



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Немања Д. Ђорђевић

**Повезаност одређених полиморфизама
гена *HIF-1α* са метаболичким синдромом
код пацијената са HIV-ом на
антиретровирусној терапији**

докторска дисертација

Крагујевац, 2026. године



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Nemanja D. Đorđević

**Povezanost određenih polimorfizama gena
HIF-1 α sa metaboličkim sindromom kod
pacijenata sa HIV-om na aniretrovirusnoj
terapiji**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2026. godine



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Nemanja D. Đorđević

**Association of selected *HIF-1 α* gene
polymorphisms with metabolic syndrome
in HIV-infected patients receiving
antiretroviral therapy**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2026

Идентификациона страница докторске дисертације

Аутор
Име и презиме: Немања Д. Ђорђевић
Датум и место рођења: 25.10.1992. године, Краљево
Садашње запослење: Асистент у ужој научној области Инфективне болести на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу
Докторска дисертација
Наслов: Повезаност одређених полиморфизама гена <i>HIF-1α</i> са метаболичким синдромом код пацијената са HIV-ом на антиретровирусној терапији
Број страница: 144
Број слика: 5 слика, 31 графикон и 26 табела
Број библиографских података: 407
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Научна област (УДК): Медицинске науке
Ментор: Проф. др Биљана Поповска Јовичић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације:
IV-03-70/14 12.02.2026. год.

Identifikaciona stranica doktorske disertacije

Autor	
Ime i prezime: Nemanja D. Đorđević	
Datum i mesto rođenja: 25.10.1992. godine, Kraljevo	
Sadašnje zaposlenje: Asistent u užoj naučnoj oblasti Infektivne bolesti na Fakultetu medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu	
Doktorska disertacija	
Naslov: Povezanost određenih polimorfizama gena <i>HIF-1α</i> sa metaboličkim sindromom kod pacijenata sa HIV-om na antiretrovirusnoj terapiji	
Broj stranica: 144	
Broj slika: 5 slika, 31 grafikon i 26 tabela	
Broj bibliografskih podataka: 407	
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu	
Naučna oblast (UDK): Medicinske nauke	
Mentor: Prof. dr Biljana Popovska Jovičić, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu	
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije:	
IV-03-70/14 12.02.2026. god.	

The doctoral dissertation identification page

Author
Name and surname: Nemanja D. Đorđević
Date and place of birth: 25.10.1992. Kraljevo
Current employment: Teaching assistant at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrow scientific field of Infectious Diseases
Doctoral Dissertation
Title: Association of selected <i>HIF-1α</i> gene polymorphisms with metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy
No. of pages: 144
No. of images: 5 images, 31 graphics and 26 tables
No. of bibliographic data: 407
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Scientific area (UDK): Medical sciences
Mentor: Professor Biljana Popovska Jovičić, MD, PhD, Associate Professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic:
IV-03-70/14 12.02.2026.

ЗАХВАЛНИЦА

Изражавам дубоку и искрену захвалност својој менторки Проф. др Биљани Поповској Јовичић, на посвећеном вођењу кроз све фазе израде ове докторске дисертације, на стручним саветима, континуираној подршци, стрпљењу и поверењу које ми је указала. Њено знање, искуство и академска ригорозност били су од пресудног значаја за обликовање овог рада.

Посебну захвалност дугујем свим колегама са Клинике за инфективне болести УКЦ Крагујевац, а посебно Проф. др Жељку Мијаиловићу и Проф. др Предрагу Чановићу, на разумевању, несебичној подршци и драгоценим саветима током трајања истраживања и писања дисертације.

Захваљујем се др Ружици Радојевић Марјановић на разумевању и подршци за моје бављење научноистраживачким радом, као и на обезбеђивању потребних лабораторијских услова и опреме.

Велику захвалност упућујем здравственом особљу Одељења за HIV и AIDS, Клинике за инфективне и тропске болести „Проф. др Коста Тодоровић“ УКЦ Србије на одличној сарадњи, колегијалности и подршци у реализацији ове дисертације.

Захваљујем се Проф. др Немањи Јовичић, који ми је пренео темељна знања из лабораторијског рада и статистичке обраде података, чиме је дао важан допринос научној утемељености ове дисертације.

Искрену захвалност дугујем и члановима Катедре изборног подручја Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином, на пренетим знањима и вештинама из области научноистраживачког и лабораторијског рада.

Захваљујем се свим медицинским сестрама које су учествовале у спровођењу истраживања, посебно у извођењу антропометријских мерења и узорковању крви, на њиховој професионалности, прецизности и посвећености.

Посебну захвалност упућујем свим пацијентима који су пристали да учествују у овом истраживању, чиме су дали немерљив допринос његовој реализацији и унапређењу научних сазнања.

На крају, највећу захвалност дугујем својој породици, оцу Драгану, мајци Сањи и сестри Невени, на безусловној подршци, разумевању, стрпљењу и вери у мене током свих година мог школовања и научног усавршавања.

Salus aegroti suprema lex esto — добробит болесника нека буде највиши закон.

САЖЕТАК

Увод: Особе које живе са HIV инфекцијом (PLWH) лечене антиретровирусном терапијом (ART) имају повећан ризик за развој метаболичког синдрома. Хипоксијом индуковани фактор 1 алфа (HIF-1 α) учествује у регулацији метаболичких процеса, а функционални полиморфизми *HIF-1 α* rs11549465 и rs2057482 могу утицати на подложност развоја метаболичких поремећаја. Студија је имала за циљ испитивање повезаности ових полиморфизама са метаболичким синдромом код PLWH лечених ART.

Метод: Ова мултицентрична ретроспективна студија пресека обухватила је 121 PLWH лечених у УКЦКГ и УКЦС. Метаболички синдром дефинисан је према критеријумима NCEP АТР III. Генотипизација полиморфизама гена *HIF-1 α* извршена је *real-time* PCR методом. Повезаност између независних, збуњујућих варијабли и исхода анализирана је мултиваријантном логистичком регресијом.

Резултати: Присуство варијантног алела *HIF-1 α* rs11549465 било је повезано са статистички значајно мањим шансама за метаболички синдром а ова повезаност била је израженија код PLWH са краћим трајањем HIV инфекције и примене ART. Присуство варијантног алела *HIF-1 α* rs11549465 било је повезано са мањим шансама за хипертриглицеридемију и хипертензију, као и са вишим концентрацијама IL-6 у групи PLWH са метаболичким синдромом. Супротно, овај полиморфизам био је повезан са већим шансама за поремећаје гликорегулације у контролној групи. Полиморфизам *HIF-1 α* rs2057482 није био значајно повезан са метаболичким синдромом, али је у контролној групи PLWH био повезан са већим шансама за хипертензију и вишим вредностима N/L односа.

Закључак: Полиморфизам *HIF-1 α* rs11549465 повезан је са мањим шансама за метаболички синдром код PLWH, што указује на улогу генетичких варијација повезаних са одговором на хипоксију у развоју метаболичких поремећаја у овој популацији.

Кључне речи: хипоксија, хипоксијом-индуковани фактор, HIF-1 α , SNP, rs11549465, rs2057482, метаболички синдром, HIV, PLWH, антиретровирусна терапија

ABSTRACT

Introduction: People living with HIV (PLWH) receiving antiretroviral therapy (ART) have an increased risk of developing metabolic syndrome. Hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 α) plays an important role in metabolic regulation processes, and functional polymorphisms *HIF-1 α* rs11549465 and rs2057482 may influence susceptibility to metabolic disturbances. This study aimed to examine the association of these polymorphisms with metabolic syndrome in PLWH receiving ART.

Methods: This multicentre retrospective cross-sectional study included 121 PLWH treated at UCCKG and UCCS. Metabolic syndrome was defined according to NCEP ATP III criteria. Genotyping of *HIF-1 α* polymorphisms was performed using *real-time* PCR. Associations between independent variables, confounding factors and the outcome were analysed using multivariable logistic regression analysis.

Results: The variant allele of *HIF-1 α* rs11549465 was associated with significantly lower odds of metabolic syndrome, particularly among individuals with shorter duration of HIV infection and ART exposure. The *HIF-1 α* rs11549465 variant allele was also associated with lower odds of hypertriglyceridaemia and hypertension and with higher IL-6 concentrations in PLWH with metabolic syndrome. In contrast, this polymorphism was associated with higher odds of impaired glycoregulation in the control group of PLWH. The *HIF-1 α* rs2057482 polymorphism was not significantly associated with metabolic syndrome but was associated with higher odds of hypertension and higher N/L ratio values in the control group of PLWH.

Conclusion: The *HIF-1 α* rs11549465 polymorphism was associated with lower odds of metabolic syndrome in PLWH, suggesting a role of hypoxia-related genetic variation in metabolic susceptibility in this population.

Key words: hypoxia, hypoxia-inducible factor, HIF-1 α , SNP, rs11549465, rs2057482, HIV, PLWH, metabolic syndrome, antiretroviral therapy

САДРЖАЈ

1. Увод.....	1
1.1. Вирус хумане имунодефицијенције	2
1.1.1. Класификација и порекло вируса	3
1.1.2. Грађа вирусне партикуле	4
1.1.3. Структура генома	5
1.1.4. Структура и функција вирусних протеина	7
1.1.5. Репликациони циклус вируса	10
1.2. Инфекција вирусом хумане имунодефицијенције и синдром стечене имунодефицијенције.....	12
1.2.1. Имунопатогенеза.....	13
1.2.2. Природни ток болести	14
1.2.3. Опортунистичке инфекције и тумори	15
1.2.4. Високо активна антиретровирусна терапија	18
1.3. Метаболички синдром.....	20
1.3.1. Дефиниције.....	20
1.3.2. Клинички значај	23
1.3.3. Коморбидитети повезани са метаболичким синдромом	23
1.3.3.1. Кардиоваскуларне болести	23
1.3.3.2. Поремећаји метаболизма глукозе	24
1.3.3.3. Дислипидемија	24
1.3.3.4. Гојазност.....	25
1.3.3.5. Масна болест јетре повезана са метаболичком дисфункцијом и хроничне болести бубрега	25
1.3.4. Метаболички синдром код особа које живе са HIV инфекцијом	26
1.4. Улога хуманих генетичких варијанти у инфективним болестима са посебним освртом на HIV инфекцију.....	27
1.5. Хипоксијом-индуковани фактор 1 алфа (HIF-1 α).....	29
1.5.1. Улога HIF-1 α у HIV инфекцији.....	31
1.5.2. Улога HIF-1 α у метаболичком синдрому	34
1.5.3. Ген <i>HIF-1α</i> : структура, регулација и полиморфизми	35
1.5.3.1. Полиморфизам <i>HIF-1α</i> rs11549465.....	36
1.5.3.2. Полиморфизам <i>HIF-1α</i> rs2057482.....	37
2. Циљеви и хипотезе истраживања	38
3. Материјал и методе	40
3.1. Врста студије и етички аспекти	40

3.2. Студијска популација	40
3.3. Узорковање	41
3.4. Изолација молекула DNK.....	43
3.5. Генотипизација.....	44
3.6. Варијабле које се мере у студији	44
3.7. Снага студије и величина узорка.....	45
3.8. Статистичка обрада података	45
4. Резултати	47
4.1. Анализа демографских карактеристика, клиничких обележја и лабораторијских параметара испитаника	47
4.1.1. Демографске, клиничке и лабораторијске одлике испитиване популације.....	47
4.1.2. Упоредни приказ демографских, клиничких и лабораторијских параметара у односу на присуство метаболичког синдрома.....	51
4.2. Карактеристике примењене ART	57
4.3. Анализа полиморфизама <i>HIF-1α</i> гена	59
4.3.1. Анализа полиморфизама <i>HIF-1α</i> у укупној студијској популацији	59
4.3.1.1. Учесталост алела, генотипова и генотипских група у укупном узорку испитаника	59
4.3.1.2. Анализа генетичке везане неравнотеже полиморфизама <i>HIF-1α</i> гена	60
4.3.2. Анализа полиморфизма <i>HIF-1α</i> rs11549465 у односу на присуство метаболичког синдрома	61
4.3.2.1. Учесталост алела и генотипских група и њихова повезаност са метаболичким синдромом.....	61
4.3.2.2. Учесталост генотипова и њихов однос са коморбидитетима повезаним са метаболичким синдромом	63
4.3.2.3. Анализа повезаности трајања HIV инфекције и дужине употребе ART са заштитним ефектом СТ генотипа <i>HIF-1α</i> rs11549465 у односу на метаболички синдром	69
4.3.2.4. Повезаност полиморфизма <i>HIF-1α</i> rs11549465 са метаболичким синдромом: мултиваријантна логистичка регресија	71
4.3.3. Анализа полиморфизма <i>HIF-1α</i> rs2057482 у односу на присуство метаболичког синдрома	73
4.3.3.1. Учесталост алела и генотипских група и њихова повезаност са метаболичким синдромом.....	73
4.3.3.2. Учесталост генотипова и њихов однос са коморбидитетима повезаним са метаболичким синдромом	74
4.3.3.3. Повезаност полиморфизма <i>HIF-1α</i> rs2057482 са метаболичким синдромом: мултиваријантна логистичка регресија	77

4.3.3.4. Упоредни приказ резултата мултиваријантне логистичке регресије за полиморфизме rs11549465 и rs2057482 гена <i>HIF-1α</i>	78
4.3.4. Анализа повезаности генотипова полиморфизама <i>HIF-1α</i> rs11549465 и rs2057482 са степеном узнапредовалости имунодефицијенције код PLWH лечених ART	79
4.4. Анализа хроничне инфламације ниског степена код PLWH лечених ART	79
4.4.1. Анализа параметара хроничне инфламације у укупном студијском узорку	79
4.4.2. Анализа параметара хроничне инфламације ниског степена у односу на примењену ART	80
4.4.3. Анализа параметара хроничне инфламације ниског степена у односу на присуство метаболичког синдрома.....	81
4.4.3.1. Процена концентрација CRP-а и фибриногена као потенцијалних биомаркера метаболичког синдрома код PLWH лечених ART	81
4.4.3.2. Поређење концентрација CRP-а и фибриногена у односу на коморбидна стања повезана са метаболичким синдромом	82
4.4.4. Поређење концентрација маркера хроничне инфламације ниског степена између генотипова полиморфизма <i>HIF-1α</i> rs11549465 код испитаника лечених ART	85
4.4.5. Поређење концентрација маркера хроничне инфламације ниског степена између генотипова полиморфизма <i>HIF-1α</i> rs2057482 код испитаника лечених ART	86
4.4.6. Параметри хроничне инфламације ниског степена у односу на присуство метаболичког синдрома: мултиваријантна логистичка регресија.....	91
5. Дискусија.....	93
5.1. Повезаност демографских, клиничких и лабораторијских одлика са метаболичким синдромом	93
5.2. Повезаност примењене ART са метаболичким синдромом.....	96
5.3. Учесталост генотипова полиморфизма <i>HIF1α</i> rs11549465 и њихова повезаност са метаболичким синдромом.....	97
5.4. Повезаност полиморфизма <i>HIF-1α</i> rs11549465 са коморбидитетима удруженим са метаболичким синдромом.....	99
5.4.1. Артеријска хипертензија	99
5.4.2. Поремећаји метаболизма глукозе	100
5.4.3. Дислипидемија	101
5.4.4. Гојазност	103
5.5. Учесталост генотипова полиморфизма <i>HIF-1α</i> rs2057482 и њихова повезаност са метаболичким синдромом.....	104
5.6. Хронична инфламација ниског степена код PLWH лечених ART	106
6. Закључак.....	112
7. Литература.....	115
Преглед скраћеница, ознака и страних речи.....	145
Биографија аутора	150

1. Увод

Појава првих случајева синдрома стечене имунодефицијенције (енгл. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*; AIDS) почетком осамдесетих година XX века представљала је један од најдраматичнијих догађаја у савременој медицини. Године 1981. у Сједињеним Америчким Државама опи сани су млади мушкарци са тешким опортунистичким инфекцијама и ретким неоплазмама, пре свега *Pneumocystis jirovecii* пнеумонијом и Капошијевим саркомом, што је указало на постојање до тада непознатог стања тешке имунодефицијенције [1]. Убрзо је изолован вирус хумане имунодефицијенције (енгл. *Human Immunodeficiency Virus*; HIV), чиме је постављен темељ разумевања етиопатогенезе болести [2].

Током наредне деценије, HIV инфекција се из локализованог феномена брзо трансформисала у глобалну пандемију. Европа, укључујући и земље Балкана, није остала по страни овог процеса. Први случајеви HIV инфекције у Србији (као делу тадашње Југославије) регистровани су 1985. године, када су започета систематска епидемиолошка праћења у земљи [3,4]. AIDS је био праћен високом смртношћу, снажном стигматизацијом и страхом, како у општој популацији тако и међу здравственим радницима [5]. У одсуству ефикасне терапије, просечно преживљавање након постављања дијагнозе AIDS-а мерило се годинама, а често и месецима [6]. Болест је погађала претежно младе особе, у најпродуктивнијем животном добу, што је имало дубоке демографске и социоекономске последице.

Клиничку слику HIV инфекције у том периоду карактерисале су опортунистичке инфекције и малигнитети повезани са имунодефицијенцијом. Пнеумоцистна пнеумонија, токсоплазмоза централног нервног система, цитомегаловирусна инфекција, као и не-Хочкинови лимфоми и Капошијев сарком, представљали су чест узрок хоспитализације и смрти [7]. Одређене популације – мушкарци који имају секс са мушкарцима, особе које убризгавају психоактивне супстанце, примаоци трансфузије контаминираних крви, особе са хемофилијом и имигранти са Хаитија – биле су несразмерно погођене, што је додатно продубљивало друштвену стигму [5].

Најпре су се развиле стратегије ране дијагнозе, лечења и профилаксе опортунистичких инфекција, посебно *Pneumocystis jirovecii* пнеумоније, што је довело до значајног смањења морбидитета и побољшања квалитета и дужине живота ових особа [8–10]. Ипак, преломни тренутак у историји HIV инфекције представљало је увођење високоактивне антиретровирусне терапије (енгл. *Highly Active Antiretroviral Therapy*; HAART) средином деведесетих година XX века [11]. Комбинација више антиретровирусних лекова довела је до драматичног пада вирусног оптерећења, опоравка CD4⁺ Т лимфоцита и наглог смањења морбидитета и морталитета [12]. У европским земљама, укључујући и регион југоисточне Европе, доступност савремене терапије постепено је трансформисала HIV инфекцију из фаталне у хроничну контролисану болест [13]. Ипак, напредак остварен у Европи и другим високоразвијеним регионима није равномерно распоређен на глобалном нивоу. У бројним земљама подсахарске Африке, али и у појединим деловима Азије и Латинске Америке, HIV инфекција и даље представља водећи узрок морбидитета и морталитета у популацији младих одраслих особа [5]. Ова неједнакост у исходима наглашава да је HIV инфекција, упркос терапијском напретку, и даље актуелан глобални изазов.

Са продужетком животног века особа које живе са HIV-ом (енгл. *People Living with HIV*; PLWH), клинички профил болести у развијеним земљама се суштински изменио. Опортунистичке инфекције постале су знатно ређе, а у првом плану нашли су се хронични незаразни коморбидитети – кардиоваскуларне болести, метаболички поремећаји, хронична бубрежна и обољења јетре [14].

Данас, уз рано постављање дијагнозе и благовремено започињање антиретровирусне терапије (енгл. *Antiretroviral Therapy*; ART), очекивани животни век PLWH у Европи приближава се животној веку опште популације [15]. Концепт „Undetectable = Untransmittable“ (U=U) додатно је променио перцепцију HIV инфекције, наглашавајући да особе са недетектабилним вирусним оптерећењем не преносе инфекцију сексуалним путем [16]. Поред тога, примена преекспозиционе (енгл. *Pre-Exposure Prophylaxis*; PrEP) и постекспозиционе профилаксе (енгл. *Post-Exposure Prophylaxis*; PEP) значајно је унапредила превенцију нових инфекција [17].

Међутим, овај успех носи нови изазов. Са старењем популације која живи са HIV-ом и дуготрајном изложеношћу ART, уочава се пораст кардиоваскуларних и метаболичких поремећаја, укључујући метаболички синдром [14,18]. Инсулинска резистенција, дислипидемија, централна гојазност и хипертензија све чешће прате савремени ток HIV инфекције. Питање које се намеће није више искључиво како продужити животни век, већ како очувати квалитет живота и спречити дугорочне компликације кроз рано препознавање. У том контексту, све већа пажња усмерава се ка улози генетичких фактора у индивидуалној подложности развоју метаболичког синдрома код PLWH лечених ART. Полиморфизми гена укључених у регулацију метаболизма глукозе и липида, инфламаторних путева и фармакогенетичких механизма могу представљати кључ за разумевање разлика у клиничком исходу. Управо се на пресеку продуженог преживљавања, хроничне инфламације и генетске предиспозиције налази савремени научни изазов који ова дисертација настоји да осветли.

1.1. Вирус хумане имунодефицијенције

Инфекција вирусом хумане имунодефицијенције тип 1 (HIV-1) и њен клинички исход AIDS, представљају један од највећих јавно-здравствених изазова савременог доба. Процењује се да је од почетка епидемије до данас преминуло више од 40 милиона људи од последица ове инфекције, док између 35 и 45 милиона особа актуелно живе са HIV-ом, при чему значајан део њих и даље нема адекватан приступ терапији [19].

Пут индентификације вируса није био лак. Први извештаји о постојању нове болести потичу из јула 1981. године, када је код мушкарца који имају сексуалне односе са мушкарцима (енгл. *Men who have Sex with Men*; MSM) уочено постојање упале плућа, генерализоване лимфаденопатије, опортунистичких инфекција и ретких малигнитета, удружених са тешким смањењем броја CD4⁺ Т лимфоцита [1]. Тада непозната болест често се називала „ретки рак“ или „мистериозна болест“ а лекари су код оболелих најчешће описивали симптоме *Pneumocystis jirovecii* пнеумоније и Капошијевог саркома [20]. Од краја 1981. године до средине 1982. у стручној литератури најчешће је употребљаван стигматизирајући назив имунодефицијенција повезана са хомосексуалношћу (енгл. *Gay-Related Immune Deficiency*; GRID) обзиром на доминантно погођену популацију. Међутим, убрзо су идентификоване и друге погођене групе, укључујући примаоце трансфузија, особе са хемофилијом, имигранте са Хаитија и њихове сексуалне партнере, те се у описима појавио појам такозване „4Н“ болести што је допринело додатној стигматизацији [21].

Амерички центри за контролу и превенцију болести (енгл. *Centers for Disease Control and Prevention*; CDC) први пут уводе назив „синдром стечене имунодефицијенције (AIDS)“ у септембру 1982. године, чиме је новооткривена болест добила јединствену клиничко-епидемиолошку дефиницију [22].

У јануару 1983. године Монтањије, Баре-Синуси и сарадници са Института Пастер у Паризу изоловали су вирус из лимфних чворова пацијента са генерализованом лимфаденопатијом, који је испољавао особине лентивируса и иницијално је означен као вирус повезан са лимфаденопатијом (енгл. *Lymphadenopathy-Associated Virus*; LAV) [2]. Убрзо након тога, Гало и сарадници са Националних института за здравље (енгл. *National Institutes of Health*; NIH) у Сједињеним Америчким Државама изоловали су сродан вирус из култура ћелија добијених од француске групе и дали му назив хумани Т-ћелијски леукемијски вирус тип III (енгл. *Human T-cell Leukemia Virus type III*; HTLV-III) [23]. Касније, 1986. године међународна комисија усваја назив вирус хумане имунодефицијенције, па потом и HIV-1 [24].

Сродни ретровирус HIV-2 чије су биолошке и клиничке карактеристике у значајној мери сличне HIV-1, идентификован је 1986. године код особа у западној Африци [25]. Ипак, HIV-1 остаје доминантни узрочник глобалне епидемије и већина досадашњих истраживања усмерена је управо на њега. Одређене разлике између ова два вируса имају епидемиолошки и клинички значај, али основни механизми патогенезе и имунолошке дисфункције у великој мери су заједнички.

1.1.1. Класификација и порекло вируса

Првобитна испитивања показала су да новооткривени вирус HIV-1 припада роду лентивируса у оквиру породице *Retroviridae* [26]. Лентивируси (лат. *lentus* – спор) су од раније били познати као узрочници споропрогресирајућих обољења код животиња [27]. Након дефинисања и класификације HIV-1, идентификовани су сродни, али генетички различити лентивируси који изазивају обољење слично AIDS-у код примата, који су означени као вируси имунодефицијенције мајмуна (енгл. *Simian Immunodeficiency Virus*; SIV) [28]. Ово откриће је значајано јер се сматра да су HIV-1 и HIV-2 настали у Африци као последица преноса SIV вируса са примата на човека [29,30]. Конкретно, увођење HIV-1 у људску популацију повезује се са преносом SIV вируса са шимпанзи и то кроз најмање четири независна међу-врстна догађаја који су условили формирање HIV-1 група: М (енгл. *Major*), О (енгл. *Outlier*), N (енгл. *Non-M, Non-O*) и Р (енгл. *Pending*). Више од 99% глобалних изолата HIV-1 чини група М (главна) која се надаље може поделити на девет подтипова или кладуса који су означени абecedним словима (А, В, С, Д, F, G, H, J и K). Рекомбинацијом различитих вирусних сојева настају бројне циркулишуће рекомбинантне форме (енгл. *Circulating Recombinant Forms*; CRFs) које се повезују са неповољнијим током инфекције [31–34]. На глобалном нивоу, подтип С представља најраспрострањенији облик HIV-1, док подтип В представља доминантни облик у Европи [35].

Сојеви HIV-1 могу бити класификовани и према врсти корецептора који користе током уласка у ћелију домаћина. За инфицирање хуманих ћелија неопходна је интеракција HIV-1 са корецептором за CXС хемокин тип 4 (енгл. *CXC Chemokine Receptor type 4*; CXCR4), али је за ефикасан улазак вируса потребан и хемокински корецептор за CC хемокин тип 5 (енгл. *CC Chemokine Receptor type 5*; CCR5). Сојеви који користе ове рецепторе класификују се као R5-тропни, односно X4-тропни. Већина вируса на почетку инфекције припада R5-тропним варијантама, док се X4-тропни и двоструко тропни

сојеви (који могу користити оба корецептора) чешће јављају током каснијег тока инфекције код нелечених особа [36].

