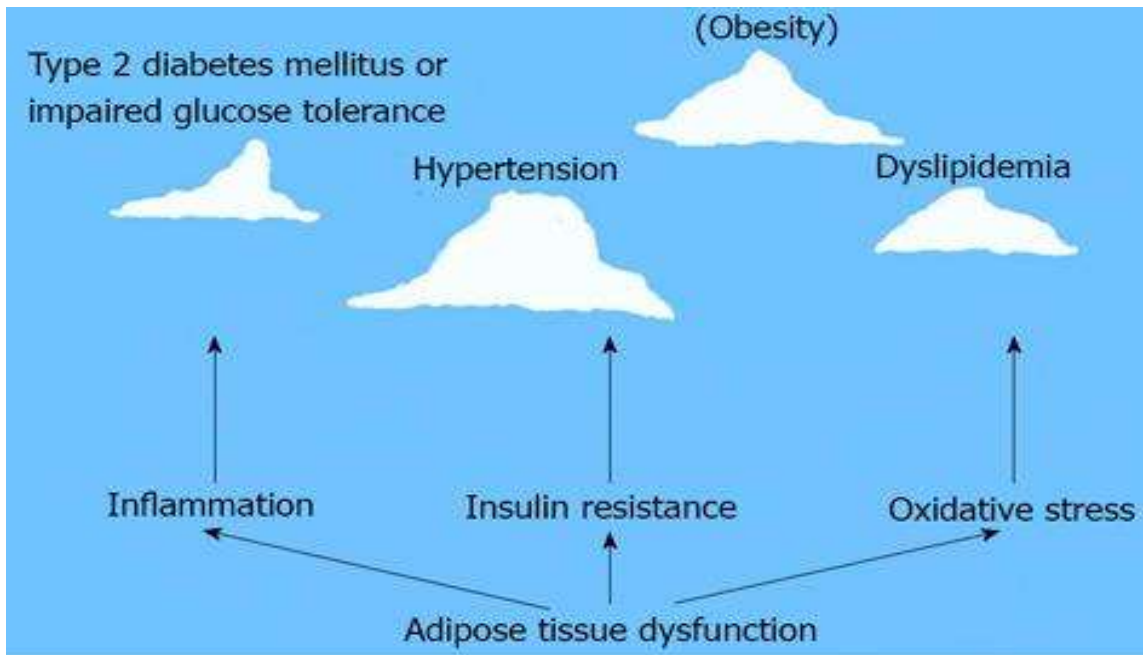


Figura 3. Roli i mosfungsionimit të indit dhjamar në patogjenezën e sindromës metabolike (63). Mekanizmat e shkaktimit të sindromës metabolike si: rezistenca ndaj insulinës, mosfungsionimi i indit dhjamar, inflamacioni dhe stresi oksidativ janë shkaktartë kryesorë tëaqjes së disa nga komponentët e sindromit metabolik si: hipertensionioni, obeziteti, diabetin e tipit 2 ose tolerancën e glukozës, dislipidemi etj.

1.3.b Rezistenca insulinike

Hipoteza më e pranueshme për të shpjeguar mekanizmin fisiopatologjik të sindromit metabolik, është rezistenca insulinike. Prandaj Sindromi metabolik quhet ndryshe dhe Sindromi i rezistencës insulinike. Rezistenca insulinike është një situatë fiziologjike në të cilën qelizat target (adipocit, muskuli skeletik, hepatocitet, trombocitet, etj) të veprimit të insulinës dështojnë në përgjigjen ndaj saj.

Rezistenca insulinike shkaktohet nëpërmes dy mekanizmave:

1. Rritjes së lipolizës dhe clirimit të FFA.

2. Clirimit të disa adipocitokinave specifike dhe faktorëve inflamatorë.

1. Një kontribues i madh në zhvillimin e rezistencës së insulinës është një mbipopullim i acideve yndyrore (FFA) që qarkullojnë, të nxjerra nga një masë e indit dhjamar të zgjeruar. FFA redukton ndjeshmërinë e insulinës në muskuj duke frenuar absorbimin e

glukozës së ndërmjetësuar nga insulina. Rritja e nivelit të qarkullimit të glukozës rrit sekretimin pankreatik të insulinës që rezulton në hiperinsulinemi.

Në mëlçi, FFA rrit prodhimin e glukozës, triglicerideve dhe sekretimin e lipoproteinave me densitet shumë të ulët (VLDL). Pasoja është reduktimi i transformimit të glukozës në glikogjen dhe rritja e akumulimit të lipideve në triglicerid (TG).

Insulina është një hormon i rëndësishëm antilipolitik. Në rastin e rezistencës ndaj insulinës, sasia e shtuar e lipolizës së molekulave triacilglicerol të depozituara në indet dhjamore prodhon më shumë acide yndyrore, të cilat mund të pengojnë më tej efektin antilipolitik të insulinës, duke krijuar lipolizë shtesë (58–60).

2.FFA të cliruara nga lipoliza e shtuar (kujtojmë që insulin ka funksion antilipolitik), kapen nga hepatocitet dhe muskuli skeletik, nxisin sinstezën e TG dhe ceramidit në këto organe.

Këto janë substance që zotërojnë shumë energji dhe për pasojë do të përdoren për prodhimin e ATP, gjithashtu në mitokondritë e këtyre organeve do të vërehet dhe rritja e sintezës së Acetil Coa dhe NADP.

Gjatë metabolizmit aerobic do të na formohen lloje molekulash me përmbajtje të lartë oxigjeni (ROS), të cilat janë përgjigjegjëse për dëmtimin e organeve qelizore; gjithashtu ROS reduktojnë numrin e receptorëve për insulinën, substrateve insulinike dhe atyre të kapjes së glukozës (GLUT-4), duke shkaktuar rezistencë insulinike (61).

Rezistenca insulinike mund të shkaktohet dhe nga një inflamacion i lehtë që zhvillohet në indin adipoz. Adipocitet sintetizojnë substanca me aftësi kemotaktike dhe adezive (proteina kemotaktike e monociteve MCP1); gjithashtu makrofaqët e aktivizuar dhe adipocitet prodhojnë një sërë faktorësh proinflamator, veçanërisht TNF- α , IL-6, Resistin, RBP-4, dhe antiinflamator (Adiponektina, Leptina).

Gjatë c"rregullimit të transmetimit të sinjalit insulinik, citokinat proinflamatore të cliruara nëpërmes aktivizimit të rrugës proinflamatore të kompleksit të faktorit bërthamor (NF-Kb,/IKK- β), forforilojnë serinën dhe treoninën, në përbërje të receptorëve insulinike, duke bërë këta tëfundit të pa ndjeshëm ndaj insulinës.

Gjithashtu NF-Kb, stimulojnë shprehjen e gjeneve të cilët kodojnëproteinat e përfshira në rezistencën insulinike, përfshirë citokinat dhe kemokinat që rrisin migrimin e qelizave inflamatore në indin adipoz.(figura 4, 61).

Pra mosfunksionimi/ shkatërrimi i receptorëve insulinike si dhe pamundësia e përdorimit të glukozës, shkaktojnë hiperglicemi.Rritja e aktivizimit të rrugës inflamatore është ndeshur shpesh tek personat obezë, duke shpjeguar dhe prevalencën e lartë të rezistencës insulinike dhe diabetit tek këto subjekte (Tabela 7). Veçanërisht adipozitetit visceral është faktori kryesor i patogjenezës së metabolizmit të dëmtuar të glukozës.

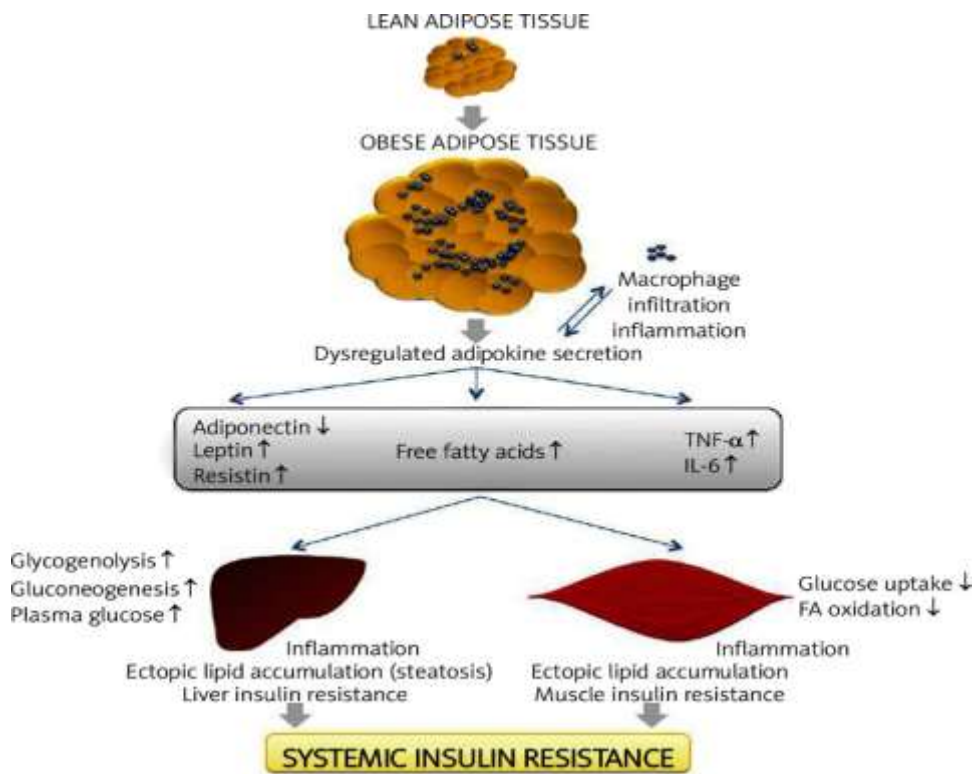


Figura 4. Mekanizmi i induktimit të rezistencës insulinike nga indi adipoz (61)

Tabela 7 Tregues rutinë te Rezistencës insulinike.

Klinike	Obezitetabdomina I	HTA				
Laboratorik e	Dislipidemi, hiperglicemi	hiperinsulinemi. Hypoadiponektinem i	↑TNF -alfa	Leptine s	PC R	IL -6)

1.3.c Dislipidemia.

Dislipidemia është situatë e zakonshme që takohet tek pacientët me obezitet visceral. (64). Dislipidemia prezantohet me rritje të përqendrimit të TG, ulje të përqendrimit të lipoproteinave me densitet të lartë (HDL), përqëndrim normal ose paksa mbi normë të kolesterolit total dhe lipoproteinave me densitet të ulët (LDL), porse me rritje të pjesëzave të LDL (që dominohen nga nivele të larta të apolipoproteinës B, (figura 5; 63).

Në obezitetin abdominal, pjesëzat e HDL janë të vogla si madhësi, për shkak të hipertrigliceridemisë(64). Kolesterolit dhe LDL kolesterolit, në përgjithësi janë në normë, me përjashtim të rasteve të komplikacioneve shoqëruese të obezitetit.

Obeziteti visceral zakonisht shoqërohet me hipertrigliceridemi, ulje të HDL kolesterolit.

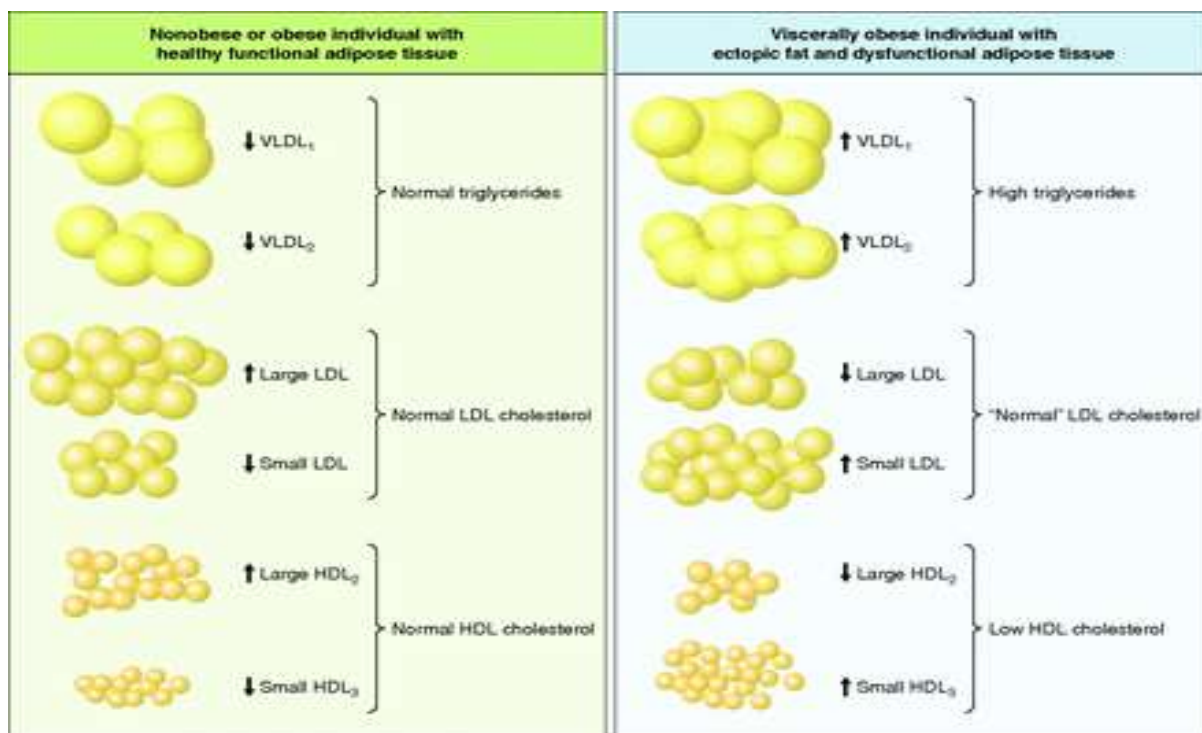


Figura 5. (63). Profili plazmatik i lipoproteinave tek një individ jo obez dhe obez. Profili lipidik aterogjenik i individëve me adipozitet visceral përfshin rritje të lipoproteinave me densitet shumë të ulët (VLDL), dhe të ulët (LDL) dhe ulje të përqëndrimit të lipoproteinave me densitet të lartë(HDL)

Sic e përmendëm më sipër, rritja në mënyrë proporcionale e VLDL, LDL, është aspekti më i rëndësishëm lipidik, që takohet tek personat me adipozitet visceral. Shkak i rritjes së këtij profili lipidik është rimodelimi në qarkullim që u bëhet këtyrë lipoproteinave nga enzimat, protein transferuese të estereve të kolesterolit (CETP) dhe trigliceridlipaza hepatike (LTH, 65).

Shkëmbimi i lipideve nga proteina transferuese e estereve të kolesterolit varet nga përqëndrimi i lipoproteinave të pasura me TG(66).Kështu gjatë hipertrigliceridemisë, rritja e përqëndrimit të VLDL₁ , jep shtysë tranferimit të TG te LDL dhe HDL në shkëmbim të estereve të kolesterolit.

Si rezultat, LDL dhe HDL të pasura me TG, bëhen substrat mjaft i mirë për veprimin e enzimës triglicerid lipaza hepatike, veprim ky që çon në zbrazjen e bërthamës lipidike të këtyre lipoproteinave, duke formuar grimca VLDL, LDL dhe HDL-je. HDL e vogla kanë reduktuar përmbajtjen e estereve të kolesterolit duke u bërë më të ndjeshme nga shkatërrimi dhe rritja e klirensit nga gjaku.

Me anë të këtij mekanizmi shpjegohet dhe niveli i ulët i HDL-ve gjatë sindromit metabolik.

Hipertrigliceridemia, është propozuar të jetë një faktor i pavarur risku për zhvillimin e aterosklerozës(67).

Mbetjet e lipoproteinave të pasura me TG, të cilat rriten gjatë hipertrigliceridemisë, janë shumë aterogjenike, mbase më shumë sesa VLDL dhe LDL (68).

Grimcat e LDL, lidhen shumëpak me receptorët specifikë, që janë rruga kryesore e klirensit të tyre nga organizmi, rritet koha e qëndrimit plazmatik dhe numri i tyre, si pasojë e instalimit të rezistencës insulinike (kujtojmë këtu që insulin nxit shprehjen e receptorëve të LDL), (69).

Grimcat e vogla të LDL do të aderojnë në muret e arterieve.

Gjithashtu grimcat e LDL janë shumë të ndjeshme ndaj ndryshimeve kimike (oksidimi, etj) që ndodhin në brëndësi të murit të arterieve, duke rritur rezikun e zhvillimit të pllakave aterosklerotike(70). Kujtojmë këtu që HDL kanë funksion: antiaterogjenik (transportin e kolesterolit nga muri i arterieve ose i indeve të ndryshme të organizmit drejt heparit), redukton dëmtimet inflamto-re dhe oksidative (duke parandaluar modifikimet kimike të LDL në murin e arterieve dhe kapjen e tyre nga makrofagët, (71).

Prandaj kombinimi i Hipertrigliceridemisë, ulje të HDL kolesterolit dhe rritje të LDL kolesterolit, është quajtur me të drejtë “ Triada lipidike aterogjenike”, si një faktor madhor risku për rrezikun e shfaqjes së sëmundjeve kardiovaskulare (CVD)72.

Triadë tjetër me rezik për shfaqjen e CVD është dhe hiperinsulinemia, rritja e Apo lipo B dhe grimcave të LDL, (73). Si përfundim, mund të themi se dislipidemia është një faktor madhor risku për shfaqjen e CVD dhe përcakton një nga anomali të cilat është bazuar përcaktimi i sindromit metabolik.

1.3.d Intoleranca ndaj glukozës, Hiperglicemia.

Si rezultat i instalimit të rezistencës insulinike, do të kemi pamundësi të veprimit të insulinës në qelizat target të saj si: muskuli, hepar, indi adipoz.

Dimë që insulin” hap dyert” e qelizave ku ajo vepron për glukozë. Si rezultat kur instalohet rezistenca insulinike, muskuli nuk mund të “dije glukozën” për prodhimin e substance makroergjike, si ATP, në hepar do të nxitet prodhimi i glukozës si dhe frenohet sinteza e glikogjenit, për pasojë do të kemi hiperglicemi.

Energjia e nevojshme që i duhet organizmit për proceset e ndryshme metabolike, në këto kushte të “sasisë së bollshme të glukozës” në qarkullim, por pamundësisë për ta shfrytëzuar, do të sigurohet nga stimulimi i hidrolizës së TG në indin adipoz (lipoliza). Rritja e sekretimi të FFA dhe elementeve inflamatorë nga adipociti do ta thellojë dhe më shumë rezistencën insulinike dhe për pasojë do të kemihiperinsulinemi, hiperglicemi.(73).

1.3 e Hipertension

Hipertensioni (HTA), është një faktor i fuqishëm risku, për komplikacionet kardiovaskulare (si hipertrofia e majtë ventrikulare, aritmia atriale dhe ventrikulare), renale dhe insultet cerebrale.

Prania e faktorëve të tjere riskant si rezistenca insulinike dhe sindromi metabolik, e potencojnë më tepër ndikimin e dëmshëm të HTA në organet shenjë dhe riskun e CVD (sëmundje kardiovaskulare).

Nivelet e tensionit gjakut janë të lidhur ngushtë me adipozitetin visceral dhe rezistencën insulinike, të cilët përbëjnë faktorët kryesorë në patogenezën e sindromit metabolik(74).

Mekanizmat e shkaktimit të HTA, nga rezistenca insulinike dhe adipoziteti visceral shpjegohen si më poshte:

1. Kujtojmë këtu që insulina është një vazodilatator i fuqishëm, dhe nxit reabsorbimin e natriumit në veshka. Si rezultat i rezistencës insulinike, enët e gjakut ngushtohen, duke rritur rezistencën periferike, që është një shkaktar i HTA.
2. Nga ana tjetër, FFA të cliruara në rezistencën insulinike, e ndërmjetësojnë më tej vazokonstriksionin.
3. Faktor tjetër është dhe nxitja e aktivitetit të sistemit nervor simpatik nga hiperinsulinemia e instaluar në rezistencën insulinike.
5. Edhe citokinat (IL-6 dhe TNF- α) si mediatorë të inflamacionit si dhe rezistina dhe leptina që prodhohen në indin yndyror, janë shkaktar të rezistencës insulinike, por edhe të hiperaktivitetit të sistemit nervor simpatik (73) .
4. Nga ana tjetër adipoziteti visceral është burim i angiotenzinogjenit i cili pasi transformohet në angiotenzin II, shkaktan vazokonstriksion dhe retension të natriumit (73, 74).

1.4 - HIV/AIDS



Shiriti i kuq është një simbol për solidaritetin për njerëzit me HIV-pozitive dhe ata që jetojnë me AIDS.

Për herë të parë AIDS klinikisht është vërejtur në 1981 në Shtetet e Bashkuara (75). Rastet e para ishin një grup meshkujsh homoseksual, përdorues të drogës, të cilët manifestonin simptomat e Pneumocystis carinii pneumonia (PCP), një infeksion i rrallë oportun që kishte si tendencë për të prekur njerëzit me sistem imunitar shumë të kompromentuar (76). Shumë shpejt ky grup meshkujsh zhvilloi një kancer të rrallë të lëkurës që quhet Sarkoma Kaposi (KS)(77). Shumë raste të tjera me PCP dhe KS, alarmuan Qendrën Amerikane për Kontrollin dhe Parandalimin e Sëmundjeve (CDC) dhe një task forcë CDC u formua për të monitoruar shpërthimin (78).

Në fillim, CDC nuk kishte një emër zyrtar të sëmundjes. Është cilësuar me emërtime të ndryshme: limfadenopati, "sëmundje 4H". Kjo e fundit u cilësua si e tillë, pasi në atë periudhë u krijua idea që prekte vetëm haitianët, homoseksualët, hemofilikët dhe përdoruesit e heroines (79 –81).

Që nga shtatori i 1982, filloi të përdorej emërtimi AIDS(82).

AIDS (angl) do të thote Sindromë e mungesës së imunitetit të fituar (Acquired Imuno Deficiency Syndrome).AIDS (SIDA) shkaktohet nga një virus i quajtur HIV, i cili në mënyrë të pandërprerë sulmon dhe shkatërron qelizat e sistemit imun të organizmit (ruazat e bardha).

Çfarë është HIV? Simptomat

Virus i imunodeficiencës humane (HIV) është një lentivirus (një nëngrupi i retroviruseve) që shkakton sindromin e imunodeficiencës së fituar (AIDS),që shkakton dobësimin e sistemit imun duke lejuar shfaqjen e infeksioneve oportuniste dhe tumoreve të ndryshme te cilat janë kërcenuese për jetën.

HIV infekton qelizat vitale në sistemin imunitar të njeriut të tilla si qelizat T helper (veçanërisht qelizat CD4 + T), makrofagjet dhe qelizat dendritike (Figura 6).

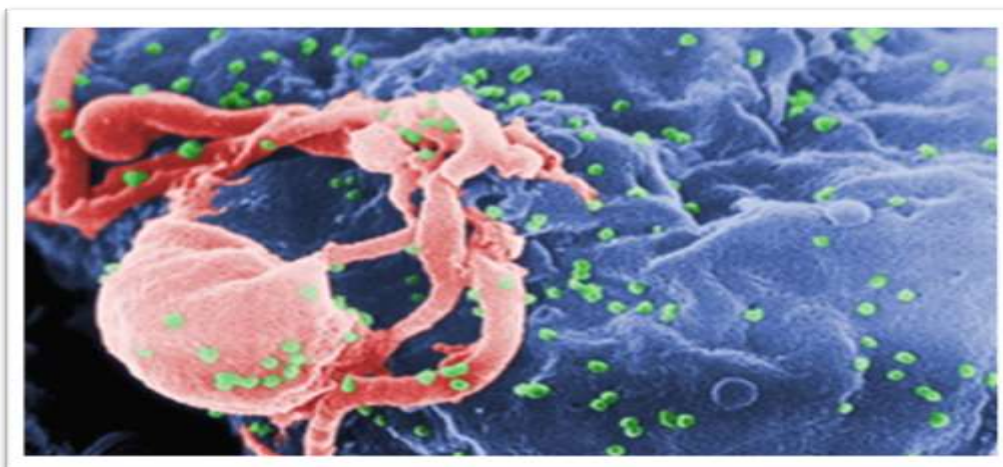


Figura 6. (82). Skanim mikrografik i elektroneve te virusit HIV (në jeshile) që “lulëzojnë “ nga kultura limfociteve. Gunga të rrumbullakta në sipërfaqen e qelizës përfaqësojnë vendet e grumbullimit dhe lulëzimit të virioneve

Infeksioni akut (Simptomat akute kryesore të infeksionit HIV)

Simptomat e para të sëmundjes janë të ngjashme me simptomat e gripit, ose si të mononukleozës infective. Në 40-90% të rasteve simptomat shfaqen me: temperaturë, zmadhim të nyjeve limfatike, inflamacion i fytit , skuqje të lëkurës, dhimbje koke, dhe / ose lëndim të gojës dhe organeve gjenitale. Rashi i lëkurës i cili shfaqet në 20-50% të rasteve, shfaqet veten në trup dhe është maculopapular.