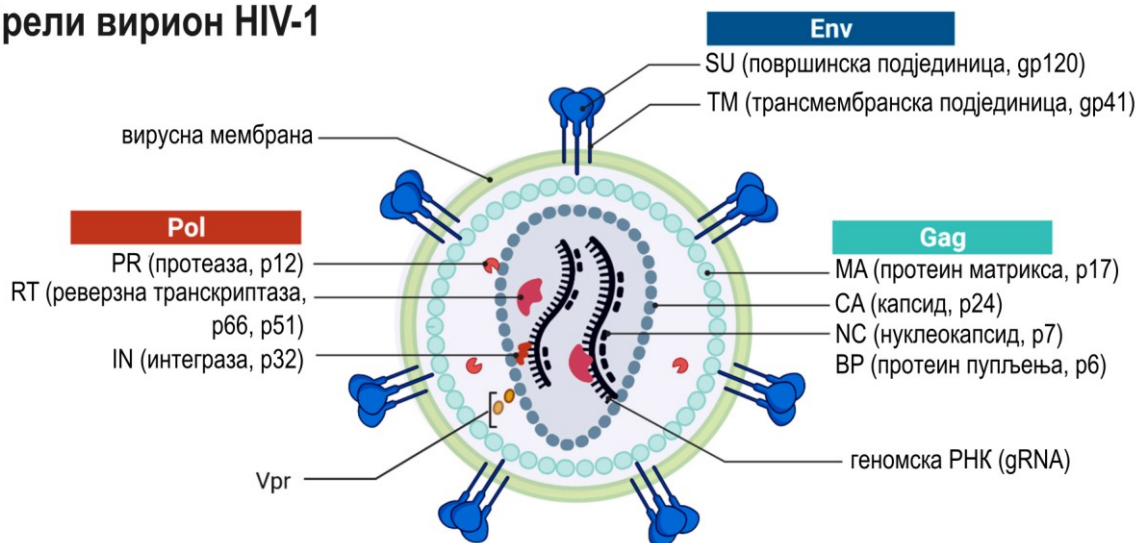
Генетичка хетерогеност подразумева постојање популације генетички различитих вирусних варијанти уместо једног стабилног вируса. HIV-1 одликује изузетна генетичка хетерогеност, и то чак и унутар једног инфицираног организма [37]. Због ове варијабилности, HIV-1 се често назива термином „квазиврста“ [38]. Овако изражена генетичка разноликост настаје као резултат интензивне вирусне репликације, величине вирусне популације, као и склоности реверзне транскриптазе ка грешкама током синтезе ДНК. Поред тога, механизам реверзне транскрипције омогућава честу генетичку рекомбинацију, што додатно доприноси варијабилности вируса [39–41].

1.1.2. Грађа вирусне партикуле

Вирусна партикула HIV-1 представља ретровирус сферичног изгледа, пречника приближно 100–120 nm [42,43]. Структура зрелог вириона HIV-1 приказана је на Слици 1. Спољашњи омотач вируса чини двослојна липидна мембрана која потиче од плазма-мембране инфициране ћелије домаћина и обogaћена је холестеролом и сфинголипидима, што доприноси стабилности и фузионој способности вириона [44]. У ову мембрану уграђени су вирусни гликопротеини омотача Env, организовани у виду тримерних комплекса које чине површинска подјединица gp120 и трансмембранска подјединица gp41. Ови комплекси омогућавају специфично везивање за CD4 рецептор и одговарајуће корецепторе (CCR5 или CXCR4) на ћелији домаћина, чиме се иницира процес уласка вируса [45].

Испод липидног омотача налази се протеин матрикса (MA), који обезбеђује структурну повезаност између омотача и унутрашњих компоненти вируса. Централни део вириона чини карактеристично конично језгро изграђено од капсидног протеина (CA), које представља једну од морфолошких одлика лентивируса [46]. Унутар овог капсида налазе се две идентичне копије позитивно оријентисане једноланчане вирусне РНК, повезане са нуклеокапсидним протеином (NC), као и вирусни ензими неопходни за рану фазу репликационог циклуса – реверзна транскриптаза (RT), интеграза (IN) и протеаза (PR) [42,47].

Зрели вирион HIV-1

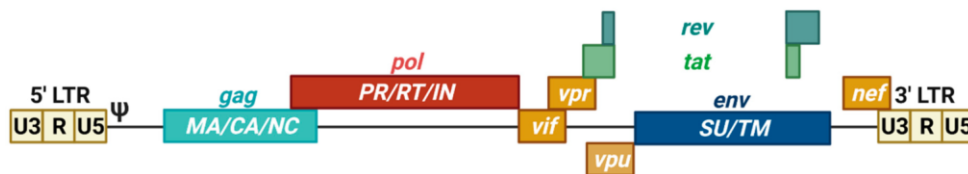


Слика 1. Структура зрелог вириона HIV-1 са приказом гликопротеина омотача (Env), матричног и капсидног протеина (MA, CA), геномске РНК и вирусних ензима (PR, RT, IN). Адаптирано према [48].

Међутим, структурна организација HIV-1 партикуле није статична. Процес матурације након пупљења из ћелије домаћина доводи до реорганизације унутрашњих компоненти и формирања стабилног коничног капсида, што је предуслов инфективности вируса [49]. Ова прецизна молекуларна структура омогућава не само заштиту вирусног генетичког материјала, већ и усклађено ослобађање и активирање ензимских функција унутар циљне ћелије. Поједине структурне и ензимске компоненте HIV-1 представљају фармаколошке мете савремене ART [47,49].

1.1.3. Структура генома

Геном HIV-1 чини позитивно оријентисана, једноланчана РНК дужине приближно 9,7 kb, организована по моделу присутном код свих ретровируса. Три структурно-ензимска гена (gag, pol, env) смештена су између две терминалне регулаторне регије које током реверзне транскрипције формирају дуга терминална понављања (енгл. *Long Terminal Repeat*; LTR), кључна за транскрипциону регулацију и интеграцију у геном домаћина [48]. Производи гена gag и pol настају као полипротеински прекурсори (Gag и Gag-Pol), од којих дејством протеолитичких ензима настају структурне компоненте вириона и ензими неопходни за успешну инфекцију (протеаза, реверзна транскриптаза и интеграна). Ген env кодира гликопротеине омотача неопходне за везивање и улазак вируса у ћелију [48,50]. За разлику од „једноставних“ ретровируса, HIV-1 поседује и регулаторне гене (tat и rev) који управљају транскрипцијом и транспортом вирусних РНК, као и акцесорне гене (vif, vpr, vpr и nef) чији протеини модификују ћелијско окружење и супротстављају се рестрикционим факторима домаћина, омогућавајући ефикаснију репликацију и перзистенцију инфекције [48,51]. Организација наведених гена приказана је на Слици 2. У том контексту је значајна и разлика између HIV-1 и HIV-2 обзиром да HIV-2 углавном не садржи ген vpr, него поседује врх, што представља различите стратегије превазилажења урођених антивирусних баријера ћелије домаћина [52].



Слика 2. Шематски приказ организације генома HIV-1. Адаптирано према [48].

Експресија структурних и ензимских протеина HIV-1 започиње транслацијом пуне, неспојене вирусне РНК, из које настају полипротеински прекурсори Gag и Gag-Pol. Прекурсор Gag (Pr55Gag) представља централни структурни протеин вируса и садржи више функционалних домена: матриксни (MA), капсидни (CA), нуклеокапсидни (NC) и р6 домен, као и две кратке раздвојне секвенце (SP1 и SP2) које учествују у правилном процесирању и склапању вирусне честице. Синтеза прекурсора Gag-Pol настаје као последица програмираног померања оквира читања током транслације. На одређеној „клизавој“ нуклеотидној секвенци унутар гена gag, у комбинацији са секундарном структуром РНК низводно од ње, долази до (−1) рибозомског померања оквира читања, што се дешава релативно ретко, приближно у неколико процената случајева [53]. Овај механизам омогућава фино подешавање односа између структурних протеина и ензима вируса, тако да се ензимске компоненте синтетишу у значајно мањој количини у односу на Gag. Полипротеин Gag-Pol, настао овим механизмом, садржи структурне домене Gag-а повезане са ензимским доменима које кодира ген pol, укључујући вирусну протеазу (PR), реверзну транскриптазу (RT) и интегразу (IN). Након пупљења вирусне честице из ћелије домаћина започиње процес матурације, током којег се протеаза најпре аутопротеолитички ослобађа из Gag-Pol прекурсора, а затим цепа Gag и Gag-Pol на појединачне структурне протеине и ензиме. Ово протеолитичко дејство представља кључни корак у формирању морфолошки и функционално зрелог, инфективног вириона [49,54,55].

Пуна, неспојена вирусна РНК HIV-1 има двоструку улогу: служи као матрица за синтезу структурних и ензимских полипротеина Gag и Gag-Pol, али истовремено представља и геномску РНК која се пакује у новоформиране вирусне честице. Поред ње, алтернативним процесима спајања (сплајсинга) настају краћи транскрипти који омогућавају експресију регулаторних и акцесорних протеина. Једнострукно спојени транскрипти кодирају Vif, Vpr, Vpu и прекурсор протеина омотача Env, док двоструко спојене РНК омогућавају синтезу регулаторних протеина Tat, Rev и Nef. Ова сложена посттранскрипциона регулација обезбеђује временску и квантитативну контролу експресије вирусних протеина током репликационог циклуса [56,57]. Ген env кодира гликопротеински прекурсор масе приближно 160 kDa (gp160), који је интензивно гликозилован током проласка кроз ендоплазматични ретикулум и Голџијев апарат. У Голџијевом апарату, деловањем ћелијске протеазе фурина, gp160 се протеолитички цепа на две функционалне подјединице: површинску гликопротеинску компоненту gp120 и трансмембранску подјединицу gp41. Ове две подјединице формирају тримерни комплекс омотача који посредује у препознавању рецептора и фузији вирусне и ћелијске мембране, чиме се омогућава улазак вируса у ћелију домаћина [45,58].

Поред региона који кодирају протеине, геном HIV-1 садржи и низ регулаторних РНК елемената који су од суштинског значаја за правилну репликацију и формирање инфективних вирусних честица. Посебно важну улогу има 5' некодирајућа регија (енгл. *5'-Untranslated Region*; 5'UTR), која обухвата палиндромску секвенцу одговорну за иницирање димеризације геномске РНК (енгл. *Dimerization Initiation Sequence*; DIS), као и сигнал за паковање (Ψ), који омогућава селективно уграђивање две копије вирусне РНК у новоформираног вириона [59]. У оквиру исте регије налази се и трансактивациони одговорни елемент (енгл. *Trans-Activation Response element*; TAR), кључан за Tat-зависну регулацију транскрипције вирусног генома [60], као и место везивања прајмера (енгл. *Primer Binding Site*; PBS), неопходно за иницирање реверзне транскрипције [59]. Поред тога, унутар гена env локализован је елемент одговора на Rev протеин (енгл. *Rev Response Element*; RRE), структурни РНК мотив који омогућава Rev-зависан транспорт неспојених вирусних РНК из једра у цитоплазму инфициране ћелије [56]. Координисано деловање ових РНК структура обезбеђује просторну и временску регулацију вирусне експресије и представља предуслов успешне продукције инфективних вириона потомака [61].

1.1.4. Структура и функција вирусних протеина

Детаљна молекуларна организација и генетичка основа експресије вирусних протеина приказане су у претходном поглављу које се бави геномом HIV-1, док ово поглавље представља приказ њихових основних структурних и функционалних карактеристика. Протеини HIV-1 представљају високо организован функционални систем који омогућава улазак вируса у ћелију домаћина, репликацију, склапање вирусних честица и избегавање имунског одговора домаћина. Њихова синтеза, посттранслациона модификација и просторно-временска координација представљају кључне предуслове успешне инфекције и перзистенције вируса [42,46].

Структурни протеини

Ген gag кодира полипротеински прекурсор Pr55Gag, који након протеолитичког процесирања даје четири главне структурне компоненте: матриксни (MA), капсидни (CA), нуклеокапсидни (NC) и р6 протеин. Матриксни протеин омогућава интеракцију са плазма-мембраном и учествује у уградњи гликопротеина омотача Env, док капсидни протеин формира карактеристично конично језгро вириона, које обезбеђује заштиту генетичког материјала и контролисано ослобађање вирусне ДНК у цитоплазму инфициране ћелије. Нуклеокапсидни протеин стабилизује геномску РНК и има улогу у регулацији процеса реверзне транскрипције [46,62].

Гликопротеин омотача Env синтетише се као прекурсор gp160, који се у Голџијевом апарату цепа на gp120 и gp41. Површинска подјединица gp120 омогућава специфично везивање за CD4 рецептор и корецепторе (CCR5 или CXCR4), док gp41 посредује у фузији вирусне и ћелијске мембране, што представља кључни корак у успостављању инфекције [45,58].

Ензимски протеини

Ген pol кодира три есенцијална ензима: протеазу (PR), реверзну транскриптазу (RT) и интегразу (IN). Реверзна транскриптаза омогућава синтезу дволанчане ДНК на основу вирусне РНК, при чему њена склоност ка грешкама доприноси високој генетичкој варијабилности вируса [63]. Интеграза посредује у уградњи вирусне ДНК у геном домаћина, чиме се омогућава дуготрајна перзистенција инфекције [47].

Протеаза је неопходна за протеолитичко процесирање Gag и Gag-Pol прекурсора, што представља предуслов за формирање инфективних вириона [46].

Регулаторни и акцесорни протеини

Поред структурних и ензимских компоненти, HIV-1 кодира и регулаторне протеине Tat и Rev, који контролишу транскрипцију и нуклеарни извоз вирусних РНК [57]. Tat појачава транскрипцију интеракцијом са TAR регијом вирусне РНК, док Rev омогућава транспорт неспојених и делимично спојених транскрипата у цитоплазму.

Акцесорни протеини Vif, Vpr, Vpu и Nef модификују ћелијско окружење у корист вируса. Vif инхибира антивирусни ефекат APOBEC3G, Vpu омогућава ослобађање вирусних честица супротстављајући се рестрикционом фактору tetherin, Vpr учествује у регулацији ћелијског циклуса, док Nef модулише експресију ћелијских рецептора и доприноси имунском избегавању [64,65]. Ови протеини значајно утичу на патогенезу и вирулентност HIV-1.

Имајући у виду функционалну разноликост вирусних протеина и њихов клинички значај, њихове основне карактеристике и улога у репликационом циклусу приказане су прегледно у Табели 1.

Табела 1. Вирусни протеини HIV-1: структурна припадност, функција, терапијске мете и клинички значај.

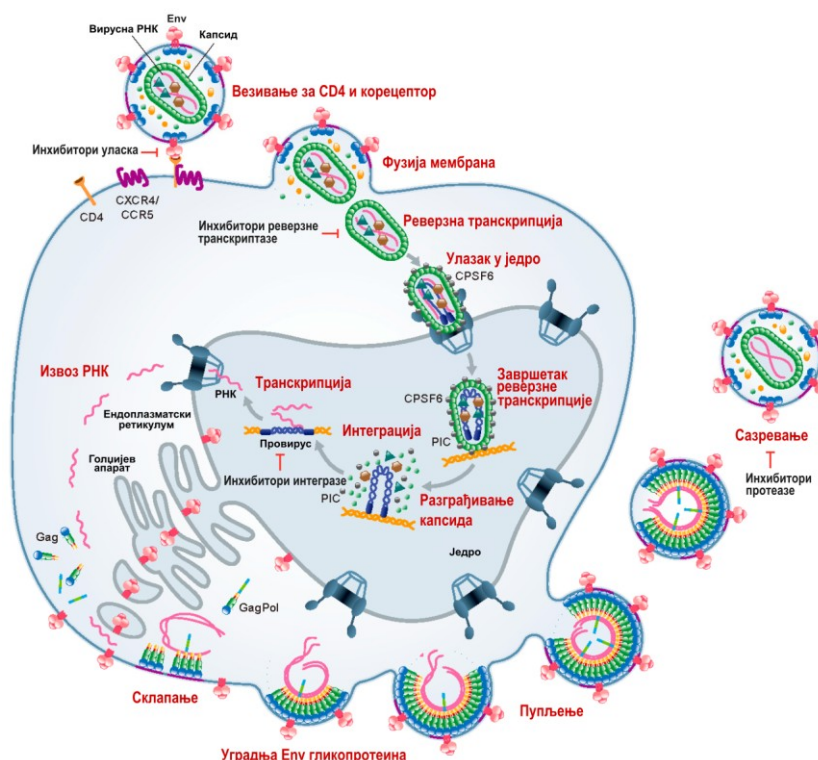
Категорија	Протени	Ген	Основна функција	Терапијска мета	Клинички значај
Структурни	MA (p17)	<i>gag</i>	Повезивање Gag комплекса са мембраном; уградња Env	Нема директне	Учествује у склапању вируса
	CA (p24)	<i>gag</i>	Формирање капсида; регулација ране фазе инфекције	Инхибитори капсида	Нове генерације лекова; продужено деловање
	NC (p7)	<i>gag</i>	Везивање геномске РНК	Нема директне	Кључан за стабилност генома
	p6	<i>gag</i>	Пуњење и интеракција са ESCRT системом	Нема директне	Учествује у ослобађању вируса
Протеини омотача	gp120	<i>env</i>	Везивање за CD4 и корецептор	Инхибитори уласка	Одређује тропизам и трансмисију
	gp41	<i>env</i>	Фузија мембрана	Фузиони инхибитори	Спречава улазак вируса
Ензимски	PR	<i>pol</i>	Протеолитичка матурација вируса	Инхибитори протеазе	Спречавају стварање инфективних вириона
	RT	<i>pol</i>	Синтеза вирусне ДНК	Нуклеозидни и нуклеозидни инхибитори RT	Основа комбиноване ART
	IN	<i>pol</i>	Интеграција у геном домаћина	Инхибитори интегразе	Прва линија савремене терапије
Регулаторни	Tat	<i>tat</i>	Повећање транскрипције	Експерименталне мете	Утицај на вирулентност
	Rev	<i>rev</i>	Нуклеарни извоз РНК	Нема клиничке	Кључан за продуктивну инфекцију
Акцесорни	Vif	<i>vif</i>	Инхибиција APOBEC3G	Експерименталне мете	Омогућава избегавање мутагенезе
	Vpr	<i>vpr</i>	Регулација ћелијског циклуса	Нема директне	Потенцијални утицај на патогенезу
	Vpu	<i>vpu</i>	Инхибиција tetherin-a	Експерименталне мете	Олакшава ослобађање вируса
	Nef	<i>nef</i>	Смањење CD4 и МНС-I	Нема директне	Доприноси имунском избегавању

Табела приказује главне протеине HIV-1, њихову генетичку припадност, основне биолошке функције, одговарајуће фармаколошке мете у савременој ART, као и клинички значај у патогенези и лечењу инфекције. Називи вирусних протеина наведени су у складу са оригиналном енглеском номенклатуром. Скраћенице: MA–matrix protein (матриксни протеин); CA–capsid protein (капсидни протеин); NC–nucleocapsid protein (нуклеокапсидни протеин); PR–protease (вирусна протеаза); RT–reverse transcriptase (реверзна транскриптаза); IN–integrase (вирусна интеграза); Env–envelope glycoprotein (гликопротеин омотача); SU–surface unit (површинска подјединица Env); TM–transmembrane unit (трансмембранска подјединица Env); Tat–trans-activator of transcription (регулатор вирусне транскрипције); Rev–regulator of expression of virion proteins (регулатор нуклеарног извоза вирусних РНК); Vif–viral infectivity factor (фактор инфективности вируса); Vpr–viral protein R (регулатор ћелијског циклуса); Vpu–viral protein U (антагонист tetherin-a); Nef–negative factor (модулатор имунског одговора); CCR5/CXCR4–chemokine coreceptors (хемокински корецептори); МНС-I–major histocompatibility complex class I (главни комплекс хистокомпатибилности класе I).

1.1.5. Репликациони циклус вируса

Репликациони циклус HIV-1 представља сложен и динамичан процес који обухвата улазак вируса у ћелију домаћина, реверзну транскрипцију вирусног генома, интеграцију у ћелијску ДНК, експресију вирусних гена и формирање нових инфективних честица. Графички приказ фаза репликационог циклуса HIV-1 представљен је на Слици 3. Инфекција започиње везивањем тримерног гликопротеина омотача Env за CD4 рецептор на површини циљне ћелије. Ова интеракција посредована је површинском подјединицом gp120, која након везивања за CD4 пролази кроз конформационе промене које доводе до излагања варијабилне V3 петље и формирања места за везивање корецептора CCR5 или CXCR4 [66]. Везивање за корецептор додатно стабилизује активiranу конфигурацију Env комплекса и иницира структурне промене у трансмембранској подјединици gp41 [45]. Активирана gp41 излаже свој фузиони пептид, који се убацује у мембрану ћелије домаћина, чиме се формира привремена пре-фузиона структура. Накнадно долази до реорганизације хептадних понављања (HR1 и HR2 домена) gp41 у стабилан шестохеликсни сноп (енгл. *Six-Helix Bundle*; 6HB), што приближава вирусну и ћелијску мембрану и омогућава њихову фузију. Овај процес резултира формирањем фузионе поре кроз коју вирусно језгро доспева у цитоплазму ћелије домаћина [67]. Прецизна просторна и временска координација ових конформационих промена представља кључни молекуларни предуслов за успешан улазак вируса и одређује тропизам, ефикасност трансмисије и осетљивост на инхибиторе уласка [66].

Након уласка у цитоплазму, вирусно језгро задржава структурни интегритет капсида, који има централну улогу у заштити генома и координацији раних фаза инфекције. Савремена истраживања указују да се капсид транспортује до нуклеарне поре у релативно интактном облику и да његова интеракција са ћелијским факторима омогућава ефикасан улазак вирусног комплекса у једро [68,69]. Ова регулација зависна од капсида представља значајан помак у разумевању раних догађаја инфекције и потенцијалну терапијску мету. Реверзна транскрипција започиње у оквиру комплекса повезаног са капсидом и подразумева синтезу дволанчане ДНК на основу вирусне РНК, уз деловање реверзне транскриптазе и тзв. RNase H активности [63]. Овај процес карактерише могућност рекомбинације, што доприноси генетичкој варијабилности вируса и његовој адаптивности. Новоформирана вирусна ДНК се, у комплексу са интегразом, транспортује у једро, где долази до њене интеграције у геном домаћина посредством прецизно организованог ензимског механизма [70]. Интеграција представља кључни корак у успостављању перзистентне инфекције, јер интегрисани провирус постаје стабилан део ћелијског генетичког материјала.



Слика 3. Репликациони циклус HIV-1. Адаптирано према [71].

Након интеграције, експресија вирусних гена контролисана је сложеним регулаторним механизмима који укључују транскрипциону активацију и посттранскрипциону регулацију. Интеракције вирусних протеина са транскрипционим механизмима и факторима ћелије домаћина одређују ефикасност синтезе вирусних РНК и протеина, као и потенцијално успостављање латентне инфекције [72,73]. Истовремено, вирус користи различите стратегије да превазиђе ћелијске рестрикционе факторе домаћина, чиме обезбеђује услове за репликацију [48]. Протеин APOBEC3G (енгл. *Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme Catalytic Polypeptide-like 3G*; APOBEC3G) индукује хипермутације у вирусној ДНК током реверзне транскрипције, чиме доводи до функционалне инактивације вирусног генома [74]. Протеин TRIM5α (енгл. *Tripartite Motif-Containing Protein 5 Alpha*; TRIM5α) препознаје капсид вируса и изазива његову прерану дестабилизацију, чиме се спречава формирање провирусне ДНК [75]. Истовремено, SAMHD1 (енгл. *Sterile Alpha Motif and Histidine-Aspartate Domain-Containing Protein 1*; SAMHD1) ограничава доступност деоксинуклеозид-трифосфата неопходних за синтезу вирусне ДНК, док tetherin (енгл. *Bone Marrow Stromal Cell Antigen 2*; BST-2, tetherin) спречава ослобађање новоформираних вирусних честица задржавајући их на површини инфициране ћелије [65,76]. Да би превазишао ове механизме одбране, HIV користи акцесорне протеине који специфично неутралишу деловање рестрикционих фактора домаћина. Протеин Vif посредује у протеазомској деградацији APOBEC3G, чиме спречава његову инкорпорацију у вирусне честице [77]. Vpr антагонизује деловање Tetherina и омогућава ефикасно ослобађање вируса са површине ћелије [76,78], док вирусни протеини могу делимично превазићи и SAMHD1-посредовану рестрикцију у специфичним ћелијским типовима [65,79].

Касне фазе репликационог циклуса обухватају синтезу и транспорт Gag и GagPol прекурсора до плазма-мембране, где се организује незрела вирусна честица [80].

Структурна реорганизација капсида и процес матурације, који подразумева протеолитичко процесирање и формирање коничног језгра, неопходни су за стицање инфективности новонасталих вириона [81]. Детаљна структурна анализа ових процеса омогућила је разумевање молекуларних основа склапања и идентификацију нових терапијских мета. Све фазе репликационог циклуса HIV-1 карактерише тесна и динамична интеракција вирусних протеина са ћелијским факторима, што омогућава вирусу да ефикасно искористи ћелијске механизме и истовремено избегне имунолошке баријере. Ово интегрисано деловање вирусних и ћелијских компоненти представља основу патогенезе инфекције и научни темељ савремених антиретровирусних стратегија.

1.2. Инфекција вирусом хумане имунодефицијенције и синдром стечене имунодефицијенције

Резервоар и извор инфекције је особа заражена HIV-ом, без обзира на стадијум болести. Вирус је присутан у различитим телесним течностима, као што су крв, семена течност, вагинални и цервикални секрет, ректални секрет и мајчино млеко, које су главни извори преноса инфекције. HIV се може пренети искључиво контактом са овим инфективним течностима, било кроз оштећену кожу или слузокожу, или директним уношењем у крвоток. Главни начини преноса укључују сексуални, парентерални и вертикални пут, при чему ризик од преноса варира у зависности од начина изложености. Највећи ризик по појединачном контакту је забележен код рецептивног аналног односа, док је мањи код вагиналног односа и значајно нижи код убода иглом у здравственим условима [82,83]. Иако инфективна доза није прецизно одређена, сматра се да чак и мала количина вируса може изазвати инфекцију ако уђе у системску циркулацију, при чему је кључни фактор вирусно оптерећење извора инфекције [82].

Са епидемиолошког аспекта, HIV инфекција представља значајан глобални проблем јавног здравља. Према подацима заједничког програма Уједињених нација за HIV/AIDS (енгл. *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*; UNAIDS), до краја 2023. године, око 39 милиона људи широм света живело је са HIV инфекцијом, уз приближно 1,3 милиона нових случајева инфекције годишње и око 630.000 смртних случајева повезаних са AIDS-ом [5]. Највећа учесталост ове болести бележи се у подсахарској Африци, али је HIV инфекција присутна у свим деловима света. У Европи постоје значајне регионалне разлике, са већом учесталошћу у источном делу континента. Према подацима Европског центра за превенцију и контролу болести (енгл. *European Centre for Disease Prevention and Control*; ECDC), сваке године се региструје више од 100.000 нових случајева HIV инфекције, при чему је сексуални пут преноса најзаступљенији, нарочито међу мушкарцима који имају сексуалне односе са мушкарцима [13].

У Републици Србији, HIV инфекција има ниску преваленцију (<0,1%), али се и даље бележе нови случајеви [84]. Према подацима Института за јавно здравље Србије, до краја 2023. године, више од 4.000 људи је дијагностиковано са HIV-ом, док се процењује да неки инфицирани остају недијагностиковани. Годишња инциденција је око 2–4 случаја на 100.000 становника, при чему сексуални пут преноса чини више од 90% нових случајева. Инфекција је чешћа код мушкараца и у популацији средњих година, а значајан проблем представља висок проценат касно дијагностикованих особа (енгл. *Late Presenters*; LP) [13,84].

Дијагностиковање HIV инфекције ослања се на откривање специфичних антитела и/или вирусних компоненти у крви. Савремени дијагностички алгоритми користе четврту генерацију имуноензимских тестова (Ag/Ab тестови) који омогућавају истовремену

идентификацију HIV p24 антигена и антитела, чиме се смањује период прозора и омогућава раније откривање инфекције. HIV RNA може бити откривена већ 7–10 дана након инфекције, p24 антиген постаје позитиван након отприлике 2–3 недеље, док се специфична антитела обично детектују након 3–4 недеље, са скоро потпуном сероконверзијом у року од 6 недеља. Позитиван резултат скрининг теста захтева потврду коришћењем специфичнијих метода, као што су имуно-блот или диференцијални имуноесеји, док се у раној фази инфекције посебно користи детекција вирусне RNA (PCR). Након постављања дијагнозе, одређивање броја CD4⁺ Т лимфоцита је кључно за процену имунолошког статуса пацијента, стадијума болести и ризика од развоја опортунистичких инфекција и малигнитета, што утиче на даље дијагностичке и терапијске поступке. У складу с тим, код пацијената са ниским бројем CD4⁺ Т лимфоцита спроводи се циљано испитивање у правцу опортунистичких инфекција и AIDS-дефинишућих болести. Савремене смернице, укључујући препоруке Европског друштва за AIDS (енгл. *European AIDS Clinical Society*; EACS), истичу важност раног тестирања и правовремене дијагнозе као кључних корака у контроли HIV инфекције [85].

1.2.1. Имунопатогенеза

Имунопатогенеза HIV инфекције представља комплексни процес који укључује директан утицај вируса на имунолошки систем, као и бројне секундарне механизме који доводе до поремећаја имунске регулације и постепеног оштећења имунитета. Главна карактеристика HIV инфекције је постепено смањење броја CD4⁺ Т лимфоцита, које настаје као последица директне цитопатогености вируса, апоптозе инфицираних и неинфицираних ћелија, хроничне имунолошке активације и нарушеног регенеративног капацитета имуног система насталог дејством HIV-а на нивоу костне сржи, тимуса и органа сличних тимусу (енгл. *timus-like*) [86,87]. HIV примарно инфицира ћелије које експримирају CD4 рецептор, пре свега CD4⁺ Т лимфоците, али и моноците, макрофаге и дентритичке ћелије. Губитак CD4⁺ Т лимфоцита узрокује поремећај координације имунолошког одговора, што постепено доводи до развоја тешке имунодефицијенције и повећане подложности опортунистичким инфекцијама и малигнитетима који обележавају стадијум AIDS-а [87].

Једна од основних карактеристика HIV инфекције је хронична имунолошка активација, која је кључни механизам у напредовању болести [14]. Ова хронична имунолошка активација доводи до повећане апоптозе лимфоцита, исцрпљивања имунолошких ћелија и постепеног нарушавања имунолошке хомеостазе. Поред тога, у раној фази инфекције долази до значајног губитка CD4⁺ Т лимфоцита у мукозном лимфоидном ткиву гастроинтестиналног тракта, што нарушава интегритет мукозне баријере и омогућава транслокацију бактеријских компоненти у системску циркулацију, чиме се додатно појачава инфламаторни одговор [88].

Осим што узрокује квантитативни губитак CD4⁺ Т лимфоцита, HIV инфекција такође доводи до озбиљних функционалних поремећаја имунског система. Постепено, се јавља дисфункција CD8⁺ цитотоксичних Т лимфоцита, нарушавање функције дентритичких ћелија и макрофага, и измењена функције В лимфоцита, што резултира хипергамаглобулинемијом и неправилном продукцијом специфичних антитела [14,87]. Ови поремећаји доводе до постепеног губитка способности организма да контролише вирусну репликацију и да адекватно одговори на друге патогене.

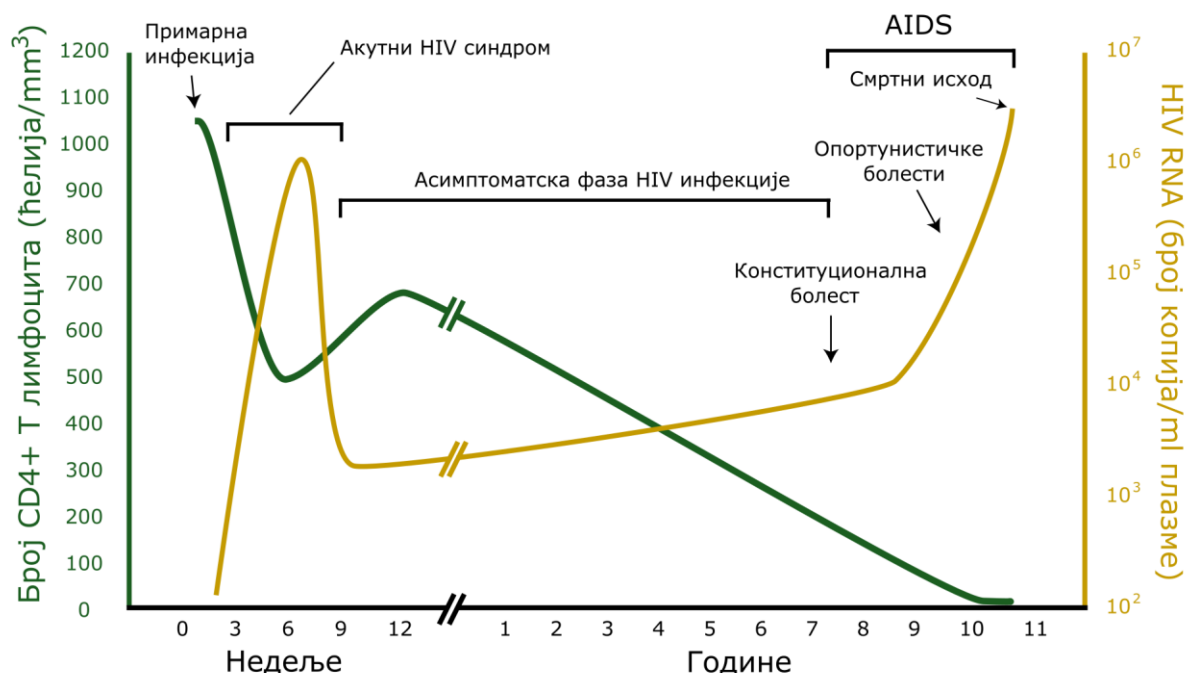
Коначни резултат ових процеса је појава AIDS-а, клиничке фазе HIV инфекције коју карактерише озбиљна имунодефицијенција, појава опортунистичких инфекција и малигнитета. Разумевање механизма имунопатогенезе HIV инфекције је од кључне

важности за развој терапијских стратегија и превенцију компликација ове болести [14,86].

1.2.2. Природни ток болести

Природни ток HIV инфекције обележава постепено напредовање кроз различите клиничке и имунолошке фазе, почевши од примарне инфекције до појаве AIDS-а. Без примене ART, овај процес обично траје између 8 и 10 година, иако може значајно варирати у зависности од вирусних као и имунолошких и генетских фактора домаћина [89,90]. Ове промене, укључујући варијације у вирусном оптерећењу и броју CD4⁺ Т лимфоцита током времена, приказане су на Слици 4.

Прва фаза инфекције је акутни HIV синдром, која се јавља код око 50% инфицираних у периоду од три до шест недеља након излагања вирусу [91]. Овај стадијум карактерише нагли пораст вирусног оптерећења у плазми, са високим нивоима виремије и интензивном репликацијом вируса, нарочито у лимфоидном ткиву [92]. Клинички, може се манифестовати као неспецифични синдром сличан грипу или синдром сличан моноклеози праћен повишеном телесном температуром, лимфаденопатијом, осипом и фарингитисом. Такође, болест се у овој фази може клинички презентовати као серозни менингитис [91]. У овој фази долази до почетног пада броја CD4⁺ Т лимфоцита, након чега се, под утицајем раног имунолошког одговора, број ових ћелија делимично опоравља. Истовремено, успоставља се равнотежа између вирусне репликације и имунолошке контроле, што представља основу за даљи ток инфекције. Ова фаза у просеку траје две до три недеље и пролази спонтано [92].



Слика 4. Природни ток HIV инфекције приказан кроз промене броја CD4⁺ Т лимфоцита (зелена линија) и концентрације HIV RNA у плазми (жута линија) током времена. Адаптирано према [93].

После акутне фазе долази клиничка латентна или хронична асимптоматска фаза, која може трајати дуги низ година. У овом периоду, вирусна репликација се наставља на релативно стабилном нивоу, док се број CD4⁺ Т лимфоцита постепено смањује.

Иако пацијенти често немају симптоме, у овој фази се одвија стална имунолошка активација и оштећење лимфоидног ткива, што представља кључни патогенетски механизам напредовања болести [90,94]. Физикалним прегледом пацијента у овој фази инфекције може се евентуално утврдити постојање перзистентне генерализоване лимфаденопатије (енгл. *Persistent Generalized Lymphadenopathy*; PGL [95]. Вредност вирусног оптерећења у плазми, позната као „set point“, одражава степен имунолошке контроле инфекције и директно је повезана са брзином смањења CD4⁺ Т лимфоцита и напредовањем болести [90,94].

Како болест напредује, HIV инфекција улази у симптоматску фазу, коју карактерише даље смањење броја CD4⁺ Т лимфоцита и појава општих симптома као што су губитак телесне масе, продужена фебрилност и хронична дијареја, такозвана конституционална болест (енгл. *Wasting Syndrome*) [95]. Ову фазу карактерише прогресивно нарушавање имунолошке хомеостазе, уз све израженију дисфункцију ћелијског имунитета и повећану осетљивост на инфекције [89]. Последња фаза природног тока инфекције је AIDS, који се карактерише присуством озбиљне имунодефицијенције (број CD4⁺ Т лимфоцита <200 ћелија/ μ L) и/или појавом одређених опортунистичких инфекција или малигнитета [95,96].

1.2.3. Опортунистичке инфекције и тумори

Опортунистичке инфекције и тумори су значајне клиничке манифестације узнапредовале HIV инфекције и директна су последица прогресивног оштећења ћелијског имунитета. Са смањењем броја CD4⁺ Т лимфоцита, организам губи способност да контролише латентне и условно патогене микроорганизме, што омогућава развој инфекција које су иначе ретко присутне код имунокомпетентних особа. Поред опортунистичких инфекција, постоји повећан ризик од равоја одређених малигнитета, који настају као резултат поремећаја имунолошке регулације и коинфекција са онкогеним вирусима.

Клиничка класификација HIV инфекције заснована је на систему који је развио CDC, који комбинује клиничке манифестације и имунолошки статус пацијента. Према овој класификацији, клиничке категорије су подељене на А, В и С. Категорија А обухвата асимптоматске особе и акутну инфекцију, категорија В укључује симптоматску HIV инфекцију која не испуњава критеријуме за AIDS, док категорија С обухвата болести које дефинишу AIDS, односно опортунистичке инфекције и малигнитете који указују на узнапредовалу имунодефицијенцију [96]. Ревизија CDC класификације из 2014. године увела је систем стадијума (0–3) ради прецизнијег епидемиолошког праћења и раног откривања инфекције. Иако је нова класификација донела измене у дефинисању стадијума и лабораторијских критеријума, листе клиничких стања која одређују категорије В и С остале су углавном непромењене [97]. Ради систематизације клиничких манифестација HIV инфекције, у Табели 2 је приказана првобитна CDC класификација, а у Табелама 3 и 4 су наведене најважније клиничке манифестације које спадају у категорије В и С према овој класификацији.

Табела 2. CDC класификација HIV инфекције (1993. година)

Категорије према броју CD4 ⁺ Т лимфоцита	Клиничке категорије		
	А	В	С
	Акутна HIV инфекција, асимптоматска фаза или PGL	Симптоматска фаза (која не припада А и С)	Болести које дефинишу AIDS
1. > 500 ћелија/mm ³ (> 29%)	A ₁	B ₁	C ₁
2. 200-499 ћелија/mm ³ (14-28%)	A ₂	B ₂	C ₂
3. < 200 ћелија/mm ³ (< 14%)	A ₃	B ₃	C ₃

Појава опортунистичких инфекција и болести које дефинишу AIDS уско је повезана са сепеном имуносупресије, посебно са бројем CD4⁺ Т лимфоцита. Највећи број ових инфекција се јавља када је број CD4⁺ Т лимфоцита мањи од 200 ћелија/μL, док се одређене инфекције, као што су инфекција цитомегаловирусом и инфекције изазване *Mycobacterium avium complex*, чешће појављују када је број мањи од 50 ћелија/μL. Ова веза између степена имуносупресије и спектра инфекција представља значајан клинички и прогностички параметар у праћењу HIV инфекције [98].

Табела 3. Клиничка категорија В – симптоматска HIV инфекција (CDC класификација)

Категорија В према CDC класификацији
Орофарингеална кандидијаза
Вагинална кандидијаза
Бациларна ангиоматоза
Власаста леукоплакија
Цервикална дисплазија/carcinoma in situ
Имуна тромбоцитопенијска пурпура
Листериоза
Периферна неуропатија

Значајан клинички изазов представљају пацијенти познати као касни презентери (LP), код којих се HIV инфекција открива у напредној фази, обично када су вредности CD4⁺ Т лимфоцита испод 350 ћелија/μL или када су присутне болести које дефинишу AIDS. Ови пацијенти често први пут траже медицинску помоћ због опортунистичких

инфекција или малигнитета, што наглашава важност раног откривања HIV инфекције и правовременог започињања ART [99].

Табела 4. Клиничка категорија С – болести које дефинишу AIDS (CDC класификација).

Категорија С према CDC класификацији
Опортунистичке инфекције
CMV инфекција - било ког органа осим јетре, слезине и лимфних жлезда
HSV инфекција - хронична мукокутана или са захватањем висцералних органа
Кандидијаза једњака, трахеје, бронхија или плућа
Хистоплазмоза, ванплућна
Криптококоза, ванплућна
Нокардијаза
Пнеумоцитоза, плућна
Криптоспоридиоза
Изоспоријаза
Микроспоридиоза
Конституционална болест (HIV „wasting syndrome“)
HIV енцефалопатија (енгл. <i>AIDS dementia complex</i> , ADC)
Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија
Микобактериозе – <i>M. tuberculosis</i> - плућна, ванплућна и/или дисеминована; <i>M. avium</i> или <i>M. kansasii</i> , дисеминована
Пнеумонија, рекурентна бактеријска
Салмонелозна сепса
Токсоплазмоза, висцерална
Стронгилоидоза, екстраинтестинална
Опортунистички тумори
Цервикални карцином, инвазивни
Капошијев сарком
Нон-Хочкинов лимфом

Скраћенице: CMV - цитомегаловирус; HSV - херпес симплекс вирус.

1.2.4. Високо активна антиретровирусна терапија

Високо активна антиретровирусна терапија (НААТ), данас чешће позната као комбинована антиретровирусна терапија (енгл. *Combination Antiretroviral Therapy*; сАТ), представља главни ослонац у лечењу HIV инфекције. Од када је ова терапија уведена у другој половини деведесетих година, дошло је до значајног смањења стопе обољевања и смртности, као и до модификације HIV инфекције из смртоносне у хроничну, контролисану болест [7,100]. Примарни циљ АТ је постизање и одржавање супресије вирусне репликације, што омогућава опоравак имунолошке функције, повећање броја CD4⁺ Т лимфоцита и смањење ризика од опортунистичких инфекција и малигнитета [100]. Савремени режими АТ подразумевају употребу комбинације најмање три различита лека из различитих класа, што омогућава деловање на више фаза животног циклуса вируса, чиме се смањује могућност развоја резистенције. Ова стратегија обезбеђује ефикасну и дуготрајну контролу вирусне репликације, уз очување имунолошке функције и побољшање квалитета живота пацијената [101].

Антиретровирусни лекови су подељени у неколико група на основу начина на који делују. Нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори реверзне транскриптазе (енгл. *Nucleoside reverse transcriptase inhibitors*; NRTI) ометају синтезу вирусне ДНК јер функционишу као аналози природних нуклеозида и нуклеотида, Ненуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе (енгл. *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*; NNRTI) се директно везују за ензим реверзне транскриптазе и спречавају његову активност. Инхибитори протеазе (енгл. *Protease inhibitors*; PI) ометају сазревање вирусних честица тако што инхибирају протеазу, док инхибитори интегразе (енгл. *Integrase Strand Transfer Inhibitors*; INSTI) спречавају интеграцију вирусне ДНК у геном ћелије домаћина, што је кључни корак у репликационом циклусу вируса. Поред ових, постоје и лекови који утичу на улазак вируса у ћелију, укључујући инхибиторе фузије и антагонисте CCR5 рецептора [100,102]. У циљу систематизације АТ према механизму деловања, у Табели 5 приказана је подела на основне групе лекова са представницима појединих класа.

Табела 5. Класификација АТ према механизму деловања са представницима група.

NRTI	NNRTI	PI	INSTI	CCR5 антагонисти	Инхибитори фузије
Абакавир	Ефавиренз	Атазанавир	Долутегравир	Маравирок	Енфувиртид
Емтрицитабин	Невирапин	Дарунавир	Биктегравир		
Ламивудин	Етравирин	Лопинавир	Ралтегравир		
Тенофовир	Рилпивирин	Ритонавир	Елвитегравир		
Зидовудин	Доравирин	Саквинавир			
Диданозин		Индинавир			
Ставудин		Нелфинавир			
		Фосампренавир			
		Типранавир			

У последњих неколико деценија дошло је до значајних промена у примени АТ. Почетни терапијски режими били су компликовани због великог броја таблета, сложених шема дозирања и честих нежељених ефеката, што је утицало на адхеренцију пацијената.

Развој нових лекова омогућио је увођење ефикаснијих и безбеднијих терапијских опција, са једноставнијим режимима, укључујући лекове који се узимају једном дневно или у облику фиксних комбинација у једној таблети [103]. Савремени начин лечења HIV инфекције ослања се на концепт „treat all“, који подразумева да се ART започиње код свих особа инфицираних HIV-ом одмах након дијагнозе, без обзира на њихов имунолошки статус. Осим што доноси индивидуалну корист, овај приступ има и значајан ефекат на јавно здравље, што је потврђено концептом „U=U“, односно чињеницом да особе са стабилно супримираним вирусним оптерећењем не преносе HIV сексуалним путем [16].

Поред шест главних група антиретровирусних лекова који чине основу комбиноване ART, у последњој деценији уведене су и нове терапијске групе које делују на фазу уласка вируса у ћелију и на вирусни капсид. Ове ART групе проширују терапијске могућности, посебно код пацијената са мултирезистентном HIV инфекцијом. Преглед ових класа и њихових представника приказан је у Табели 6.

Табела 6. Савремене (најновије) класе антиретровирусних лекова уведене у клиничку праксу у последњој деценији.

ART класа	Молекулска мета	Представник	Година првог одобрења за клиничку примену
Инхибитори уласка HIV-а у ћелију након везивања	Домен CD4 рецептора након иницијалне интеракције gp120–CD4	Ibalizumab	2018
Инхибитори везивања вируса за CD4 рецептор (gp120 инхибитори)	Инхибирају интеракцију вирусног гликопротеина gp120 са CD4 рецептором домаћина	Fostemsavir	2020
Инхибитори капсида HIV-а	Везивање за протеин капсида	Lenacapavir	2022

У клиничкој пракси данас се најчешће користе терапијски режими засновани на INSTI, у комбинацији са два NRTI, због њихове високе ефикасности, добре толеранције и повољног безбедносног профила. Овакав приступ препоручен је и у најновијим смерницама EACS-a, које представљају један од водећих стандарда у лечењу HIV инфекције у Европи [85,100,103]. Ефикасност ART у великој мери зависи и од тога колико се пацијент придржава узимања терапије, јер неправилно узимање може довести до недовољне супресије вирусне репликације и појаве резистентних сојева. Стога је од суштинског значаја континуирано праћење пацијената и пружање подршке у одржавању адхеренције за дугорочни успех терапије [101].

Осим што се користе у терапијске сврхе, антиретровирусни лекови играју кључну улогу и у превенцији HIV инфекције. PrEP подразумева употребу антиретровирусних лекова код особа које су HIV-негативне, али су у високом ризику од инфекције, чиме се значајно смањује могућност преноса вируса. С друге стране, PEP се примењује након

потенцијалне изложености HIV-у, обично у року од 72 сата, како би се спречило успостављање инфекције. Оба ова приступа су важни делови савремених стратегија за превенцију HIV инфекције и доприносе смањењу учесталости болести на нивоу популације [83,104].

Ипак, упркос значајном напретку, примена ART може бити повезана са различитим системским ефектима, који су детаљније размотрени у наредним поглављима.

1.3. Метаболички синдром

Метаболички синдром, познат и као синдром X или синдром инсулинске резистенције, представља клинички термин који обухвата скуп повезаних метаболичких поремећаја који значајно повећавају ризик од развоја кардиоваскуларних болести и дијабетеса типа 2. Главне компоненте овог синдрома чине централна гојазност, поремећај метаболизма глукозе, артеријска хипертензија и атерогена дислипидемија, коју карактеришу повишени нивои триглицерида и снижени нивои HDL холестерола (енгл. *High-Density Lipoprotein*; HDL), као и постојање протромботичног и проинфламаторног стања. Ови поремећаји деле заједничку патофизиолошку основу, у којој инсулинска резистенција игра централну улогу, уз присуство хроничне инфламације ниског грађуса и дисфункције масног ткива. Иако се концепт метаболичког синдрома развијао и мењао током последњих деценија, савремене дефиниције истичу његов значај као клиничког модела за препознавање особа са повећаним кардиометаболичким ризиком. Преваленција метаболичког синдрома бележи стални пораст широм света, што га чини значајним јавно-здравственим проблемом савременог друштва [105–107].

Према глобалним метаанализама, процењује се да овај синдром погађа око четвртину одрасле популације на свету, а у већини студија преваленција се креће између 20% и 30%, у зависности од коришћене дефиниције и карактеристика испитаника [107]. У европским земљама, учесталост метаболичког синдрома је слична или нешто виша, са проценама које указују да се јавља код око 25–35% одраслих, а повећава се са годинама и чешћа је код гојазних особа и оних који воде седентаран начин живота [108]. У Централној Србији пријављена преваленција у општој популацији је око 25%, међутим свеобухватни национални подаци остају ограничени [109]. С обзиром на растућу учесталост гојазности, физичку неактивност и старење популације, очекује се да ће се учесталост метаболичког синдрома у наредним деценијама повећавати, што додатно наглашава важност раног препознавања и контроле фактора ризика у општој популацији [107].

1.3.1. Дефиниције

Током последњих неколико деценија, предложено је више дефиниција метаболичког синдрома, због сложености његове патофизиологије и различитих метода процене кардиометаболичког ризика. Једна од првих дефиниција која је стекла широку прихваћеност била је она коју је предложила Светска здравствена организација (енгл. *World Health Organization*; WHO), која је истакла инсулинску резистенцију као централни елемент синдрома, уз најмање два додатна метаболичка поремећаја, као што су артеријска хипертензија, дислипидемија, централна гојазност или микроалбуминурија [110]. Након тога, Национални програм за едукацију о холестеролу (енгл. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*; NCEP ATP III, 2001) предложио је једноставнију клиничку дефиницију, где се дијагноза поставља ако су присутне

најмање три од пет компоненти: абдоминална гојазност, повишени триглицериди, снижени HDL-холестерол, повишен крвни притисак и поремећена гликорегулација [111]. У ревизији ових критеријума (NCEP ATP III (2005)) коју су предложили Америчко удружење за срце (енгл. *American Heart Association*; АНА) и Национални институт за срце, плућа и крв (енгл. *National Heart, Lung, and Blood Institute*; NHLBI), праг за гликемију на таште је смањен на ≥ 5.6 mmol/L. Такође, као еквивалент дијагностичким критеријумима прихваћено је и постојање фармаколошког лечења за артеријску хипертензију, хипертриглицеридемију или снижене нивое HDL-холестерола [106]. Међународна федерација за дијабетес (енгл. *International Diabetes Federation*; IDF) је 2005. године предложила измењену дефиницију у којој је централна гојазност обавезан критеријум, уз присуство најмање два од преосталих метаболичких поремећаја, са етнички специфичним вредностима обима струка [105]. У настојању да се превазиђу разлике између постојећих критеријума, више међународних стручних друштава је 2009. године предложило усклађену дефиницију, која задржава пет основних компоненти синдрома и поставља дијагнозу када су присутна најмање три критеријума, без обавезног присуства централне гојазности [112]. У табели 7 је приказан упоредни преглед најзначајнијих дефиниција метаболичког синдрома које се користе у клиничкој пракси и научним истраживањима.