Disa individë gjithashtu mund të zhvillojnë infeksione oportuniste në këtë fazë. Kohëzgjatja e simptomave ndryshon, por zakonisht ato zgjasin një ose dy javë (82–83). Për shkak të karakterit të tyre jospecifik, këto simptoma nuk janë të njohur shpesh si shenja të infeksionit HIV (Figura 7). Edhe rastet që shihen nga mjekë të familjes ose edhe në spital shpesh ngatërrohen me një nga shumë sëmundje të zakonshme infektive me simptomat e mbivendosjes. Kështu, rekomandohet të gjithë ata persona që paraqesin ethe të pashpjegueshme, por që mund të kenë dhe faktorë rrishtu për infeksion, të konsiderohen si mundësi infeksioni HIV.

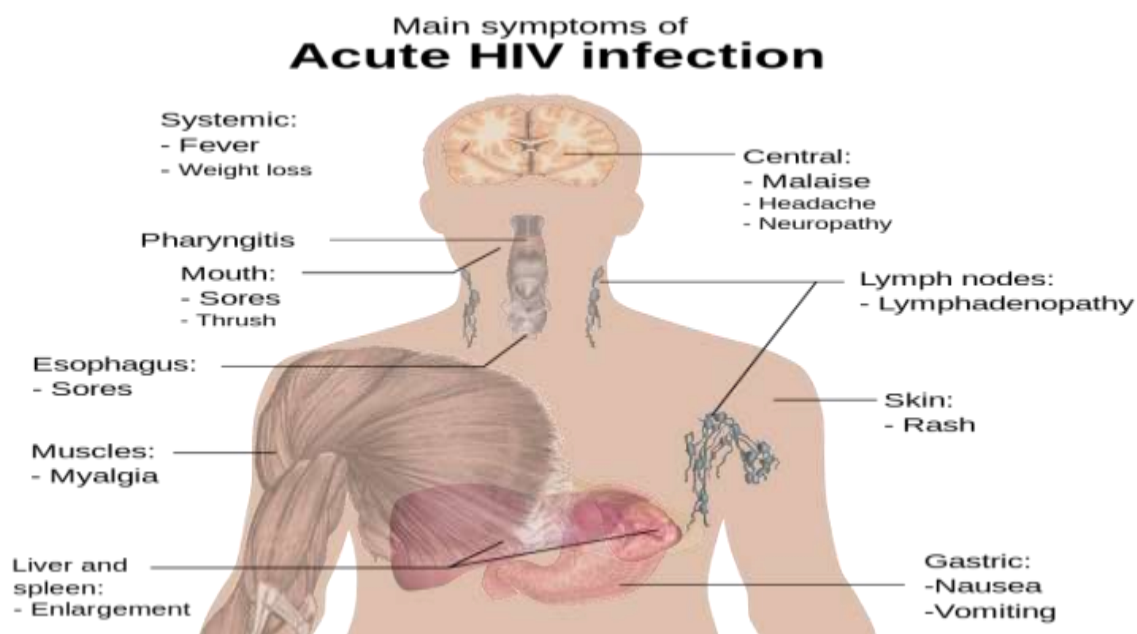


Figura 7. Simptomat kryesore akute të infeksionit HIV. (82–83)

Latenca klinike

Simptomat fillestare ndiqen nga një stad që quhet latenca klinike, HIV asimptomatik ose HIV kronik.

Ky stad i dytë i historikut natyral të infeksionit HIV, pa trajtim mund të zgjasë mesatarisht nga tre deri në 20 vjet, me një mesatare afërsisht tetë vjet (82). Ndërkohë zakonisht në fillim të kësaj faze ka pak ose nuk ka simptoma, nga fundi i kësaj faze shumë njerëz përjetojnë ethe, humbje peshe, probleme gastrointestinale dhe dhimbje të muskujve (82, 83). Mesatarisht 50-70% e individëve zhvillojnë limfadenopati persistente të gjeneralizuar.

Sindroma e imunodeficiencës së fituar (Simptomat kryesore të AIDS)

Sindrome e mungesës së imunitetit të fituar (AIDS) është quajtur i tillë, për shkak të numrit të qelizave CD4 + nën 200 qeliza për μ L ose praninë e sëmundjeve të veçanta në prezencë të infeksioni HIV-it (84). Në mungesë të një trajtimi të veçantë, rreth gjysma e njerëzve të infektuar me HIV zhvillojnë AIDS brenda dhjetë viteve (84). Rastet kryesore fillestare që të alarmojnë për praninë e sëmundjes së AIDS janë: Pneumocystis pneumonia (40%), kaheksia në formën sindroma HIV e rënies në peshë (20%) dhe ezofagiti mykotik (85). Individët me AIDS shpesh kanë simptoma sistemike të tilla: si ethe të zgjatura, djersitje (sidomos natën), zmadhim të nyjeve limfatike, të dridhura,

dobësi, humbje në peshë, gjithashtu mund të preken nga simptoma të ndryshme psikiatrike dhe neurologjike (Figura 8, (82–88)).

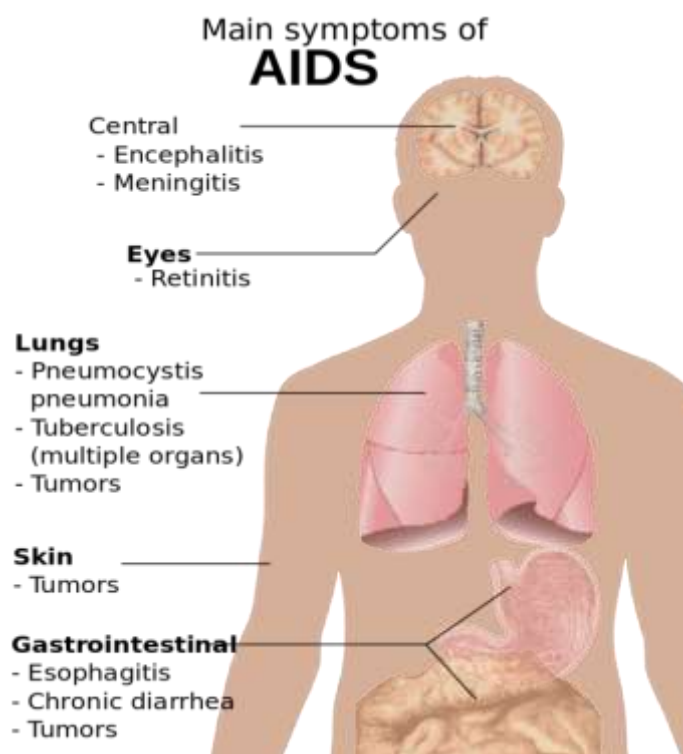


Figura 8. Simptomat kryesore te AIDS.(82-88).

Rrugët e transmetimit

Virusi HIV transmetohet nëpërmes tre rrugëve kryesore: kontaktit seksual, ekspozimit ndaj indeve ose lëngjeve të infektuara të organizmit dhe nga nëna tek fëmija gjatë gravidancës ose ushqyerjes me gji (i njohur dhe si transmetimi vertical, tabela 8).

Tabela 8. Rrugët e transmetimit të virusit HIV(82–92).

Rruga e ekspozimit	Shansi për tu infektuar
Transfuzioni i gjakut	90%
Lindja e fëmijës (nëna tek fëmija)	25%
Shkëmbimi i gjilpërave gjatë përdorimit të drogave	0.67%
Shpimi perkutan me gjilpëra	0.30%
Mardhëniet seksuale anale receptive	0.04–3.0%
Mardhëniet seksuale anale insertie	0.03%
Mardhëniet receptive penile-vaginale	0.05–0.30%
Mardhëniet receptive seksuale orale	0–0.04%

Klasifikimi

HIV është një anëtar i gjinisë Lentivirus, pjesë e familjes Retroviridae.

Kemi dy lloje të HIV-it : HIV-1 dhe HIV-2.

Të dy HIV-1 dhe HIV-2 besohet të kenë origjinën në primatet jo njerëzore në Afrikën Qendrore Perëndimore dhe u transferuan tek njerëzit në fillim të shekullit të 20-të , (Tabela 9, (93)

HIV-1 duket se ka origjinën në jug të Kamerunit nëpërmjet evolucionit të SIV (cpz), një virus i imunodeficiencës Simian (SIV) që infekton shimpanzët e egër (94).

HIV-2 një virus i imunodeficiencës Simian (SIV, smm) një virus i Mangabey të egër (një majmun i Botës së Vjetër që jeton në Afrikën Perëndimore bregdetare) Ky është më shumë virulent, më infektive dhe është shkaku i shumicës së infeksioneve globale të shkaktuara nga HIV (Figura , 93–96)

Tabela 9. Klasifikimi virusit HIV

Llojet	Virulenca	Shkalla infektimit	Prevalenca	Origjina
HIV 1	lartë	lartë	botëtare	Shimpazeja
HIV 2	ulët	ulët	Afrikën perëndimore	Sooty Mangabey



Figura 9. (82, 93–96) Nga e majta në të djathtë: majmuni gjelbër afrikan burim i virusit simian (VIS), burimi i HIV-2 dhe burim i HIV-1

Struktura dhe genomi

HIV është e ndryshme në strukturë nga retrovirusët e tjera. Ajo është afërsisht sferike me një diametër prej rreth 120 nm, rreth 60 herë më të vogël sesa një qelizë e kuqe të gjakut, por i madh për një virus(97). Ajo është e përbërë nga dy kopje të ARN .Virusi është i rrethuar nga një kapsid konik i përbërë nga 2,000 kopje të proteinave virale p24 (98) ku ARN është e lidhur fort me proteinat e nukleokapsidit, p7, si dhe enzimat e nevojshme për zhvillimin e virionit si transkriptaza reverse, proteaza , ribonucleasa dhe integrasa. A matrix është i përbërë nga proteina virale P17 që rrethon kapsidin duke siguruar integritetin e grimcës së virionit, (figura 10; 98)

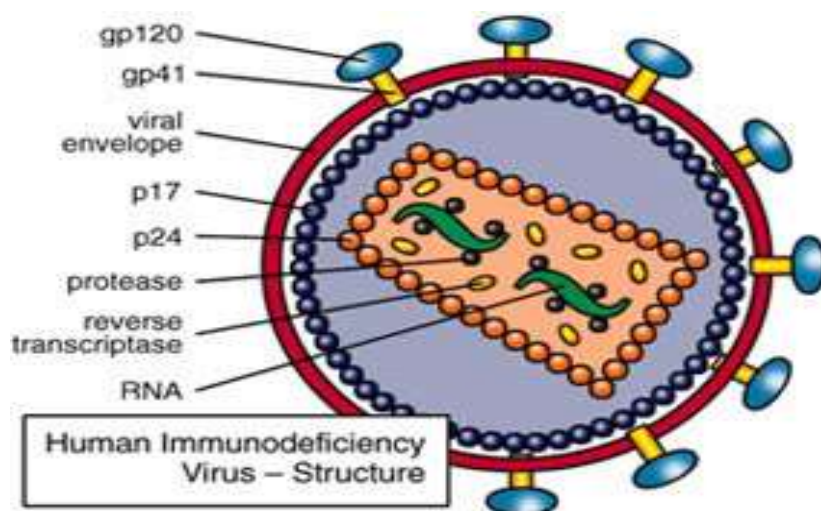


Figura 10. *Struktura e virusit HIV (98–100)*

Ky, nga ana tjetër, është i rrethuar nga një zarf viral që është i përbërë nga dy shtresa dyfishtë lipidike. Ngulitur në zarfin viral janë proteinat e njohura si Env, të përbëra glikoproteine (GP) 120 dhe gp41, që forcojnë strukturën në zarfin viral (99, 100).

Ky kompleks glikoproteinik i mundëson virusit të bashkëngjitet në qelizën shenjë për të nisur ciklin infektiv (100). Të dyja këto proteina sipërfaqesore, sidomos gp120, janë konsideruar si objektiva të trajtimeve të ardhshme apo vaksinave kundër HIV-it (100).

Klasifikimi klinik i HIV:

Sistemi i klasifikimit CDC për infeksionin HIV

Klasifikimi i HIV / AIDS, sipas sistemit CDC, bazohet në numrin e ulët të qelizave CD4 dhe simptomat e lidhura me HIV. (shih tabelën 9). Për shembull, nëse një pacient ka një kusht që dikur plotësuar kriteret për kategorinë B, por tani është asimptomatike, pacienti do të mbetet në kategorinë B. Përveç kësaj, kategorizimi është i bazuar në kushte specifike, siç tregohet më poshtë. Pacientët në kategori A3, B3, dhe C1- C3 janë konsideruar të kenë AIDS. (Tabela 10)

Tabela 10. KLASIFIKIMI I HIV, SIPAS SISTEMIT CDC

KLASIFIKIMI I HIV, SIPAS SISTEMIT CDC.			
Kategoritë e numrit të limfociteve CD4	Kategoritë klinike		
	A HIV Asimptomatike, akut, ose PGL	B* Situatat simptomatike, as A as C	C# Situatat që flasin për AIDS

PGL = limfadenopatite persistente të gjeneralizuara.

(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

* Kategoria B; situatë simptomatike

Ky tip kategorie e quajtur simptomatike, takohet tek personat adoleshent ose të rritur që janë të infektuar me virusin HIV tek të cilët kanë të paktën një nga kriteret e mëposhtme:

- Ata janë atribuar ndaj infektimit me HIV ose tregojnë një defekt në imunitetin qelizor.

- Ata janë konsideruar të kenë një dekurs klinik me komplikacione nga virusi HIV.

Disa shembuj janë si vijon :

- Angiomatoza bacilare
- Kandidozëorofaringeale
- Kandidozë vulvovaginale, persistuese ose rezistente.
- Sëmundjet inflamatore pelvike (PID)
- Displazia cervikale (e moderuar ose e rëndë)
- Herpes zoster.
- Purpura trombocitopenike idiopatike
- Temperature $>38.5^{\circ}\text{C}$) ose diarre recente >1 muaj
- Neuropati periferike

AIDS/kategoria C- Kushtet treguese

- Pneumonia bakteriale.
- Kandidoza bronkiale, trakesë, ose pulmoneve,
- Kandidozë ezofagut.
- Karcinoma cervikale invasive, e konfirmuar me bipsi.
- Kriptokokoza extrapulomone
- Kriptosporidioza kronike intenstinale (>1 muaj si kohezgjatje)
- Citomegalovirus (përvec prekjes hepatike, noduj, ose splenike)
- Encefalopatia e lidhur me HIV.
- Herpes simplex: ulceracione kronike (>1 muaj si kohëzgjatje), ose bronkit, ezofagit, ose pneumoniti.
- Histoplasmoza e diseminuar extrapulomone.
- Izopsoriazis kronike intenstinale (>1 muaj kohëzgjatje)
- Sarkoma Kaposi

- Limfoma Burkit.
 - *Mycobacterium avium* complex (MAC) ose *Mycobacterium kansasii*, i shpërndarë.
 - *Mycobacterium tuberculosis*, pulmonar ose jasht pulmoneve.
 - *Mycobacterium*, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
 - *Pneumocystis jiroveci* (formerly *carinii*) pneumonia (PCP)
 - Leukoencefalopatia multifaktoriale progressive fokale (PML)
 - *Septicemitë* nga Salmonelarekurrente, (jo tifoide)
 - Toxoplasmoza e trurit.
 - Sindromi i humbjes në peshë I shkaktuar nga HIV (humbje e pavullnetshme në peshë > 10% të peshës trupore në “Base line”), shoqërohet edhe me diarre kronike (2-3x/ditë, prej një muaji ose më shumë) ose dobësim kronik dhe ethe prej më shumë se një muaj.

STADIFIKIMI KLINIK I HIV/AIDS, SIPAS WHO

Stadifikimi klinik për HIV për herë të parë u lancua në 1990 dhe u rishikua në 2007. Ky stadifikim u bazua në të dhënat klinike që ndihmojnë në diagnozën, evolucionin dhe menaxhimin e HIV/AIDS, dhe jo vetëm në numrin e limfociteve CD4. Ky stadifikim u përdor nga disa shtete për të përcaktuar llojin e terapisë antiretrovirale, vecanërisht në ato vende ku përcaktimi i numrit të limfociteve CD4 është i pamundur. Stadiet klinike fillojnë nga 1 gjer tek 4 (shiko tabela si më poshtë, 11), pra nga infeksioni primar HIV gjer tek AIDS. Këto stadi janë përcaktuar në bazë të simptomave ose kushteve klinike. Për qëllim të sistemit të stadifikimit sipas WHO, adoleshentë dhe adultë janë përcaktuar përsonta me moshë ≥ 15 vjec.

Tabela 11. STADIFIKIMI KLINIK SIPAS WHO, I HIV/AIDS

STADIFIKIMI KLINIK SIPAS WHO, I HIV/AIDS	
Stadi klinik	Situatë klinike ose simptomat
Infeksioni fillestar HIV	Asimptomatike Sindroma akute retrovirale
Stadi klinik 1	Asimptomatike Limfadenopatia persistente e gjeneralizuar.
Stadi klinik 2.	Humbje e moderuar e peshës (<10% e peshës trupore) Infeksione të përsëritura respiratore (sinusitis, tonsillitis, otitis media, dhe faringitis) Herpes zoster Keiliti Angular Ulceracione të përsëritura orale Erupsione pruritike papulare. Dermatiti seboroik Infeksionet mykotike të thonjve.
Stadi klinik3	Humbje e pashpjegueshme e së rëndë në peshe (>10% e peshës trupore) Diarre kronike e pashpjeguar >1 muaj. Temperaturë subfebrile e pashpjegueshme >1 muaj (>37.6°C në mënyrë intermitente ose konstante) Kandidozë orale persistente. TBC pulmonary Infeksione të ndryshme bakteriale (e.g., pneumonia, empiema, piomiozitis, , meningitis, bacteremia) Stomatit ulcerativ, gingivitis, ose periodontitis Anemi e pashpjegueshme (hemoglobina<8 g/dL) Neutropenia (neutrofilet<500 cells/μL) Trombocitopeni kronike (trombocitet<50,000 cells/μL)

Stadi klinik 4	<p>Sindroma “gërryese” e HIV., sipas definicionit nga CDC (shiko tabelën 1 si më sipër)</p> <p><i>Pneumocistis pneumonia</i></p> <p>Pneumoni të ndryshme bacterial të përsëritura.</p> <p>Infeksion kronik nga herpes simplex. (orolabial, genital, ose anorektal prej >1 muaj ose visceral)</p> <p>Kandidozë ezofagale (orse kandidozë e trakesë, bronkeve ose pulmoneve)</p> <p>TBC extrapulmonar</p> <p>Sarkoma Kaposi</p> <p>Infeksion nga Citomegalovirusi (retinitis ose infection organeve të tjera)</p> <p>Toksoplazmoza e SNQ.</p> <p>Encefalopatia HIV</p> <p>Meningitis</p> <p>Infeksione miobakteriale jo tuberkulare diseminuese.</p> <p>Kandidozë trakesë, bronkeve, ose pulmoneve.</p> <p>Kriptosporidioza kronike (me diarre)</p> <p>Isopsoriaza kronike</p> <p>Mykoza diseminante (psh histoplazmoza)</p> <p>Limfoma (cerebrale ose B-cell jo-Hodgkin)</p> <p>Karcinoma invasive cervikale</p> <p>Leishmanjozat atipike</p> <p>Nefropati simptomatike e lidhur me HIV</p> <p>Kardiomiopati simptomatike e lidhur me HIV</p> <p>Meningoencefalitis ose miokarditis.</p>
-----------------------	---

Koment i tabelës së mësipërme (11): Kjo është moria e simptomatologjisë së HIV/AIDS, sipas stadeve. Situatat më tipike dhe hasjet më frekvente janë: Neutropenia, *Pneumocistis carini*, Sarkoma Kaposi.

Vlen të theksoj që shumica e pacientëve të këtij studimi janë diagnostikuar në QSUT, në stadin AIDS.

HISTORIANATYRORE E INFEKSIONIT HIV

Infeksioni HIV i patrajtuar çon në nivele relativisht të qendrueshme e të vazhdueshme të viremisë dhe një keqesim progresiv imun pasqyruar më qartë, por vetëm pjesërisht, nga një renie e numrit të limfociteve CD4 në qarkullim. Shkalla e humbjes së qelizave CD4 ndryshon gjerësisht midis individëve të infektuar por mesatarisht është rreth 60-80qel/mm³ në vit. Simptomat konstitucional edhe infeksionet serioze e malinjitetet rriten me perkeqesimin imun, veçanërisht kur numri periferik iCD4 bie nën200qel/mm³. Infeksioni fillestar, akut ose primar i HIV-it mund të paraqitet tek një pjesë e rasteve si një sëmundje klinike 1-deri 2-javore. Pas shërimit nga simptomat e fazes akute të infeksionit HIV, shumica janë asimptomatike deri shumë vonë në rrjedhëne sëmundjes.

Sëmundja HIV e avancuar, quhet edheAIDS, kur numri i CD4 është nën 200/mm³, dhe dallohet nga shenja të infeksioneve oportunistike dhe malinjitet e që variojnë nga patologjite e shërueshme deri tek sëmundjet akute me fatale apo të rikthyeshme.

Stadeti e sëmundjes së HIV-it vendosen nga niveli i CD4, me nivel më tepër se 500/mm³ konsiderohet në rang normal, ndërsa ato nën 200/mm³ tregojnë sëmundje të avancuar ose AIDS. Ndërkohë që rreziku i sëmundjeve të veçanta oportune lidhet ngushtë me numrin e CD4, ky test është me vlerë të veçantë në menaxhimin e pacientit. Në të kundërt, nivelet e viremisë së HIV janë më pak parashikueset e stadit të sëmundjes, po mund të lidhen me shkallen e progresit të sëmundjes dhe mund të tregojnë dështimine trajtimit.

CIKLI JETËSOR I HIV-it

Kjo përmbledhje e shkurtër e ciklit jetësor të HIV e fokusuar në targetet apo shenjestrat e barnave ARV ekzistuesemund të ndihmojnë dizenjimin e skemave të regjimeve të ARV. Këto shenjestrat (targete) mund të konsiderohen si të fazes së hershme, asaj të mesme, osenë fund të ciklit jetësor viral, që korrespondon aktualisht me medikamentet ARV të aprovuar të cilët ndahen në bllokues të hyrjes së virusit në qelizë, bllokues të transkriptimit revers, të integritimit, dhe bllokues të proteazës të HIV.

Targetet e hershme në ciklin e jetës të HIV

Pasi glikoproteina gp120 e sipërfaqes virale dhe proteina sipërfaqesore CD4 e qelizës ndërveprojnë duke u lidhur, qeliza CD4 ndryshon strukturën e saj për të lejuar lidhjen në këtë kompleks të një proteine të dytë në sipërfaqen e qelizës, ko-receptori, funksioni normal i të cilit është që të veprojë si një receptor i kemokinës, ose CCR5 ose CXCR4.