Табела 7. Упоредни приказ дијагностичких критеријума за метаболички синдром према различитим међународним дефиницијама (WHO, NCEP ATP III, IDF и усклађена дефиниција).

Дефиниција	Обавезни критеријум	Додатни критеријуми	Дијагностички услов
WHO (1999)	Инсулинска резистенција (дијабетес мелитус тип 2, поремећена толеранција глукозе, поремећена гликемија на таште или доказана инсулинска резистенција)	• Артеријска хипертензија $\geq 140/90$ mmHg • Триглицериди ≥ 1.7 mmol/L и/или HDL < 0.9 mmol/L (М), < 1.0 mmol/L (Ж) • Централна гојазност: WHR > 0.90 (М), > 0.85 (Ж) или BMI > 30 kg/m² • Микроалбуминурија ≥ 20 μg/min или однос албумин/креатинин ≥ 30 mg/g	Инсулинска резистенција + најмање 2 критеријума
NCEP ATP III (2005)	Нема	• Обим струка > 102 cm (М), > 88 cm (Ж) • Триглицериди ≥ 1.7 mmol/L или терапија • HDL < 1.03 mmol/L (М), < 1.29 mmol/L (Ж) или терапија • Крвни притисак $\geq 130/85$ mmHg или терапија • Гликемија на таште ≥ 5.6 mmol/L или терапија	Најмање 3 од 5 критеријума
IDF (2005)	Централна гојазност (обим струка ≥ 94 cm (М), ≥ 80 cm (Ж) за европску популацију)	• Триглицериди ≥ 1.7 mmol/L или терапија • HDL < 1.03 mmol/L (М), < 1.29 mmol/L (Ж) или терапија • Крвни притисак $\geq 130/85$ mmHg или терапија • Гликемија на таште ≥ 5.6 mmol/L или дијабетес	Централна гојазност + најмање 2 критеријума
Усклађена дефиниција (2009)	Нема	• Обим струка (етнички специфичне границе) • Триглицериди ≥ 1.7 mmol/L или терапија • HDL < 1.03 mmol/L (М), < 1.29 mmol/L (Ж) или терапија • Крвни притисак $\geq 130/85$ mmHg или терапија • Гликемија на таште ≥ 5.6 mmol/L или дијабетес	Најмање 3 од 5 критеријума

Скраћенице: (М) - мушкарци; (Ж) - жене; HDL (енгл. *High-Density Lipoprotein*; HDL) - липопротеин високе густине; WHR (енгл. *Waist-Hip Ratio*; WHR) - однос струка и кукова; BMI (енгл. *Body Mass Index*; BMI) - индекс телесне масе.

1.3.2. Клинички значај

Метаболички синдром представља снажан предиктор развоја кардиометаболичких болести и укупне смртности у општој популацији. Присуство овог синдрома је повезано са повећаним ризиком од атеросклеротских кардиоваскуларних болести, укључујући коронарну болест срца, инфаркт миокарда и цереброваскуларне догађаје, што се објашњава комбинованим дејством инсулинске резистенције, хроничне инфламације ниског градуса и ендотелне дисфункције [113,114]. Поред тога, особе са метаболичким синдромом имају знатно већи ризик од развоја дијабетеса типа 2, јер су поремећаји гликорегулације и инсулинска резистенција кључни патофизиолошки механизми овог стања [115]. У последње време, све више се истражује учесталост метаболичког синдрома код особа које живе са HIV инфекцијом. Код ових особа, метаболички поремећаји се јављају као резултат хроничне инфламације, имунолошке активације, као и дуготрајне употребе ART, што додатно повећава ризик од кардиоваскуларних компликација у овој популацији [116]. Метаболички синдром је такође уско повезан са развојем стеатотичне болести јетре повезане са метаболичком дисфункцијом (енгл. *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*; MASLD), која се све више препознаје као хепатична манифестација системске метаболичке дисфункције и значајан фактор ризика за развој фиброзе јетре, цирозе и хепатоцелуларног карцинома [117]. Због широког спектра клиничких последица, метаболички синдром игра важну улогу у раној идентификацији особа са повећаним кардиометаболичким ризиком, чиме се омогућава правовремено спровођење превентивних и терапијских мера усмерених на модификацију фактора ризика [107,113].

1.3.3. Коморбидитети повезани са метаболичким синдромом

Коморбидитети који су повезани са метаболичким синдромом често деле заједничке патофизиолошке механизме. Ово доводи до неизбежног преклапања у опису одређених патофизиолошких процеса. У појединачним подпоглављима, фокус је на механизмима који су најважнији за појаву специфичних коморбидитета али и метаболичког синдрома у целини.

1.3.3.1. Кардиоваскуларне болести

Метаболички синдром је тесно повезан са повећаним ризиком од кардиоваскуларних болести и служи као важан клинички модел за идентификацију особа са повишеним атеросклеротским ризиком. Комбинација централне гојазности, инсулинске резистенције, дислипидемије и артеријске хипертензије доводи до ендотелне дисфункције, хроничне инфламације и протромботичког стања, што убрзава атеросклеротски процес [113,114]. Међу кардиоваскуларним манифестацијама метаболичког синдрома, артеријска хипертензија има посебан значај, јер се сматра једним од најчешћих и клинички најрелевантнијих коморбидитета овог синдрома; повишен крвни притисак је присутан код око 43% особа са метаболичким синдромом широм света, док је у неким кохортама забележен код више од 80% оболелих [118,119]. Инсулинска резистенција, повећана активност симпатичког нервног система, активација ренин-ангиотензин-алдостеронског система (енгл. *Renin-Angiotensin-Aldosterone System*; RAAS) и поремећена функција ендотела су кључни механизми који повезују метаболички синдром са развојем хипертензије. У том контексту, Seravalle и сарадници

су представили концепт познат као „опасна четворка“ (енгл. *Dangerous Four*; D-4), који укључује четири патофизиолошка механизма одговорна за хиперадренергично стање код гојазности и метаболичког синдрома: инсулинску резистенцију и хиперинсулинемију, активацију симпатичког нервног система посредовану лептином, активацију RAAS и хроничну инфламацију адипозног ткива. Поред тога, висцерално адипозно ткиво активно учествује у лучењу проинфламаторних цитокина и адипокина, што доприноси повећању васкуларног тонуса и ремоделовању крвних судова [120,121]. Истовремено, метаболички синдром је повезан са приближно четири пута већим шансама за развој коронарне артеријске болести, 1,99 пута већим ризиком за инфаркт миокарда и 2,27 пута већим ризиком за мождани удар, што потврђује његов значај као снажног предиктора кардиоваскуларног морбидитета [114,122].

1.3.3.2. Поремећаји метаболизма глукозе

Метаболички синдром је уско повезан са поремећајима гликорегулације и представља један од најзначајнијих клиничких показатеља за развој дијабетес мелитуса типа 2. Главни патофизиолошки механизам који повезује ове поремећаје је инсулинска резистенција, која узрокује компензациону хиперинсулинемију и временом доводи до прогресивног оштећења функције β -ћелија панкреаса [123]. У почетним фазама метаболичке дисфункције најчешће се јављају преддијабетесна стања, која укључују поремећену гликемију на таште и поремећену толеранцију глукозе, а која представљају прелазну фазу између нормалне регулације концентрација шећера у крви и дијабетес мелитуса типа 2 [124]. Особе са метаболичким синдромом имају знатно већи ризик од напредовања ка дијабетес мелитусу типа 2 у поређењу са онима без овог синдрома, што се објашњава комбинованим ефектом абдоминалне гојазности, хроничне инфламације и поремећене функције масног ткива [113]. Поред тога, висцерално масно ткиво доводи до повећаног ослобађања слободних масних киселина и проинфламаторних цитокина, чиме додатно погоршава инсулинску резистенцију и нарушава инсулинску сигнализацију у јетри, мишићима и масном ткиву [125]. Велике проспективне студије су показале да присуство метаболичког синдрома повећава ризик од развоја дијабетес мелитуса типа 2 приближно пет пута у односу на особе без овог синдрома, што потврђује његов значај као раног клиничког маркера метаболичке дисфункције [105,115,126]. Зато се препознавање метаболичког синдрома сматра важним кораком у идентификацији особа са повећаним ризиком за настанак преддијабетеса и дијабетес мелитуса типа 2, што омогућава адекватно спровођење превентивних мера и модификацију фактора ризика.

1.3.3.3. Дислипидемија

Дислипидемија је једна од главних метаболичких карактеристика метаболичког синдрома и представља кључну везу између овог синдрома и повећаног ризика за настанак кардиоваскуларних болести. Типичан липидни профил код метаболичког синдрома описује се као атерогена дислипидемија, коју карактеришу повишени нивои триглицерида, смањене вредности HDL-холестерола и повећано присуство LDL честица (енгл. *Low-Density Lipoprotein*; LDL), које имају израженији атерогени потенцијал [113,127]. Ови поремећаји су углавном последица инсулинске резистенције, која доводи до повећаног ослобађања слободних масних киселина из висцералног масног ткива и њиховог појачаног прилива у јетру, што резултира повећаном синтезом триглицерида и појачаном продукцијом липопротеина веома ниске густине (енгл. *Very Low-Density Lipoprotein*; VLDL) [128]. Истовремено, долази до поремећаја у активности ензима липопротеинске липазе и убрзаног катаболизма HDL честица, што доводи до смањења концентрације HDL-холестерола у крви [129]. Ова комбинација липидних поремећаја

доприноси настанку ендотелне дисфункције, оксидативног стреса и убрзаног развоја атеросклерозе, чиме значајно повећава ризик од кардиоваскуларних догађаја код особа са метаболичким синдромом [130].

1.3.3.4. Гојазност

Гојазност, нарочито висцерална, представља један од најзначајнијих клиничких фактора метаболичког синдрома. Ризик од појаве метаболичког синдрома расте пропорционално порасту индекса телесне масе и обима струка [107]. Нагомилавање висцералног масног ткива повезано је са повећаним ослобађањем слободних масних киселина у циркулацију вене порте, што узрокује поремећаје у метаболизму глукозе и липида, развој инсулинске резистенције и повећану продукцију триглицерида у јетри [131]. За разлику од поткожног, висцерално масно ткиво има изражену ендокрину активност и активно учествује у секрецији адипокина и проинфламаторних цитокина, као што су интерлеукин-6 (енгл. *Interleukin-6*; IL-6) и тумор-некротишући фактор алфа (енгл. *Tumor necrosis factor alpha*; TNF- α), који доприносе развоју хроничне инфламације ниског градуса карактеристичне за метаболички синдром [132]. Поремећена функција адипозног ткива праћена је и изменама у секрецији регулаторних адипокина, као што су лептин и адипонектин. Док се нивои лептина код гојазности повећавају, често се јавља лептинска резистенција, што доводи до поремећаја регулације апетита и енергетског метаболизма. Насупрот томе, концентрација адипонектина, који има антиинфламаторна и инсулин-сензитивна својства, код гојазних особа је снижена, што додатно доприноси развоју инсулинске резистенције и атерогеног метаболичког профила [133]. Ови механизми указују да адипозно ткиво не представља само пасивно складиште енергије, већ важан ендокрини орган који игра значајну улогу у регулацији метаболичке хомеостазе.

1.3.3.5. Масна болест јетре повезана са метаболичком дисфункцијом и хроничне болести бубрега

Метаболички синдром је повезан са поремећајима функције различитих органских система, међу којима се истичу масна болест јетре повезана са метаболичком дисфункцијом (MASLD) и хронична болест бубрега. Појава MASLD уско је повезана са централном гојазношћу, инсулинском резистенцијом и дислипидемијом, које су кључне компоненте метаболичког синдрома [117]. Овај израз је уведен у новију номенклатуру 2023. године како би се боље истакао патофизиолошки однос са метаболичком дисфункцијом. Раније су у литератури били у употреби термини као што су неалкохолна масна болест јетре (енгл. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*; NAFLD) и масна болест јетре повезана са метаболичком дисфункцијом (енгл. *Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease*; MAFLD) [134]. Повећан прилив слободних масних киселина у јетру, поремећена инсулинска сигнализација и хронична инфламација доводе до накупљања триглицерида у хепатоцитима, што је почетни корак у развоју стеатозе јетре, а код неких пацијената може довести до прогресије ка стеатохепатитису, фибрози, цирози јетре и настанку хепатоцелуларног карцинома [135]. Истовремено, уочена је повезаност метаболичког синдрома са повећаним ризиком од развоја хроничне болести бубрега. Инсулинска резистенција, артеријска хипертензија, ендотелна дисфункција и хронична инфламација доприносе гломеруларној хиперфилтрацији, структурним променама у бубрежном паренхиму и постепеном смањењу јачине гломеруларне филтрације [136]. Уз то, уочена већа учесталост албуминурије и прогресије оштећења бубрега указује на значајну кардиореналну повезаност ових метаболичких поремећаја [137].

1.3.4. Метаболички синдром код особа које живе са HIV инфекцијом

Метаболички синдром се учестало јавља међу особама које живе са HIV инфекцијом (PLWH), а према недавној глобалној метаанализи, удружена преваленција износи око 25,3%. HIV инфекција је повезана са око 1,6 пута већим ризиком од појаве метаболичког синдрома у поређењу са општом популацијом. Овај ризик је посебно изражен међу појединцима леченим ART, који показују 1,5 пута веће шансе за настанак овог синдрома у поређењу са нелеченим особама [116]. Ипак, учесталост значајно варира у зависности од коришћене дефиниције, старосне структуре испитаника, пола, трајања инфекције и врсте ART. У кохорти PLWH лечених ART из Београда и Загреба, метаболички синдром је забележен код 30,3% испитаника [138], док је старија београдска кохорта указала на високу учесталост липодистрофије, хиперлипидемије и поремећаја гликорегулације, што посредно потврђује значај метаболичких компликација и у домаћој HIV популацији [139].

Иако су полне разлике у учесталости метаболичког синдрома код PLWH вероватно присутне, оне нису доследне у свим истраживањима. Новији прегледи показују да жене које живе са HIV инфекцијом чешће развијају гојазност, инсулинску резистенцију и дислипидемију. Ова појава се објашњава разликама у расподели масног ткива, хормоналном статусу, ефектима менопаузе и израженијем порасту телесне масе на одређеним савременим ART режимима. Насупрот томе, у неким старијим кохортама, код мушког пола уочена је већа учесталост одређених метаболичких поремећаја, посебно дислипидемије и поремећаја гликорегулације [139,140].

Старост остаје један од најпоузданијих предиктора метаболичког синдрома код PLWH, али је важно истаћи да се овај синдром у PLWH популацији често јавља и у млађим годинама, већ током четврте деценије живота. Ова појава се доводи у везу са хроничном имунолошком активацијом, хроничном инфламацијом, убрзаним биолошким старењем, променама у телесној композицији и дуготрајном изложеношћу ART. Раније студије су показале да се учесталост метаболичког синдрома повећава са 5,1% код PLWH млађих од 30 година на 27,0% у узрасту од 50 до 59 година. Новије кохорте нелечених PLWH, са просечном старошћу од око 30 година, такође показују да метаболички синдром може бити присутан код 16,9% испитаника [141,142].

Патогенеза метаболичког синдрома код PLWH је сложена и укључује утицај саме инфекције, хроничне инфламације и активације имунолошког система, као и метаболичке ефекте примењене ART. Чак и условима контролисане виремије, перзистентна репликација вируса повезана је са хроничном активацијом имунолошког система и повећаним нивоима проинфламаторних цитокина, као што су IL-6, TNF- α и C-реактивни протеин (енгл. *C-Reactive Protein*; CRP), што доприноси развоју инсулинске резистенције, ендотелне дисфункције и убрзаном атеросклеротском процесу [143,144]. Осим тога, HIV инфекција узрокује поремећаје у функцији масног ткива и промене у секрецији адипокина, укључујући смањене нивое адипонектина и повећано лучење лептина и проинфламаторних медијатора, што додатно нарушава метаболичку хомеостазу [145].

ART такође игра значајну улогу. Старије генерације протеазних инхибитора и нуклеозидних аналога реверзне транскриптазе повезане су са појавом липодистрофије, митохондријалне дисфункције и поремећаја у метаболизму глукозе и липида.

Инхибиција GLUT-4 транспортера глукозе и оштећење митохондријалне ДНК у адипоцитима доводе до појаве инсулинске резистенције, хипертриглицеридемије и неправилне дистрибуције масног ткива [146]. Иако су савремени ART режими знатно повољнији у метаболичком смислу, ни они нису потпуно неутрални. У последњих десет година, посебна пажња је усмерена на INSTI, који су у више студија повезани са значајнијим повећањем телесне масе и повећањем висцералног адипозног ткива. Предложени механизми укључују утицај на диференцијацију адипоцита, регулацију апетита и могућу интеракцију са централним неуроендокриним путевима који регулишу енергетски баланс [147]. Поред тога, режими ART који садрже тенофовир алафенамид (TAF) у више студија су повезани са већим порастом телесне масе и неповољнијим липидним профилем у поређењу са тенофовир дизопроксил фумаратом (TDF), за који се сматра да има супротне ефекте [147–149].

1.4. Улога хуманих генетичких варијанти у инфективним болестима са посебним освртом на HIV инфекцију

Генетичке варијације представљају разлике у секвенци дезоксирибонуклеинске киселине (ДНК) између појединаца и представљају основу биолошке разноврсности унутар људске популације. Ове варијације чине 0,1% хуманог генома и обухватају промене једног нуклеотида, инсерције и делеције мањих сегмената ДНК (енгл. *Insertion-Deletion*; Indel), варијације броја копија геномских региона (енгл. *Copy Number Variation*; CNV), веће структурне промене хромозома као што су инверзије, транслокације и велике дупликације, као и варијације у броју понављајућих секвенци (енгл. *Short Tandem Repeats*, microsatellites; STRs), при чему ове измене могу бити наследне или стечене и имају различит функционални значај. Варијанте једног нуклеотида (енгл. *Single Nucleotide Variant*; SNV) представљају промену једног нуклеотида у односу на референтну секвенцу. Присуство SNV у најмање 1% популације означава се као једнонуклеотидни полиморфизам (енгл. *Single Nucleotide Polymorphism*; SNP). Ови полиморфизми чине око 90% свих хуманих полиморфизама [150–152]. Функционални полиморфизми представљају генетичке варијанте које имају директан биолошки ефекат, односно утичу на експресију гена, структуру или функцију протеина. Сходно томе, функционални полиморфизми могу имати значајан утицај на фенотипске карактеристике, индивидуалну подложност болестима, као и варијабилност у одговору инфективне агенсе и терапију [153].

Инфективне болести настају као резултат сложене интеракције између различитих патогена и домаћина, при чему генетичке варијације код човека могу имати кључну улогу у одређивању подложности инфекцији, клиничке презентације и исхода болести. Инфективни агенси су током еволуције вршили снажан селективни притисак на људски геном, посебно на регионе укључене у имунски одговор [154]. У проучавању генетичке основе инфективних болести примењују се различити приступи, укључујући студије гена-кандидата, студије асоцијација на нивоу целог генома (енгл. *Genome-Wide Association Studies*; GWAS) и *in vitro* геномски скрининзи. Студије гена-кандидата подразумевају избор гена за који постоји биолошка претпоставка о повезаности са обољењем, уз накнадну анализу учесталости полиморфизама гена код оболелих у односу на контроле. Ове врсте студија су прве коришћене за испитивање варијанти у генима имунског одговора домаћина и њихове повезаности са подложношћу и тежином инфекција [155]. Са друге стране, GWAS студије представљају непристрасан приступ у којем се анализира стотине хиљада до неколико милиона варијанти у целом геному, са циљем идентификације оних које су повезане са обољењем. Ове студије су омогућиле

откривање нових варијанти у HLA региону и генима урођеног имунитета повезаних са вирусним хепатитисима, туберкулозом, респираторним инфекцијама и HIV инфекцијом [156,157]. Функционални *in vitro* скрининзи, засновани на РНК интерференцији (енгл. *RNA Interference*; RNAi) и CRISPR-Cas (енгл. *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats–CRISPR-Associated Proteins*; CRISPR-Cas) технологијама, омогућили су систематско идентификовање гена домаћина који учествују у уласку, репликацији и контроли патогена, чиме су значајно допринели разумевању молекуларних механизма инфекције [158].

Полиморфизми гена урођеног имунитета домаћина утичу на рану фазу препознавања патогена и активацију инфламаторног одговора. Шредер и Шуман у наративном прегледу указују да су варијанте у Toll-like рецепторима (TLR) повезане са различитим степеном осетљивости и тежине бројних инфективних обољења изазваних грам позитивним и негативним бактеријама, што наглашава функционални значај измена у сигналним путевима антимикуробне одбране [159]. Постоје директни докази да полиморфизми у гену интерфероном индукованог трансмембранског протеин 3 (енгл. *Interferon-Induced Transmembrane Protein 3*; IFITM3), доводе до функционалне инсуфицијенције протеина IFITM3 чиме драматично повећавају подложност развоја тешке форме грипа [160]. Историјски пример снажне клиничке корелације представљају варијанте у региону IL28B/IFNL3 (енгл. *Interleukin 28B / Interferon Lambda 3*) идентификоване у великој GWAS студији која је пружила убедљив доказ да генетичка варијабилност домаћина утиче на ефикасност антивирусне терапије, вероватно путем модулације интерферонског сигналног пута и индукције интерферон-стимулисаних гена [161]. Скорашња пандемија COVID-19 додатно је скренула пажњу јавности на нове заразне болести, а истраживања из области хуманих генетичких варијација показала су да функционални SNP у генима домаћина могу значајно модификовати клинички ток ове болести. Показано је да су полиморфизми у генима интерферона типа λ (*IFNL3/IFNL4*) повезани су са ризиком од развоја пнеумоније и прогресије ка тежим облицима COVID-19, при чему ефекат може бити специфичан према полу и контекстуално условљен [162,163]. Истовремено, варијанте у генима укљученим у улазак вируса у ћелију, као што су *ACE2* и *TMPRSS2*, показале су асоцијацију са тежином болести и смртним исходом, нарочито код жена [164]. Ови налази потврђују општи концепт да функционални полиморфизми у генима домаћина представљају важне модулаторе клиничке експресије вирусних инфекција.

У HIV инфекцији, утицај хуманих генетичких полиморфизама је посебно добро документован. Делеција CCR5 Δ 32 представља класичан пример заштитног генетичког фактора, јер хомозиготно присуство ове варијанте значајно смањује ризик од инфекције R5-тропним сојевима HIV-1, док хетерозиготи могу имати успорену прогресију болести [165]. За разлику од CCR5- Δ 32, варијанте у другим генима хемокинске осе као што су CCR2 и CXCL12, могу утицати углавном на брзину прогресије болести [166]. Поред тога, улога генетичких варијација у HIV инфекцији најдетаљније је испитана у GWAS студијама усмереним на МНС регион, посебно на гене *HLA* класе I. Наиме, утврђено је да су алели из HLA-B*57 групе повезани са нижим вирусним оптерећењем и споријом прогресијом ка AIDS-у, што је потврђено у више независних студија [167–169]. Интеракције између HLA молекула и рецептора налик на имуноглобулине природних ћелија убица (енгл. *Killer-Cell Immunoglobulin-Like Receptors*; KIR) рецептора природних ћелија убица додатно модификују имунолошку контролу вируса, указујући на комплексност генетичке регулације HIV инфекције [170]. Значај генетичких полиморфизама у HIV медицини има и непосредну клиничку примену. Скрининг на присуство HLA-B*57:01 алела пре увођења абакавира представља пример успешне

интеграције фармакогенетике у клиничку праксу, чиме се значајно смањује ризик од реакције преосетљивости [171].

Обзиром на постигнут напредак у лечењу PLWH увођењем модерне HAART, продужени животни век и уочену ранију појаву коморбидитета у овој популацији, све више научне пажње привлачи улога гена укључених у метаболичку адаптацију и хипоксијски одговор. Хипоксијом-индуковани фактор 1 α (HIF-1 α) има централну улогу у регулацији гликолизе, ћелијске активације и инфламаторног одговора. Подаци указују да HIF-1 α може утицати на транскрипциону активност HIV LTR региона и тиме модификовати вирусну репликацију, док функционални полиморфизми у генима *HIF* потенцијално доприносе варијабилности имунолошког и метаболичког одговора у HIV инфекцији [172]. Ови механизми добијају посебан значај у ери дуготрајне ART, када, упркос ефикасној вирусолошкој супресији, перзистентна имуноактивација и промене у ћелијском метаболизму представљају кључне факторе у настанку и прогресији коморбидитета [173].

Укупно посматрано, хумани генетички полиморфизми представљају важну детерминанту хетерогености клиничког тока HIV инфекције и одговора на терапију, што обезбеђује концептуалну основу за даље испитивање њихове повезаности са метаболичким фенотиповима код PLWH на ART.