Kompleksi i receptoreve CD4 - gp120 - kemokine aktivizon gp41 virale, e cila shpërshillet nga struktura e vet treshe helikoidale duke u zgjaur dhe futur nje proteine fuzioni në membranën e siperfaqes se qelizes (101). Pastaj gp41 mbeshtillet perseri duke mundesuar afrimin e membranave te virusit dhe qelizes CD4 pastaj fuzionimin e tyre. Co-receptori i kemokines CCR5 është targeti i një klase te ARV, antagonistet e CCR5 . Kjo është klasa e parë e barnave qe kane si target qelizen humane. Bari qe eshte ne perdorim quhet maravirok , të tjerët janë në zhvillim . Glikoproteina e shpeshtjellur Gp41 është target per barin e klases frenues te fuzionit dhe quhet enfuvirtid. Këto barna që veprojnë ne nje stad " te hershem " në fakt mund të parandalojne infeksionin HIV qelizor, ndryshe me ARV e tjera ne dispozicion, (**figura 11**)

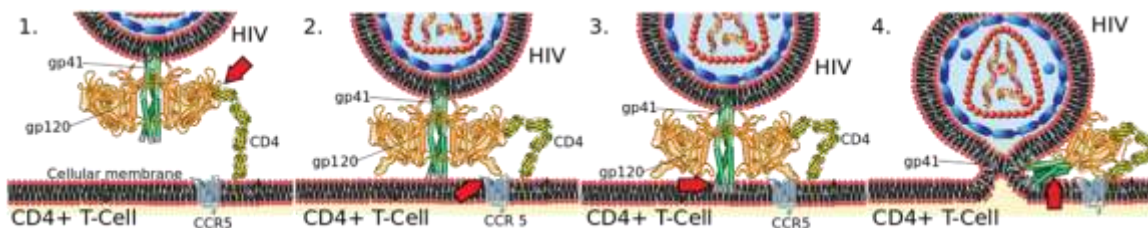


Figura 11. Mekanizmi i futjes virale /fuzionim i membranës (102, 103)

¹Ndërveprim fillestar mes gp120 dhe CD4. ²Ndryshim strukturor në gp120 lejon për ndërveprim të mesëm me CCR5. ³ Skaji i siperm i gp41 është futur në membranën qelizore. ⁴ gp41 pëson ndryshime të rëndësishme strukturore,; palosje në gjysmë dhe formimi i nje mbështjellje koloide. Ky proces tërheq membranat virale dhe qelizore se bashku duke i bashkuar.

Shënjestra të fazës së mesme në ciklin jetësor të HIV-it

Pas fuzionit të membranës, bërthama virale hyn dhe zhvishet në citoplazmën e qelizës target ku gjenet virale te koduara nga gjenoma e HIV ARN-së një fijejore transkriptohen në mënyrë reverse në një kopje te ADN-së dy-fijejore (103, 104). Enzima që lehtëson këtë , transkriptaza reverse , është target i shumë barnave ARV , disa jane analoge strukturale të nukleozideve ose nukleotideve normale. Barna të tjera që bllokojnë këtë enzimë , jo- nukleozidet , lidhen me zonën aktive te enzimës, por kanë një strukturë kimike që nuk i ngjajnë nukleozideve. Frenuesit e transkriptazës reverse e të dy llojeve veprojnë vetëm pas infeksionit qelizor nga HIV . Me marrëveshje , barnat frenuese te transkriptazës reverse të njashem me nukleozidet (ose nukleotidet) – janë quajtur FTRN (ne anglisht NRTI) ndërsa agjentët jo- nukleozidë jane quajtur FTRJN (NNRTI) . Pas transkriptimit revers, HIV ADN-ja e dyfishte virusale është e inkorporuar në ADN e qelizës strehuese me anë të një procesi të ndërmjetësuar nga enzima virale integrale.

Frenuesit e integrazës kanë si target këtë enzimë. Raltegravir është frenues i parë i integrazës në dispozicion, të tjerët janë në zhvillim .

Shënjestra të vonshme në ciklin e jetës të HIV

Ndërkohë që virioni i ri i HIV-it formohet brenda qelizës dhe pastaj del në mjedisin ekstracelular, pershtatja e proteinave strukturore të lidhura me proteinat gag nga proteaza e HIV është e domosdoshme për infektivitetin e plotë (104). Frenuesit e proteazës së HIV (FP) kanë si target këtë enzimë. Shumica e FP zakonisht përdoren në kombinim me doza të ulta Ritonaviri. Ritonaviri është në vetvete një FP, por në praktikën e tanishme përdoret vetëm si një fuqizues farmakokinetik i bashkë-administruar me FP, për të rritur nivelet plazmatike të FP dhe të lejojë potencë të shtuar dhe komoditet. Bashkë-administrimi i dozës të ulët të ritonavirit zakonisht quhet "fuqizim". Një FP i fuqizuar me Ritonavir llogaritet si një medikament i vetëm pasi dozimi i ritonavirit është nën-terapeutik (104).

TRAJTIMI I HIV

Trajtimi standart për HIV është kombinimi i disa barnave antiretrovirale dhe quhet ndryshe terapi shumë aktive me antiretrovirale (highly active antiretroviral therapy, HAART). Terapija e kombinuar antiretrovirale ngadalëson dhe frenon shumëzimin viral.

Për monitorimin e infeksionit HIV, rekomandohen dy teste:

1. Testi i HIV ARN që mundeson matjen e sasisë së virusit në gjak .
2. CD 4+ cell count, e cila tregon mënyrën sesi funksionon sistemi imunitar.

Terapia antiretrovirale ka si qëllim kurimin apo çrrënjosjen e infeksionit HIV, ngadalësimin/frenimin e përparimit të sëmundjes HIV, në mënyrë për të siguruar një cilësi të lartë jetese për individin e infektuar.

Përmbledhje e terapisë antiretrovirale

Terapia me barna antiretrovirale (ARV) apo shkurt TAR, është një nga shembujt më domethënës të zhvillimit të suksesshëm të medikamenteve në historinë e mjekësisë.

Qëllimi kryesor i terapisë së HIV-it është shtypja apo frenimi maksimal i replikimit viral për të lejuar rimekembjen imune , dhe për të parandaluar shfaqjen e mutacioneve të rezistencës së medikamenteve.

Për ata pacientë tek të cilët terapia nuk arrin të frenojë plotësisht vireminë, TAR ende mundet të ngadalësojë në mënyrë dramatike progresionin e sëmundjes. Ndërsa TAR

përmirëson funksionin imun dhe zvogëlon sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë lidhur me HIV-in, kontrolli i viremisë së HIV për fat të keq nuk mund të rezultojë në normalizimin e plotë të funksionit imun.

Testet laboratorike duhet të jenë në dispozicion për të diagnostikuar infektimin nga HIV dhe idealisht të vendosin stadin e sëmundjes dhe të monitorojnë përgjigjen ndaj trajtimit dhe toksicitetin . Të rëndësishme janë gjithashtu testet e përdorura për të zbuluar rezistencën ndaj ARV-ve , të dyja për të përmirësuar përgjigjen fillestare dhe për të rregulluar apo modifikuar regjimet që e kanë humbur efektivitetin . Aktualisht janë të vlefshme gjashtë klasa preparatesh antiretrovirale për t'u kombinuar në rregjime të ndryshme (tabela 12), porse tre klasat më të përdorshme në Shqipëri (105) janë: Frenuesit e transkriptazës reverse nukleozide (FTRN), Frenuesit e transkriptazës reverse jo-nukleozide (FTRJN) dhe Frenuesit e Proteazës (FP).

Regjimet apo skemat fillestare të ARV zakonisht përbëhen nga një “bosht” dysh i FTRN dhe një medikament "kyc" i tretë. Shumica e regjimeve fillestare të ARV përbëhet nga një kombinim i dy barnave FTRN që quhet “boshti” i nukleozideve dhe një medikament i trete ose “kyc”. Zakonisht medikamenti i trete “kyc” mund të jete një FTRJN, një FP (zakonisht i fuqizuar një me dozë të ulët Ritonaviri), ose një frenues i integrazës.

Tabela 12 Komponentët e regjimeve të TAR (105)

FTRN	FTRJN	FP	Frenuesit e integrazës	Antagonistet e CCR5	Frenuesit e fuzionit
Zidovudine, AZT, ZDV	Nevirapinë, NVP	Saquinavir (SQV-SGC)	Raltegravi	Maravirok	Enfuvirtide
Didaniozid, ddi	Delavirdinë, DLV	Indinavir, IDV			
Zalcitabine, ddc	Efavirenz, DMP-266	Ritonavir, RTV			
Stavudinë, d4T	Nevirapinë, NVP	Nelfinavir, NFV			
Lamivudinë, 3TC	Delavirdinë, DLV	Amprenavir			
Abacavir	Efavirenz, DMP-266	Saquinavir (SQV-SGC)			

Çdo medikament në një kombinim tipik të trefishtë duhet të konsiderohet më vete në drejtim të potencës, lehtësisë së përdorimit dhe toksicitetit, por pokeshtu duhet

konsideruar edhe i gjithë kombinimi. Dizenjimi i një skeme optimale duhet të individualizohet për cdo pacient.

Koha optimale e fillimit të TAR

Koha optimale e fillimit të TAR gjatë infeksionit HIV është subjekti i studimeve klinike në vazhdim . Infeksioni kronik i HIV-it përgjithësisht përkufizohet si fillim rreth 12 muaj pas ekspozimit , duhet të trajtohet mire para fillimit të infeksioneve oportuniste ose malinjitetëve. Në individët asimptomatike, trajtimi udhëhiqet nga numri i limfociteve CD4T dhe në një masë më të vogël, nga ngarkesa virale (tabela 13)

Tabela 13 Indikacionet për fillimin e terapisë me TAR (105)

Kategoria klinike	Niveli CD4⁺ dhe ARN	Rekomandime
Simptomatike(AIDS, kandidozë orale, temperaturë e pashpjegueshme)	Cdo vlerë	Trajto
Asimptomatike	CD4 ⁺ <500/mm ³ ose ARN virale>10.000(b ADN) >20.000(RT-PCR)	Duhet të ofrohet trajtim
Asimptomatike	CD4 ⁺ >500/mm ³ dhe ARN virale<10.000(b ADN) < 20.000(RT-PCR)	Disa ekspertë e shtyjnë mjekimin dhe observojnë; disa rekomandojnë trajtim

Pragu optimal i CD4 në personat asimptomatike nuk dihet qartë, por në bazë të studimeve të fundit, udhëzimet amerikane dhe ndërkombëtare në përgjithësi janë pro trajtimit të hershëm.

Udhëzimet amerikane dhe evropiane rekomandojnë fillimin e TAR në qoftë se numëri i CD4 është < 350 qel/mm³ , dhe rritja e urgjencës për TAR nëse CD4 ulet më tej . Udhëzimet e SHBA gjithashtu rekomandojnë TAR në ata me CD4 350-500 qel/mm³ (106) . Në personat me nivel të lartë CD4 (p.sh. > 500 qel/mm³), fillimi i TAR është me përfitim të paprovuar , por është objekt i hetimit. Udhëzimet e tanishme amerikane deklarojnë se 50% e ekpërëve të tyre janë në favor të fillimit të TAR në ata pacientë me CD4 > 500 qeliza / mm³.

Disa ekspertë janë në favor të trajtimit të gjithë personave të infektuar sa më shpejt që të diagnostikohen , për përfitime të mundshme si për individin , dhe për shëndetin publik.

TAR rekomandohet fuqishëm në grupe të caktuara të pacientësh pa marrë parasysh numërin e CD4 , të tilla si: gratë shtatzëna , ata me hepatit B kur hepatiti kërkon trajtim dhe ata me nefropati të lidhur me HIV.

Monitorimi i TAR

Nuk ka standarde definitive për monitorimin laboratorik të terapisë me TAR. Frekuenca e monitorimit klinik dhe laboratorik në pacientët me nivele plazmatike të pa detektueshme të HIV-it është e ndryshueshme . Shumë mjekë u kërkojnë pacientëve të shihen çdo 3 deri në 4 muaj në qoftë se të gjitha shkojnë mirë .

Me pacientët shumë të qëndrueshem , ky interval gradualisht mund të zgjatet , por zakonisht për jo më shumë se çdo 6 muaj. Efektet anësore të hershme të TAR përfshijnë :hepatotoxicitetin, dislipideminë, hiperbilirubineminë dhe aneminë.

Qëllimi i TAR fillestar, është të ulen garkesën virale plazmatike poshtëkufijve të detektimit, zakonisht arrihet brenda 12-javëve, por mund të kërkojë 24 javë trajtim, veçanërisht në qoftë se para-trajtimit ngarkesa virale ishte shumë e lartë. Aderenca jo e mire duhet të dyshohet nëse niveli plazmatik i ngarkesës nuk arrin të bjerë shpejt, ose në qoftë se plateja është mbi nivelet e detektimit.

Testimi për ngarkesë virale të HIV , edhe pse më i shtrenjtë , është i rëndësishëm kryesisht në identifikimin e dështimit virologjik. Testet laboratorike të përshtatshme duhet të bëhen në qoftë se dyshohet toksiciteti .

DËSHTIMI VIROLOGJIK

Regjimet aktuale të ARV janë mjaft të fuqishme për të shtypur vireminë në pothuajse të gjithë pacientët (edhe pse niveli i ulët i viremise (<200 kopje /mm) mund të jetë të pranishëm, kjo nuk do të thotë domosdoshmerisht dështim virologjik).

Arsyeja më e zakonshme për dështimin e TAR fillestar është aderimi i ulët i medikamentoz. Aderenca jo e mire mund të jetë intermitente ose e vazhdueshme. Ajo mund të përfshijë tërë regjimin apo një agjent . Aderenca jo e mire mund të shihet me dozat e para të përshkruara ose mund të ndodhë në çdo moment të mëvonshëm edhe pas periudhave të gjata me aderencë të shkëlqyer. Kjo mund të reflektojë mungesën e këshillimit bazë të duhur, fillimin e efekteve anësore të ARV, ose interval të keqpërdorimit të alkoolit apo substancave.

Toksiciteti i medikamenteve të zgjedhura

Efektet anësore të ARV variojnë në ashpërsi nga inkonvenienca të vogla deri në të rrezikshme për jetën (shih kapitullin 5, Sindromi metabolik dhe TAR). Disa janë të rastit, të tjera vazhdojnë me kalimin e kohës. Disa mund të përmirësohen me medikamente të tjera, të tjera nuk trajtohen, dhe duhet të zëvendësohet me një ARV alternative.

Efektet anësore serioze që kërkojnë shmangien e përhershme të medikamentit përfshijnë reaksionet e mbindjeshmërisë të Abacavirit dhe hepatotoxicitetin ideosinkrazik të Nevirapines .

Nga ana tjetër, medikamentet mund të vazhdojnë në shumicën e rasteve ku efektet anësore të hershme të SNQ nga Efavirenci ose rashi nga Efavirenci ose Nevirapina janë të përkohshme. Në disa raste mund të përdoren medikamente shtesë për të kontrolluar efektet anësore. Për shembull: anemia e lidhur me Zidovudinen mund të stabilizohet të paktën pjesërisht nga Erythropoietina e rikombinante, hiperlipidemia mund të kontrollohet edhe pse shpesh vetëm pjesërisht me dietë, ushtrime, ose statina (105). Në këto raste, ARV që shkaktojnë efektin anësor ose mund të zëvendësohen me një që nuk ka toksicitet ose mund të vazhdojë, së bashku me ilaçe shtesë për të trajtuar efektet anësore.

Toksiciteti që është kronik dhe potencialisht i pakthyeshem përfshin lipoatrofinë periferike ose neuropatine të lidhur me Stavudinen (105, 106). Në këto raste ARV duhet të zëvendësohet me një alternativë të përshtatshme. Është e rëndësishme të merren në konsideratë ndikimet e "vogla", por kronike të efekteve anësore të trajtimit. Me kalimin e kohës, këto mund të çojnë në aderencë jo të mirë. Pacientët duhet të pyeten në mënyrë specifike në lidhje me efektet gastrointestinale, SNQ, ose toksicitete të tjera. Nëse janë të pranishëm, duhet marrë parasysh ndryshimi i medikamentit.

HIV/AIDS NË SHQIPËRI 2015!

Tabela 14 Nga të dhënat më të fundit të situatës së HIV/AIDS, marrë nga ISHP(107)

TE DHENA KRYESORE:	
<u>Te diagnostikuar me HIV/AIDS – Nentor 2015</u>	
Total	870
Meshkuj	613
Femra	257
Femije nën 15 vjeç	40

Te rinj (16-24 vjec)	78
Te rritur	752
<u>Infeksione te reja te HIV per vitin 2015 (deri ne Nentor 2015)</u>	
Total	87
Meshkuj	63
Femra	24
Femije nen 15 vjec	1
Te rinj	7
Te rritur	76
Total vdekje ne 2015	9
Vdekje nga AIDS ne rastet e 2015	6
<u>Vdekje nga AIDS deri ne Nentor 2014</u>	
Total	161
Femra	40
Meshkuj	121

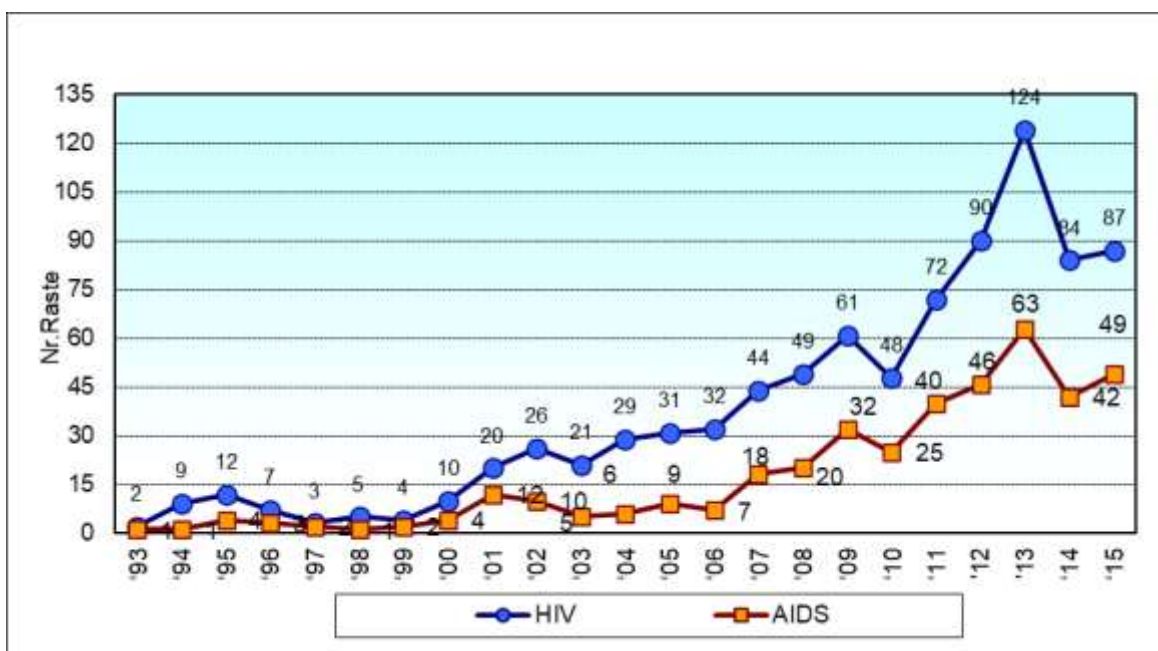
Ne baze te te dhenave te mbledhura nga ISHP, deri ne Nentor 2015, jane rregjistruar **870** raste te raportuara me HIV/AIDS ne Shqiperi.

Te dhenat ekzistuese deshmojne se ne Shqiperi nuk ka epidemi te gjeneralizuar apo te perqendruar te infeksionit HIV . Bazuar ne te dhenat statistikore, Shqiperia vijon te mbetet nje vend me prevalence te ulet te infeksionit HIV. Nga perlllogaritjet rezulton se prevalenca e HIV-it ne vendin tone eshte **0.03 %** dhe incidenca eshte **0.003%, Nentor 2014 (107)** .

Ndonese prevalenca e infeksionit HIV eshte e ulet, vihet re nje tendence ne rritje e numrit te rasteve te reja ne vitet e fundit, Numri i personave qe kane rezultuar HIV pozitive per vitin 2015 (Nentor 2015) eshte **87** persona, ku midis tyre raportohet edhe nje femije, ndersa numri total i femijeve te infektuar shkon ne 40 (**107**).

Te dhënat e mbledhura dhe të raportuara vijnë nga testimet vullnetare, te cilat pavaresisht rritjes së tyre vazhdojnë të jenë të ulëta, testimet për shkak të sëmundjes apo testimit të dhuruesve të gjakut. Te gjitha këto flasin vetëm për problemin por është e vështirë të njohesh shkallën e përhapjes së tij pa patur studime të tjera apo vlerësime. Aktualisht mungojnë vlerësimet e përhapjes së infeksionit HIV në Shqipëri.

Rasti i parë me HIV në vendin tonë u raportua në 1993 (**107**). Gjatë periudhës së parë të infeksionit HIV në Shqipëri (1993-2000) numri mesatar i rasteve të raportuara ishte 6-7 persona në vit; në vitet 2001-2003 vihet re një dyfishim i numrit të rasteve, mesatarisht 20 raste të reja të diagnostikuara në vit; në periudhën 2004-2010 kjo shifër ka kaluar numrin 30; pas vitit 2010 shifra e rasteve të reja pothuajse është dyfishuar.



Grafiku 1. Shpërndarja e rasteve HIV dhe AIDS në vite. (107)

Përsa i përket shpërndarjes së rasteve HIV pozitive sipas gjinise (tabela 15) **70%** (**613 raste**) e tyre janë meshkuj dhe **30%** (**257 raste**) janë femra. Gjatë vitit 2015 janë raportuar **63 meshkuj** dhe **24 femra** të diagnostikuara me HIV/AIDS. Femrat e infektuara në pjesën më të madhe të rasteve janë diagnostikuar në çift, pra pas ndjekjes epidemiologjike që bëhet kur partneri ka rezultuar pozitiv (**122**).

Nga 87 rastet e reja të diagnostikuara gjatë vitit 2015, **88%** e tyre janë paraqitur pranë Shërbimit Infektiv për ndjekje të metejshme, nga të cilët 63% rezultojnë me CD4 më të ulët se 350 qeliza/mm³ cka flet për një diagnozë të vonë; dhe 50% e tyre (88%) rezultojnë me CD4 nën 200 qeliza/mm³, tregues ky i një niveli të lartë të diagnozës shumë të vonë,

pra **pothuajse gjysma** prej tyre diagnostikuar ne stadin AIDS, **(108)** Nje pjese e ketyre pacienteve mund te kene qene te infektuar prej vitesh pa shfaqur simptoma. Per pasoje, keta persona mund te kene infektuar, pa e ditur, edhe partneret e tyre gjate nje periudhe kohe relativisht te gjate. Efekti i mundshem multiplikues i kesaj situate, po te kemi parasysh se secili person mund te kete pasur disa partnere, eshte shume i rendesishem dhe hedh drite mbi nevojën e ngutshme per ta diagnostikuar infeksionin qysh ne fazat e hershme te tij.

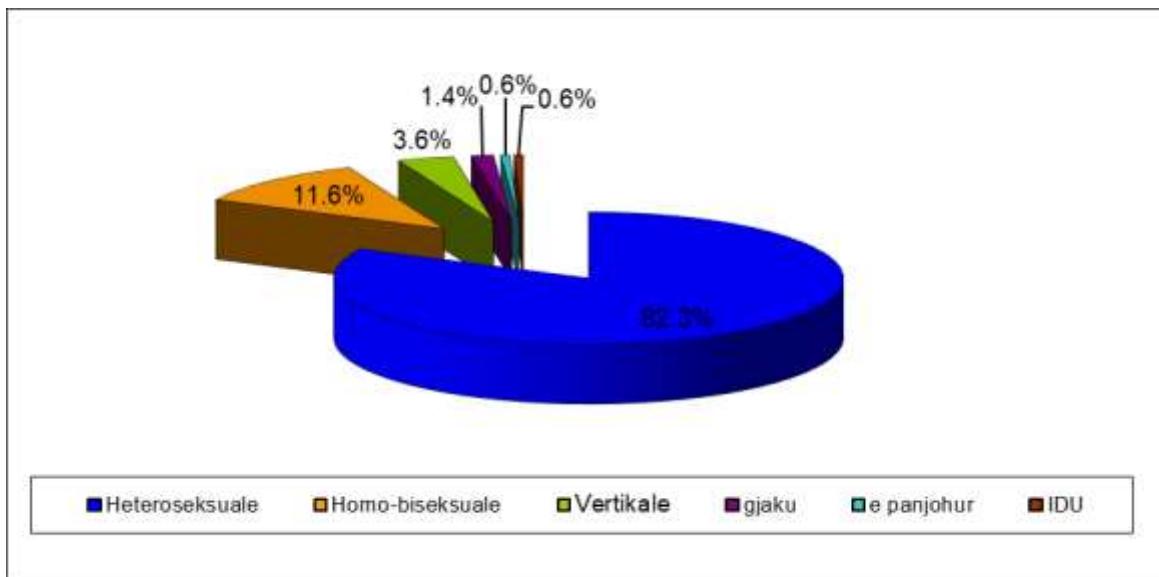
Tabela 15. Shpërndarja e rasteve me HIV/AIDS sipas gjinisë në vite , 1993- Nëntor 2015 (108)

Vitet	Meshkuj (Nr.Raste)	Femra (Nr. Raste)
1993–1996	24	6
1997	3	
1998	5	
1999	4	
2000	7	3
2001	17	3
2002	16	10
2003	13	8
2004	18	11
2005	22	9
2006	21	11
2007	31	13
2008	31	18
2009	43	18
2010	33	15
2011	52	20
2012	64	26
2013	83	41
2014	63	21
Nentor 2015	63	24
Totali	613	257

Rruga predominuese e transmetimit të HIV .