1.5. Хипоксијом-индуковани фактор 1 алфа (HIF-1 α)

Хомеостаза кисеоника представља основни предуслов за одржавање ћелијске енергетске равнотеже и нормалног функционисања ткива [174]. Концентрација кисеоника у ткивима значајно варира у односу на атмосферске услове, те се разликују појмови нормоксије ($\approx 20\%$ O₂ у амбијенталном ваздуху), физоксије, која означава стварне физиолошке концентрације кисеоника у ткивима ($\approx 1\text{--}13\%$ O₂), и хипоксије, која подразумева снижену доступност кисеоника испод вредности неопходних за оптималну ћелијску функцију [175,176]. Хипоксија може настати у физиолошким условима, као што су ембрионални развој, интензивна физичка активност, боравак на великој надморској висини или рођење али и у бројним патолошким стањима, укључујући анемију, инфламацију, малигне туморе, кардиоваскуларне и плућне болести. Изражен интензитет и продужено трајање хипоксије доводи до метаболичког преусмеравања, активације инфламаторних и адаптационих механизма и, у крајњем исходу, оштећења или смрти ћелија [174,177].

Молекуларни механизми којима ћелије препознају промене у доступности кисеоника и у складу са тим регулишу експресију гена дуго су представљали једно од кључних отворених питања у биологији. Вилијам Г. Кејлин Млађи, Сер Питер Ц. Ратклиф и Грег Л. Семенца су током више година серијом фундаменталних открића разјаснили механизам ћелијског одговора на хипоксију, за шта су 2019. године награђени Нобеловом наградом за физиологију или медицину [178].

Грег Семенца је 1992. године први идентификовао хипоксијом-индуковани фактор (енгл. *Hypoxia-Inducible Factor*; HIF) у ћелијама хуманог хепатоцелуларног карцинома и описао улогу овог молекула као кључног регулатора нивоа парцијалног притиска кисеоника у овим ћелијама [179]. Даља истраживања су утврдила да је HIF хетеродимерни протеин који се састоји од једне од три алфа (α) подјединице, чија се експресија индукује у условима хипоксије, и бета (β) подјединице, која је идентификована као нуклеарни транслокатор рецептора арил-угљоводоника (енгл. *Aryl*

Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator; ARNT), при чему се конститутивно експримира и учествује у формирању функционалног транскрипционог комплекса [180]. Три познате изоформе α подјединице — HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α — кодиране су на различитим генским локусима и имају делимично преклапајуће, али и специфичне биолошке функције. Удруживањем са заједничком β подјединицом (ARNT) формирају одговарајуће транскрипционе комплексе HIF-1, HIF-2 и HIF-3 [181–183]. Алфа подјединице HIF комплекса карактерише постојање више изоформи насталих алтернативним сплајсингом. За HIF-1 α описано је осам различитих сплајс варијанти, док је код HIF-3 α идентификовано десет изоформи. Насупрот томе, до сада нису пријављене варијанте алтернативног сплајсинга HIF-2 α подјединице [184]

Чланови HIF породице (HIF-1, HIF-2 и HIF-3) припадају Per-ARNT-Sim (PAS) потфамилији основне helix-loop-helix (bHLH) фамилије транскрипционих фактора. Обе подјединице, α и β , одликују се сличном доменском организацијом: на N-терминалном крају налази се basic helix-loop-helix (bHLH) домен одговоран за везивање за ДНК, централни регион садржи PAS домен који омогућава хетеродимеризацију и стабилну интеракцију α и β подјединице, док С-терминални део има улогу у регрутовању транскрипционих коактиватора и регулацији транскрипционе активности. Оваква структурна организација омогућава HIF комплексу да у условима хипоксије ефикасно препозна елементе који одговарају на хипоксију (енгл. *Hypoxia Response Element*; HRE) у промоторским регионима циљних гена и активира њихову експресију. [174,180].

У условима нормоксије, HIF-1 α подјединица се конститутивно синтетише, али се услед кисеоник-зависне посттранслационе регулације одржава на ниском нивоу. Регулација HIF-1 α одвија се како на нивоу стабилности протеина, тако и на нивоу његове транскрипционе активности. Кључни регулаторни механизам представља пролил-хидроксилација HIF-1 α на специфичним пролинским остацима (Pro402 и Pro564 код човека), коју катализују пролил-хидроксилазни домен протеини (PHD1–3). Ова реакција захтева молекуларни кисеоник, гвожђе (Fe²⁺) и 2-оксоглутарат као кофакторе [174,185]. Хидроксилисани HIF-1 α препознаје von Hippel–Lindau (VHL) протеин, који делује као супстрат-препознајућа компонента Е3 убиквитин-лигазног комплекса, што доводи до полиубиквитинације HIF-1 α и његовог усмеравања ка 26S протеазому, где бива деградиран [186,187]. Поред пролил-хидроксилације, у нормоксији је активан и механизам који укључује фактор инхибиције HIF-а (FIH-1), аспарагил-хидроксилазу која хидроксилише аспарагински остатак (Asn803) у С-терминалном транскрипционом активационом домену HIF-1 α . Ова модификација спречава интеракцију HIF-1 α са транскрипционим коактиваторима p300/CBP, чиме се додатно инхибира транскрипциона активност чак и у случајевима делимичне стабилизације протеина [188,189].

У условима хипоксије, услед недостатка кисеоника као есенцијалног супстрата за каталитичку активност PHD и FIH ензима, долази до њихове инхибиције [174,185]. Као последица тога, HIF-1 α избегава VHL-зависну убиквитинацију и протеазомску деградацију, стабилизује се у цитоплазми и транслоцира у једро. Тамо формира хетеродимер са конститутивно експримираним HIF-1 β (ARNT) протеином, припадником bHLH-PAS фамилије транскрипционих фактора [180]. Формирани HIF-1 комплекс се везује за HRE у промоторским регионима циљних гена и регрутује коактиваторе, чиме се активира транскрипција гена укључених у еритропоезу (енгл. *Erythropoietin*; EPO), ангиогенезу (енгл. *Vascular Endothelial Growth Factor*; VEGF), гликолитички метаболизам (енгл. *Glucose Transporter Type 1*; GLUT1 и *Lactate Dehydrogenase A*; LDHA), ћелијску пролиферацију и преживљавање [174,180,188].

На овај начин, механизам стабилизације и активације HIF-1 α зависан од кисеоника представља централни систем препознавања и адаптације ћелија на промене концентрација кисеоника у физиолошким и патолошким условима.

Треба напоменути да поред кисеоник-зависне регулације, HIF-1 α може бити стабилизован и у условима нормоксије под утицајем интермедијарних продуката метаболизма попут сукцината који инхибира ензиме домена пролил хидроксилазе, што се означава као псеудохипоксија [190]. Посебно је значајно да се експресија HIF-1 α може повећати и у нормоксичним условима посредством инфламаторних сигналних путева. Показано је да нуклеарни фактор κ B (енгл. *Nuclear Factor Kappa B*; NF- κ B) делује као директни транскрипциони регулатор гена *HIF-1 α* , при чему је његова активација зависна од ИКК- β (ИкВ киназе β), кључне компоненте канонског NF- κ B сигналног пута. Активација ИКК- β доводи до фосфорилације и деградације ИкВ инхибитора, чиме се омогућава нуклеарна транслокација NF- κ B и повећана транскрипција HIF-1 α , независно од концентрације кисеоника. Индукција NF- κ B, на пример путем TNF- α током инфекције и инфламације, резултира повећањем нивоа HIF-1 α и његових циљних гена, што указује на постојање инфламацијом-посредованог механизма активације HIF- α .

Поред NF- κ B, експресија гена *HIF-1 α* може бити модификована и посредством транскрипционог фактора STAT3 (енгл. *Signal Transducer and Activator of Transcription 3*; STAT3). Под утицајем цитокина, попут IL-6, долази до фосфорилације STAT3 путем Јанус киназа (енгл. *Janus Kinase*; JAK) киназа, димеризације и преласка у једро, где делује као транскрипциони регулатор бројних гена укључених у инфламацију и ћелијски метаболизам. Постоје докази да STAT3 може директно повећати транскрипцију гена *HIF-1 α* , чиме доприноси повећању нивоа HIF-1 α протеина и у нормоксичним условима [191,192]. Поред описаног, STAT3 може појачати транскрипциону активност *HIF-1 α* и другим механизмом кроз кооперативну интеракцију са коактиваторима [192]. Обе регулаторне осе, ИКК- β /NF- κ B/HIF-1 α и STAT3/JAK/HIF-1 α представљају важну молекуларну спону између хроничне инфламације, ћелијске адаптације и метаболичког репрограмирања [193,194].

Док је HIF-1 α најдетаљније проучаван члан HIF породице и централни медијатор ћелијског одговора на хипоксију, све је јасније да и друге α изоформе имају специфичне улоге. HIF-2 α има значајну улогу у регулацији еритропоезе и регулацији експресије гена укључених у васкуларну функцију и ангиогенезу током ембрионалног развоја ендотелних ћелија. Поред тога, показано је да доприноси расту и метастатском потенцијалу неуробластома [182,195]. Насупрот томе, функција HIF-3 α остаје мање разјашњена. Новији подаци указују да изоформа 2 овог транскрипционог фактора, може учествовати у регулацији експресије еритропоетина [196]. Такође је описано да HIF-3 може имати инхибиторни ефекат на транскрипциону активност HIF-1 и HIF-2, чиме потенцијално учествује у финој регулацији хипоксичног одговора [197].

1.5.1. Улога HIF-1 α у HIV инфекцији

Поред описане улоге главног регулатора ћелијског одговора на хипоксију у претходном поглављу, HIF-1 α у HIV инфекцији учествује и као регулатор интеракције између вируса и ћелије домаћина, механизмима модулације метаболизма ћелије и инфламаторног одговора као и утицајем на експресију бројних гена укључених у вирусну репликацију [198].

Повећана гликолитичка активност у имунским ћелијама током HIV инфекције омогућава брзу продукцију енергије неопходне за имунолошки одговор. HIF-1 α као

кључни регулатор гликолитичког метаболизма доприноси овом процесу и истовремено ствара метаболичке услове који погодују вирусној репликацији [199,200]. Поред тога, активацијом овог транскрипционог фактора долази до повећане експресије бројних проинфламаторних гена који кодирају цитокине, хемокине и друге медијаторе инфламације [193]. Ова дуготрајна активација инфламаторних путева доприноси развоју различитих коморбидитета код особа које живе са HIV-ом, укључујући метаболичке и кардиоваскуларне поремећаје [201]. Стога описани механизми указују да HIF-1 α представља важан регулаторни фактор који учествује у модулацији ћелијског метаболизма и инфламаторног одговора током HIV инфекције.

Експерименталне студије показале су да HIF-1 α може ступити у интеракцију са регулаторним елементима у промоторском LTR региону HIV-1 генома [202]. LTR регион садржи неколико места за везивање ћелијских транскрипционих фактора, укључујући NF- κ B, протеин специфичности 1 (енгл. *Specificity Protein 1*; Sp1) и друге регулаторне протеине који контролишу експресију вирусних гена [198,202]. Удružена активација ових транскрипционих фактора може довести до повећаног ангажовања осталих молекула који учествују у транскрипцији, укључујући RNA полимеразу II, што за резултат има појачану транскрипцију вирусних гена [193,202]. Поред директног утицаја на транскрипцију, HIF-1 α може индиректно утицати на хроматинску структуру у околини LTR региона. Наиме, активирани HIF-1 α привлачи коактиваторе као што су p300/CBP хистон-ацетилтрансферазе, које доводе до ацетилације хистона и релаксације хроматина, што омогућава лакши приступ транскрипционим факторима и повећану транскрипциону активност вирусног генома [194,198]. Додатно, промене у редокс стању ћелије могу довести до реактивације латентног HIV провируса путем активације MEK/ERK (енгл. *Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase / Extracellular Signal-Regulated Kinase*; MEK/ERK) сигналног пута и транскрипционог фактора активатора протеина 1 (енгл. *Activator Protein-1*; AP-1), при чему HIF-1 α делује као ко-регулатор транскрипције вирусног генома [203]. Описани механизми потврђују потенцијалну улогу HIF-1 α као једног од ћелијских фактора који могу утицати на ефикасност вирусне репликације. Насупрот томе, у условима хипоксије долази до стабилизације HIF протеина, што може довести до смањења HIV транскрипције. Показано је да HIF-2 α може директно да се веже за регулаторне регионе HIV генома и на тај начин инхибира његову транскрипцију, док хипоксични услови истовремено смањују ефикасност реактивације латентног вируса. Ови налази указују да HIF сигнализација може имати контекстуално зависну улогу у регулацији HIV транскрипције и одржавању латентног вирусног резервоара [204].

Међутим, све већи број истраживања указује да интеракција између HIV инфекције и HIF-1 α сигналног пута има двосмеран карактер, јер HIV инфекција може довести до стабилизације и повећане експресије HIF-1 α протеина у CD4⁺ Т лимфоцитима и моноцитно-макрофагним ћелијама домаћина [199]. Као последица митохондријалне дисфункције, активације NADPH оксидаза и деловања појединих HIV протеина, настаје повећана продукција реактивних кисеоничних врста (енгл. *Reactive Oxygen Species*; ROS) у наведеним ћелијама који доводе до инхибиције оксидације Fe²⁺ јона или до промена у редокс стању ћелије. Као резултат описаних процеса, настаје смањена активност PHD ензима, смањена хидроксилација HIF-1 α и његова акумулација у цитоплазми [172,205]. Описани процеси додатно указују да HIV инфекција може индуковати такозвану „псеудохипоксију“, односно стање у коме долази до активације хипоксичних сигналних путева и у условима нормоксије.

Цитозолна вирусна дволанчана ДНК (енгл. *Double-Stranded DNA*; dsDNA), настала током репликације HIV-а у инфицираним CD4⁺ Т лимфоцитима, може

стимулисати продукцију митохондријалних ROS, чиме доводи до повећане активности HIF-1 α [199]. Повећана активација HIF-1 α затим може допринети појачаној вирусној репликацији и индукцији ослобађања екстрацелуларних везикула из инфицираних ћелија. Ове екстрацелуларне везикуле могу деловати на суседне, неинфициране CD4+ Т лимфоците и стимулисати њихову продукцију цитокина као што је интерферон- γ (IFN- γ), што доводи до додатне активације макрофага и појачане продукције проинфламаторних цитокина, укључујући IL-6 и интерлеукин-1 β (IL-1 β) [199]. На овај начин настаје инфламаторна микросредина која може перзистирати чак и у условима ефикасне антиретровирусне терапије. Поред овог механизма, показано је да поједини HIV протеини могу директно индуковати продукцију ROS и на тај начин допринети активацији HIF-1 α сигналног пута. На пример, вирусни протеин Tat може индуковати оксидативни стрес и неуротоксичност у неуронима, док протеини gp120 и Vpr могу стимулисати продукцију ROS у глијалним и другим ћелијама домаћина [172,206,207].

Посебну пажњу у овом контексту привлачи улога вирусног протеина Vpr, који се показао се као важан модулатор ћелијских сигналних путева који утичу на стабилност HIF-1 α протеина. Резултати истраживања указују да Vpr утиче на функцију митохондрија и доводи до повећане продукције ROS [172,208]. Поред описаног утицаја на редокс стање ћелије, показано је да Vpr може активирати и PI3K/Akt сигнални пут, који даље доводи до активације mTOR комплекса и повећане транслације HIF-1 α протеина и његове акумулације у ћелији [174]. Такође, Vpr може активирати NF- κ B сигнални пут, који директно или индиректно утиче на транскрипцију гена *HIF-1 α* , чиме се повећава ниво протеина HIF-1 α у инфицираним ћелијама. Додатно, NF- κ B има важну улогу у регулацији експресије бројних гена укључених у инфламаторни одговор [193].

HIV инфекција може индиректно утицати на активацију HIF-1 α путем инфламаторних сигналних путева и без учешћа Vpr. Хронична имунолошка активација која карактерише HIV инфекцију повезана је са повећаном продукцијом проинфламаторних цитокина као што су TNF- α и IL-1 β , који могу стимулисати NF- κ B, MAPK и PI3K/Akt сигналне путеве, и тиме повећати транскрипцију и стабилност HIF-1 α протеина [193,200].

Комбинованим дејством наведених механизма долази до интеграције редокс сигнализације, инфламаторних путева и метаболичке регулације, који заједнички активирају HIF-1 α и доводе до промена у експресији гена који имају утицај на метаболизам инфицираних ћелија, инфламаторни одговор и потенцијално на регулацију HIV репликације [198,199,209].

Иако постоји значајно интересовање за улогу HIF-1 α у вирусним инфекцијама, његов значај у контексту HIV инфекције још увек није у потпуности разјашњен. Већина досадашњих истраживања заснива се на *in vitro* моделима, док су подаци из клиничких студија ограничени, па је улога промена у експресији и активности HIF-1 α у патогенези HIV инфекције *in vivo* и даље недовољно дефинисана [199]. Поред тога, резултати студија о утицају HIF-1 α на вирусну репликацију нису уједначени. Док нека истраживања указују да његова активација може стимулисати транскрипцију HIV-1 генома и повећати вирусну репликацију, друга сугеришу да овај протеин има контекстуално зависну регулаторну улогу у различитим типовима ћелија [200,202].

Иако је HIF-1 α познат као важан регулатор имуно-метаболизма, његов тачан допринос метаболичким променама код особа које живе са HIV-ом, као и повезаност са клиничким параметрима инфекције, остају недовољно испитани [198].

1.5.2. Улога HIF-1 α у метаболичком синдрому

HIF-1 α игра значајну улогу у патофизиологији метаболичког синдрома, као важан молекуларни регулатор ћелијског одговора на хипоксију. У условима прекомерне акумулације висцералног масног ткива, долази до дисбаланса између раста адипоцита и капиларне мреже, што резултира локалном хипоксијом адипозног ткива (енгл. *Adipose Tissue Hypoxia*; АТН). Овај феномен је један од почетних корака у развоју метаболичких поремећаја повезаних са гојазношћу и метаболичким синдромом [105,210]. Хипоксија у адипозном ткиву узрокује дисфункцију адипоцита, нарушавање секреције адипокина и активацију инфламаторних сигналних путева, те доприноси настанку инсулинске резистенције и хроничне инфламације ниског градуса [211].

У адипозном ткиву гојазних особа, активација HIF-1 α изазива значајне промене у метаболичким и инфламаторним сигналним путевима. Повећана експресија HIF-1 α подстиче транскрипцију гена који учествују у анаеробном метаболизму глукозе, као што су GLUT1, HK2 и LDHA, што резултира метаболичким померањем ка гликолизи и смањеном оксидативном фосфорилацијом у митохондријама [210,212]. Истовремено, HIF-1 α утиче на секрецију адипокина и стимулише експресију проинфламаторних медијатора, као што су TNF- α , IL-6 и MCP-1, што доводи до инфилтрације макрофага у масно ткиво и додатног појачавања инфламаторног одговора. Овај процес је тесно повезан са активацијом NF- κ B сигналног пута и ремоделовањем екстрацелуларног матрикса кроз повећану експресију гена укључених у фиброзу [212].

Осим тога, HIF-1 α може директно утицати на инсулинску сигнализацију. Истраживања су показала да хипоксија у адипозном ткиву доводи до смањене фосфорилације инсулинског рецепторског супстрата-1 (IRS-1) и нарушене активације PI3K-Akt сигналног пута, што представља један од главних молекуларних механизма који доприносе развоју инсулинске резистенције [210]. Поред тога, HIF-1 α утиче на диференцијацију адипоцита и метаболизам липида кроз регулацију транскрипционих фактора као што су PPAR γ и SREBP-1c, што може резултирати повећаном липогенезом и акумулацијом висцералног масног ткива. Хипоксија у адипозном ткиву је такође повезана са смањеном продукцијом адипонектина и повећаним ослобађањем слободних масних киселина, што додатно погоршава инсулинску резистенцију и метаболичке поремећаје [210]. Још један механизам укључује задржавање макрофага у хипоксичном масном ткиву кроз повећану експресију фактора који инхибира миграцију макрофага (енгл. *Macrophage Migration Inhibitory Factor*; MIF), који је такође под утицајем HIF-1 α . Ови процеси сугеришу да хипоксија адипозног ткива представља значајну везу између гојазности, инфламације и инсулинске резистенције у оквиру метаболичког синдрома.

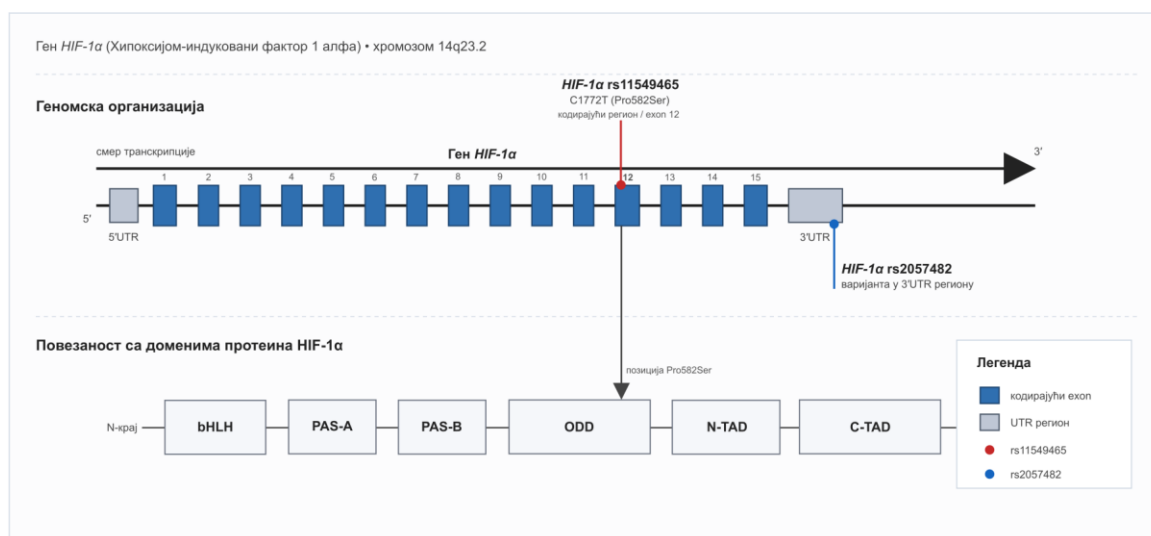
Ипак, улога HIF-1 α у метаболичким поремећајима остаје недовољно разјашњена. Док неке студије указују на то да хронична активација HIF-1 сигналног пута може допринети инфламацији и инсулинској резистенцији, постоје експериментални модели који сугеришу да умерена активација HIF-1 може имати адаптивну улогу у одржавању метаболичке равнотеже и ангиогенезе у масном ткиву [213]. Ове разлике могу бити резултат специфичних ефеката HIF-1 сигнализације у различитим ткивима, дужине трајања хипоксије и њене интеракције са другим метаболичким сигналним путевима.

Поремећај у HIF-1 сигнализацији је такође примећен у метаболичким стањима као што је дијабетес мелитус. Иако су ткива код дијабетеса често изложена условима хипоксије, адаптивни одговор посредован HIF-1 може бити ослабљен. Хипергликемија и повећане концентрације слободних масних киселина могу инхибирати стабилност и транскрипциону активност HIF-1 α , што резултира неадекватним ћелијским одговором на хипоксију. Истовремено, у одређеним типовима ћелија, HIF-1 α може бити активиран и кроз механизме који нису зависни од хипоксије, укључујући сигналне путеве посредоване carbohydrate response element-binding протеином (ChREBP) [214]. Сви ови механизми указују на то да HIF-1 α игра кључну улогу у регулацији метаболичке хомеостазе и представља потенцијални молекуларни механизам који повезује хипоксију адипозног ткива са развојем метаболичног синдрома.

1.5.3. Ген *HIF-1 α* : структура, регулација и полиморфизми

Хумани ген *HIF-1 α* (NCBI Gene ID: 3091) локализован је на дугом краку 14. хромозома (14q23.2) и простире се на приближно 50 kb геномске ДНК. Састоји се од 15 егзона раздвојених интронима различите дужине. Транскрипцијом овог локуса настаје протеин HIF-1 α дужине 826 аминокиселина. Ген припада фамилији bHLH-PAS транскрипционих фактора [174,180]. Шематски приказ организације гена *HIF-1 α* приказана је на Слици 5.

У оквиру промотора идентификована су везна места за више транскрипционих фактора, укључујући NF- κ B, Sp1 и STAT3, чиме се омогућава интеграција инфламаторних и метаболичких сигналних путева у регулацију транскрипције *HIF-1 α* [193,215]. Кодирајућа секвенца гена организована је тако да поједини егзони одговарају специфичним функционалним доменима протеина. N-терминални део обухвата basic helix-loop-helix (bHLH) домен неопходан за везивање за ДНК, као и PAS домene одговорне за хетеродимеризацију са HIF-1 β подјединицом [180]. Централни регион садржи oxygen-dependent degradation domain (ODDD), кључан за кисеоник-зависну посттранслациону регулацију стабилности HIF-1 α , док С-терминални део кодира транскрипционе активационе домene (N-TAD и C-TAD), који омогућавају интеракцију са коактиваторима и активацију циљних гена [174,216].



Слика 5. Шематски приказ организације гена *HIF-1 α* са означеним полиморфизмима rs11549465 и rs2057482. Ауторска илустрација на основу литературе [217–219].

Локус *HIF-1α* показује изражену генетичку варијабилност, са хиљадама идентификованих варијанти у базама података Националног центра за биотехнолошке информације (енгл. *National Center for Biotechnology Information*; NCBI). Ове варијанте најчешће обухватају SNP, али и мање инсерције и делеције, распоређене у кодирајућим, интронским и регулаторним регионима [220]. Функционални полиморфизми унутар гена *HIF-1α* могу имати значајне биолошке последице. Варијанте смештене у кодирајућим регионима могу довести до измена аминокиселинске секвенце и повећане транскрипционе активности, што резултира појачаном експресијом циљних гена укључених у ангиогенезу и гликолитички метаболизам [219]. Полиморфизми у некодирајућим регионима, укључујући 3'UTR, могу утицати на стабилност информационе рибонуклеинске киселине (енгл. *Messenger Ribonucleic Acid*; mRNA), ефикасност транслације или интеракцију са микроРНК (енгл. *MicroRNA*; miRNA), чиме модификују ниво експресије протеина [221,222]. Последице, генетичка варијабилност *HIF-1α* може утицати на индивидуалну подложност инфламаторним, кардиоваскуларним и метаболичким поремећајима.

1.5.3.1. Полиморфизам *HIF-1α* rs11549465

Полиморфизам rs11549465 гена *HIF-1α* представља SNP варијанту локализовану у егзону 12. Реч је о варијанти са променом аминокиселине (енгл. *Missense Variant*), насталој заменом цитозина тиминим на позицији 1772 у кодирајућој секвенци (с.1772C>Т, позната и као С1772Т), што доводи до замене аминокиселине пролина серином (р.Pro582Ser, P582S). Ова варијанта се налази у оквиру ODDD региона протеина *HIF-1α*, који је кључан за регулацију његове стабилности зависну од кисеоника. С обзиром на позиционирање у функционално значајном домену, замена пролина серином може утицати на конформацију протеина и његову транскрипциону активност, што је потврђено експерименталним студијама [219]. Показано је да rs11549465 варијанта повећава транскрипциону активност *HIF-1α* у односу на дивљи (енгл. *Wild-Type*) облик [174,219]. Повећана активност *HIF-1α* код носилаца варијанте rs11549465 могла би утицати на транскрипциону активност *HIV-а*, степен имуно-метаболичке активације инфицираних ћелија и динамику латентне инфекције, што указује на могућу улогу овог полиморфизма као генетичког модификатора тока *HIV* инфекције [172,202,203,219].

Појачана сигнализација *HIF-1* условљена Pro582Ser варијантом резултира повећаном експресијом циљних гена који учествују у метаболизму глукозе и инфламаторном одговору, као што су GLUT1, VEGF, LDHA, HK2 и PDK1, што подстиче метаболичко преусмеравање ка гликолизи и појачава локалну инфламацију. У хипоксичним условима адипозног ткива, повећана активност *HIF-1α* условљена овом варијантом може довести до повећане секреције адипокина, продукције проинфламаторних цитокина и ремоделовања екстрацелуларног матрикса, тиме доприносећи развоју метаболичког синдрома [174,210,211].

HIF-1α сигнализација игра кључну улогу у контроли васкуларне функције и крвног притиска. Пошто полиморфизам rs11549465 може повећати транскрипциону активност *HIF-1α*, ова варијанта има потенцијал да појача активацију гена који учествују у ангиогенези и васкуларном тону, као што су VEGF, NOS2 (iNOS) и ендотелна NO-синтаза (NOS3). Поремећај ових механизма може резултирати ендотелном дисфункцијом, повећаном васкуларном реактивношћу и васкуларним ремоделовањем, што представља значајан патофизиолошки механизам у настанку артеријске хипертензије, једне од главних компоненти метаболичког синдрома [174].

Обзиром на преходно наведено, функционални полиморфизам rs11549465 је предмет бројних истраживања у контексту метаболичких и кардиоваскуларних поремећаја, где је утврђено да може бити повезан са варијацијама у ризику од развоја метаболичког синдрома, артеријске хипертензије, дислипидемије, дијабетеса типа 2 и гојазности [223–227]. Ове везе се објашњавају улогом HIF-1 α у регулацији метаболизма глукозе и липида, као и инфламаторних процеса који играју значајну улогу у настанку кардиометаболичких коморбидитета [174]. С обзиром на то да су ови метаболички и кардиоваскуларни проблеми чести код особа које живе са HIV инфекцијом, нарочито током дуготрајне примене ART, функционалне варијанте гена *HIF-1 α* могу бити важан генетички фактор који утиче на индивидуалне разлике у испољавању ових фенотипских карактеристика [116,228].

1.5.3.2. Полиморфизам *HIF-1 α* rs2057482

Полиморфизам rs2057482 гена *HIF-1 α* представља SNP варијанту локализовану у 3' некодирајућем региону (3'UTR) последњег егзона гена. Ради се о нуклеотидној замени цитозина тиминим, која не доводи до промене аминокиселинске секвенце протеина HIF-1 α , већ припада регулаторним варијантама. С обзиром на позиционирање у 3'UTR региону, rs2057482 може утицати на посттранскрипциону регулацију експресије гена *HIF-1 α* , укључујући стабилност mRNA, ефикасност транслације и интеракцију са miRNA, посебно miR-199a (енгл. *microRNA-199a*). На тај начин, ова варијанта може модификовати ниво експресије HIF-1 α протеина, без директне измене његове аминокиселинске структуре [222,229].

Промене у експресији HIF-1 α повезане са варијантом rs2057482 могле би утицати на регулацију транскрипције HIV-а, метаболичко преусмеравање инфицираних ћелија и стабилност латентног вирусног резервоара, што указује на могућу улогу овог полиморфизма као генетичког модификатора тока HIV инфекције [221,222].

Утврђено је да су Т алел и СТ/ТТ генотипови полиморфизма rs2057482 повезани са смањеном експресијом HIF-1 α , што сугерише да овај полиморфизам може функционисати као регулаторни SNP који утиче на јачину HIF-1 сигнализације [221,222]. Обзиром да HIF-1 α управља експресијом гена који учествују у ангиогенези, метаболизму глукозе и инфламаторном одговору, промене у његовој експресији могу утицати на хипоксични и инфламаторни одговор у масном ткиву, чиме се, у домену теорије, могу изменити механизми који доводе до инсулинске резистенције и других метаболичких поремећаја повезаних са метаболичким синдромом [210,230]. У доступној литератури нема научних радова који би оповргли или потврдили наведену теорему.

2. Циљеви и хипотезе истраживања

Основни циљ овог истраживања је да се утврди да ли постоји повезаност полиморфизмама гена *HIF1-α* rs11549465 и rs2057482, са развојем метаболичког синдрома и клиничко-лабораторијским карактеристикама болести код пацијената инфицираних HIV-ом лечених антиретровирусном терапијом.

Специфични циљеви овог истраживања:

1. Утврдити да ли постоји повезаност испитиваних полиморфизама гена *HIF1-α* са липидним статусом у укупном узорку пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.
2. Утврдити да ли постоји повезаност испитиваних полиморфизама гена *HIF1-α* са гликорегулацијом у укупном узорку пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.
3. Утврдити да ли постоји повезаност испитиваних полиморфизама гена *HIF1-α* са лабораторијским маркерима инфламације у укупном узорку пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.
4. Утврдити да ли постоји повезаност испитиваних полиморфизама гена *HIF1-α* са лабораторијским параметрима (липидним статусом, гликорегулацијом и маркерима инфламације) у групи пацијената са регистрованим метаболичким синдромом на антиретровирусној терапији.
5. Утврдити да ли постоји повезаност испитиваних полиморфизама гена *HIF1-α* са вредностима артеријског крвног притиска у укупном узорку пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.
6. Утврдити да ли постоји повезаност испитиваних полиморфизама гена *HIF1-α* са степеном унапредовалости имунодефицијенције која је дефинисана иницијалним бројем CD4⁺ лимфоцита и стадијумом болести у моменту откривања HIV инфекције у укупном узорку испитаника.
7. Анализирати утицај дужине примене антиретровирусне терапије на учесталост појаве метаболичког синдрома.
8. Анализирати утицај унапредовалости имунодефицијенције на учесталост појаве метаболичког синдрома.

Главна хипотеза овог истраживања је да постоји повезаност полиморфизама гена *HIF1-α* rs11549465 и rs2057482 са развојем метаболичког синдрома и клиничко-лабораторијским карактеристикама болести код пацијената инфицираних HIV-ом лечених антиретровирусном терапијом.

Специфичне хипотезе овог истраживања:

1. Присуство испитиваних полиморфизама гена *HIF1-α* повезано је са липидним статусом у укупном узорку пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.
2. Присуство испитиваних полиморфизама гена *HIF1-α* повезано је гликорегулацијом у укупном узорку пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.

3. Присуство испитиваних полиморфизама гена *HIF1-α* повезано је са лабораторијским маркерима инфламације у укупном узорку пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.
4. Присуство испитиваних полиморфизама гена *HIF1-α* повезано је са лабораторијским параметрима (липидним статусом, гликорегулацијом и маркерима инфламације) у групи пацијената са регистрованим метаболичким синдромом на антиретровирусној терапији.
5. Присуство испитиваних полиморфизама гена *HIF1-α* повезано је са вредностима артеријског крвног притиска у укупном узорку пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.
6. Присуство испитиваних полиморфизама гена *HIF1-α* повезано је са степеном унапредовалости имунодефицијенције која је дефинисана иницијалним бројем CD4⁺ лимфоцита и стадијумом болести у моменту откривања HIV инфекције у укупном узорку испитаника.
7. Пацијенти који су дужи временски период на антиретровирусној терапији имају већу учесталост метаболичког синдрома.
8. Пацијенти који су откривени у унапредовалој фази имунодефицијенције имали су чешће детектован метаболички синдром.

3. Материјал и методе

3.1. Врста студије и етички аспекти

Истраживање је дизајнирано као мултицентрична ретроспективна студија пресека у којој су испитивану популацију чиниле амбулантно и хоспитално лечене особе која живе са HIV инфекцијом у Клиници за инфективне болести Универзитетског клиничког центра Крагујевац и Клиници за инфективне и тропске болести Универзитетског клиничког центра Србије.

У спровођењу студије примењени су принципи Хелсиншке декларације о заштити испитаника, усвојене од стране Светске медицинске асоцијације, као и смернице Добре клиничке праксе дефинисане на Међународној конференцији о хармонизацији, уз поштовање важећих законских прописа Републике Србије. Спровођење студије одобрено је од стране надлежних Етичких одбора Универзитетског клиничког центра Крагујевац (Одлука број 01/22-38 од 04.11.2022. год.), Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу (Одлука број 01-3253 од 07.04.2023. год.) и Универзитетског клиничког центра Србије (Одлука број 307/31 од 23.11.2024. год.). Обезбеђен је писани информисани пристанак од свих испитаника укључених у истраживање.

3.2. Студијска популација

Истраживачку популацију чинило је 121 особа које живе са HIV инфекцијом. Основни критеријум за укључење био је непрекидно коришћење антиретровирусне терапије (ART) у периоду од најмање 18 месеци [231]. У истраживање су укључени испитаници оба пола, кавкаске расе, без обзира на стадијум HIV инфекције и режим примењене ART. Студија је спроведена током 2023. године до краја 2024. године.

Критеријуми за укључивање испитаника били су:

1. Старост испитаника од 18 или више година,
2. Потврђена HIV инфекција дијагностикована методом реверзне транскриптазне реакције ланчане полимеризације (енгл. Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction; RT-PCR) из узорака крви,
3. У тренутку постављања дијагнозе HIV инфекције и започињања примене ART испитаници нису испуњавали критеријуме за постојање метаболичког синдрома.

Искључујући критеријуми били су:

1. Особе које живе са HIV-ом које су непрекидно користиле ART у периоду мањем од 18 месеци
2. Особе које живе са HIV-ом које су имале прекиде у употреби ART
3. Узраст испод 18 година
4. Испуњавање критеријума за метаболички синдром у моменту постављања дијагнозе HIV инфекције и започињања примене ART
5. Трудноћа и дојење
6. Пацијенти са акутним инфективним обољењима и егзацербацијом хроничних неинфективних болести у тренутку посете приликом укључивања у студију или хоспитализације
7. Пацијенти у критичном стању или у постоперативном периоду

3.3. Узорковање

Антропометријска и клиничка мерења, као и узорковање крви за лабораторијске анализе, обављени су током једног рутинског амбулантног прегледа или хоспитализације (посета приликом укључивања у студију), након детаљног упознавања пацијената са истраживањем и након прибављања писане сагласности. Демографски подаци и подаци везани за HIV инфекцију ретроспективно су прикупљени из историје болести и болничког информационог система и повезани су са подацима добијеним током посете приликом укључивања у студију. Пацијенти који нису испуњавали основни критеријум за укључивање процењивани су током наредних контролних прегледа и укључени су у истраживање након испуњења овог критеријума. Особе које живе са HIV инфекцијом код којих није било могуће дефинисати одговарајућу посету приликом укључивања у студију (на пример, у случају прекида коришћења ART пре истека 18 месеци) нису укључене у студију.

Прикупљени демографски подаци обухватали су старост и пол испитаника. Подаци везани за HIV инфекцију обухватали су:

- годину откривања HIV инфекције и дужину трајања инфекције
- број CD4⁺ Т лимфоцита у тренутку постављања дијагнозе и актуелни број ових ћелија у тренутку посете приликом укључивања у студију
- годину започињања примене ART, дужину изложености ART, инцијални ART режим у тренутку започињања примене и актуелни ART режим у тренутку посете приликом укључивања у студију (групе и тачан назив лекова)
- ниво HIV RNA у плазми одређен квантитативном методом RT-PCR
- серолошки маркери присуства коинфекција вирусима хепатитиса В, С и узрочника сифилиса
- присуство коморбидитета (хипертензије, дијабетес мелитуса, дислипидемије, гојазности) и употребу терапије за наведена обољења

Артеријски крвни притисак мерен је током посете приликом укључивања у студију применом анероидног сфигмоманометра (BP AG1-20, Microlife AG, Swiss Corporation), након најмање 15 минута одмора. У сврху подгрупних анализа, испитаници са вредностима систолног и дијастолног крвног притиска $\geq 130/80$ mmHg су категорисани у групу са постојањем артеријске хипертензије.

Испитаници који су примали терапију за снижавање крвног притиска, липида или шећера у крви сврстани су у категорије хипертензије, дислипидемије, хипергликемије и дијабетес мелитуса без обзира на резултате лабораторијских тестова. Ова класификација је коришћена за груписање испитаника у студијске групе и спровођење статистичких анализа уз помоћ дихотомних варијабли. Истовремено, ови испитаници нису били укључени у анализе које се ослањају на континуиране лабораторијске параметре, како би се избегло укључивање фенотипских карактеристика које су фармаколошки измењене и које би могле утицати на процену везе између генотипа и немодификованих метаболичких показатеља.

Антропометријска мерења обухватала су телесну масу, телесну висину и обим струка. Телесна маса и висина су измерене помоћу калибрисане болничке ваге, при чему су испитаници били боси и у лаганој одећи.

Индекс телесне масе (енгл. *Body Mass Index*; BMI) израчунат је као однос телесне масе у килограмима и квадрата телесне висине у квадратним метрима. Обим струка је измерен

нерастегљивом мерном траком у сантиметрима, на средини између илијачног гребена и доњег руба ребарног лука, на крају мирног издисаја. За дескриптивне сврхе, BMI је класификован као прекомерна телесна маса/гојазност ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) [232]. Ова класификација је коришћена искључиво за експлоративна поређења и треба је разликовати од компоненте централне гојазности у оквиру метаболичког синдрома, која се дефинише на основу обима струка.

Након најмање 12 сати гладовања, од стране квалификованих медицинских сестара, узорковано је по 3 mL венске крви у три епрувете са трикалијум етилендиаминтетраацетат (енгл. *Tripotassium Ethylenediaminetetraacetic Acid*; K3EDTA) применом вакутајнер (енгл. *Vacutainer*) система. Након адекватног обележавања узорака, одређени су параметри комплетне крвне слике са леукоцитарном формулом, концентрације HIV RNA, број CD4⁺ Т лимфоцита и концентрације гликолизираног хемоглобина (енгл. *Hemoglobin A1c*; HbA1c). Уз то, узорковано је 2,7 mL венске крви у епрувету са натријум-цитратом на основу које су одређене концентрације фибриногена и Д-димер-а. Додатно је узорковано 8,5 mL венске крви у епрувету са гелом за сепарацију серума (енгл. *Serum Separation Tube*; SST). Након процеса центрифугирања на 3000 обраћаја/минути, одвојени серум коришћен је за одређивање концентрација следећих лабораторијских параметара:

- Биохемијски параметри: гликемија, уреа, креатинин, AST (енгл. *Aspartate Aminotransferase*), ALT (енгл. *Alanine Aminotransferase*), GGT (енгл. *Gamma-Glutamyltransferase*), ALP (енгл. *Alkaline Phosphatase*), укупни холестерол, LDL холестерол, HDL холестерол, триглицериди, LDH (енгл. *Lactate Dehydrogenase*), калијум, натријум, CRP (енгл. *C-Reactive Protein*) и IL-6 (енгл. *Interleukin 6*)
- Серолошке анализе: HBsAg (енгл. *Hepatitis B Surface Antigen*), anti-HCV антитела и антитела на *Treponema pallidum* ELISA (енгл. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) методом.

У сврху подгрупних анализа, вредности укупног и LDL холестерола су подељене на две категорије према клиничким граничним вредностима ($>5,2 \text{ mmol/L}$ за укупни холестерол и $>2,59 \text{ mmol/L}$ за LDL холестерол), како би се идентификовало присуство повишених нивоа холестерола [233].

Наведене хематолошке, коагулационе и биохемијске анализе су извршене у Централној лабораторији Универзитетског клиничког центра Крагујевац (УКЦКГ), применом стандардизованих метода на уређају Beckman-Coulter AU400 Unicel DXC 800 Synchron Clinical System. Серолошке анализе, одређивање броја CD4⁺ Т лимфоцита и концентрација HIV RNA извршене су у Вирусолошкој лабораторији УКЦКГ. Концентрације HIV RNA су одређене коришћењем RT-PCR методе, што је коришћено као индикатор адхеренције на примену ART. Вредности испод доње границе детекције теста указивале су на то да испитаници редовно користе ART у складу са основним. Број CD4⁺ Т лимфоцита одређен је применом FACS Count система (BD Biosciences, San Jose, CA, USA).

Након прикупљања података, испитаници су класификовани у складу са критеријумима NCEP АТР III 2005 (Табела 7) у следеће групе:

1. експерименталну групу испитаника чинили су пацијенти који су испуњавали три или више од пет NCEP АТР 3 критеријума за метаболички синдром
2. контролну групу испитаника чинили су пацијенти који су испуњавали мање од три NCEP АТР 3 критеријума за метаболички синдром.

На основу броја CD4⁺ Т лимфоцита у тренутку постављања дијагнозе HIV инфекције, испитаници су додатно разврстани у следеће групе:

1. рано дијагностиковани (енгл. *Non-Late Presenters*; non-LP) са бројем CD4⁺ Т лимфоцита ≥ 350 ћелија/mm³)
2. касно дијагностиковани (касни презентери; LP) са бројем CD4⁺ Т лимфоцита мањим од 350 ћелија/mm³
3. испитаници са узнатредовалом HIV инфекцијом/AIDS-ом са бројем CD4⁺ Т лимфоцита мањим од 200 ћелија/mm³.

Додатно, у групу испитаника са AIDS-ом класификовани су и испитаници са бројем CD4⁺ Т лимфоцита већим од 200 ћелија/mm³ али са иницијалном клиничком манифестацијом неке од болести повезаних са AIDS-ом (категорије Ц1 и Ц2 према CDC класификацији приказаној у Табели 2 и Табели 4). Ова класификација коришћена је ради процене повезаности имунолошког статуса, испитиваних полиморфизма гена *HIF-1α* и учесталости појаве метаболичког синдрома.

3.4. Изолација молекула ДНК

ДНК молекуле су изоловане из узорак пуне крви са EDTA користећи комерцијални комплет PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA) у складу са упутствима произвођача. Овај поступак се ослања на колоне са силико-гел мембранама које могу селективно адсорбовати ДНК молекуле у зависности од концентрације хаотропних соли.

Најпре су узорци крви са EDTA одмрзнути и промешани покретима горе-доле и на вортексу приближно сат времена пре почетка изолације. Непосредно пре експеримента, у пуфере за испирање WB 1 и 2 (енгл. *Washing Buffer*, WB) додата је одређена количина 100% етанола (Зорка, Шабац, Република Србија). У стерилне микроепрувете запремине 2 mL сипано је по 20 μ L раствора протеиназе К концентрације 20 mg/mL и 200 μ L узорак пуне крви са EDTA, уз благо мешање на вортексу. Потом је у сваки узорак додато 20 μ L раствора RNK-азе А (рибонуклеазе А) концентрације 20 mg/mL, уз благо мешање и инкубацију на собној температури у трајању од 2 минута. У сваку микроепрувету затим је додато по 200 μ L везујућег/лизирајућег пуфера, смеша је благо промешана на вортексу ради постизања хомогености, а затим је инкубирана уз загревање на воденом купатилу на 55°C како би се убрзала дигестија протеина. После десетоминутне инкубације, у лизат је додато 200 μ L чистог етанола уз мешање на вортексу. Цео лизат, укупног волумена око 640 μ L, пребачен је на систем који укључује spin-колону са мембраном од силика-гела, која је претходно постављена у колекциону микроепрувету од 2 mL и центрифугиран на $10.000 \times g$ 1 минут на собној температури. Spin-колоне које су адсорбовале геномску ДНК пребачене су у нову колекциону микроепрувету, док је филтрирани лизат одбачен. Следећи кораци укључују уклањање нежељених компоненти лизата које су се адсорбовале на силика-гел заједно са ДНК, коришћењем пуфера pH ≤ 7 . Прво се додаје 500 μ L WB 1 и центрифугира на $10.000 \times g$

један минут на собној температури, након чега се spin-колона пребацује у нову колекциону микроепрувету, а филтрат се одбацује. Исти поступак се понавља са WB 2, али уз центрифугирање на $16.000 \times g$ три минута на собној температури. Завршни корак подразумева „испирање“ ДНК са spin-колоне у колекциону микроепрувету помоћу 100 μL елуционог пуфера $\text{pH} \geq 7$, уз инкубацију од 1 минут и центрифугирање на $16.000 \times g$ један минут на собној температури. Елуат који садржи изоловану ДНК чуван је на температури од -20°C до тренутка извођења експеримента.

3.5. Генотипизација

Полиморфизми rs11549465 и rs2057482 гена *HIF-1 α* одабрани су на основу информација из база NapMap [234], dbSNP [235], као и резултата претходних истраживања [236–238]. Генетичке анализе су спроведене у Вирусолошкој лабораторији УКИЦКГ као и у лабораторији Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Узорци периферне крви су сакупљени коришћењем вакутајнер система у EDTA епруветама запремине 3 mL. Генотипизација полиморфизма *HIF-1 α* rs11549465 и rs2057482 обављена је методом real-time PCR уз примену TaqMan SNP Genotyping Assay (C__25473074_10 и C__8549084_20) на уређају ABI 7500 Real-Time System (Applied Biosystems, Foster, California, USA). Сонде које су коришћене биле су валидиране од стране произвођача. Као позитивне контроле служили су узорци на којима је претходно изведена генотипизација, док су No-Template Controls (NTC) коришћене као негативне контроле. Очитавање генотипова независно су извршила два истраживача, при чему нису уочена неслагања у резултатима.

3.6. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле: полиморфизми rs11549465 и rs2057482 гена *HIF-1 α* .

Зависне варијабле:

Примарни исход:

1. присуство метаболичког синдрома

Секундарни исходи:

1. присуство артеријске хипертензије, поремећаја метаболизма глукозе, дислипидемије и гојазности
2. вредности систолног и дијастолног крвног притиска, обима струка, BMI, гликемије, укупног холестерола, LDL-а, HDL-а, триглицерида
3. концентрације маркера хроничне инфламације ниског степена: CRP-а, фибриногена, D-димера, феритина, IL-6 и N/L односа,
4. концентрације осталих хематолошких и биохемијских лабораторијских маркера

Збуњујуће варијабле: пол, старост, дужина трајања HIV инфекције, дужина примене ART, тип ART режима, присуство коинфекција, коморбидитети који нису повезани са метаболичким синдромом, лекови који се примењују у редовној терапији.

3.7. Снага студије и величина узорка

Величина студијског узорка израчуната је применом софтвера GPower 3.1 коришћењем χ^2 теста за 2×2 контингентну табелу уз претпостављену величину ефекта од 0,3, грешку прве врсте (енгл. *Type I Error*; α) од 0,05 и статистичку снагу од 80%, са једним степеном слободе (енгл. *Degrees of Freedom*; $df=1$). Прорачун је заснован на доминантном генетичком моделу, узимајући у обзир очекивану учесталост генотипова СТ+ТТ полиморфизма *HIF-1 α* rs11549465 у испитиваној популацији, као и неравномерну расподелу генотипова. С обзиром на недостатак упоредивих података у доступној литератури, процена величине узорка заснована је на резултатима пилот-скупа података добијених у оквиру испитиване студијске популације. Узимајући у обзир ограничења пилот-узорка, за процену величине узорка усвојена је конзервативна претпоставка о средњој величини ефекта. На основу наведених параметара, минимални потребан број испитаника износио је 88 а у истраживање је укључено 121 испитаника.

3.8. Статистичка обрада података

Резултати генотипизације су представљени кроз апсолутне и релативне учесталости алела и генотипова. Ови подаци су даље класификовани у генотипске групе: доминантни генетички модел, који генотипове групише на хомозиготне носиоце дивљег алела и носиоце бар једног варијантног алела и рецесивни генетички модел, где су групе дефинисане као носиоци бар једног дивљег алела и хомозиготни носиоци варијантног алела. Повезаност генотипских варијанти са присуством метаболичког синдрома анализирана је применом различитих генетичких модела наслеђивања, укључујући генотипски, доминантни, адитивни и рецесивни модел. Због ниске учесталости ТТ генотипа, доминантни генетички модел (СТ+ТТ према СС) унапред је одабран као основни модел за статистичку анализу. Остали генетички модели анализирани су ради потпунијег приказа резултата и сматрани су експлоративним. Адитивни генетички модел је испитан кроз утицај Т алела на појаву метаболичког синдрома, где је сваки додатни Т алел сматран као инкрементална варијабла у односу на референтни С алел, а резултати су представљени кроз учесталост алела и мере асоцијације.