Rruga seksuale e transmetimit të virusit HIV vazhdon të dominojë në vendin të parë, e cila konstatohet në 94 % të rasteve; nën rrugë heteroseksuale dhe homoseksuale përben përkatësisht 82.3 % dhe 11.6 % sipas të dhënave kumulative (1993- Nëntor 2015) në momentin e zbulimit për herë të parë të statusit HIV pozitiv të përsosur.

Transmetimi vertikal ose nga nëna e infektuar të femija përben 3.6% të totalit, nëpërmes transfuzioneve të gjakut ose nënprodukteve të tij janë infektuar 1.4% , 0.6% e rasteve i përket grupit të përdoruesve me injektim por nuk është vërtetuar se e kanë marrë këtë infeksion nëpërmes shkëmbimit të shiringave; në 0.5 % e totalit rruga e transmetimit është e papërcaktuar. Numri i ulët i transmetimit në përdoruesit intravenoze të drogave konfirmohet edhe nga studimet e sjelljes dhe ato biologjike të kryera në vitin 2005 dhe 2008.



Grafiku 2. Shpërndarja e rasteve me HIV/AIDS sipas rrugës së transmetimit, Nëntor 2015(108)

Vdekshmëria nga AIDS.

Numri i vdekjeve nga AIDS rezulton në **161 vdekje**, vetëm gjatë vitit 2015 janë raportuar **9 vdekje** nga AIDS, 6 nga rastet e reja të raportuara në 2015 dhe 3 raste nga rastet e viteve të mëparshme. Ekzistojnë probleme në raportimin e vdekjeve.

Ne ISHP raportohen vdekjet spitalore (te cilat denoncohen prane Programit Kombetar), nderkohe qe vdekjet ne shtepi merren me rruge informale (shpesh nga familjare te te semurit).

Ne tabelën e mëposhtme jepen të dhëna të detajuara mbi vdekjet nga AIDS por jo sipas vitit të vdekjes pasi sic u permend edhe më lart, shpesh ky informacion mungon (108).

Tabela 16. Te dhena mbi vdekshmerine nga AIDS ne vite, 1993-Nentor 2015 (108).

Viti i raportimit	Nr. total i rasteve me HIV	Nr. vdekjeve
1993	2	1
1994	9	4
1995	12	5
1996	7	3
1997	3	2
1998	5	3
1999	4	2
2000	10	6
2001	20	11
2002	26	9
2003	21	2
2004	29	8
2005	31	11
2006	32	13
2007	44	8
2008	49	8
2009	61	10
2010	48	6
2011	72	12
2012	90	11
2013	124	11
2014	84	9
Nentor 2015	87	6
Totali	870	161

TRAJTIMI I HIV/AIDS NË SHQIPËRI

Mjekimi me ARV u ofrohet falas personave që jetojnë me HIV/AIDS në Shqipëri që prej të vitit 2004, dhe deri në Nëntor 2015, numri i personave të trajtuar me këtë terapi ishte 408 (392 të rritur dhe 16 femije) (108)

Fillimi, aplikimi dhe monitorimi i terapisë ARV bëhet në baze të një udhezuesi të miratuar të Departamentit/Sherbimit të Semundjeve Infektive dhe Shoqatës Shqiptare të Infektivologjise. Monitorimi i terapisë dhe i efekteve anësore bëhet përmes kontrolleve rutine si dhe ekzaminimeve të ndryshme laboratorike, përfshirë matjen e niveleve të CD4, çka ndihmon në monitorimin me saktësi të ecurisë së terapisë. Gjithashtu, **prane ISHP-se dhe prane Lab. Mikrobiologjik QSUT** kryhet matja e nivelit të ngarkesës virale për infeksionin HIV. Problematike në këtë drejtim mbetet mbulimi gjatë gjithë vitit me këto shërbime diagnostikimi si dhe bashkëpunimi me të mirë midis institucioneve.

Klinika Ambulatore për personat me HIV/AIDS pranë QSUT-se është hapur me mbështetjen e Fondit Global në fund të vitit 2007. Klinika ofron shërbime në fushat e terapisë ARV, monitorimit të saj, mbështetjes psikosociale, keshillimit dhe testimit vullnetar për HIV/IST.

Numri i personave të kartelizuar pranë kësaj klinike deri në Nëntor 2015 (duke përfshirë dhe vdekjet) është 629 kartela.

Ekspërjencia e vitëve të shkuara ka treguar se mungesa e planifikimit në kohë të kërkesave dhe mos rakordimi i tyre me procedurat e prokurimit përmes UNICEF të cialt kërkojnë deri në 6 muaj kohë deri në momentin e levrimit të barnave ka sjelle probleme në furnizimin e vazhdueshëm me këto medikamente.

1.5. SINDROMI METABOLIK DHE TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Parathënie

Përdorimi i gjerë i terapisë antiretrovirale kombinuar (TAR) ka çuar në një reduktim dramatik dhe të qëndrueshëm të morbiditetit dhe mortalitetit të lidhur me infeksionin me HIV dhe e ka transformuar këtë sëmundje në një gjendje kronike (**109**).

TAR përgjithësisht përbëhet nga dy frenues të transkriptazës reverse të ngjashëm me nukleozidet / ose jo nukleozid (NRTIs/NNTRIs) dhe një frenues të proteazës (FP).

TAR përveç një rënie të madhe të vdekshmërisë lidhur me SIDA, gjithashtu shoqërohet dhe me ndryshime në shpërndarjen e yndyrnave dhe disa faktorë rrisht të rrishtit metabolik si: hipertrigliceridemia, ulje të HDL-kolesterolit dhe rezistencën insulinike.

Tabela 17. Diferencat kryesore të patogjenezës së Sindromit metabolik midis pacientëve me HIV dhe ata jo me HIV. (110)

Pacientë me HIV	Pacientë pa HIV
HAART-shkaktojnë dislipidemi, hipertrigliceridemi, reduktim të HDL, sidomos kur përdoren PPI.	Crregullimet e metabolizmit të yndyrave shkaktojnë hipertrigliceridemi dhe dislipidemi
HAART-shkaktojnë hipo leptinemi dhe adiponektinemi, për pasojë rezistencë insulinike	Hipoadiponektinemia shkakton rezistencë insulinike, hiperglicemi
HIV-shoqërohet me sindromin e lipodistrofisë, crregullime të shpërndarjes së yndyrave në trup, me grumbulli përeth qafës, regjionin dorsocervikal “qafa e buallit”, abdomen.	Rritje e perimetrit të belit si pasojë e grumbullimit të yndyrave në abdomen.

Dislipidemia

Pas përdorim it të TAR , shumë ndryshime aterogjenike janë vërejtur në profilin lipidik, duke përfshirë rritje të TG, LDL kolesterolit dhe apolipoproteinës B (apoB) dhe ulje të HDL kolesterolit (109, 110). Patogjeneza e dislipidemisë shkaktohet nga Terapia antiretrovirale e kombinuar është komplekse dhe përfshin efektet e induktuara të medikamenteve të ndryshme (HAART), në bashkëpunim me faktorët hormonale dhe imunologjike. Në vecanti skemat e trajtimit që përmbajnë frenues të proteazës (FP) shkaktojnë dislipidemi (111).

Me sa duket, ndryshimet në profilin lipidik zhvillohen disa javë pas administrimit të frenuesve të proteazës (FP), e pavarur nga infeksioni HIV apo shpërndarja e yndyrës në organizëm, duke sugjeruar efekte të drejtpërdrejta të FP mbi metabolizmin e lipideve.

Mekanizmi se si FP shkaktojnë dislipidemi nuk është plotësisht e qartë, por mund të jetë multifaktorial.

1-Fillimisht është sugjeruar që FP frenojnë shkatërrimin e formës bërthamore të proteinës lidhese të steroleve (SREBP-1) në hepar (112). SREBP-1 është një rregullator kryesor transkripsionit dhe merr pjesë në rregullimin e shprehjes së gjeneve në biosintezën e kolesterolit, TG, dhe të acideve të lira yndyrore. Për këtë arsye akumulimi hepatic i SREBP-1 mund të rezultojë në një rritje “de novo” hepatike të lipogenezës.

2- Së dyti, FP frenojnë shkatërrimin proteozomal të apo B të sapo sintetizuara në hepar, duke shkaktuar rritje të sekretimit të VLDL (113), reduktimin e aktivitetit të lipoprotein lipazës (LPL) (114) dhe ndryshime në mobilizimin e depove lipidike (115).

Me gjithatë, dislipidemia mund të shfaqet dhe gjatë terapisë që nuk kanë FP. (116, 117).

1.5 a. Rezistenca insulinike

Rezistenca insulinike është gjithashtu një efekt tjetër metabolik që shfaqet gjatë HAART te pacientët e diagnostikuar me HIV/AIDS. Edhe këtu si shkaktarë të kësaj rezistence akuzohen skemat e mjekimit që përmbajnë FP dhe NRTI.

FP fosforilojnë serinën në përbërje të receptorëve insulinike (IRS-1), duke i bërë këta receptorë të pamundur për t'u lidhur me insulinën, për pasojë hiperglicemi (118). Gjithashtu frenojnë aktivitetin e enzimës Citokrom P450 3A (një enzimë kyçe që merr pjesë në transformimin e kolesterolit në acidet biliare, kryesisht nga NRTI).

Nga ana tjetër infeksioni HIV – 1 në vetvete mund të shkaktojë ulje të ndjeshmërisë ndaj insulinës. Proteina ndihmëse e HIV-1, Vpr, nxit transkripsionin e përgjigjes glukokortikoide, in vitro, duke shkaktuar rritje të ndjeshmërisë glukokortikoide (119).

Gjithashtu dobëson aktivitetin e receptorit aktivizues të proliferimit peroxizomal- Γ (PPAR- Γ), i cili luan një rol kyç në depozitimin e lipideve, metabolizmin e glukozës dhe adipogenezë. (120). Prandaj, ai kontribuon në rezistencën e insulinës në indet target. Rezultati përfundimtar i të gjithë faktorëve të përshkruar si më sipër është dobësimi i ndjeshmërinë insulinike

1.5 b Lipodistrofia

Termi Lipodistrofi ose Sindromi i Lipodistrofisë së lidhur me HIV (HIVLS), u përshkrua për herë të parë në 1996, tek personat e diagnostikuar me HIV që trajtoheshin me HAART (121).

Lipodistrofia karakterizohet nga: lipoatrofia (reduktim i indit dhjamor subkutan në faqe, anesitë e poshtme, të siperme, vizualizim të sistemit venoz) ose lipohipertrofia (rritje e depozitimit të indit dhjamor në regjione të ndryshme të trupit) ose të dyja. (122).

Lipohipertrofia vërehet kryesisht: rreth qafë, në regjionin dorsocervikal “qafë e buallit”, në abdomen (figura 12, 123), ose subkutane (lipoma). Gjithashtu këto mund të jenë simetrike ose asimetrike.

Lipoatrofia është më e dukshme në faqe (figura 13, 123), anësi dhe në të ndënjura, dhe është i pavarur nga grumbullimi dhjamor visceral. Prevalenca e lipodistrofisë tek këta pacientë varet kryesisht nga tipi dhe koha e trajtimit me HAART, si dhe të kriterëve që janë përdorur për vënien e diagnozës së lipodistrofisë (123).



Figura 12. (123) “Qafa e buallit dhe obeziteti” **Figura 13.** (123): Lipodistrofia faciale

Etiologjia e lipodistrofisë duket që është multifaktoriale, duke përfshirë efektet frenuese të medikamenteve antiretrovirale në diferencimin e adipociteve dhe alterimin e funksionit mitokondrial.

Aktualisht shumica e ekspertëve besojnë se në patogjenezën e lipodistrofisë, janë të përfshira HIV-1, frenuesit e proteazës (FP) dhe frenuesit e transkriptazës reverse të ngjashëm me nukleozidet (NRTIs), në vecanti Stavudina dhe Zidovudina. (124, 125, 126). Përveç faktorëve të lartpërmendur, në patogjenezën e lipodistrofisë kanë rol faktorët gjenetik, (127) si dhe komponentët imunohistokimik (128).

FP dhe FTRN shkaktojnë lipodistrofi nëpërmes mekanizmave të mëposhtëm:

1. FP dobësojnë funksionin e receptorëve PPAR-gamma dhe C/EBP-alpha, të cilët janë faktorët kryesorë që marrin pjesë në adipogenezë. Pas dobësimit të këtyre faktorëve, do të kemi një frenim në lipogenezë dhe maturimin e adipociteve. Përveç kësaj, ata krijojnë prodhim të madh molekular me përmbajtje të lartë oksigjeni (ROS), që çojnë në prodhim të citokinave, rekrutimin e makrofagëve dhe frenimin e transportuesve të glukozës 4 (GLUT-4), duke çuar në dobësim të sinjaleve insulinike dhe të hormoneve leptine, adiponektinë, duke e thelluar më tej lipodistrofinë. (129).

2. FP gjithashtu pakësojnë sasinë e kalciumit në adipocite, interferojnë në shprehjen e gjeneve regullatore, CHOP, ATF4, and XBP, të cilët më tej japin alterime të metabolizmit të lipideve dhe autofaginë (129, 130)

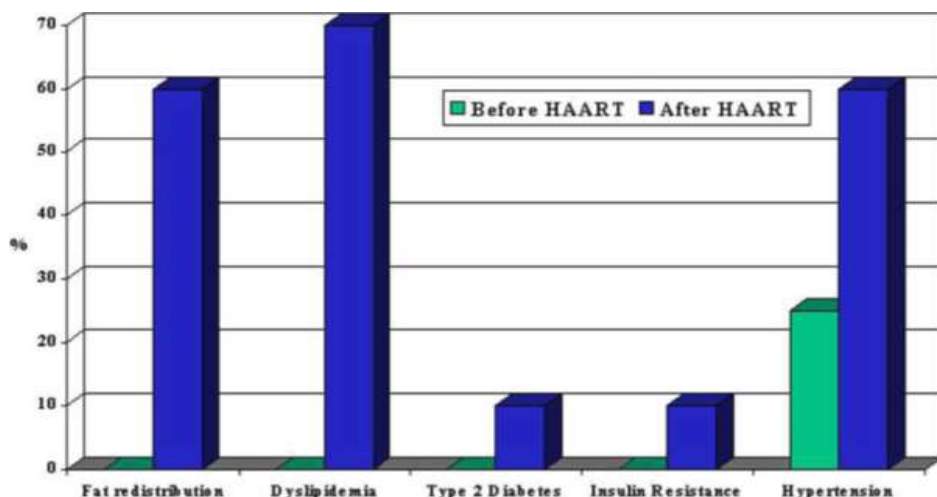
3. Mënyra e tretë që propozohet bazohet në faktin e ngjashmërisë strukturore midis regjionit katalitik të proteazës së HIV dhe dy proteinave homologe të përfshira në metabolizmin e lipideve: proteina lidhëse e acidit retinoik citoplazmik tipi 1 (CRABP-1) dhe proteina lidhëse e receptorëve të lipoproteinës me densitet të ulët (LDL-RP) (130).

Frenimi i CRABP-1 dëmton prodhimin e acidit retinoik, duke shkaktuar pakësim të magazinimit të lipideve, apoptozë të adipociteve dhe lipoatrofinë periferike (130)

Frenimi i LDLR-RP shkakton hiperlipemi sekondare nga dështimi i pastrimit hepatic dhe zhvendosjes endoteliale të kilomikroneve dhe triglicerideve nga qarkullimi, duke cuar në rritje të depozitimit të tyre kryesisht në organe.

5. Disa frenues të proteazave (saquinavir, ritonavir, and nelfinavir) frenojnë direkt zhvillimin e adipociteve nga qelizat stomale dhe rrisin oksidimin e mëtejshëm të lipideve të pranishme në adipocite.

6. FTRN frenojnë gama polimerazën mitokondriale të ADN, duke shkaktuar pakësim të DNA mitokondriale (DNA mt), disfunktion të zinxhirit respirator dhe reduktim të prodhimit të energjisë, dislipidemi dhe rezistencë insulinike (130,131).



Grafiku 3. Prevalenca e komponenteve të sindromit metabolik në pacientët e infektuar me HIV para dhe pas trajtimit me HAART (130–131)

HTA

Prania e hipertensionit është një element që bashkëshoqëron sindromin metabolik të shkaktuar nga HAART. Shkaktari kryesor mendohet të jetë terapia që ka në përbërje FP, të cilët shkaktojnë lipodistrofinë dhe rezistencën insulinike.

Duhet të kihet kujdes gjatë kurimit të hipertensionit tek këta pacientë, pasi beta bllokuesit dhe diuretikët mund të përkeqësojnë elementet e sindromit metabolik tek këta pacientë.

KAPITULLI II

2. PJESA APLIKATIVE E STUDIMIT

2.1. Qëllimi i studimit

Studimi i vecorive të sindromit metabolik në pacientët e diagnostikuar me HIV/AIDS, që marrin terapi të kombinuar me antiretrovirale (HAART).

2.2 Objektivat e studimit:

1-studimi i vecorive të terapisë, karakteristikave të pacientit (moshore dhe gjinore) dhe stadifikimit të sëmundjes(HIV/AIDS).

2-studimi i vecorive të profilit lipidik (Kol, Tg, LDL-Kol, HDL-Kol, Apolipoproteinës – B), glicemisë esëll, Indeksit të masës trupore(BMI), tek këta pacientë;

3-vlerësimi i ndryshimeve të parametrave të mësipërm (profili lipidik, glicemia esëll, BMI), të matur cdo 6 muaj (për një periudhë 2 vjecare), sipas skemës së mjekimit;

4-rol i gjëndjes së ushyerjes (BMI) në efikasitetin e terapisë (Nr Limfociteve CD4+) dhe uljen e rezistencës nga mjekimi.

2.3. Materiali dhe Metodat.

2.3.1 Popullata në studim, kriteret përfshirëse dhe përjashtuese.

Ky studim u realizua pranë Shërbimit të Sëmundjeve Infektive, Klinika Ambulatore për HIV/AIDS në Qendrën Spitalore Universitare ‘Nene TEREZA’; një studim i tipit përshkrues prospektiv, ku u përfshinë pacientë adultë (mbi 15 vjec) të diagnostikuar me HIV/AIDS, që trajtohen për herë të parë me terapine antiretrovirale te kombinuar nga viti 2011-2013. Protokoll i shqiptar i terapisë antiretrovirale te kombinuar, që aplikohet pranë Shërbimit të Sëmundjeve Infektive QSUT, përfshin skemat me: dy frenues të transkriptazës reverse Nukleozide (ZDV+Lamivudinë ose Tenofovir+Entricitabinë) +një frenues të transkriptazës reverse jonukleozid (EFV), që për lehtësi e kemi shënuar si skemë pa frenues proteaze (FP-) dhe skema tjetër që përmban boshtin dysh të nukleozideve+një frenues proteaze, ose skema me frenues proteaze (FP+).

Në këtë studim janë përfshirë vetëm ata paciente të cilët kanë pasur të dhëna ne profilin lipidik, gliceminë esëll, peshën, gjatësinë, nr.limfociteve CD4+, në fillim te mjekimit

(“Baseline”) si dhe pas 6 muajsh, nje vit dhe 2 vjet pas trajtimit me HAART (terapia antiretrovirale kombinuar) nga viti 2011 deri 2013. Te dhënat janë analizuar përmes SPSS 17. Metoda e matjes se Glicemisë esëll, Triglicerideve, Kolesterolit total, HDL- kolesterolit dhe LDL- kolesterolit, Apo-B, është End point (kolorimterike. enzimatika). Metodika e numërimit të limfociteve CD4+ , është citometria me fluks.

Materiali biologjik që u përdor ishte serumi/plazma e heparinizuar.

2.3.2 Mbledhja e te dhenave

Matja e kolesterolit total në serum.

Metoda e matjes është ajo kolorimterike, enzimatika. Si mostër biologjike vlen serum, ose plazëm me EDTA ose e heparinizuar. Autoanalizatori ku u mat niveli i kolesterolit total është OLYMPUS. Reagentët e përdorur janë reagentët e kolesterolit OSR615 me perdorim vetëm në sistemin AU2700 dhe AU5400

Principi matjes

Reagentët Olympus të kolesterolit përdorin metodën enzimatika –kolorimterike për matjen e përqëndrimit të kolesterolit në serum/ose plazëm. Në këtë metodë esteret e kolesterolit të pranishme në materialin biologjik nën veprimin katalitik të enzimës kolesterol esterazë (CHE) hidrolizohen në kolesterol të lirë dhe acide yndyrore.

Më pas kolesterol i lirë nën veprimin katalitik të enzimës kolesterol oksidazë oksidohet në kolesten dhe peroksidin e hidrogjenit (H₂O₂). Peroksidi i hidrogjenit në prezencë të enzimës peroksidazë (POD) , vepron me 4 amino antipirinën, duke na dhënë një substancë të koloruar ngjyrë roze, intensiteti i së cilës është në përpjestim të drejtë me sasinë e koleterolit të lirë të pranishëm në serum (132–134).

Principi Reaksionit

CHE

Esteret e kolesterolit +H₂O → Kolesterol +Acide yndyrore

CHO

Kolesterol +O₂ → Cholestene +H₂O₂

POD

2H₂O₂ + 4Aminoantipirinë → substancë me ngjyrë + 4 H₂O

Përbërja e reagentëve të punës.

Është monoreagent i gatshëm për tu përdorur, përbërja e të cilit është si më poshtë.

Bufer fosfat (ph 6.5) 103 mmol/l

4 aminoantipirinë 0.33 mmol

Fenol 5.2 mmol/l

Kolesterol esterazë>0.2 kU/l

Kolesterol oksidazë> 0.2 kU/l

Peroksidazë> 10 kU/l

Qëndrueshmëria e reagentëve

Reagentët e pahapur janë të qëndrueshëm në temperaturën 2-8 gradë celcius deri në datën e skadimit që e ka në etiketën shoqëruese; kur hapen janë të qëndrueshëm po në këtë temperaturë por për 30 ditë.

Materiali biologjik.

Serum ose plazëm e heparinizuar ose me EDTA.Rekomandohet që brënda dy orëve pas centrifugimit të ndahet serumi nga elementët e tjere të gjakut. Kolesterolit është I qëndrueshëm në serum për 5-7 ditë në temperaturën 2-8 gradë ((132–134).

Kalibrimi i aparatit

Bëhet me Kalibratorin e sistemit Olympus No.66300.Dhe bëhet cdo një muaj.

Kontrolli i Kualitetit.

Olympus Controll Cal.No.ODC 0003 dhe ODC 004.

Llogaritja.

Autoanalizatori Olympus në mënyrë automatike llogarit përqëndrimin e kolesterolit të cdo analize; nëse kur përdorim si material biologjik plazëm, rezultatin që del e shumëzohet me 1.03 për ta ekuivalentuar me përqëndrimin e kolesterolit në serum.

Lineariteti

Për këtë kit lineariteti i kurbës është deri në20-700mg/dl(0.5-18.0 mmol/l)

Normat (136)

0-200 mg/dl (<5.2 mmol/l) vlerë normale

200-239 (5.2-6.2 mmol/l) risk i mesëm

>240 mg/dl (>6.2 mmol/l) risk i lartë

Matja e trigliceridit në serum.

Metoda e matjes është ajo kolorimetrike, enzimatike. Si mostër biologjike vlen serum, ose plazëm me EDTA ose e heparinizuar. Autoanalizatori ku u mat niveli i trigliceridit është OLYMPUS. Reagentët e përdorur janë reagentët e trigliceridit OSR6133.

Principi matjes

Principi i matjes së trigliceridit në serum/plazëm, i nënshtrohet një serie reaksionesh enzimatike. Fillimisht nën veprimin katalitik të enzimës Lipazë hodrolizohet në glicerol dhe acide yndyrore. Gliceroli fosforilohet nga adenozinë tre fosfati në prani të enzimës glicerol kinazë (GK) në glicerol-3-fosfat. Glicerol-3 fosfati nën veprimin katalitik të enzimës glicerol fosfat oksidazë (GPO) oksidohet duke dhënë peroksid hidrogjeni (H₂O₂) dhe dihidroksiaceton-fosfat. Më tej H₂O₂ bashkëvepron me klorfenolet dhe aminoantipirinën e reagentit të punës dhe nën katalizn e enzimës peroksidazë (POD), për të na dhënë një komponim me ngjyre të kuqe, intensiteti i së cilës është në përpjestim te drejtë me përqëndrimin e Tg në materialin biologjik. Ky intensitet matet në gjatësi vale 500nm (132, 133, 134).

Principi Reaksionit

Lipazë

Triglicerid + 3H₂O → Glicerol+ Acide yndyrore

GK, Mg²⁺

Glicerol +ATP → Glicerol-3fosfat +ADP

GPO

Glicerol-3-fosfat +O₂ → Dihidroksiaceton-fosfat + H₂O₂

POD

2H₂O₂ +4AAP +4-Klorfenol → Substancë me ngjyrë të kuqe +H₂O

Përbërja e reagentëve të punës.

Kiti i Trigliceridit përmban dy reagent:

R1-Bufer, Mg^{2+} , Klorfenol, aminoantipirinë, ATP

R2:Lipazë, Glicerol kinazë, Peroksidazë, Askobat oksidazë, glycerol-3 fosfat oksidazë.

Qëndrueshmëria e reagentëve

Reagentët e pa hapur janë të qëndrueshëm në temperaturën 2-8 gradë celcius deri në datën e skadimit që e ka në etiketën shoqëruese; kur hapen janë të qëndrueshëm po në këtë temperaturë por për 30 ditë.

Materiali biologjik (137)

Serum ose plazëm e heparinizuar ose me EDTA.Rekomandohet që bërnda dy orëve pas centrifugimit të ndahet serumi nga elementet e tjerë të gjakut. Trigliceridi është i qëndrueshëm në serum për 5-7 ditë në temperaturën 2-8 gradë (132–134).

Kalibrimi i aparatit

Bëhet me Kalibratorin e sistemit Olympus No.66300.Dhe bëhet cdo një muaj.

Kontrolli i Kualitetit.

Olympus Controll Cal.No.ODC 0003 dhe ODC 004.

Llogaritja

Autoanalizatori Olympus në mënyrë automatike llogarit përqëndrimin e Trigliceridit të cdo analize;

Lineariteti

Për këtë kit lineariteti i kurbës është deri në 10-1000mg/dl (1-11.3 mmol/l)

Normat (136)

0-150 mg/dl (<1.70 mmol/l) vlerë normale

150-199 mg/dl (1.7-2.2 mmol/l) risk i mesëm

200-499 mg/dl (2.2- 5.6 mmol/l) risk i lartë

Matja e LDL kolesterolit në serum.

LDL janë lipoproteinat me përqëdrim më të madh në plazëm. Ato janë transportuese kryesisht të kolesterolit (mesatarisht 80%), në trajtë të esterifikuar. Prandaj për matjen e kësaj lipoproteine duhet fillimisht që të ndahet nga lipoproteinat e tjera të pranishme në materialin biologjik.

Si material biologjik përdorim serum, ose plazëm të heparinizuar.

Principi i reaksionit.

Një agjent mbrojtës i LDL i cili është pranishëm në reagentin e punës R1, mbron LDL nga reaksionet enzimatike. Të gjitha lipoproteinat e tjera (HDL, VLDL, CM) shkatërrohen nga veprimi katalitik i enzimave si: kolesterol esteraza (CE), kolesterol oksidaza (CHOD). Peroksidi i hidrogjenit (H₂O₂) i prodhuar nga veprimi i këtyre enzimave, dekompozohet nga katalazat e pranishme në reagentin R1. Kur shtojmë reagentin R2, reagent mbrojtës R1 clirohet nga LDL dhe katalazat bëhen inactive nga azodhidrati i natriumit. LDL mundet tashmë që të përcaktohen nga ana sasisore nëpërmes sistemit CHOD/PAP. (, 132–134, 138).

Faza R2 e principit të reaksionit.

CE, CHOD

LDL kolesterol + H₂O + O₂ → Kolest-4-en-3-on + acide yndyrore + H₂O₂

Clirim i reagentit R1

POD

H₂O₂ + 4AA + HDAOS → ngjyrim blu + 3H₂O

Përberja e reagentëve të punës.

Kolesterol esteraza, kolesterol oksidaza, peroksidaza, azodhidrati i Na, soluzion tampon Good (Ph 6.8), 4 aminoantipirina, katalaza, HDAOS, detergent.

Qëndrueshmëria e reagentëve

Reagentët e pahapur janë të qëndrueshëm në temperaturën 2-8 gradë celcius deri në datën e skadimit që e ka në etiketën shoqëruese; kur hapen janë të qëndrueshëm po në këtë temperaturë por për 30 ditë.

Materiali biologjik

Serum ose plazëm e heparinizuar ose me EDTA. Rekomandohet që brërda dy orëve pas centrifugimit të ndahet serumi nga elementet e tjerë të gjakut. LDL janë të qëndrueshëm në serum për 5-7 ditë në temperaturën 2-8 gradë, dhe një ditë në temperaturë 15-25 gradë.

Kalibrimi i aparatit

Bëhet me Olympus LDL –kolesterol kalibrator ODC0012, dhe bëhet cdo një muaj.

Kontrolli i Kualitetit.

Olympus Controll Cal.No.ODC 0005

Llogaritja

Autoanalizatori Olympus në mënyrë automatike llogarit përqëndrimin e LDL –kolesterol të çdo analize;

Lineariteti

Për këtë kit lineariteti i kurbës është deri në 10-400mg/dl (0.26-10.3 mmol/l)

Normat (136)

0-100 mg/dl (<2.6 mmol/l) –vlerë normale

100-129mg/dl (2.6-3.3 mmol/l), pothuajse normale

130-159 mg/dl (3.4- 4.1mmol/l) vlerë limite

160-189 mg/dl (4.1-4,9 mmol/l) vlerë e lartë.

Matja e HDL-kolesterolit.

HDL-kolesteroli i njohur ndryshe dhe si “kolesteroli i mirë”, ka si funksion transportin e kundërt të kolesterolit, dmth, nga indet drejt heparit, ku dhe “digjet”. Pra sa më e lartë të jetë si vlerë kjo lipoproteinë aq më i mbrojtur është organizmi jonë nga dukuritë aterosklerotike.

Principi i testit

Antikorpët antilipoproteinë humane të pranishme me reagentin R1 lidhen me të gjitha lipoproteinat e pranishme në materialin biologjik, më përjashtim të HDL-Kolesterolit. Kompleksi antigen-antikorp I formuar në këtë mënyrë bllokoi zhvillimin e reaksioneve enzimatishtë, pasi shtohet reagenti R2, duke lënë në këtë mënyrë që HDL-kolesteroli të nënshtrohet një kaskade reaksionesh, me rezultat formimin e një bashkëdyzimi të ngjyrosur blu, intensiteti I së cilës është në përpjestim të drejtë me përqëndrimin e HDL (134, 139)

Principi reaksionit

Antikorpët anti β -lipoproteine humane

LDL, VLDL, CM → kompleksin antigen/antikorp

CE, CHOD

HDL- kolesterol + H₂O + O₂ → Kolest-4-en-3-on + acide yndyrore + H₂O₂

POD

H₂O₂ + 4-AA + F-DAOS → bashkëdyzim ngj. blu + 2H₂O

Përberja e reagentëve të punës.

Kolesterol esteraza, kolesterol oksidaza, peroksidaza, Antikorpët anti β -lipoproteine humane soluzion tampon Good (Ph 6.8), 4 aminoantipirina, katalaza, F-DAOS, detergent.

Qëndrueshmëria e reagentëve

Reagentët e pahapur janë të qëndrueshëm në temperaturën 2-8 gradë celcius deri në datën e skadimit që e ka në etiketën shoqëruese ;kur hapen janë të qëndrueshëm po në këtë temperaturë por për 30 ditë.

Materiali biologjik (139)

Serum ose plazëm e heparinizuar. Rekomandohet që brërda dy orëve pas centrifugimit të ndahet serum nga elementet e tjerë të gjakut. HDL janë të qëndrueshëm në serum për 5-7 ditë në temperaturën 2-8 gradë, dhe dy ditë në temperaturë 15-25 gradë.

Kalibrimi i aparatit

Bëhet me Olympus HDL –kolesterol kalibrator ODC0011, dhe bëhet cdo një muaj.

Kontrolli i Kualitetit.

Olympus Controll Cal.No.ODC 0005

Llogaritja

Autoanalizatori Olympus në mënyrë automatike llogarit përqëndrimin e HDL –kolesterol të cdo analize;

Lineariteti

Për këtë kit lineariteti i kurbës është deri në 2-180mg/dl (0.06-4.65 mmol/l)

Normat(136)

< 40 mg/dl (<1.03 mmol/l) –risk për patologji kardiovaskulare

>60 mg/dl (>1.55 mmol/l) , vlere normale

Matja e Apolipoprotein- B 100 në serum.

Kjo matje u realizua me anë të metodës imunoturbidimetrike, duke përdorur si material biologjik serumin e pacientit dhe kitin GIESSE DIAGNOSTIC, prane klinikës ‘Kajo’ .

Principi i matjes: antikorpet anti apo B 100 të pranishëm në reagentin e punës bashkeveprojne me apolipoproteinën B të pranishëm në serumin e pacientit, duke na dhënë kompleks antittrup/antigen, të patretshëm , i icili matet ne metodën turbidimetrike.

Materiali biologjik: Serum ose plazëm e heparinizuar / EDTA.Serumi/ose plazma janë të qëndrueshëm për dy javë në temperaturën 2-8 grade C, ose për 3 muaj në temperaturën - 20 gradë C.

Përbërësit e kitit të ApoB:

Reagenti A:Diluent me volum 40 ml, që ka në përbërje triss buffer me Ph 8.3, sodium azide.

Reagenti B:Antikorpe me volum 10 ml, I përbërë nga antikorpet anti Apo B, Tris, PH 7.5, sodium azid.

Standart Apo Bme përqëndrim 108 mg/dl.

Këta reagent janë të qëndrueshëm deri në datën e skadencës që është e shënuar në paketimin e kitit në temperaturën 2-8 gradë C. Kur hapen janë të qëndrueshëm për 3 javë në temperaturën 2-8 gradë C.

Pregatitja e reagentëve.

Reagentët janë të gatshëm për t'u përdorur.

Procedura e punës.

Matja e përqëndrimit të Apo B u realizua në Klinikën Kajo ku jam e punësuar në funksionin drejtuese teknike laboratorit. Aparati ku u realizuan këto matje është BTS-350.

Parametrat analitike

Metoda e matjes Fixed Time

Njësia matëse mg/dl

Pjerrësia e reaksionit rritëse.

Gjatësia e valës ku do të kryhet matja është 340nm

Rruga optike 1cm.

Temperaturë 37 gradë C

Kalibrimi me standart

Lineariteti deri në 300 mg/dl

Vlera minimale 69

Vlera maximale 105

Fillimisht zerojmë aparatën kundrejt ujit.

Marrim dy tuba, standart dhe analizë.

Në secilin nga tubat pipetojmë nga 800µl Reagent A dhe 200µl Reagent B.

Marrim tubin e standartit dhe në të pipetojmë 7 µl standart Apo B me përqëndrim të njojtur (108 mg/dl), masim direct absorbancën e këtij tubi. Në mënyrë automatike aparati mat dy absorbancat, A1, dhe A2 dhe nxjerr faktorin: $C_{std}/A2-A1$.

Pastaj marrim tubin e analizës dhe pasi pipetojmë 7 µl serum pacientit, masim direkt absorbancën.

Dhe aparati në mënyrë automatike do të na nxjerre përqëndrimin e Apo B, nëpërmes formulës së mëposhtme:

Përqëndrimi i Apo B = Faktor x (Absorbancën A2 të analizës – Absorbancën A1 të analizës).

Reagentët e punës	standart	Analyze
R1	800 µl	800 µl
R2	200 µl	200 µl
Standart	7 µl	-
Serum	-	7 µl

Norma: 69-105 mg/dl

Kontrolli i kualitetit

Realizohet nëpërmes përdorimit të Kontroll APOA1/B

Lineariteti

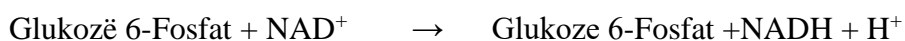
Kjo metodë është lineare deri në përqëndrimin 250 mg/dl. Për vlerat më të larta, serumi hollonhet me ujë destilë në raport 1:5, punohet si më sipër, por rezultatit final do ta shumëzojmë më faktorin e hollimit 5.

Matja e Glukoze në serum me metoden enzimato-kolorimetrike

Principi i metodës

Enzima Hekzokinazë (HK) katalizon fosforilimin e Glukoze në prani të Adenozinë trefosfat (ATP) dhe joneve Magnez, duke na formuar Glukoze 6 –fosfat. Glukoze 6-fosfat dehidrogenaza është enzima që katalizon oksidimin e Glukoze 6-fosfatit në glukonat 6-fosfat. Matja e absorbancës në gjatësinë e valës 340 nm është në përpjestim të drejtë me përqëndrimin e glukozës në gjak (132)

Principi i reaksionit.



Përberja e reagentëve të punës.

Solucion Tampon PPES(Ph 7.6); ATP, NAD⁺, Mg²⁺, Hekzokinazë, G6P-DH si dhe konservues.

Qëndrueshmëria e reagentëve

Reagentët e pahapur janë të qëndrueshëm në temperaturën 2-8 gradë celcius deri në datën e skadimit që e ka në etiketën shoqëruese ;kur hapen janë të qëndrueshëm po në këtë temperaturë por për 30 ditë.

Materiali biologjik

Serum ose plazëm e heparinizuar. Glukoza është e qëndrueshme në serum për 5-7 ditë në temperaturën 2-8 gradë, dhe dy ditë në temperaturë 15-25 gradë.

Kalibrimi i aparatit

Bëhet me Olympus Glukozë kalibratorCat.n. ODC0025, dhe bëhet cdo një muaj.

Kontrolli i Kualitetit.

Olympus Controll Cal.No.ODC 0003 dhe ODC 0004

Llogaritja

Autoanalizatori Olympus në mënyrë automatike llogarit përqëndrimin e Glicemisë për cdo analize;

Lineariteti

Për këtë kit lineariteti i kurbës është deri në 1-800mg/dl (0-45 mmol/l)

Normat (140)

Për të rritur 76-106 mg/dl (4.1-5.9 mmol/l)

Për fëmijët 60-100 mg/dl (3.3.-5.6 mmol/l)

Metodika e numerimit të Limfociteve CD4+

Metodika e numerimit të limfociteve CD4+ është citometria me fluks.

Këto matje janë realizuar pranë laboratorit imunologjik, QSUT.

Metodologjia, principi i punes dhe aplikimet e citometrisë me fluks.

Citometria me fluks realizon matjen sasiore multiparametrike të karakteristikave kimike ose fizike të qelizave në suspension. Një citometër me fluks mat në momentin që qeliza kalon përmes detektorëve: 1) shpërndarjen e dritës nga qeliza 2) vëllimin elektronik të qelizës 3) humbjen aksiale të dritës (në kënd të drejtë) ndërsa qeliza kalon përmes një rrezeje të eksitimit të fluoreshencës dhe 4) informacion morfologjik që vjen nga forma e qelizës ose kohëzgjatja e sinjaleve të shpërndarjes së dritës. Duke i inkubuar qelizat me antitropa të shënuar më lëndë fluoreshente mund të përcaktohet përbërja e antigjenëve në sipërfaqe të qelizës dhe në citoplazëm pra imunofenotipi dhe duke i inkubuar qelizat me një lëndë fluoreshente që trupëzohet me ADN, përcaktohet përbërja e ADN (ploidia).

Në fluoreshencë, drita e eksitimit absorbohet nga elektroni duke e rritur energjinë e tij dhe duke e çuar në një orbitë më të lartë. Elektroni nuk është i qëndrueshëm në këtë nivel më të lartë energjistik dhe kalon në një nivel më të ulët në më pak se një sekonde. Gjatë këtij kalimi, elektroni çliron një pjesë të energjisë si dritë dhe kjo është fluoreshenca.(141)

Protokolli i perdorur per shenjuesit qelizore siperfaqshore:

1. 100 µl kampion (i holluar ose jo) inkubohet në errësirë për 15-20 minuta me 10-20 µl antitrop monoklonal të shënuar me lëndë fluoreshente.
2. Më pas realizohet lizimi i eritrociteve duke shtuar 500 µl solucion lizues Optilyse C, që realizon lizën e eritrociteve dhe fiksimin e leukociteve. Optilyse C është një solucion buferik me bazë klorur amoni për lizën eritrocitare dhe formaldeide 1.5% për fiksimin e leukociteve. Pas vorteksimit 5 sek. inkubohet 10 minuta në errësirë.
3. Shtohet 500 µl PBS në cdo tub, vorteksohen dhe pas 5 minutash mund të fillohet analizimi në citometrin me fluks.

Kontrolli i cilësisë dhe përputhshmëria mes paneleve normal me 2 dhe 4 ngjyra është bërë me anë të kontrollit Immuno-trol.

Kalibrimi i citometrit me fluks është bërë me anë të Floë-set Fluorospheres. Floë-set Fluorospheres janë një suspension fluorosferash të polistirenit në një solucion ujqor që përmban surfaktante dhe konservantë me një përqëndrim prej 1×10^6 fluorosfera / ml.

Për çdo protokoll (një kombinim i caktuar antitropash) janë përfutuar rreth 5000 evente (pjesëza që kalojnë përmes rrezes së lazerit, qeliza + debri).

Per kryerjen e imunofenotipizimit është përdorur citometri me fluks i tipit Beckman Coulter, (COULTER EPICS XL-MCL).

KAPITULLI III

3 REZULTATET.

3.1 Shpërndarja e pacientëve sipas gjinisë, moshës, terapisë së përdorur, stadi të sëmundjes, BMI dhe numrit të limfociteve CD4+.

Në këtë studim janë përfshirë 100 pacientë, të cilët filluan për herë të parë terapinë e kombinuar me ARV linja e parë.

Pjesa më e madhe e pacientëve që plotësonin kriteret e pjesëmarrjes në studim janë meshkuj (67 %), krahasivisht me femrat, në chi square $p=0.027$ (Grafiku 4).

Mosha mesatare e pacientëve është 39.1 ± 2.8 .

Sipas terapisë së përdorur, kemi mbizotërim të terapisë pa frenues proteazë ose (FP-) 81%. Ky mbizotërim është sinjifikant (ne chi square prospektiv $p 0.023$). Sipas terapisë së përdorur 5 femra dhe 14 meshkuj trajtohen me skeme me frenues protease (FP+), ndërsa 28 femra dhe 53 meshkuj trajtohen me skema pa frenues protease (FP-). (Tabela 18).



Grafiku 4. Shpërndarja e pacientëve sipas gjinisë, në prospektiv

Sipas stadi të sëmundjes, ka një mbizotërim të pacientëve AIDS /stadi III (80%). Ky mbizotërim është sinjifikativ nga ana statistikore (p ne chi square është 0.001, Grafiku 5, Tabela 18).



Grafiku 5. Shpërndarja e pacientëve sipas stadi të sëmundjes, prospektiv

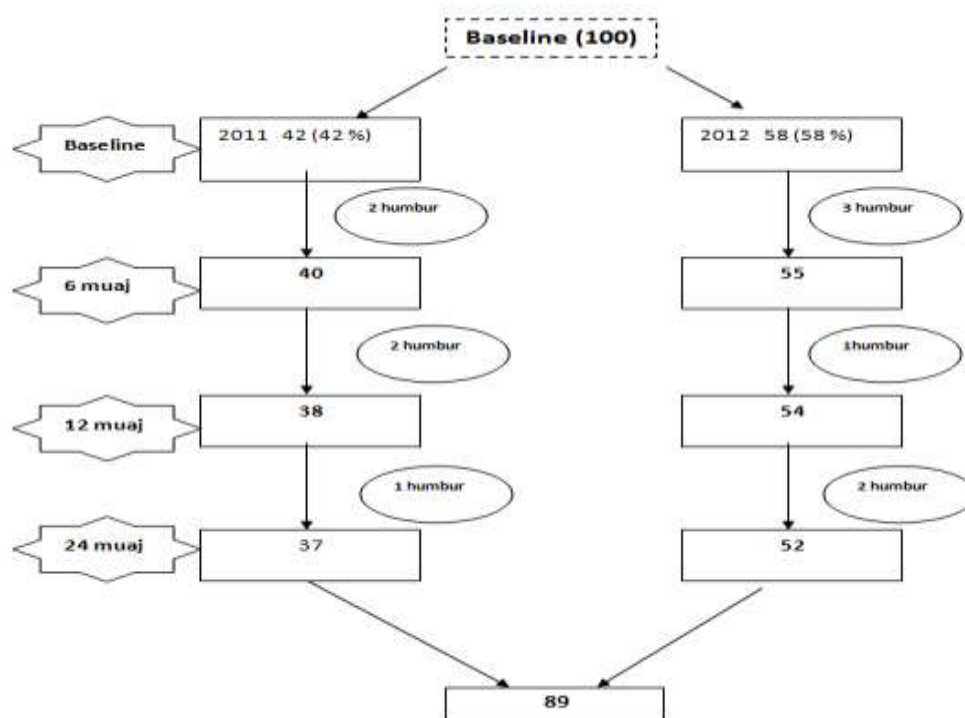
Mesatarja dhe Deviacioni standart i BMI për të dyja grupet e studimit tonë është 23.7 ± 3 , ndërsa për nr e limfociteve CD4 +, për të dyja grupet është respektivisht: 243.7 ± 19.3 për skemat me frenues proteaze (FP+) dhe 241.1 ± 18.9 për skemat pa frenues proteaze (FP-); (tabela 18)

Tabela 18 . Shpërndarja e pacientëve sipas gjinisë, moshës, terapisë së përdorur dhe stadi të sëmundjes

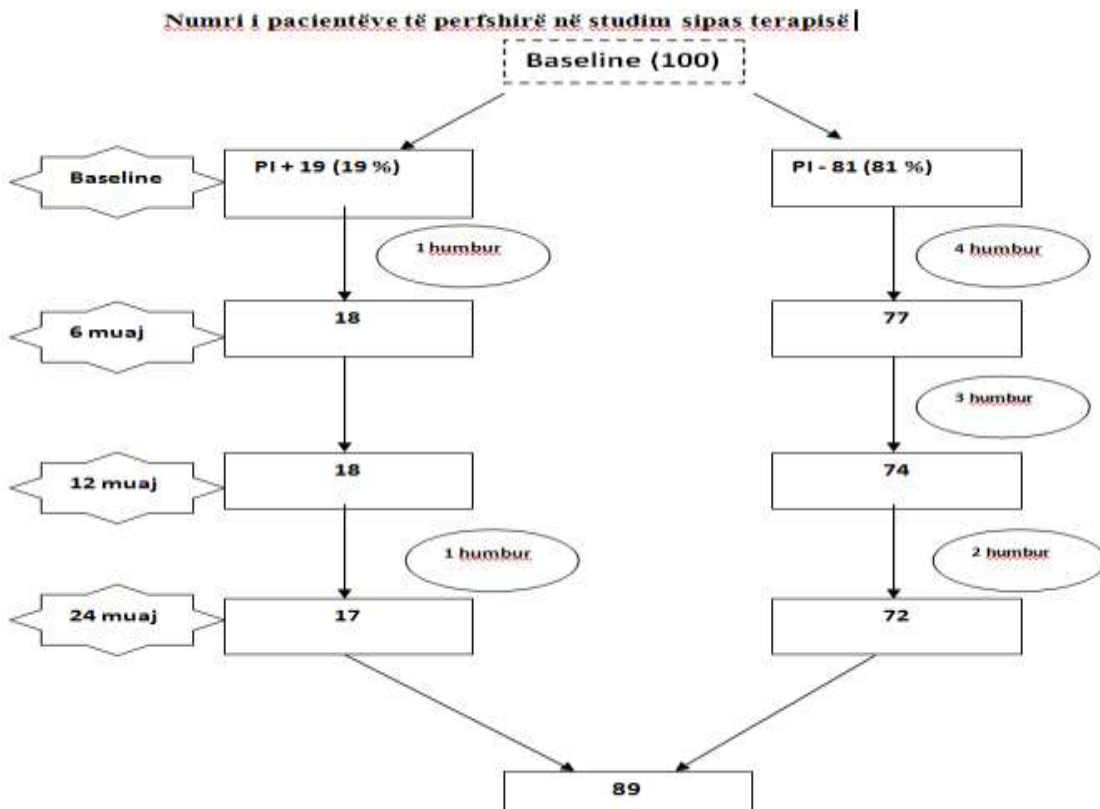
Nr pacientëve të marë në studim	100
meshkuj	67(67)
femra	33(33)
mosha mesatare (ne vite)	39.1 ± 10
BMI (kg/m ²)	23.7 ± 3
CD4+	243.7 ± 19.3 (FP+) 241.1 ± 18.9 (FP-)
FP+	19(19)
FP-	81(81)
Infeksion HIV	20 (20)
AIDS stadi III	80 (80)

Në nisjen vitit të parë të studimit janë përfshirë 42 pacientë dhe në vitin e dytë të studimit janë përfshirë 58 pacientë. Në përfundim të studimit, 5 pacientë nga grupi i vitit të parë kanë “humbur” dhe 6 pacientë nga grupi i dytë po ashtu. Në total përfunduan studimin 89 pacientë (shih Grafikon 6).