Одступање од Харди-Вајнбергове равнотеже (енгл. *Hardy-Weinberg Equilibrium*; HWE) за полиморфизме rs11549465 и rs2057482 гена *HIF-1 α* процењено је применом егзактног теста (Guo & Thompson) за целу испитивану популацију, због ниске учесталости ТТ генотипа. Испитивање неравнотеже везаности (енгл. *Linkage disequilibrium*; LD) између полиморфизама rs11549465 и rs2057482 гена *HIF-1 α* извршено је коришћењем софтвера Haploview верзије 4.2 (Broad Institute, Cambridge, MA, USA). Израчуната су два параметра који мере јачину везаности: кориговани коефицијент неравнотеже везаности D' и коефицијент корелације r^2 . Вредности ових параметара крећу се од 0 до 1, где 0 означава одсуство везаности, веће вредности указују на већу неравнотежу везаности, а 1 представља апсолутну везаност, односно „савршену неравнотежу везаности“ [239]. Резултати су приказани у аутоматски генерисаном топографском LD графику полиморфизама.

Статистичка анализа података извршена је применом софтверског пакета SPSS, верзија 26 (IBM, Armonk, NY, USA). Провера нормалности расподеле континуалних варијабли коришћењем Колмогоров-Смирнов или Шапиро-Вилк теста показала је да ниједна од испитиваних варијабли не следи нормалну расподелу. Континуиране варијабле су приказане медијаном (енгл. *Median*; Mdn) и интерквartilним опсегом (енгл.

Interquartile Range; IQR), док су категоријске варијабле представљене као апсолутни број и проценат испитаника. За анализу разлика у континуалним варијаблама између различитих група коришћен је Ман-Витни тест. Поређење категоријских варијабли извршено је применом χ^2 теста или Фишеровог егзактног теста, у зависности од испуњености услова за њихову примену.

Спирманова корелација ранга примењена је за утврђивање повезаности између две континуалне варијабле. Мултиваријабилна линеарна регресиона анализа примењена је ради процене повезаности полиморфизма *HIF-1 α* rs2057482 са вредностима односа неутрофила и лимфоцита (NLR), при чему је као зависна променљива коришћена логарифмована вредност NLR (logNLR). У модел су укључени генотип *HIF-1 α* rs2057482 (доминантни генетички модел), старост, пол и логарифмована вредност броја CD4⁺ Т лимфоцита (logCD4⁺). Испуњеност претпоставки линеарне регресије процењена је анализом мултиколинеарности и резидуала.

Повезаност између независних варијабли и присуства метаболичког синдрома процењена је коришћењем бинарне логистичке регресионе анализе и касније мултиваријантном логистичком регресионом анализом применом *enter* методе, при чему су све унапред одабране независне варијабле истовремено укључене у модел, без аутоматске селекције предиктора. За сваку независну променљиву израчунати су односи шансе (енгл. *Odds Ratio*; OR) са 95% интервалима поверења (енгл. *Confidence Interval*; CI) у циљу одређивања јачине повезаности. Испуњеност претпоставки модела процењена је анализом мултиколинеарности, док је прилагођеност модела испитивана применом Хосмер-Лемешов теста.

У случају подгрупа са мањим бројем учесника, OR и 95% CI су израчунавани на основу 2 × 2 контингенцијских табела, а статистичка значајност је процењивана применом Фишеровог егзактног теста.

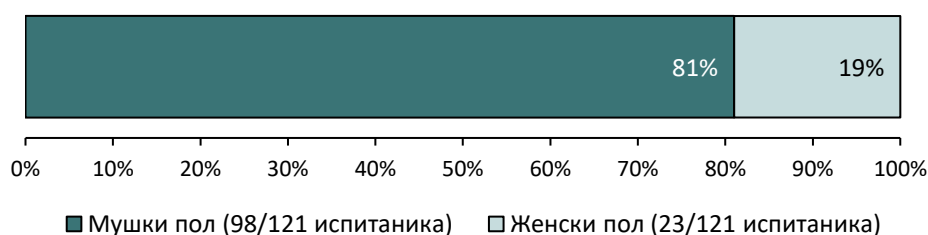
Анализа интеракције спроведена је применом логистичке регресионе анализе која је обухватила полиморфизам *HIF-1 α* rs11549465 (доминантни генетички модел), класу ART у време посете приликом укључивања у студију (NNRTI као референтну категорију, а PI и INSTI као индикаторске варијабле), као и интеракционе термове генотип × класа терапије, ради процене њиховог заједничког ефекта на испитивани исход. Вредност граничне вероватноће (p) у свим тестовима била је испод 0,05. Резултати су представљени у табелама и графиконима.

4. Резултати

4.1. Анализа демографских карактеристика, клиничких обележја и лабораторијских параметара испитаника

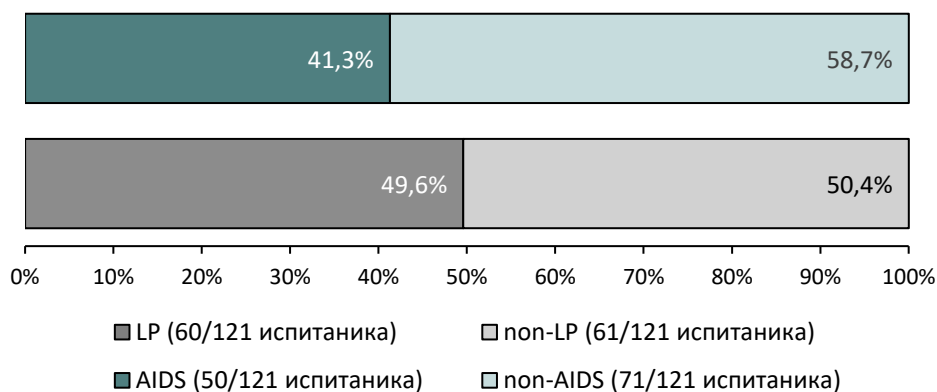
4.1.1. Демографске, клиничке и лабораторијске одлике испитиване популације

Међу 121 анализираном особом која живи са HIV-ом (PLWH), медијана старости износила је 44 године (IQR: 39–54), при чему се старост испитаника кретала у распону од 23 до 78 година. У испитиваном узорку доминирали су испитаници мушког пола (81%). Расподела испитаника према полу приказана је на Графикону 1.



Графикон 1. Полна структура испитаника укључених у истраживање.

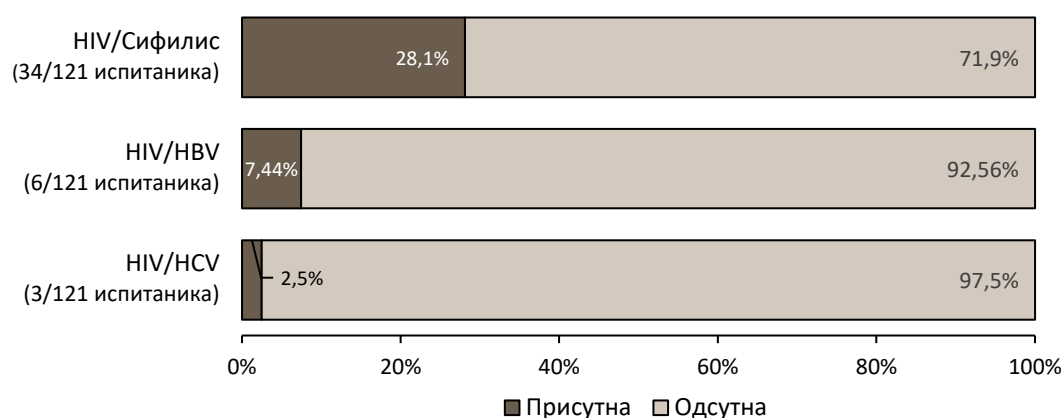
Медијана иницијалног броја CD4+ Т лимфоцита у моменту откривања HIV инфекције била је 351 ћелија/mm³ (IQR: 176–586). На основу иницијалног броја CD4+ Т лимфоцита утврђено је да је 49,6% испитаника припадало групи касних презентера (LP), док је код 41,3% испитаника постављена дијагноза AIDS-а према важећим дијагностичким критеријумима. Расподела испитаника према LP статусу и присуству AIDS-а приказана је на Графикону 2. У моменту посете приликом укључивања у студију, медијана броја CD4+ Т лимфоцита износила је 576 ћелија/mm³ (IQR: 435–781).



Графикон 2. Расподела испитаника према присуству LP и AIDS-а у испитиваном узорку.

Медијана трајања HIV инфекције и примене ART износила је 10 година (IQR: 5–15), уз распон од 2 до 31 године за оба параметра. Код свих испитаника забележени су недетектабилни нивои HIV RNA у плазми. Преваленција метаболичког синдрома у испитиваној популацији износила је 38,8%. Коинфекције са вирусом хепатитиса В (енгл. *Hepatitis B Virus*; HBV) и вирусом хепатитиса С (енгл. *Hepatitis C Virus*; HCV)

регистроване су код мањег броја испитаника, док је коинфекција са сифилисом била значајно чешћа и утврђена је код 28,1% испитаника. Расподела испитаника према присуству коинфекција приказана је на Графикону 3.



Графикон 3. Расподела испитаника према присуству коинфекција са HBV, HCV и сифилисом у испитиваном узорку.

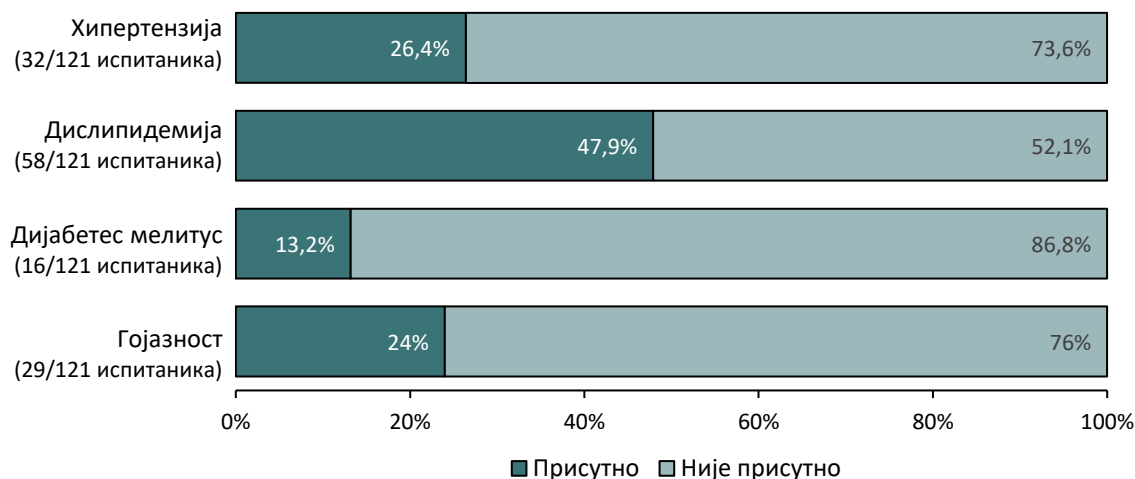
У Табели 8 приказани су клинички и антропометријски параметри у укупном узорку PLWH. Медијане систолног и дијастолног артеријског крвног притиска и BMI биле су у границама референтних вредности. Медијана обима струка код жена које живе са HIV-ом била је повишена, док је код мушкараца била у оквиру референтног опсега.

Табела 8. Клиничке и антропометријске карактеристике у укупној студијској популацији PLWH.

Клинички и антропометријски параметри		Mdn (IQR)	Референтне вредности
SBP (mmHg)		120 (120-140)	<130
DBP (mmHg)		80 (70-85)	<85
WC (cm)	Мушкарци	95 (87,3-102,0)	<102
	Жене	90 (83,0-96,5)	<88
BMI (kg/m ²)		24,9 (22,3-26,9)	25-29,9

Скраћенице: Mdn-медијана; IQR-интерквартилни опсег; SBP-вредност систолног крвног притиска (енгл. *systolic blood pressure*); DBP-вредност дијастолног крвног притиска (енгл. *diastolic blood pressure*); WC-обим струка (енгл. *waist circumference*); BMI-индекс телесне масе (енгл. *body mass index*); n - апсолутна учесталост; % - релативна учесталост.

Гојазност и дислипидемија били су најчешће заступљени кардиометаболички коморбидитети у испитиваном узорку, док су артеријска хипертензија и дијабетес мелитус били ређе присутни. Учесталост гојазности била је 48,8%. Расподела испитаника према присуству кардиометаболичких коморбидитета приказана је на Графикону 4.



Графикон 4. Расподела испитаника према присуству кардиометаболичких коморбидитета у испитиваном узорку.

Хематолошки, биохемијски и инфламаторни лабораторијски параметри у укупном узорку PLWH приказани су у Табели 9. Медијане вредности свих анализираних хематолошких параметара налазиле су се унутар референтних вредности.

Биохемијски параметри метаболизма глукозе, функције бубрега и јетре били су у оквиру референтних опсега. Вредности гликемије и HbA1c указивале су на адекватну гликорегулацију код већине испитаника. Параметри бубрежне функције, укључујући уреу и креатинин, били су у границама референтних вредности, као и концентрације електролита. Активности јетриних ензима (AST, ALT, GGT и ALP) у целини су се кретале унутар физиолошких граница, без знакова значајнијег оштећења хепатичне функције.

Липидни профил показао је да су укупни холестерол, LDL и HDL холестерол, као и триглицериди, углавном били у референтном опсегу, уз појединачне вредности које су се приближавале горњој граници нормале. Активност LDH код већине испитаника била је нижа у односу на референтни опсег.

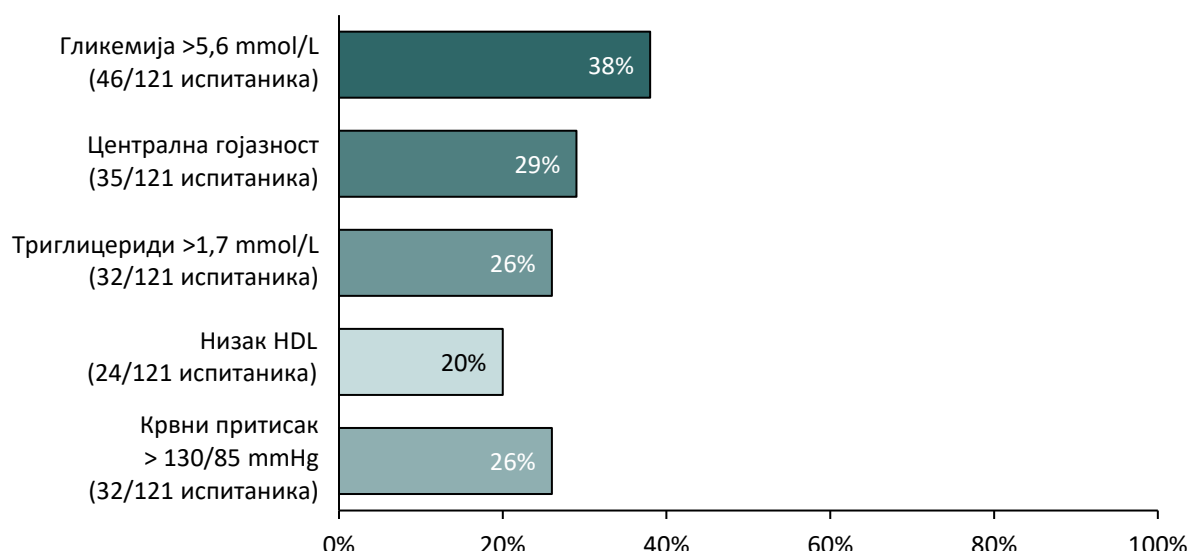
Параметри инфламације ниског степена углавном су указивали на одсуство изражене системске инфламаторне активности. Вредности N/L односа и концентрације фибриногена биле су унутар референтних граница, док су CRP, D-димер, феритин и IL-6 били ниски или у физиолошком опсегу, што је у складу са постигнутом вирусолошком супресијом код испитаника.

Табела 9. Приказ хематолошких, биохемијских и инфламаторних лабораторијских параметара у укупном узорку PLWH.

Лабораторијски параметри	Mdn (IQR)	Референтне вредности
Хематолошки параметри		
Леукоцити ($\times 10^9/L$)	6,2 (5,3-8,0)	3,70 - 10,00
Лимфоцити ($\times 10^9/L$)	2,1 (2,1-3,6)	1,20 - 3,40
Неутрофили ($\times 10^9/L$)	3,4 (2,7-4,5)	2,10 - 6,50
Еритроцити ($\times 10^{12}/L$)	4,8 (4,5-5,1)	3,86 - 5,08
Хемоглобин (g/L)	151 (141-158)	110 - 157
Тромбоцити ($\times 10^9/L$)	230 (195-258)	135 - 450
Биохемијски параметри		
Гликемија (mmol/L)	5,3 (4,9-5,7)	3,8 - 6,1
HbA1c (%)	5,14 (5,0-5,3)	<5,7 %
Уреа (mmol/L)	5,4 (4,6-6,3)	3,0 - 8,0
Креатинин ($\mu\text{mol/L}$)	93 (82-105)	49 - 106
AST (IU/L)	22 (18-28,3)	0 - 40
ALT (IU/L)	32,5 (23-43,8)	0 - 40
GGT (IU/L)	28 (21-38)	7 - 50
ALP (U/L)	71 (59-84)	34 - 104
Укупни холестерол (mmol/L)	5,1 (4,4-5,8)	3,33-5,20
LDL (mmol/L)	3,0 (2,3-3,6)	0,10 - 3,50
HDL (mmol/L)	1,2 (1,1-1,5)	1,10 - 2,50
Триглицериди (mmol/L)	1,2 (0,9-1,8)	0,10 - 1,70
TC/HDL-C	3,8 (3,1-4,9)	3,5 - 5,0
LDH (U/L)	185 (154-399)	220 - 450
Калијум (mmol/L)	4,3 (4,0-4,5)	3,5 - 5,3
Натријум (mmol/L)	141 (140-142,3)	137 - 147
Параметри инфламације		
CRP (mg/L)	1,2 (0,6-3,0)	<5,0
Фибриноген (g/L)	2,60 (2,30-3,00)	2,00 - 5,00
D-димер (ug/ml)	0,27 (0,19-0,31)	<0,50
Феритин (ug/L)	89,8 (58,9-177,5)	20 - 300
IL-6 (pg/mL)	2,5 (1,7-3,8)	< 7,0
N/L однос	1,61 (1,24-2,17)	1-2

Скраћенице: Mdn–медијана; IQR–интерквартални опсег; TC/HDL-C - однос укупног и HDL холестерола.

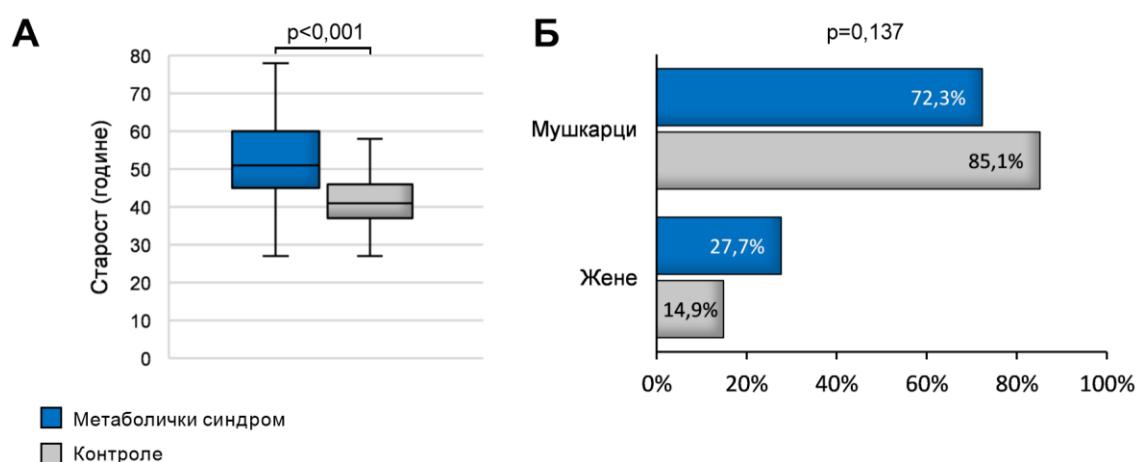
Расподела појединачних компоненти метаболичког синдрома дефинисаних према NCEP АТР III (2005) критеријумима у укупном узорку испитаника приказана је на Графикону 5. Анализирани су параметри гликорегулације, антропометријске мере централне гојазности, липидни статус и вредности артеријског крвног притиска, као и употреба одговарајуће фармаколошке терапије. Најчешће заступљене компоненте метаболичког синдрома односиле су се на показатеље поремећаје метаболизма глукозе и централне гојазности, док су повишене вредности триглицерида, снижене вредности HDL-а и повишене вредности артеријског крвног притиска биле присутне код мањег дела испитаника. Учесталост појединачних компоненти метаболичког синдрома приказана је апсолутним и релативним вредностима.



Графикон 5. Учесталост појединачних компоненти метаболичког синдрома према NCEP АТР III (2005) критеријумима у укупном узорку PLWH.

4.1.2. Упоредни приказ демографских, клиничких и лабораторијских параметара у односу на присуство метаболичког синдрома

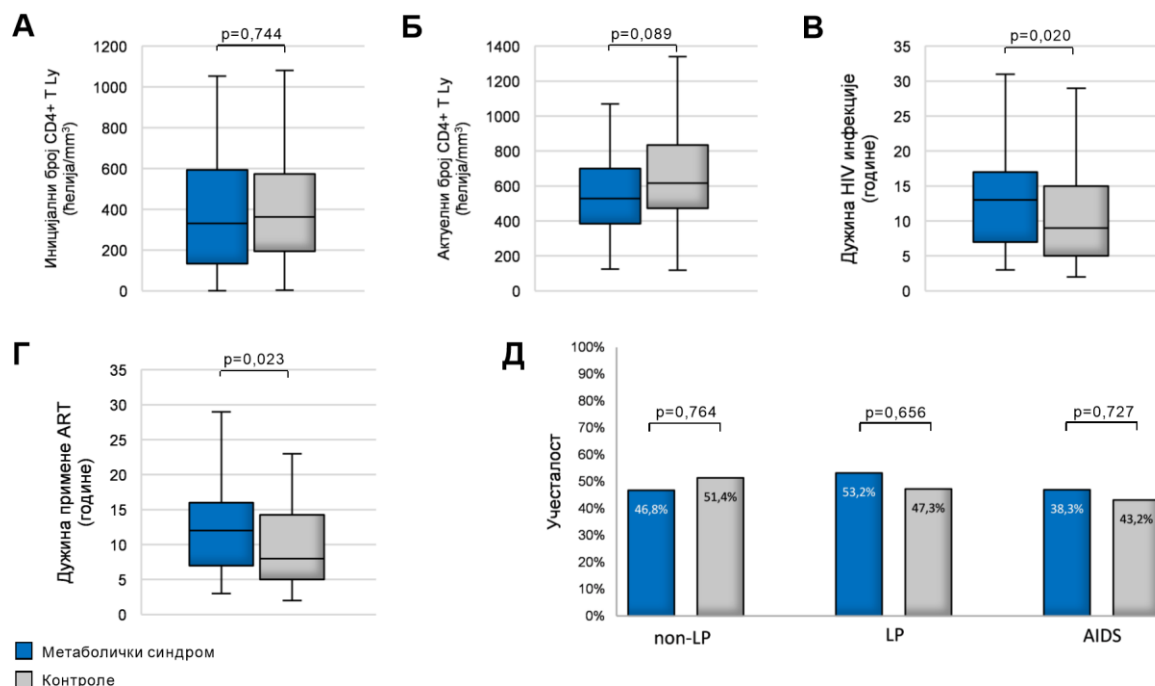
Демографске карактеристике испитаника са и без метаболичког синдрома лечених ART приказане су на Графикону 6. Испитаници са метаболичким синдромом били су статистички значајно старији у односу на контролну групу. Нису уочене значајне разлике у учесталости појаве метаболичког синдрома међу половима.



Графикон 6. Демографске карактеристике испитаника са и без метаболичког синдрома лечених ART. (А) Старост испитаника приказана кутијастим дијаграмом (медијана, интерквартилни распон и опсег); (Б) расподела испитаника према полу у групама са и без метаболичког синдрома. Статистичка значајност (p) одређена је Ман–Витни U тестом за старост и χ^2 тестом за расподелу пола.

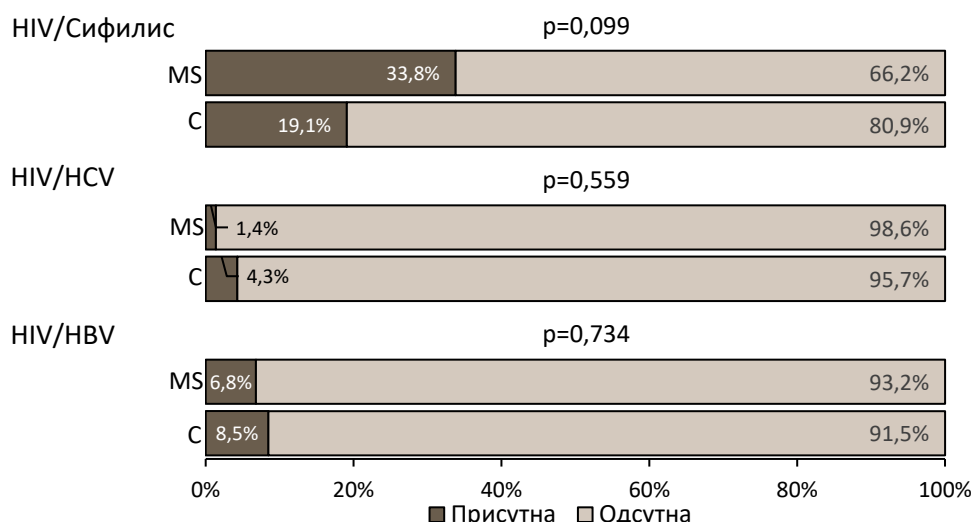
На Графикону 7 приказане су карактеристике повезане са HIV инфекцијом код испитаника са и без метаболичког синдрома. Вредности иницијалног и актуелног броја CD4⁺ Т лимфоцита нису се значајно разликовале међу испитиваним групама.

Група испитаника са метаболичким синдромом је значајно дуже живела са HIV инфекцијом и користила ART у дужем временском периоду. Степен имунодефицијенције у тренутку дијагностиковања HIV инфекције, процењен на основу иницијалног броја CD4+ Т лимфоцита и CDC критеријума, није показао значајну повезаност са учесталошћу метаболичког синдрома.