Nga pacientët e përfshirë në studim 19 pacientë ishin me terapi FP+ dhe 81 pacientë me terapi FP-, por në fund të studimit ka qënë 17 pacientë me terapi FP+ dhe 72 pacientë me FP-(Grafiku 7).



Grafiku 6. Numri i pacientëve sipas fazave të studimit.



Grafiku 7. Numri i pacientëve të përfshirë në studim sipas terapisë së përdorur

Në grafikun 7, jepet numri i pacientëve të përfshirë në studim sipas terapisë së përdorur. Nga pacientët e përfshirë në studim 19 pacientë ishin me terapi FP+ dhe 81 pacientë me terapi FP-, por në fund të studimit ka qënë 17 pacientë me terapi FP+ dhe 72 pacientë FP-

3.2 Efektet e TAR në profilin e lipidik, glicemisë, sipas fazave të studimit.

Në tabelën 19 dhe grafiku 8, janë paraqitur përqindjet e pacientëve me vlera mbi normën për lipidet (kolesterol, TG HDL dhe LDLKolesterol) apo lipoproteinën B dhe gliceminë. Nga një fazë e studimit në fazën tjetër ka një rritje domethënëse nga ana statistikore të përqindjes së pacientëve me rritje të Tg, Kolesterolit, LDL kolestrolit, dhe apolipoproteinës B , ndërkohë që ndryshimet në vlerat për glicemisë janë të papërfillshme nga ana statistikore.

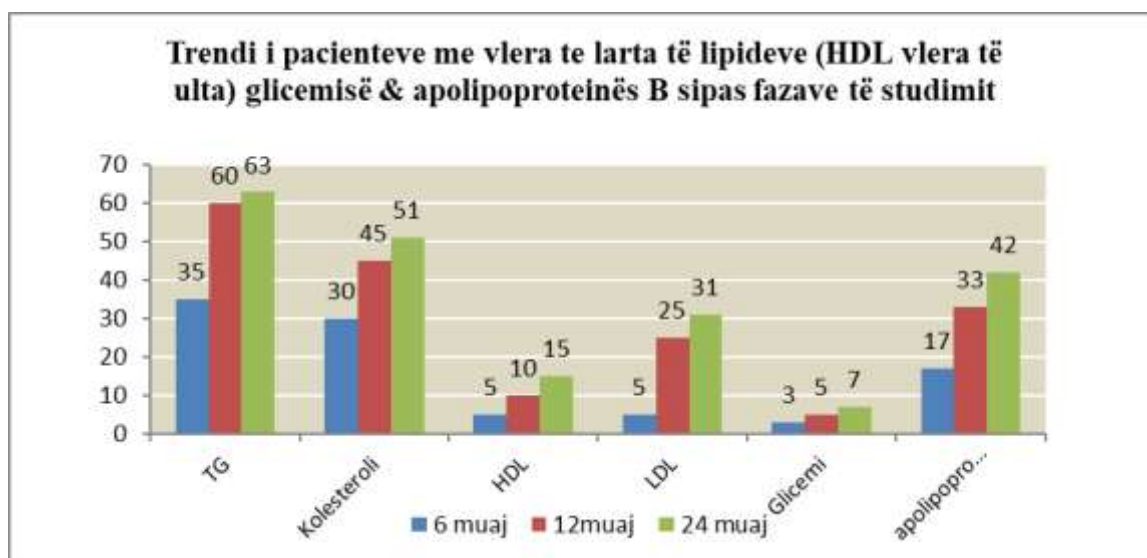
Tabela 19. Përqindja e pacientëve me vlera të larta të lipideve (HDL vlera të ulta) glicemisë & apolipoproteinës B sipas fazave të studimit

	Baseline	6 muaj	12muaj	24 muaj	p value*
TG	0	35	60	63	0.023
Kolesteroli	0	30	45	51	0.037
HDL**	0	5	10	15	0.307
LDL	0	5	25	31	0.035
Glicemi	0	3	5	7	0.401
apolipoproteina B	0	17	33	42	0.01

Vlerat jane në %

*chi square

**Ulje te vlerave te HDL.



Grafiku 8. Trendi i pacienteve me vlera te larta të lipideve (HDL vlera të ulta) glicemisë & apolipoproteinës B sipas fazave të studimit

Tabela 20. Përqindja e pacientëve me vlera mbi normen për profilin e lipideve, apolipoproteinen B dhe gliceminë sipas fazave të studimit dhe terapisë së përdorur

	FP- (81)	FP+ (19)	p value [^]
Kolesteroli			
baseline	0	0	
6 muaj	21	60	0.034
12muaj	47	87	0.031
24 muaj	66	87	0.016
Tg			
baseline	0	0	
6 muaj	39	80	0.024
12muaj	44	100	0.045
24 muaj	74	100	0.021
LDL kolesteroli			
baseline	0	0	
6 muaj	5.7	6.7	0.044
12muaj	24	20	0.038
24 muaj	33	26.7	0.026
HDL kolesteroli*			
baseline	0	0	
6 muaj	2	20.9	0.089
12muaj	20	13	0.179
24 muaj	17	25	0.567
apolipoproteina b			
baseline	0	0	
6 muaj	13	40	0.024
12muaj	23	55	0.008
24 muaj	28	66	0.031
Glicemia			
baseline	0	0	
6 muaj	4.3	0	0.145

12muaj	7	0	0.569
24 muaj	8	6	0.347

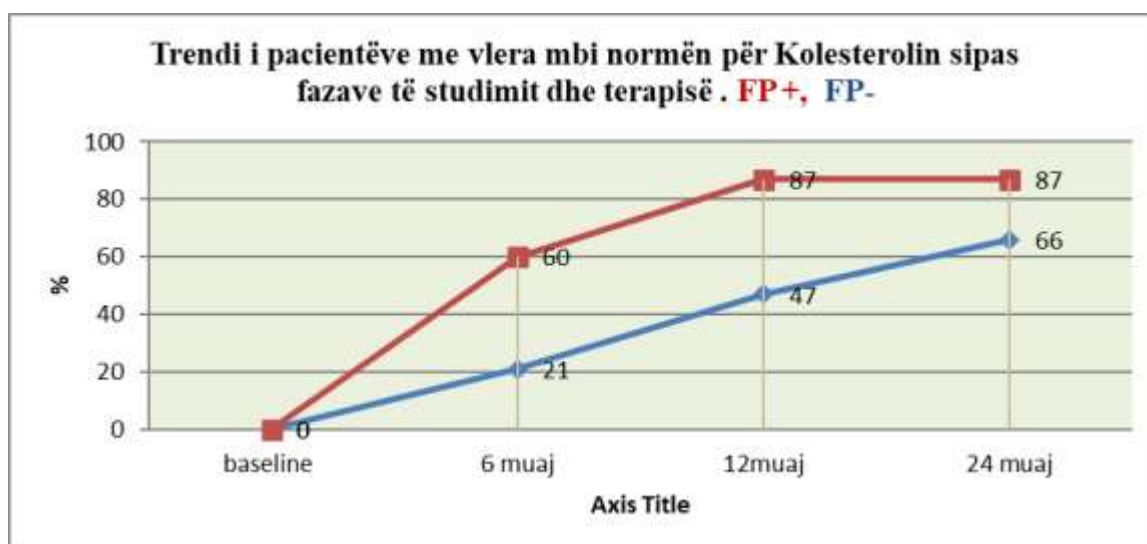
^ *Chi square test*

**vlera me te ulta se norma*

Vlerat jane ne përqindje

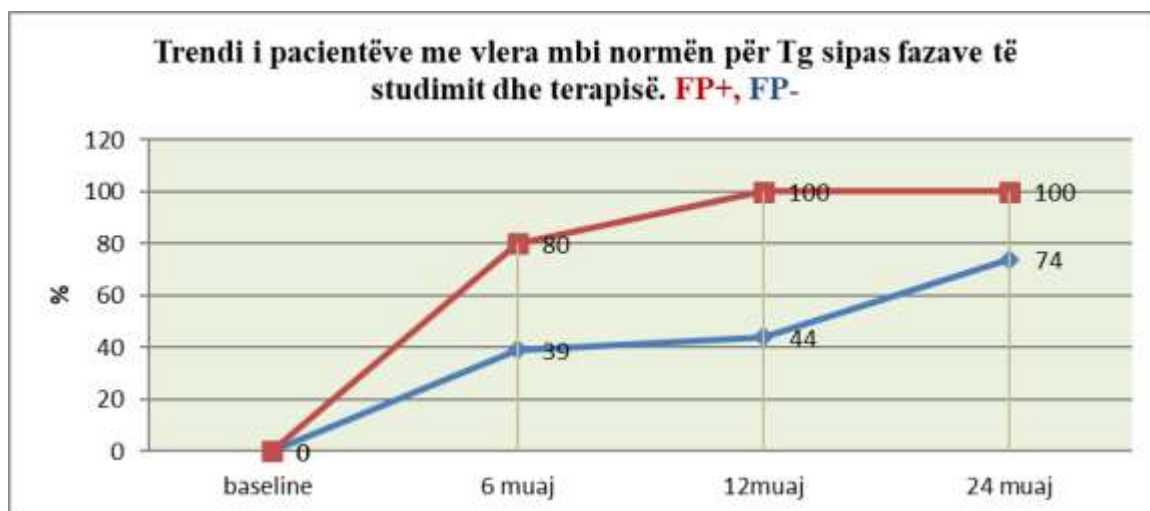
(nr. pacienteve)

Në tabelen 20 jepen vlerat në përqindje për secilën nga testet e përdorura dhe vlerat e chi square për lidhjen midis terapisë së përdorur dhe rritjes së vlerave të testeve.



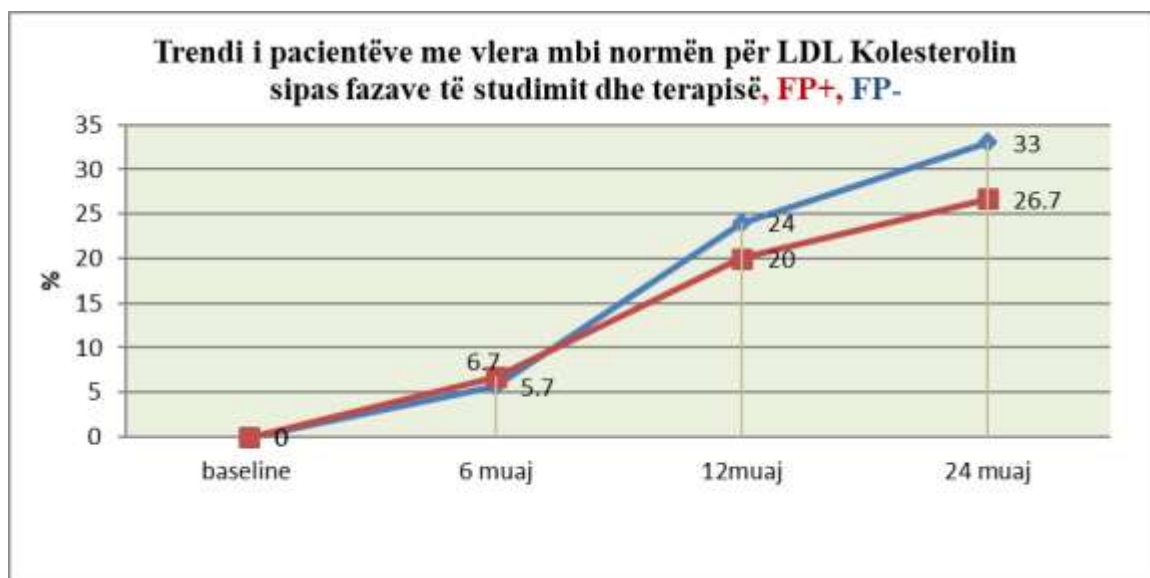
Grafiku 9. Trendi i pacientëve me vlera mbi normën për Kolesterolin sipas fazave të studimit dhe terapisë . FP +, FP-

Në grafikun 9 vihet re që të dyja terapitë kanë një ndikim në rritjen e nivelit të kolesterolit sipas fazave të mjekimit por që me e theksuar kjo rritje është për terapine që kanë FP (ne chi square $p < 0.05$).



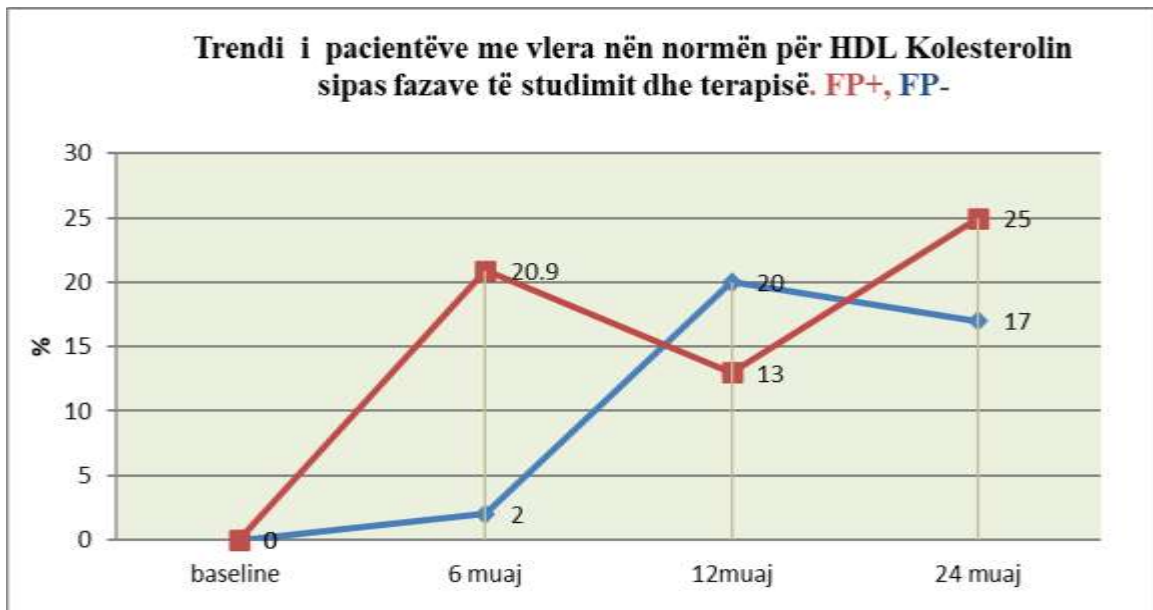
Grafiku 10. Trendi i pacientëve me vlera mbi normën për Tg sipas fazave të studimit dhe terapisë. FP+, FP-

Në grafikun 10 vihet re që të dyja terapitë kanë një ndikim në rritjen e nivelit të TG sipas fazave të mjekimit por që me e theksuar kjo rritje është për terapine që kanë FP (ne chi square $p < 0.05$).



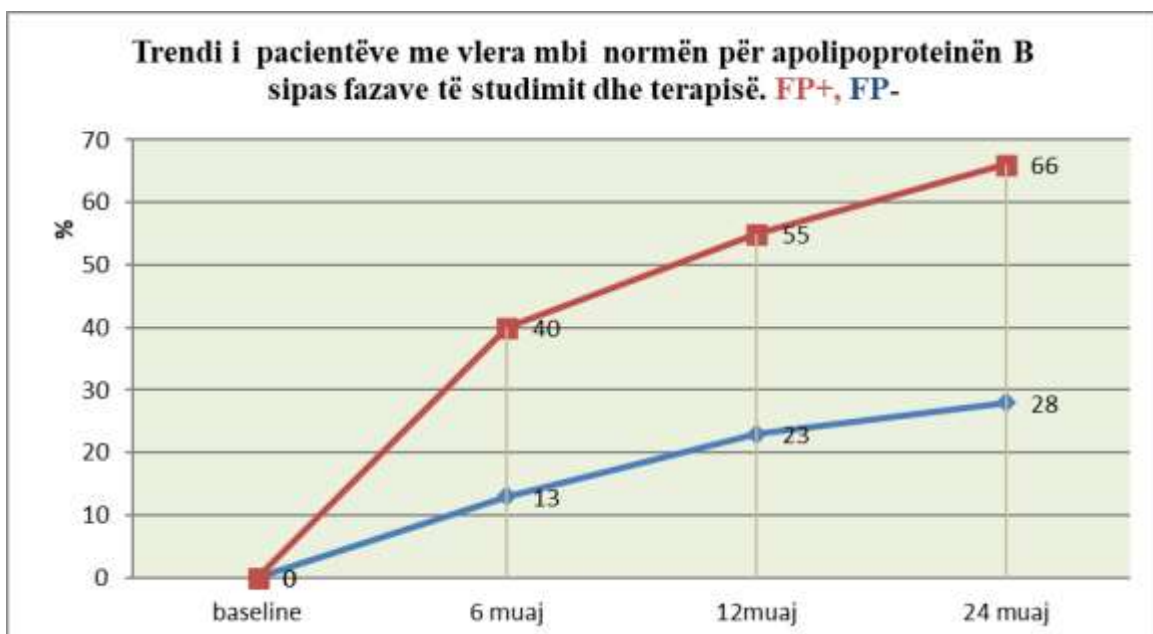
Grafiku 11. Trendi i pacientëve me vlera mbi normën për LDL Kolesterolin sipas fazave të studimit dhe terapisë, FP+, FP-

Në grafikun 11 vihet re që të dyja terapitë kanë një ndikim në rritjen e nivelit të LDL kolesterolit sipas fazave të mjekimit (ne chi square $p < 0.05$).



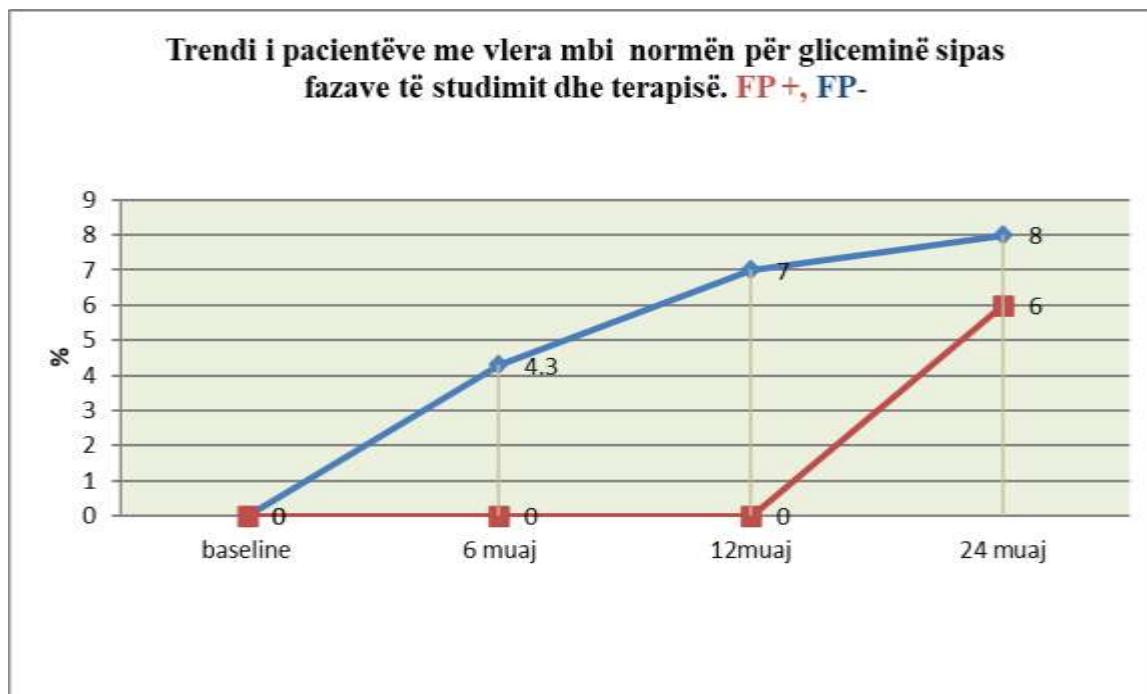
Grafiku 12. Trendi i pacientëve me vlera nën normën për HDL Kolesterolin sipas fazave të studimit dhe terapisë. FP+, FP-

Në grafikun 12 vihet re që të dyja terapitë kanë një ndikim jo domethenes në uljen e nivelit të HDL kolesterolit sipas fazave të mjekimit (ne chi square $p > 0.05$)



Grafiku 13. Trendi i pacientëve me vlera mbi normën për apolipoproteinën B sipas fazave të studimit dhe terapisë. FP+, FP-

Në Grafikun 13 vihet re që të dyja terapitë kanë një ndikim në rritjen e nivelit të apolipoproteinës B sipas fazave të mjekimit por që me e theksuar kjo rritje është për terapine që kanë FP (ne chi square $p < 0.05$).



Grafiku 14. Trendi i pacientëve me vlera mbi normën për gliceminë sipas fazave të studimit dhe terapisë. FP +, FP-

Në grafikun 14 vihet re që të dyja terapitë kanë një ndikim jo domethenes në rritjen e nivelit të glicemisë. (ne chi square $p > 0.05$).

3.3 Luhatja e BMI dhe niveli limfociteve CD4+, tek pacientët dg.me HIV/AIDS që marrin TAR.

Indeksi i masës trupore (BMI) llogaritet me anë të një formule të thjeshtë.

$$\text{BMI} = \frac{\text{pesha}_{\text{kg}}}{\text{gjatësinë m}^2}$$

Tabela 21. Kategoritë e BMI

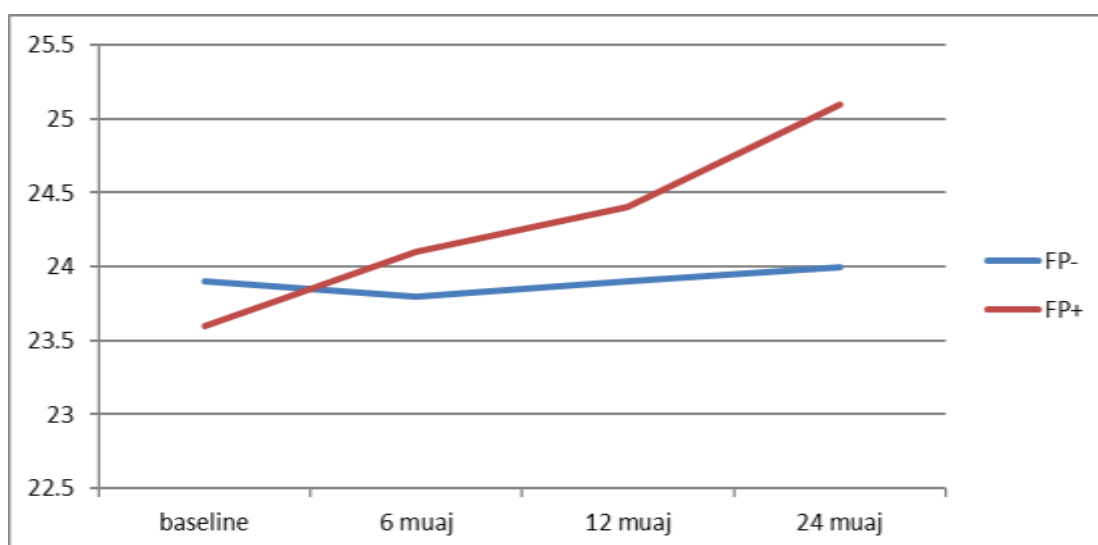
Kategorizimi I BMI

< 18.5	Nën peshe
18.5–24.9	Peshë normale
25.0–29.9	Mbipeshë
30.0–34.9	obez

Në tabelë 22, janë paraqitur mesataret e vlerave të BMI dhe të numrit të limfociteve CD4 sipas fazave të studimit, në momentin e përfshirjes në studim, në 6 muaj , një vit dhe dy vjet pas fillimit të trajtimit me terapi.

Tabela 22. Vlerat e BMI dhe numrin e CD4 (mesatarja dhe SD) sipas fazave të studimit dhe terapisë së përdorur.

Variabla antropometrike dhe imunologjik	BMI (kg/m ²)		Numri i CD4	
	Mesatarja ± SD		Mesatarja±SD	
	FP+	FP-	FP+	FP-
Baseline	23.6 ± 3.8	23.9±3.8	243.7±19.3	241.1±18.9
6 muaj	24.1± 3.9	23.8±3.7	n/a	n/a
12muaj	24.4 ± 3.9	23.9±3.8	376.0±21.4	372.0±22.1
24 muaj	25.1±3.9	24.0±3.8	414.0±22.3	409.0±22.7



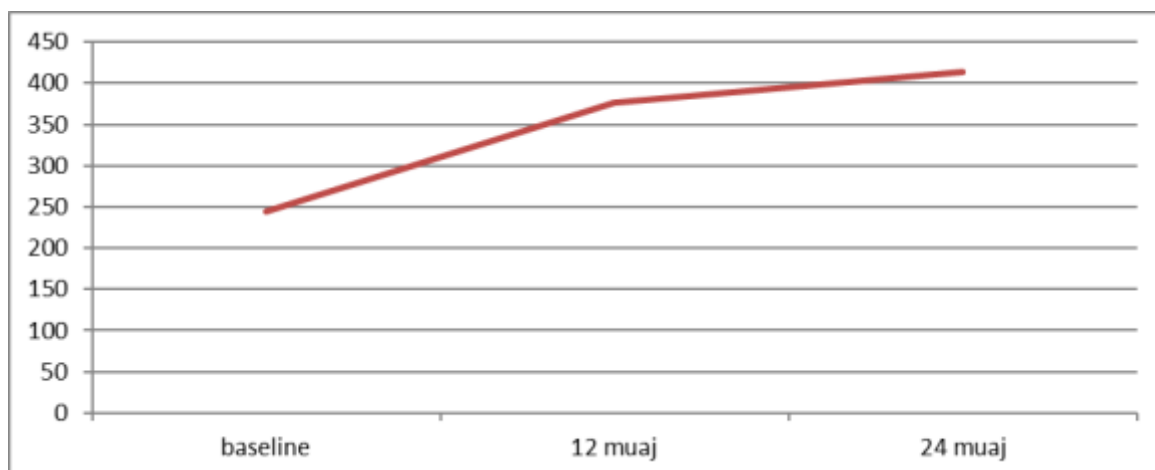
Grafiku 15. BMI sipas kohëzgjatjes së mjekimit dhe terapisë së përdorur:FP-, FP+

Tabela 23. Vlerat e lidhjes midis BMI dhe llojit të terapisë së përdorur

Skema	Koeficienti korrelacionit	P value*
FP+	0.123	0.034
FP-	0.041	0.134

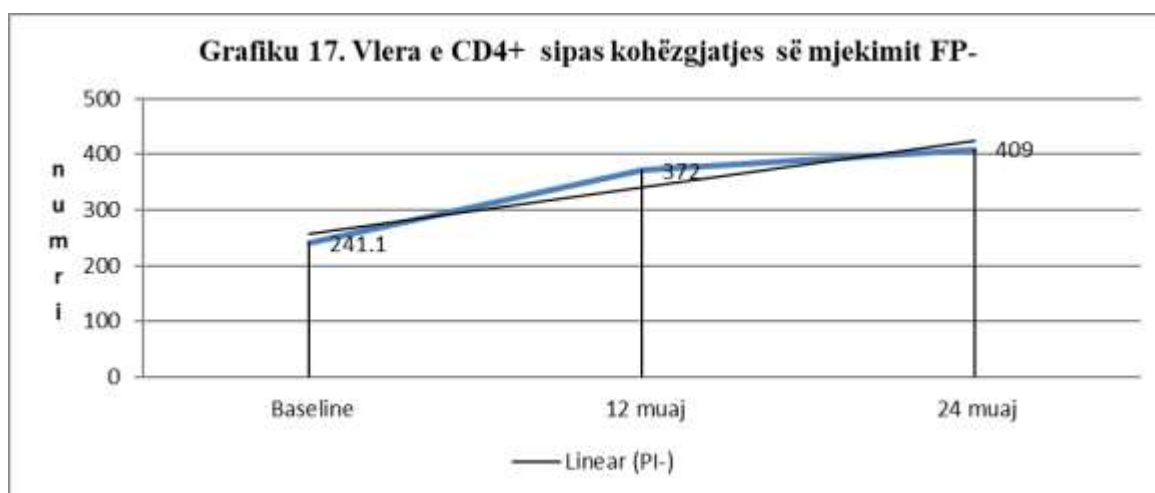
p<0.05 konsiderohet sinjifikante

E parë sipas llojit të terapisë vihet re që pacientët të cilët janë nënshtruar skemave që përmbajnë FP (FP+) kanë një rritje të BMI në mënyrë sinjifikante (në teknikën e korrelacionit Kendall's tau_b $r = 0.123$ $p=0.034$); krahasuar me skemat që nuk përmbajnë FP (FP -) (në teknikën e korrelacionit Kendall's tau_b $r = 0.041$ $p =0.134$; tabela22@23, grafiku 15).



Grafiku 16. Vlerat e CD4+ sipas kohëzgjatjes së terapisë me FP+

Sipas grafikut të mësipërm skema e mjekimit që përmbajnë FP (FP+) japin një rritje të numrit të limfociteve CD4+(Tabela22)



Grafiku 17. Vlera e CD4+ sipas kohëzgjatjes së mjekimit FP-

Edhe skemat e mjekimit pa FP (FP-), japin një rritje të numrit të limfociteve CD4+.(grafiku 17, Tabela 22)

Tabela 24. Vlerat e lidhjes midis CD4 dhe llojit të terapisë së përdorur

Skema	Koeficienti korrelacionit	p value*
FP+	0.223	0.024
FP-	0.119	0.017

p<0.05 konsiderohet sinjifikante

Si përfundim, përsa i përket numrit të limfociteve CD4+, të dyja terapisë japin një rritje në mënyrë sinjifikative të numrit të limfociteve CD4+. Mesatarja e CD4 sipas fazave të trajtimit (në teknikën e korrelacionit Kendall's tau_b $r = 0.223$, $p = 0.024$; $r = 0.119$, $p = 0.017$ tabela 24 grafiku 16, 17).

Pra terapia me antivirale ndikon sinjifikativisht në rritjen e numrit të CD4+ , ndërkohë që vetëm terapia antivirale me FP+ ndikon në rritjen e BMI .

3.4. Lidhja midis indeksit të masës trupore dhe numrit të limfocitve CD4+ gjatë terapisë me ARV.

Gjatë periudhës së studimit, ne u kemi matur indeksin e masës trupore (BMI) tre herë pacientëve: Para trajtimit, pas një viti dhe pas dy viteve. Gjithashtu pacientëve tane iu është matur niveli i limfociteve CD4 +, para dhe gjatë periudhës së terapisë me ARV. Pas kësaj ne pamë diferencën në nr e limfociteve CD4+, midis dy grupeve (tabela 25). Grupi i parë janë përfshirë ata pacientë me BMI=21-24(normopeshë) dhe grupi i dytë me BMI=25-30 (mbipeshë).

Tabela 25. Karakteristikat e BMI (në base line) të 89 pacientëve

Karakteristikat në base line	BMI (kg/m ²)		t test
	BMI (kg/m ²) 21÷24 nr (50)	BMI (kg/m ²) 25÷30 nr (39)	
Mosha	36 (31-42)	53 (33-44)	p>0.05
Nr Limfociteve CD4+(qeliza/mL*)	189 (121- 301)	203 (133-285)	p>0.05

*median (25th -75 përcentiles)

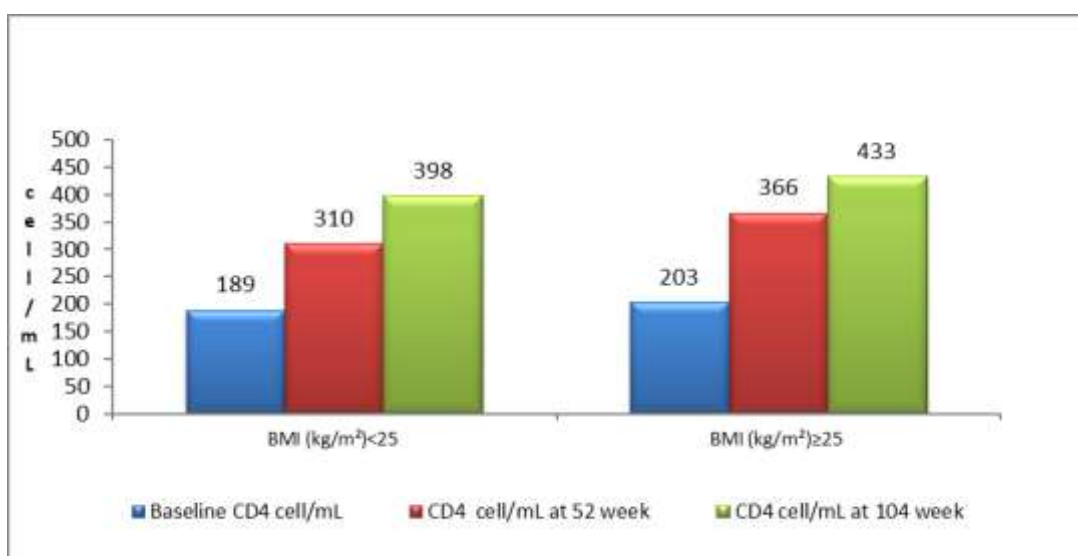
Tabela 26. Numri i limfociteve CD4 + (deri në 1 vit dhe pas dy vitesh, sipas indeksit të masës trupore)

CD4	BMI (kg/m ²)		t test
	BMI (kg/m ²)21÷24	BMI (kg/m ²) 25÷30	
Baseline CD4 cell/mL*	189	203	p>0.05
CD4 cell/mL deri ne 1 vit	310	366	p<0.05
CD4 cell/mL pas dy vitesh	398	433	p<0.05

*median

Mediana e numrit të limfociteve T CD4+ ishte respektivisht: Grupi i parë (BMI=21-24), para trajtimit 189, pas një viti 310, pas dy vitesh 398. Grupi i dytë (BMI=25-30), para trajtimit 203, pas një viti 366, pas 2 vitesh 433. Ne kemi parë diferenca statistikore (t student) të rëndësishme midis nr të limfociteve CD4 + midis dy grupeve të BMI. (p<0.05),(tabela 26 dhe grafiku18)

Grafiku 18. Nr limfociteve CD4, midis dy grupeve të BMI



Pra tek të dyja grupet e BMI gjatë trajtimit me TAR kemi rritje të nr të limfociteve CD4+, por kjo rritje është më sinjifikative tek grupi i dytë me BMI (kg/m²) 25÷30. Nga këto të rezultate del një gjetje e rëndësishme: rëndësia e statusit nutritional (shprehur në BMI) në efikasitetin e terapisë me ARV.

Prandaj mendoj që para trajtimit me ARV, pacientet të cilët kanë një BMI të ulët duhet të vihen në dietë, me qëllim që terapia me ARV të jetë sa më efikase.

KAPITULLI IV

4 DISKUTIM

4.1. Vecori dhe shpjegime të gjetjeve tona. Supozime shpjeguese të rezultateve

Pjesa më e madhe e pacientëve që plotësonin kriteret e pjesëmarjes në studim janë meshkuj (67 %), krahasivisht me femrat, në chi square $p=0.027$)

Emigrimet dhe migrimet, ndryshimet e mentaliteteve të kohës, kanë rritur numrin e raportuar dhe të trajtuar të pacientëve me HIV/AIDS në vendin tonë.

Dinamika e lëvizjes së popullsisë, distancat e krijuara mes anëtarëve të familjes, mund të shikohet dhe si një mekanizëm shpjegues i kësaj të dhëne, meqenëse kanë qenë meshkujt që kanë emigruar më së shumti në vendet përfundimtare kryesisht.

Janë prekur më tepër adultët e rinj, mesatarja 39 vjec, që shpjegon në njëfarë mënyre dhe mënyrën kryesore të përhapjes së kësaj sëmundjeje që është nëpërmjet seksit të pambrojtur edhe pse ka pasur vazhdimisht fushata të organizuara parandaluese të shëndetit publik.

Kultura e ndryshueshme në popullata të ndryshme e vizites mjekesore dhe ecuria fillestare e heshtur e kësaj sëmundjeje jashtë vëmendjes mjekësore, mund të supozohen si karakteristika të popullatës shqiptare.

Ndryshueshmëria e fillimit të jetës seksuale, ulja e kësaj moshe, si dhe krijimi i familjeve nukleare, polarizimi ekonomik, rritja e pavarësisë ekonomike ose situata të varfërimit ekstrem kombinuar me edukatën e pamjaftueshmë seksuale duhen parë si shkaqe të tjera që meritojnë vëmendje.

Detyrimi i njoftimit të partnerit për jetën seksuale ende nuk është ligjor për shumë vende. Ndërkohë zbatueshmëria e tij është e vështirë.

4.2 Pse duhet vëmendje ndaj sindromit metabolik dhe në HIV/AIDS?

Ndikimi i sindromit metabolik dhe statusi nutricional shikohet si faktor i rëndësishëm prognostik për shumë sëmundje kronike, si dhe i lidhur me rezistencën ndaj terapive edhe në këndvështrimin e rriskut për mortalitet. Këto kanë qenë dhe hapat e tjera të studimit tonë në kontekstin shqiptar.

Nëpërmjet këtij studimi ne synojmë të japim përvojën shqiptare në këtë kontekst.

Pra, ky është studimi i parë në Shqipëri që tenton të vlerësojë praninë e elementeve të sindromit metabolik, tek pacientët e diagnostikuar me HIV/AIDS, që trajtohen me HAART, së bashku me ecurinë e treguesve monitorues dhe diagnostikë si CD4 dhe një parametër praktik i statusit nutricional dhe element i rëndësishëm i obezitetit abdominal sic është indeksi i masës trupore.

4.3. Domosdoshmëria e kapjes së hershme

80% të pacientëve tanë ishin në stadin HIV/AIDS, gjë që tregon nevojën e një strategjie për të rritur efikasitetin e kapjes së hershme të kësaj patologjie.

Kapja e hershme e kësaj patologjie dhe hartimi i strategjive dhe programeve monitoruese rezulton mjaft i vështirë, sidomos në kontekstin e sotëm shqiptar.

4.4. Pse klasa të ndryshme antiretrovirale ndikojnë në mënyrë të ndryshme në komponentë të ndryshëm të sindromit metabolik?

Ndikimi i FP(+) në rritjen e kolesterolemisë, LDL-kolesterolemisë dhe trigliceridemisë

Gjatë trajtimit me antiretroviralë të ndryshëm u vu re ecuri e ndryshme e komponentëve të sindromit metabolik.

Për lehtësi studimi numrin e rasteve e studiuam të ndarë në dy kategori, pacientët që në skemat e mjekimit kanë dhe FP(+) dhe ata që nuk kanë në këto skema FP(+) dhe që i shënuam FP(-).

Të dyja skemat e ARV japin rritje të parametrave të sindromit metabolik, përkatësisht TG, kolesterolit, LDL-kolesterolit, glicemisë, BMI.

Kjo rritje është më domethënëse për skemat që përmbajnë FP (+), për Trigliceridin, kolesterolin dhe LDL.

Trigliceridi bën rritje sinjifikante në vitin e parë dhe pastaj nuk ka diferencë statistikisht të rëndësishme të rritjes pas vitit të parë të trajtimit me FP(+), në 30% të rasteve.

Kolesterolemi dhe LDL-kolesterolemia janë të rritura në mënyrë sinjifikante vitin e parë pas trajtimit me FP(+) në rreth 50% të rasteve.

Efekti i mjekimit me antiretroviral që rrit në mënyrë domethënëse vlerat e kolesterolit, të Tg dhe të LDL kolesterolit në pacientët pas një terapie një vjecare.

Përfundimet e studimit tonë janë në përputhje me studime të tjera të cilat konkludojnë në faktin që si skema e mjekimit me frenues të proteazës (FP +) dhe skema e mjekimit me jo FP (FP-) ndryshojnë profilin lipidik duke rritur nivelin e Tg kolesterolit dhe të LD kolesterolit (142, 143).

Studimet e fundit të AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 5142 kanë treguar se terapia me Lopinavir (FP) ose Efavirens (FTRJN) ose kombinimi i këtyre me 2 medikamente te klasës FTRN (frenues të transkriptazës reverse të ngjashëm me nukleozidet) , japin një rritje domethënëse të triglicerideve dhe kolesterolit në serum në të dy rastet (144, 145).

Në fund të kësaj analize do duhet të theksojmë se edhe pse ne i kemi studiuar këta pacientë në kontekstin e pranisë së parametrave të sindromit metabolik, nisur nga dy problematikat kryesore që janë efikasiteti i terapive dhe rrishtja për mortalitet, duhet të theksojmë gjasat për evente ateriosklerotike dhe kardiovaskulare, sidomos në prani të komorbiditeteve si faktorë bashkekzistues të rrishtit për mortalitet.

Këtë theksim e bëjnë të nevojshëm dhe rrishtja e rrishtit për evente kardiovaskulare dhe pacientëve me HIV/AIDS në top listëm e 10 shkaqeve të vdekshmërisë kudo në botë.

Tabloja kontraverse e kësaj situate e vendos mjekun klinikist në situate të vështira të vendimmarrjes dhe në domosdoshmërinë e një peshimi të kujdesshëm të faktorëve të rrishtit, komorbiditetit, dhe vecorive të terapive.

ARV nga ana tjetër edhe pse një armë në duart e mjekut tabloja e përvojës me këtë medikament është në ndryshim dinamik dhe e hapur për diskutime.

Numri i vogël i studimeve afatgjata e pamundësia e studimeve prospective, apo mbërritja e vonë e këtyre pacientëve e rrisht vështirësinë e përfundimeve e gjetjeve të qarta.

Koha e studimit tonë nga ana tjetër është e kufizuar, dhe punim individual, ndërkohë domosdoshmëria e projekteve me përfshirjen e shumë aktorëve dhe faktorëve, si dhe shumë variabla të kësaj sëmundjeje është një domosdoshmëri për vendin tonë.

Ndikimi i FP(-) në rrishtjen e glicemisë

Në kontrast me FP(+), tek pacientët tanë u vur re, se FP(-) japin një rrishtje të glicemisë krahasimisht me FP(+).

Pra FP(-) japin rrishtje vetëm të një parametri laboratorik të sindromit metabolik. Ndaj FP(-) sipas studimit tonë e përjashton praninë e sindromit metabolik tek këta pacientë.

Ka të dhëna nga studimet klinike që krahas efekteve dislipidemike, mjekimi me TAR mund të shkaktojë ndryshime të rëndësishme kryesisht në metabolizmin e glukozës (146, 147).

ARV dhe CD4+

Edhe pse këto ndryshime lidhen më shumë me përdorimin e barnave të klasës FP+, të dhënat e fundit tregojnë se këto efekte metabolike të këtyre barnave nuk duhen të konsiderohen më sit ë lidhura me një klasë të caktuar të TAR, kjo edhe për faktin e futjes në përdorim në treg të shumë barnave të TAR. Pamvarësisht këtyre rreziqeve që shfaq përdorimi i TAR, duhet të theksojmë që futja në përdorim e tyre ka ulur ndjeshëm morbiditetin dhe mortalitetin e këtyre pacientëve, nëpërmes përmirësimit të përgjigjes immune (rritjes së nr të limfociteve CD4+).

Të dhënat e studimit tonë përputhen me ato të literaturës bashkëkohore (148–149).

Në fund duhet përmendur edhe një vështirësi tjetër e punimit, që lidhet me metodologjinë e studimit , ku u morën në studim vetëm gjysma e pacientëve që merrnin TAR ,pra që kishin të dhëna laboratorike të profilit të yndyrnave, glicemisë esëll, BMI@numrit të limfociteve CD4+.

5. PËRFUNDIME

Të dhënat e këtij studimi tregojnë se:

1. Sipas terapisë së përdorur, kemi mbizotërim të terapisë FP- (prospektiv 81%), mosha mesatare e pacientëve të përfshirë në studim është 39.1 ± 2.8 vjec, pjesa më e madhe e pacientëve që plotësonin kriteret e pjesëmarrjes në studim janë meshkuj.

2. Në këtë punim janë studiuar vetëm ata pacientë që kishin vlera në normë në base line të lipidogramës (kolesterol, triglicerid, LDL-kol, Hdl-kolesterol, apo lipo B, glicemisë esëll). Në base line u është matur pesha, gjatësia (për kalkulimin e BMI), si dhe numri i limfociteve CD4+.

3. Të dyja skemat e terapisë antiretrovirale FP-, FP+), kanë efekte aterogjene (shprehur kjo në rritjen mbi normë të Kol, LDL-Kol, Tg, Apo lipo-B, dhe ulje të HDL-kol); skemat e terapisë që nuk përmbajnë FP (FP-) kanë tendencë për hipërglicemi, krahasuar me FP+.

4. Të dyja skemat e mjekimit të terapisë antiretrovirale ndikojnë sinjifikativisht në rritjen e nr të limfociteve CD4+; ndërkohë vetëm skemat që përmbajnë FP (FP+) kanë tendencë për të rritur BMI.

5. Monitorimi i pacientëve me HIV/AIDS, që trajtohen me TAR, është një shëmbull spektakolar i sinergjisë efikase Klinik-Laboratorik-Pacient-Trajtim.

6. REKOMANDIME.

1. Për shkak të rritjes së rrezikut për të pasur aksidente kardiovaskulare (infarkt akut të miokardit dhe ishemi cerebrale) është e rëndësishme që gjatë dhenies së trajtimit pacientit i duhet shpjeguar rëndësia dhe agresiviteti i këtij crregullimi, kështu që një kontroll periodik (çdo 6 muaj), i bilancit të yndyrnave, e ndihmon pacientin, sepse një diagnostikim i hershëm ka kosto më të lirë, pasi rritet produktiviteti në punë dhe ullet invaliditeti i pacientëve . Ulja e produktivitetit në punë dhe rritja e paaftësisë ka një kosto jo vetëm për individin dhe familjes por dhe me sistemin shëndetësor dhe për shoqërinë në tërësi.

2. Vleresimi dhe monitorimi i këtyre ndryshimeve metabolike tek pacientet që marrin terapi me TAR duhet të jetë pjesë e protokolleve të menaxhimit të këtyre pacientëve për të mundësuar parandalimin e komplikacioneve afat mesme dhe afatgjata që lidhen me këto ndryshime sic janë sëmundjet dhe komplikacionet kardio-vaskulare si dhe për ti

mundësuar mjekut klinikist bërjen e modifikimeve përkatëse të skemave dhe kombinimeve të kësaj terapie sipas profilit të efekteve anësore dislipidemike të çdo skeme dhe medikamenti.

3. Një gjetje e rëndësishme e studimit tonë, ishte dhe rëndësia e statusit nutricional (shprehur në BMI) në efikasitetin e terapisë me ARV. Prandaj mendoj që para trajtimit me HAART, pacientet të cilët kanë një BMI të ulët duhet të vihen në dietë, me qëllim që terapia me ARV të jetë sa më efikase.

REFERENCAT

- 1 Mozumdar A and Liguori G. Persistent increase in prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006. *Diabetes Care* 2011; 34:216-219.
- 2 Ann Albright, PhD, RD The National Diabetes Prevention Program: From Research to Reality *Diabetes Care Educ Newsl.* 2012 Summer; 33(4): 4–7.
- 3 Rakesh M. Parikh and Viswanathan Mohan: Changing definitions of metabolic syndrome *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Jan-Feb; 16(1): 7–12.
- 4 Eva Kassi, Panagiota Pervanidou, Gregory Kaltsas and George Chrousos Metabolic syndrome: definitions and controversies *BMC Medicine* 2011 9:48
- 5 Z.Ylli, V.Hoxha, E.Kolici, G.Husi, A.Ylli. Prevalenca e SM në një grup subjektesh të shëndoshë në tirane. *Journal of Diabetes*, vol 3, supplement 1, Aprill 2011.
- 6 Benn Sartorius, Lennert J. Veerman, Mercy Manyema, Lumbwe Chola, and Karen Hofman Attributability, South Africa: Empirical Evidence from a National Panel Survey, 2008-2012, Published online 2015 Jun
10. doi: 10.1371/journal.pone.0130218
- 7 Avogadro A, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A (1967). "Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado". *Acta Diabetol Lat* 4: 572–590.
- 8 Haller H (April 1977). "Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia". *Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete* 32 (8): 124–8. PMID 883354.
- 9 Singer P (May 1977). "Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias". *Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete* 32 (9): 129–33 concl. PMID 906591.
- 10 Phillips GB (July 1978). "Sex hormones, risk factors and cardiovascular disease". *The American Journal of Medicine* 65 (1): 7–11. doi:10.1016/0002-9343(78)90685-X. PMID 356599. Phillips GB (April 1977). "Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin and lipid abnormalities in men with myocardial infarction". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 74 (4): 1729–33. doi:10.1073/pnas.74.4.1729. PMC 430867. PMID 193114.
- 11 Reaven (1988). "Role of insulin resistance in human disease". *Diabetes* 37 (12): 1595–607. doi:10.2337/diabetes.37.12.1595. PMID 3056758.
- 12 K.G.M.M. Alberti, Robert H. Eckel, Scott M. Grundy, Paul Z. Zimmet, James I. Cleeman, Karen A. Donato, Jean-Charles Fruchart, W. Philip T. James, Catherine M. Loria and Sidney C. Smith; A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention;

- National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity, Originally published 5 Oct 2009;120:1640-1645
- 13 American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; *Diabetes Care*. 2011 Jan; 34(Suppl 1): S62–S69.
 - 14 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (May 2001). "Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)". *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 285 (19): 2486–97.
 - 15 Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant D, for the Conference Participants. Definition of metabolic syndrome: report of the National, Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-438.
 - 16 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. (October 2005). "Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement (17): 2735–52.
 - 17 Rakesh M. Parikh and Viswanathan Mohan: Changing definitions of metabolic syndrome, *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Jan-Feb; 16(1): 7–12.
 - 18 Duman BS, Turkoglu C, Gunay D, Cagatay P, Demiroglu C, Buyukdevrim AS (2003). "The interrelationship between insulin secretion and action in type 2 diabetes mellitus with different degrees of obesity: evidence supporting central obesity". *Diabetes Butr Metab*. 16 (4): 243–250.
 - 19 Pollex, R.L.; Hegele, R.A. (2006). "Genetic determinants of the metabolic syndrome". *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3 (9): 482
 - 20 Groop, Leif "Genetics of the metabolic syndrome". *British Journal of Nutrition*, 2000; 83(83): S39–S48.
 - 21 Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Willett WC, Hu FB (2010). "Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis". *Diabetes Care* 33 (11): 2477–83.
 - 22 Katzmaryk, Peter T; Leon, Arthur S.; Wilmore, Jack H.; Skinner, James S.; Rao, D. C.; Rankinen, Tuomo; Bouchard, Claude (October 2003). "Targeting the Metabolic Syndrome with Exercise: Evidence from the HERITAGE Family Study". *Med. Sci. Sports Exerc* 35 (10): 1703–1709.
 - 23 Vancampfort D, Correll CU, Wampers M, Sienaert P, Mitchell AJ, De Herdt A, Probst M, Scheewe TW, De Hert M. (2013). "Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables". *Psychol Med*. 21: 1–12.

- 24 Farooqui AA, Farooqui T, Panza F, Frisardi V. Metabolic syndrome as a risk factor for neurological disorders. *Cell Mol Life Sci.* 2012 Mar;69(5):741-62.
- 25 Sun K, Ren M, Liu D, Wang C, Yang C, Yan L (2013). "Alcohol consumption and risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of prospective studies.". *Clin Nutr.* 33: 596–602.
- 26 Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, Ouyang X, Feig DI, Block ER, Herrera-Acosta J, Patel JM, Johnson RJ (2006). "A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome". *Am J Phys Renal Phys* 290 (3): 625–631.
- 27 Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J.J Diabetes.* 2011 Jun 15; 2(6): 77–81; 1990;4:2652–2660; 2009;9:252–264.
- 28 Blood lipids, lipoproteins, apoproteins, and uric acid in men fed diets containing fructose or high-amylose cornstarch. *Am J Clin Nutr.* 1989 ... 1974;33(3):276–80. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: Prospective cohort study. *BMJ.* 2008 ...2011;57(4):695–701. Epub 2011/03/02.
- 29 Renaldi O, Pramono B, Sinorita H, Purnomo LB, Asdie RH, Asdie AH (January 2009). "Hypoadiponectinemia: a risk factor for metabolic syndrome". *Acta Med Indones.* 2009 Jan;41(1):20-4.
- 30 Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 5419–5426, 2010.
- 31 Franssen R., Monajemi H., Stroes E.S., Kastelein J.J. Obesity and dyslipidemia. *Med. Clin. North. Am.* 2011;95:893–902.
- 32 NE Hassan, SA El-Masry, WA Zarouk...Apolipoprotein B polymorphism distribution among a sample of obese Egyptian females with visceral obesity and its influence on lipid profile *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology* , Volume 13, Issue 2, December 2015, Pages 177-183
- 33 Tsigos, C; Chrousos, GP (October 2002). "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress". *J Psychosom Res.* 53 (4): 865–71.
- 34 Gohill, BC; Rosenblum, LA; Coplan, JD; Kral, JG (July 2001). "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and the metabolic syndrome X of obesity". *CNS Spectr.* 6 (7): 581–6, 589.
- 35 Priya Bhagwat, Ighovwerha Ofotokun, Grace A. McComsey, Todd T. Brown, Carlee Moser, Catherine A. Sugar, and Judith S. Currier; Changes in Abdominal Waist Circumference and Self-Reported Changes, *Antivir Ther.* 2017; 22(7): 577–586.
- 36 Quilon A III, Brent L. The primary care physician's guide to inflammatory arthritis: diagnosis; rheumatology network, vol 27, Jun 2, 2010

- 37 John E. Morley, The Metabolic Syndrome and Aging, *The Journals of Gerontology: Series A*, Volume 59, Issue 2, 1 February 2004, Pages M139–M142
- 38 Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 83, Issue 2, 1 February 2006, Pages 461S–465S
- 39 Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76–9. (World Health Organization. Fact sheet: obesity and overweight. 3 January 2005).
- 40 Sironi AM, Sicari R, Folli F, Gastaldelli A. Ectopic fat storage, insulin resistance, and hypertension. *Curr Pharm Des*. 2011;17:3074-3080.
- 41 Saely C, Geiger K, Drexel H. Broëns versus White adipose tissue: a mini-review *Gerontol* 2012;58:120–2.
- 42 Marisa Coelho, Teresa Oliveira, and Ruben Fernandes. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ, *Arch Med Sci*. 2013 Apr 20; 9(2): 191–200
- 43 Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50:216–29.
- 44 Kiess W, Petzold S, Topfer M, et al. Adipocytes and adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22:135–53.
- 45 Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:125–39.
- 46 Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Letters*. 2006;580:2917–21.
- 47 G. S. Hotamisligil, N. S. Shargill, and B. M. Spiegelman, “Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance,” *Science*, vol. 259, no. 5091, pp. 87–91, 2003.
- 48 M. Zeyda and T. M. Stulnig, “Adipose tissue macrophages,” *Immunology Letters*, vol. 112, no. 2, pp. 61–67, 2007.
- 49 C. N. Lumeng, J. B. DelProposto, D. J. ěestcott, and A. R. Saltiel, “Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes,” *Diabetes*, vol. 57, no. 12, pp. 3239–3246, 2008.
- 50 Bourlier, A. Zakaroff-Girard, A. Miranville et al., “Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages,” *Circulation*, vol. 117, no. 6, pp. 806–815, 2008
- 51 E. Maury, K. Ehala-Aleksejev, Y. Guiot, R. Detry, A. Vandenhooft, and S. M. Brichard, “Adipokines oversecreted by omental adipose tissue in human obesity,” *American Journal of Physiology*, vol. 293, no. 3, pp. E656–E665, 2007.

- 52 C. Sengenès, A. Miranville, K. Lolmède, C. A. Curat, and A. Bouloumié, “The role of endothelial cells in inflamed adipose tissue,” *Journal of Internal Medicine*, vol. 262, no. 4, pp. 415–421, 2007. Vieë at Publisher · Vieë at Google Scholar ·
- 53 F. Lago, C. Dieguez, J. Gómez-Reino, and O. Gualillo, “Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation,” *Nature Clinical Practice Rheumatology*, vol. 3, no. 12, pp. 716–724, 2009 ;
- 54 Carmela Rita Balistreri, Calogero Caruso, and Giuseppina Candore; Review Article; The Role of Adipose Tissue and Adipokines in Obesity-Related Inflammatory Diseases (Carmela Rita Balistreri, Calogero Caruso, and Giuseppina Candore), *Mediators of Inflammation* Volume 2010, Article ID 802078, 19 pages
- 55 F. Lago, C. Dieguez, J. Gómez-Reino, and O. Gualillo, “Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation,” *Nature Clinical Practice Rheumatology*, vol. 3, no. 12, pp. 716–724, 2007.
- 56 E. Esteve, W. Ricart, and J. M. Fernández-Real, “Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin,” *Diabetes Care*, vol. 32, supplement 2, pp. 362–367, 2009
- 57 C. E. Juge-Aubry, E. Henrichot, and C. A. Meier, “Adipose tissue: a regulator of inflammation,” *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 19, no. 4, pp. 547–566, 2005.
- 58 Gonzalez-Baro MR, Lewin TM, Coleman RA. Regulation of triglyceride metabolism. II. Function of mitochondrial GPAT1 in the regulation of triacylglycerol biosynthesis and insulin action. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292:G1195–G1199
- 59 Federation ID: The IDF consensus Worldwide definition of the metabolic syndrom International Diabetes Federation 2005.
- 60 Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-1520.
- 61 Diabetes as a complication of adipose tissue dysfunction, K.Bergmann, G.Sypniewska, 2013. Jan;51(1):177-85.
- 62 Després JP, Lemieux I, Prud'homme DTreatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 322: 716–720, 2001.
- 63 Tchernof A, Després JP.Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93(1):359-404.
- 64 Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity. *J Lipid Res* 42: 2007–2014,).
- 65 Taskinen MRType 2 diabetes as a lipid disorder. *Curr Mol Med* 5: 297–308, 2012).
- 66 High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 25: 1017–1058, 1984.

- 67 Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 176: 1113–1120, 2007)..
- 68 Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 211: 353–360, 2010).
- 69 Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 46: 733–749, 2003.).
- 70 *Endocr Rev* 2002;23(2):201–29. Hutley L, Prins J. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome.
- 71 Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 5419–5426, 2010.
- 72 L. Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev* 93: 359–404, 2013;
- 73 Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D, Nadeau A, Després JP; Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? 2000 Jul 11;102(2):179-84.
- 74 Yvan-Charvet L' Quignard-Boulangé A. Role of adipose tissue renin-angiotensin system in metabolic and inflammatory diseases associated with obesity. *Kidney Int.* 2011 Jan;79(2):162-8.
- 75 World AIDS Day". World Health Organization. Retrieved June 16, 2015.
- 76 Mandell, Bennett, and Dolan (2010). Stages of HIV". U.S. Department of Health & Human Services. Chapter 121.
- 77 Kallings LO (2008). "The first postmodern pandemic: 25 years of HIV/AIDS". *Journal of Internal Medicine* 263 (3): 218–43.
- 78 Diseases and disorders. Tarrytown, NY: Marshall Cavendish. 2008. p. 25. ISBN 978-0-7614-7771-6.Mandell, Bennett, and Dolan (2010). Chapter 118.
- 79 December 6, 2015 – Major CDC Announcements at the National HIV Prevention Conference
- 80 Gallo RC (2006). "A reflection on HIV/AIDS research after 25 years". *Retrovirology*. 2006 Oct 20; 3:72.
- 81 Holmes CB, Losina E, Ëalensky RP, Yazdanpanah Y, Freedberg KA (2003). "Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in sub-Saharan Africa". *Clin. Infect. Dis.* 36(5): 656–662.
- 82 Viviana Simon, David D Ho, and Quarraisha Abdool Karim HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment; *Lancet*. 2006 Aug 5; 368(9534): 489–504.
- 83 Sestak K (July 2005). "Chronic diarrhea and AIDS: insights into studies with non-human primates". *Curr. HIV Res.* 3 (3): 199–205.

- 84 Mandell, Bennett, and Dolan (2010). Chapter 118."Principles and practice of infectious disease"
- 85 Chu C, Selwyn PA (February 2011). "Complications of HIV infection: a systems-based approach". *American Family Physician*. 83 (4): 395–406.
- 86 *Journal of Infection*, 2011; 6(3):236–239.
- 87 Sestak K (July 2005). "Chronic diarrhea and AIDS: insights into studies with non-human primates". *Current HIV Research*. 3 (3): 199–205.
- 88 Murray ED, Buttner N, Price BH (2012). "Depression and Psychosis in Neurological Practice". In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Bradley's Neurology in Clinical Practice: Expert Consult – Online and Print, 6e* (Bradley, Neurology in Clinical Practice e-dition 2v Set). 1 (6th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders. p. 101
- 89 Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, Auerbach JD, Veronese F, Struble KA, Cheever L, Johnson M, Paxton LA, Onorato IM, Greenberg AE (21 January 2005). "Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services.". *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 54 (RR-2): 1–20.
- 90 Coovadia H (2004). "Antiretroviral agents—how best to protect infants from HIV and save their mothers from AIDS". *N. Engl. J. Med*. 351 (3): 289–292.
- 91 91. Dosekun O, Fox J (July 2010). "An overview of the relative risks of different sexual behaviours on HIV transmission". *Current Opinion in HIV and AIDS*. 5 (4): 291–7.
- 92 Baggaley RF, White RG, Boily MC (December 2008). "Systematic review of orogenital HIV-1 transmission probabilities". *International Journal of Epidemiology*. 37 (6): 1255–65.
- 93 Sharp PM, Hahn BH, "Origins of HIV and the AIDS pandemic". doi: 10.1101/cshperspect.a006841 Copyright © 2011 Cold Spring
- 94 Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, Arthur LO, Peeters M, Shaë GM, Sharp PM, Hahn BH (February 1999). "Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*". *Nature*. 397(6718): 436–41.
- 95 Reeves JD, Doms RW (June 2002). "Human immunodeficiency virus type 2". *The Journal of General Virology*. 83 (Pt 6): 1253–65
- 96 Sharp PM, Bailes E, Chaudhuri RR, Rodenburg CM, Santiago MO, Hahn BH (June 2001). "The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when?" *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. 356 (1410): 867–76.

- 97 HIV Sequence Compendium 2014 ;Published by Theoretical Biology and Biophysics Group T-6, Mail Stop K710 Los Alamos National Laboratory Los Alamos, New Mexico 87545 U.S.A
- 98 Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS (1997). "Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein" *Cell* 89 (2): 263–73.
- 99 Klein, Joshua S.; Bjorkman, Pamela J.; Rall, Glenn F. (27 May 2010). "Few and Far Between: How HIV May Be Evading Antibody Avidity". *PLoS Pathogens* 6 (5): e1000908
- 100 Boily MC, Baggaley RF, Ęang L, Masse B, White RG, Hayes RJ, Alary M (February 2009). "Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies.". *The Lancet infectious diseases* 9 (2): 118–29.
- 101 Baggaley RF, White RG, Boily MC (December 2008). "Systematic review of orogenital HIV-1 transmission probabilities.". *International Journal of Epidemiology* 37 (6): 1255–65.
- 102 "Lentiviruses In Ungulates. I. General Features, History And Prevalence" . *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine.* 9 (3): 175–181. 2006.
- 103 German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup ‘Assessment of Pathogens Transmissible by Blood’, Human Immunodeficiency Virus (HIV) ;*Transfus Med Hemother.* 2016 May; 43(3): 203–222; Published online 2016 May 9.
- 104 McGovern SL, Caselli E, Grigorieff N, Shoichet BK (2002). "A common mechanism underlying promiscuous inhibitors from virtual and high-throughput screening". *Journal of Medical Chemistry* 45 (8): 1712–22.
- 105 Udhëzues i menaxhimit të infeksionit HIV, Shoqata shqiptare e infektivologjise, Dh,Kraja; A.Harxhi, Tirane, 2008.
- 106 Anglemyer A, Rutherford GW, Easterbrook PJ, Horvath T, Vitória M, Jan M et al. Early initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected adults and adolescents: a systematic review. *AIDS.* 2014;28(Suppl. 2):S105–8.
- 107 HIV- INSTAT 2014, 2015
- 108 Epidemiologjia HIV (ISHP-Tirane, 2014, 2015)
- 109 Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators. *Respiratory Care.* 1998;43(7):p. 544.
- 110 John Palios, Nikolaos P. E. Kadoglou, and Stylianos Lampropoulos: The Pathophysiology of HIV-/HAART-Related Metabolic Syndrome Leading to Cardiovascular Disorders: The Emerging Role of Adipokines.*Exp Diabetes Res.* 2012; 2012: 103063.

- 111 Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003;17(8):1179–1193.
- 112 Liang JS, Distler O, Cooper DA, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nature Medicine*. 2001;7(12):1327–1331.
- 113 Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS*. 2000;14(1):51–57.
- 114 Ranganathan S, Kern PA. The HIV protease inhibitor saquinavir impairs lipid metabolism and glucose transport in cultured adipocytes. *Journal of Endocrinology*. 2002;172(1):155–162.
- 115 Reeds DN, Mittendorfer B, Patterson BW, Powderly WG, Yarasheski KE, Klein S. Alterations in lipid kinetics in men with HIV-dyslipidemia. *American Journal of Physiology*. 2003;285(3 48-3):E490–E497.
- 116 Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV medicine association of the infectious disease society of America and the adult AIDS clinical trials group. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(5):613–627.
- 117 Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN study. *The Lancet*. 2004;363(9417):1253–1263.
- 118 Meininger G, Hadigan C, Laposata M, et al. Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected subjects with fat redistribution. *Metabolism*. 2002;51(2):260–266.
- 119 119. Kino T, Gragerov A, Slobodskaya O, Tsopanomichalou M, Chrousos GP, Pavlakis GN. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) accessory protein Vpr induces transcription of the HIV-1 and glucocorticoid-responsive promoters by binding directly to p300/CBP coactivators. *Journal of Virology*. 2002;76(19):9724–9734.
- 120 The HIV-1/HAART associated metabolic syndrome - novel adipokines, molecular associations and therapeutic implications; *The Journal of infection*, 2010, ISSN: 1532-2742, Vol: 61, Issue: 2, Page: 101-13
- 121 John H. Smith, Gregory J. Martin, Catherine F. Decker Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, National Naval Medical Center, Bethesda, Maryland; A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS. Clinical Infectious Diseases* 2000;31:207–8

- 122 Collins E, Wagner C, Walmsley S. Psychosocial impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infection. *AIDS Read.* 2000;10:546-51.
- 123 Flávia Machado Gonçalves Soares; Izelda Maria Carvalho Costa HIV-Associated facial lipoatrophy: *An. Bras. Dermatol.* vol.86 no.5 Rio de Janeiro Sept./Oct. 2011
- 124 Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, Michl G, Wille L, Salzberger B, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001 Jul 1. 27(3):237-44.
- 125 Bonnet E, Ruidavets JB, Tuech J, Ferrières J, Collet X, Fauvel J, et al. Apoprotein c-III and E-containing lipoparticles are markedly increased in HIV-infected patients treated with protease inhibitors: association with the development of lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan. 86(1):296-302.
- 126 Martinez E, Mocroft A, García-Viejo MA, Pérez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet.* 2001 Feb 24. 357(9256):592-8.
- 127 Domingo P, Mateo MG, Pruvost A, Torres F, Salazar J, Gutierrez MD, et al. Polymorphisms of Pyrimidine Pathway Enzymes Encoding Genes and HLA-B*40:01 Carriage in Stavudine-Associated Lipodystrophy in HIV-Infected Patients. Published: June 26, 2013
- 128 de Souza Dantas Oliveira SH, de Souza Aarão TL, da Silva Barbos L, Souza Lisbôa PG, Tavares Dutra CD, Margalho Sousa L, et al. Immunohistochemical analysis of the expression of TNF-alpha, TGF-beta, and caspase-3 in subcutaneous tissue of patients with HIV lipodystrophy syndrome. *Microb Pathog.* 2014 Feb-Mar. 67-68:41-7.
- 129 Nolis T. Exploring the pathophysiology behind the more common genetic and acquired lipodystrophies. *J Hum Genet.* 2014 Jan. 59(1):16-23.
- 130 Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis.* 2007 Dec. 7(12):787-796
- 131 J-G Baril, P Junod, R LeBlanc, et al. HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16(4):233-243.
- 132 W.Greg Miller, Gary L. Myers, Ikunosuke Sakurabayashi. *clinchem.* 2009.142810 Published May 2010
- 133 National Cholesterol Education Program. Recommendations on lipoprotein measurement: from the Working Group on Lipoprotein Measurement. Bethesda (MD): NIH, National Heart, Lung, and Blood Institute; 1995. 186 p. Available at: www.lassa.org.za/guidelines/lipoprot.pdf (Accessed April 2010). NIH publication no. 95-3044
- 134 Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.

- 135 Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497.
- 136 Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta- analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996;3(2):213-9.
- 137 Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27, 331 women. Clin Chem 2009;55:88-94.
- 138 Sakaue T, Hirano T, Yoshino G, Sakai K, Takeuchi H, Adachi M. Reactions of direct LDL-cholesterol assays with pure LDL fraction and IDL: comparison of three homogeneous methods. Clin Chim Acta 2000;295:97-106
- 139 Diabetes FAQs – Blood Glucose Measurement Units – Abbott Diabetes Care
- 140 .Saurya S, Lichtenstein Z, Karpas A. Characterization of nef gene of HIV type 1 in highly active antiretroviral therapy treated AIDS patients with discordance between viral load and CD4+ T cell counts . AIDS Res Hum Retroviruses. 2002;18:983–987.
- 141 Clotet B, Negredo E. AIDS Reviews [01 Jan 2003, 5(1):19-24] HIV protease inhibitors and dyslipidemia
- 142 Liang JS, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, Sturley SL. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. Nat Med. 2001; 7: 1327–1331
- 143 Mugavero MJ¹, May M, Ribaud HJ, coauthors, AIDS Clinical Trial Group DACS 241 Team; AIDS Clinical Trial Group Study 5095 Team; AIDS Clinical Trial Group Study 5142 team; Antiretroviral Cohort Collaboration.
- 144 Meininger G, Hadigan C, Laposata M, et al. Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected subjects with fat redistribution. Metabolism. 2002;51(2):260–266.
- 145 Joseph C. Koster¹, Maria S. Remedi¹, Haijun Qiu², Colin G. Nichols¹ Paul W. Hruz²: HIV Protease Inhibitors Acutely Impair Glucose-Stimulated Insulin Release, Diabetes 2003 Jul; 52(7): 1695-1700.
- 146 Woerle Peter R. Mariuz, Christian Meyer, Richard C. Reichman, Emilia M. Popa, Jean M. Dostou, Stephen L. Welle and John E. Gerich: Mechanisms for the Deterioration in Glucose Tolerance Associated With HIV Protease Inhibitor Regimens. Diabetes 2003 Apr; 52(4): 918-925.

- 147 Eholie SP, Vella S, Anglaret X. Commentary: Antiretroviral therapy initiation criteria in low resource settings—from ‘when to start’ to ‘when not to start’. *AIDS*. 2014;28(Suppl 2):S101–4.
- 148 Dart Trial Team. Fixed duration interruptions are inferior to continuous treatment in African adults starting therapy with CD4 cell counts <200 cells/microl. *AIDS*. 2008;22(2):237–47