Графикон 7. Карактеристике повезане са HIV инфекцијом код испитаника са и без метаболичког синдрома лечених ART. (А) Иницијални број CD4+ Т лимфоцита; (Б) актуелни број CD4+ Т лимфоцита; (В) дужина HIV инфекције; (Г) дужина примене ART; (Д) учесталост испитаника према стадијуму HIV инфекције у тренутку постављања дијагнозе (non-LP, LP и AIDS). Континуалне варијабле приказане су као медијана са интерквartilним распоном и опсегом на кутијастим дијаграмима, док су категоријске варијабле приказане као проценти. Статистичка значајност (p) одређена је Ман–Витни U тестом за континуалне варијабле и Фишеровим егзактним тестом за категоријске варијабле.

Учесталост HIV коинфекција са сифилисом, HCV и HBV код испитаника са и без метаболичког синдрома приказана је на Графикону 8. Није утврђена значајна разлика у учесталости појаве метаболичког синдрома код PLWH са регистрованим коинфекцијама.



Графикон 8. Учесталост HIV коинфекција са сифилисом, HCV и HBV код испитаника са и без метаболичног синдрома. Резултати су приказани као проценат испитаника са присутном и одсутном коинфекцијом у групама са метаболичким синдромом (MS) и контролној групи (C). Статистичка значајност (p) одређена је Фишеровим егзактним тестом.

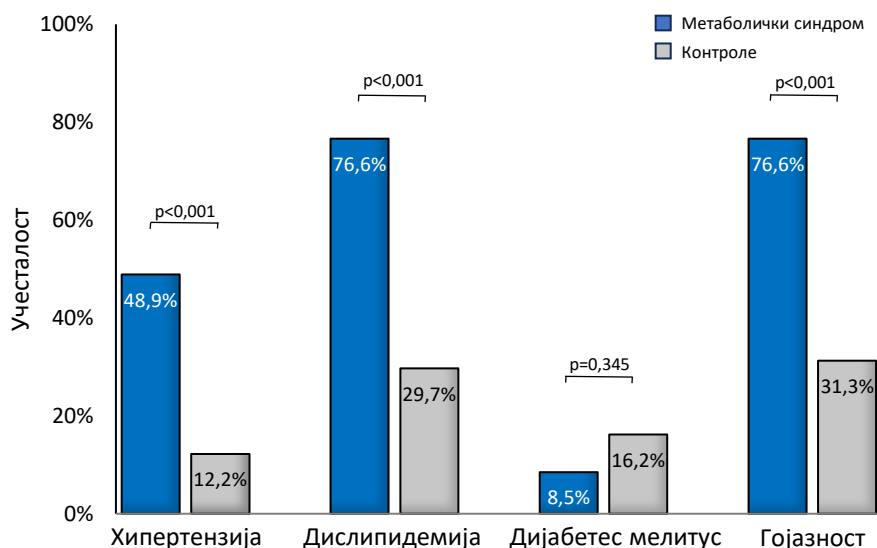
Клинички и антропометријски параметри анализирани су међу студијским групама PLWH, а резултати су представљени у Табели 10. Група испитаника са метаболичким синдромом имала је статистички значајно више вредности SBP, DBP, WC и BMI.

Табела 10. Приказ клиничких и антропометријских параметара код PLWH у односу на студијску групу.

	Метаболички синдром n = 47 (38,8%)	Контроле n = 74 (61,2%)	<i>p</i>
Клинички и антропометријски параметри			
SBP (mmHg)	130 (120-140)	120 (112.5-130.0)	<0.001
DBP (mmHg)	80 (80-90)	78.5 (70-80)	0.001
WC (cm)	100.5 (95.0-109.0)	89 (83.0-95.5)	<0.001
BMI (kg/m ²)	26.42 (24.53-28.21)	23.67 (21.64-24.90)	<0.001

Резултати су представљени као медијана (Mdn) са интеркварталним опсегом (IQR). Статистичка значајност (p) одређена је Ман–Витни U тестом.

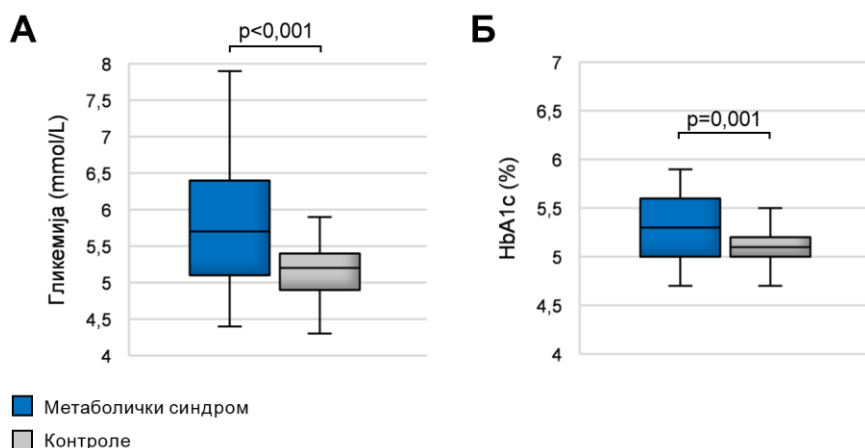
Са аспекта присуства коморбидитета, уочена је значајно већа учесталост хипертензије, дислипидемије и гојазности у групи PLWH лечених ART са метаболичким синдромом. Учесталост дијабетес мелитуса се није значајно разликовала међу студијским групама. На Графикону 9 приказана је учесталост наведених коморбидитета код испитаника са и без метаболичног синдрома.



Графикон 9. Учесталост коморбидитета повезаних са метаболичким синдромом (хипертензија, дислипидемија, дијабетес мелитус и гојазност) код испитаника са и без метаболичког синдрома. Резултати су приказани као проценат испитаника у групи са метаболичким синдромом и контролној групи. Статистичка значајност (p) одређена је χ^2 или Фишеровим егзактним тестом.

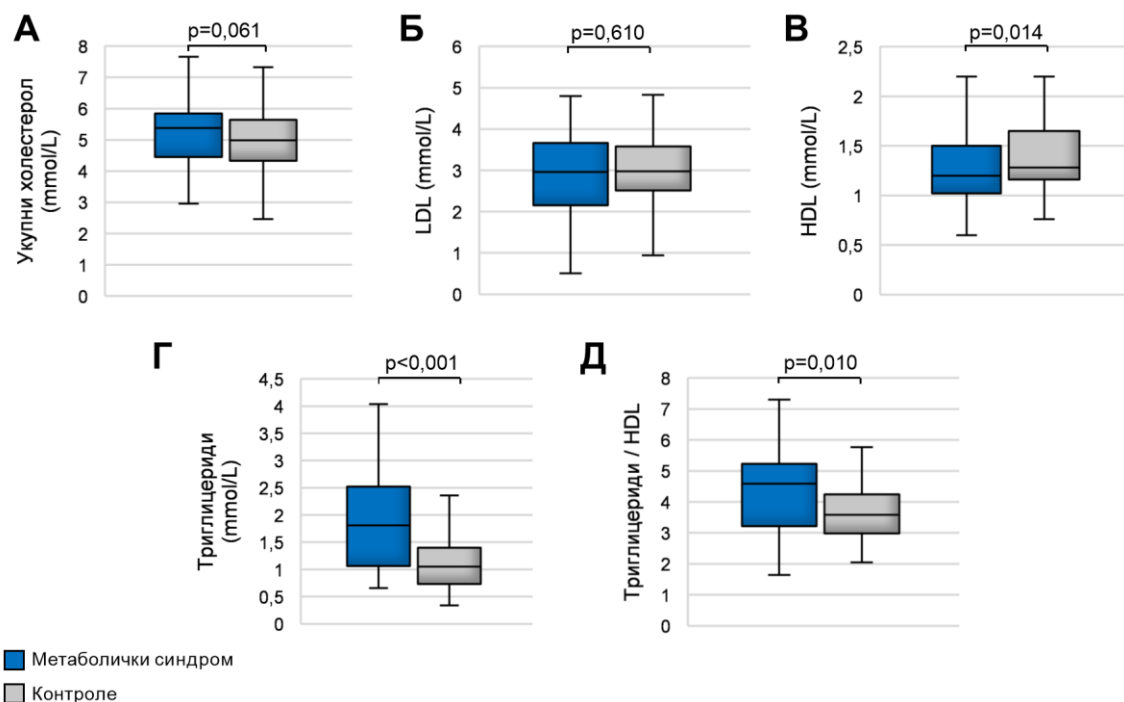
Хематолошки, биохемијски и инфламаторни лабораторијски параметри анализирани су у односу на присуство метаболичког синдрома код PLWH лечених ART.

На Графикону 10 приказане су вредности гликемије и HbA1c код PLWH са и без метаболичког синдрома. Вредности ових параметара гликорегулације биле су статистички значајно више у групи PLWH са метаболичким синдромом.



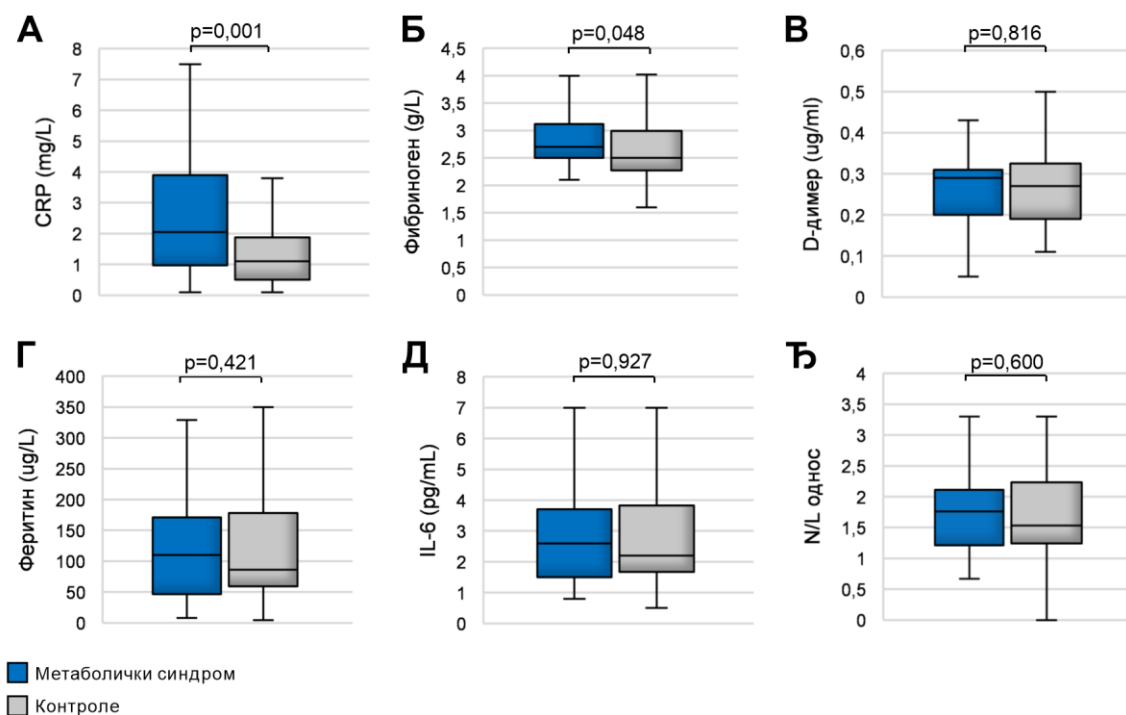
Графикон 10. Вредности гликемије (А) и HbA1c (Б) код PLWH са и без метаболичког синдрома. Резултати су приказани као медијана са интерквартилним распоном и опсегом на кутијастим дијаграмима. Статистичка значајност (p) одређена је Ман–Витни U тестом.

Анализа липидног профила показала је да су медијане вредности HDL холестерола биле значајно ниже код испитаника са метаболичким синдромом, уз значајно више вредности триглицерида у односу на контроле. Нису уочене статистички значајне разлике у медијанама вредности за укупни холестерол и LDL холестерол између студијских група. На Графикону 11 приказане су вредности параметара липидног профила код испитаника са и без метаболичког синдрома.



Графикон 11. Вредности параметара липидног профила код испитаника са и без метаболичког синдрома: укупни холестерол (А), LDL холестерол (Б), HDL холестерол (В), триглицериди (Г) и однос триглицериди/HDL (Д). Резултати су приказани као медијана са интерквартилним распонем и опсегом на кутијастим дијаграмима. Статистичка значајност (p) одређена је Ман-Витни U тестом.

Анализирајући параметре хроничне инфламације ниског степена, утврђено је да се вредности медијана анализираних параметара налазе у границама референтних у обе испитиване групе. Вредности CRP-а и фибриногена биле су значајно више у групи испитаника са метаболичким синдромом, док се вредности D-димера, феритина, IL-6 и N/L односа нису значајно разликовале међу студијским групама. На Графикону 12 приказане су вредности параметара хроничне инфламације ниског степена код испитаника са и без метаболичког синдрома.



Графикон 12. Вредности параметара хроничне инфламације ниског степена код испитаника са и без метаболичког синдрома: CRP (А), фибриноген (Б), D-димер (В), феритин (Г), IL-6 (Д) и N/L однос (Љ). Резултати су приказани као медијана са интерквартилним распонем и опсегом на кутијастим дијаграмима. Статистичка значајност (p) одређена је Ман–Витни U тестом.

Вредности хематолошких и осталих биохемијских лабораторијских параметара код испитаника са и без метаболичког синдрома приказани су у Табели 11. Вредности свих анализираних хематолошких параметара нису се значајно разликовале међу студијским групама. Биохемијски параметри функције бубрега и јетре налазили су се у оквирима референтних вредности у обе испитиване групе PLWH али су уочене статистички значајне разлике у медијанама вредности појединих параметара. Што се тиче испитиваних параметара бубрежне функције, вредности урее биле су значајно више код PLWH са метаболичким синдромом а медијане вредности креатинина и испитиваних електролита нису се значајно разликовале између студијских група. Вредности GGT биле су значајно повишене у групи PLWH са метаболичким синдромом у односу на контроле, док се вредности медијана активности осталих јетриних ензима (AST, ALT, ALP) нису значајно разликовале међу групама. Активност LDH такође није показала значајне разлике код PLWH у односу на метаболички синдром.

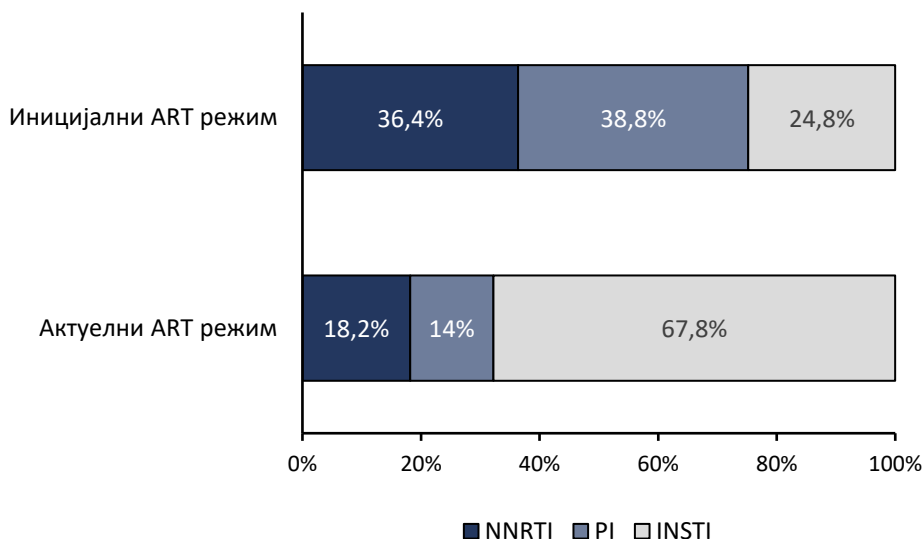
Табела 11. Упоредни приказ хематолошких и биохемијских лабораторијских параметара међу студијским групама PLWH.

Лабораторијски параметри	Метаболички синдром n = 47 (38,8%)	Контроле n = 74 (61,2%)	p
Хематолошки параметри			
Леукоцити ($\times 10^9/L$)	6,2 (5,4-8,1)	6,2 (5,2-7,9)	0,882
Лимфоцити ($\times 10^9/L$)	2,2 (1,8-2,8)	2,0 (1,7-2,7)	0,890
Неутрофили ($\times 10^9/L$)	3,5 (2,5-4,8)	3,4 (2,7-4,4)	0,758
Еритроцити ($\times 10^{12}/L$)	4,8 (4,4-5,1)	4,8 (4,5-5,0)	0,788
Хемоглобин (g/L)	152 (139-159)	151 (142-157)	0,813
Тромбоцити ($\times 10^9/L$)	220 (192-251)	236 (195-265)	0,156
Биохемијски параметри			
Уреа (mmol/L)	5,8 (5,1-6,9)	5,2 (4,4-6,2)	0,023
Креатинин ($\mu\text{mol/L}$)	96 (84-105)	91 (81-105)	0,268
AST (IU/L)	23 (17-31)	22 (19-28)	0,643
ALT (IU/L)	36 (23-48)	31 (24-41)	0,102
GGT (IU/L)	31 (24-41)	25 (19-36)	0,014
ALP (U/L)	73 (55-86)	71 (60-83)	0,888
LDH (U/L)	176 (157-386)	192 (152-327)	0,746
Калијум (mmol/L)	4,3 (4,0-4,5)	4,2 (4,0-4,5)	0,685
Натријум (mmol/L)	142 (140-143)	141 (139-142)	0,125

Резултати су представљени као медијана (Mdn) са интеркварталним опсегом (IQR). Статистичка значајност (p) одређена је Ман–Витни U тестом.

4.2. Карактеристике примењене ART

Учесталост примењених група ART режима анализирана је у два временска пресека: у тренутку постављања дијагнозе HIV инфекције (иницијални ART режим) и у време прикупљања података за потребе истраживања (актуелни ART режим). Резултати анализе приказани су на Графикону 13. У тренутку започињања примене ART након постављања дијагнозе, 44 од 121 испитаника (36,4%) лечено је режимима заснованим на ненуклеозидним инхибиторима реверзне транскриптазе (енгл. *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*; NNRTI), 47/121 (38,8%) примало је терапију засновану на протеазним инхибиторима (енгл. *Protease Inhibitors*; PI), док је 30/121 испитаника (24,8%) било лечено режимима који укључују инхибиторе интегразе (енгл. *Integrase Strand Transfer Inhibitors*; INSTI).

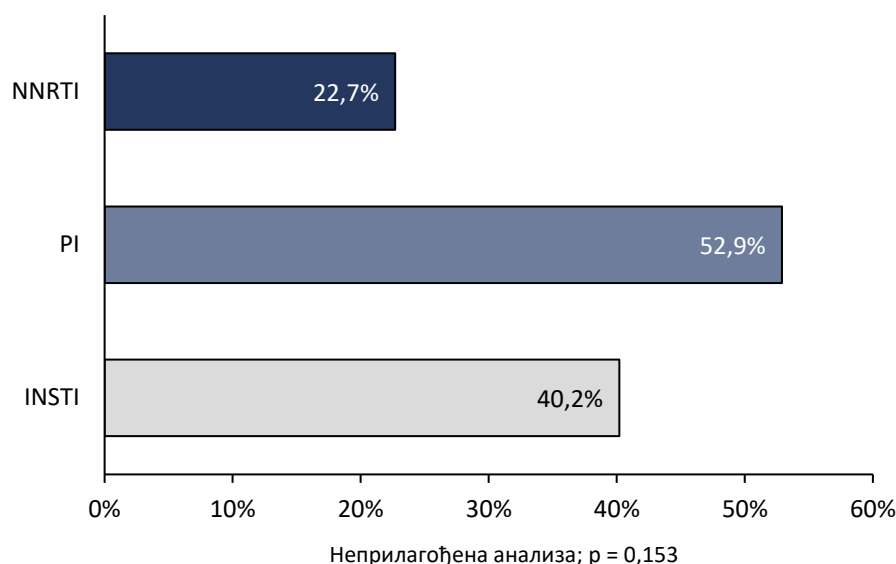


Графикон 13. Приказ дистрибуције група ART режима у два временска тренутка: у тренутку постављања дијагнозе HIV инфекције (иницијални ART режим) и у време прикупљања података за потребе истраживања (актуелни ART режим).

У време прикупљања података за потребе истраживања, након медијане употребе ART од 10 година (IQR: 5-15 година), 22/121 испитаника (18,2%) био је на NNRTI-заснованим режимима, 17/121 (14,0%) на PI-заснованој терапији, док је већина испитаника, 82/121 (67,8%), примала INSTI-засноване режиме. Током лечења, 59/121 испитаника (57,0%) у неком тренутку је примало терапију која је укључивала абакавир. Нуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе (енгл. *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*; *NRTI*) нису анализирани као посебна категорија, с обзиром на то да су чинили основу готово свих комбинованих ART режима.

Анализа учесталости појаве метаболичког синдрома код PLWH у односу на групу актуелног ART режима приказана је на Графикону 14. У неадаптираној анализи, преваленција метаболичког синдрома разликовала се у зависности од групе ART режима, при чему је највећа учесталост уочена код 9/17 испитаника који су примали PI-засновану терапију (52,9%), затим код 33/82 на INSTI-заснованим режимима (40,2%), док је најнижа преваленција забележена код 5/22 испитаника лечених NNRTI-заснованим режимима (22,7%).

Међутим, у неадаптираној логистичкој регресионој анализи, група ART режима није била значајно повезана са појавом метаболичког синдрома у целини (глобални $p=0,153$). У поређењу са NNRTI-заснованим режимима као референтном категоријом, већи изгледи за развој метаболичког синдрома уочени су код испитаника на PI-заснованој терапији ($OR=3,83$; 95% CI: 0,96–15,19; $p=0,049$), док за INSTI-засноване режиме није утврђена статистички значајна повезаност ($OR=2,34$; 95% CI: 0,79–6,96; $p=0,127$).



Графикон 14. Учесталост метаболичког синдрома у односу на групу актуелног ART режима.

4.3. Анализа полиморфизама *HIF-1 α* гена

4.3.1. Анализа полиморфизама *HIF-1 α* у укупној студијској популацији

4.3.1.1. Учесталост алела, генотипова и генотипских група у укупном узорку испитаника

Генотипизација полиморфизама rs11549465 и rs2057482 гена *HIF-1 α* извршена је код укупно 121 испитаника. Учесталости алела, генотипова и генотипских група за анализиране полиморфизме приказане су у Табели 12. Укупна расподела генотипова за полиморфизме *HIF-1 α* rs11549465 и rs2057482 није показала статистички значајно одступање од Харди–Вајнбергове равнотеже у испитиваној популацији (егзактни тест: rs11549465, $p=0,077$; rs2057482, $p=0,279$). Учесталост варијантног Т алела полиморфизма *HIF-1 α* rs11549465 износила је 24%, док је учесталост Т алела полиморфизма *HIF-1 α* rs2057482 у целокупној кохорти била 20,7%.

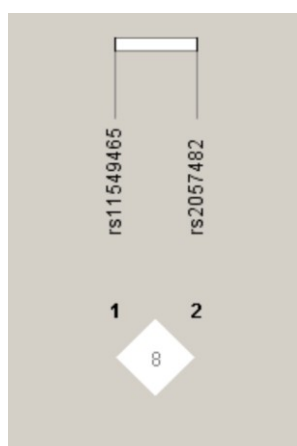
Табела 12. Дистрибуција алела, генотипова и генотипских група испитиваних полиморфизама *HIF-1α* гена.

		Учесталост % (n/N)	95% CI
Алели			
rs11549465	C	76,0 (184/242)	[70,3; 81,0]
	T	24,0 (58/242)	[19,0; 29,7]
rs2057482	C	79,3 (192/242)	[73,7; 84,0]
	T	20,7 (50/242)	[16,0; 26,3]
Генотипови			
rs11549465	C/C	54,5 (66/121)	[45,7; 63,1]
	C/T	43,0 (52/121)	[34,5; 51,9]
	T/T	2,5 (3/121)	[0,8; 7,0]
rs2057482	C/C	64,5 (78/121)	[55,6; 72,4]
	C/T	29,8 (36/121)	[22,3; 38,4]
	T/T	5,8 (7/121)	[2,8; 11,5]
Генотипске групе			
Доминантни модел			
rs11549465	C/C	54,5 (66/121)	[45,7; 63,1]
	C/T+T/T	45,5 (55/121)	[36,9; 54,3]
rs2057482	C/C	64,5 (78/121)	[55,6; 72,4]
	C/T+T/T	35,5 (43/121)	[27,6; 44,4]
Рецесивни модел			
rs11549465	C/C+C/T	97,5 (118/121)	[93,0; 99,2]
	T/T	2,5 (3/121)	[0,8; 7,0]
rs2057482	C/C+C/T	94,2 (114/121)	[88,5; 97,2]
	T/T	5,8 (7/121)	[2,8; 11,5]

Скраћенице: % - релативна учесталост; n/N - апсолутна учесталост у односу на укупни узорак; 95% CI - 95% интервал поверења

4.3.1.2. Анализа генетичке везане неравнотеже полиморфизама *HIF-1α* гена

Анализа неравнотеже везаности (LD) између полиморфизама rs11549465 и rs2057482 у гену *HIF-1α* показала је веома низак степен повезаности. Кориговани коефицијент неравнотеже везаности износио је $D' = 0,09$ (8%), док је коефицијент корелације износио $r^2 = 0,006$, што указује на независно наслеђивање ових полиморфизама у испитиваној популацији (Графикон 15).



Графикон 15. Графички приказ LD између полиморфизама rs11549465 и rs2057482 у гену *HIF-1α*. Вредности коригованог коефицијента неравнотеже везаности D' приказане су у процентима.

4.3.2. Анализа полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 у односу на присуство метаболичког синдрома

4.3.2.1. Учесталост алела и генотипских група и њихова повезаност са метаболичким синдромом

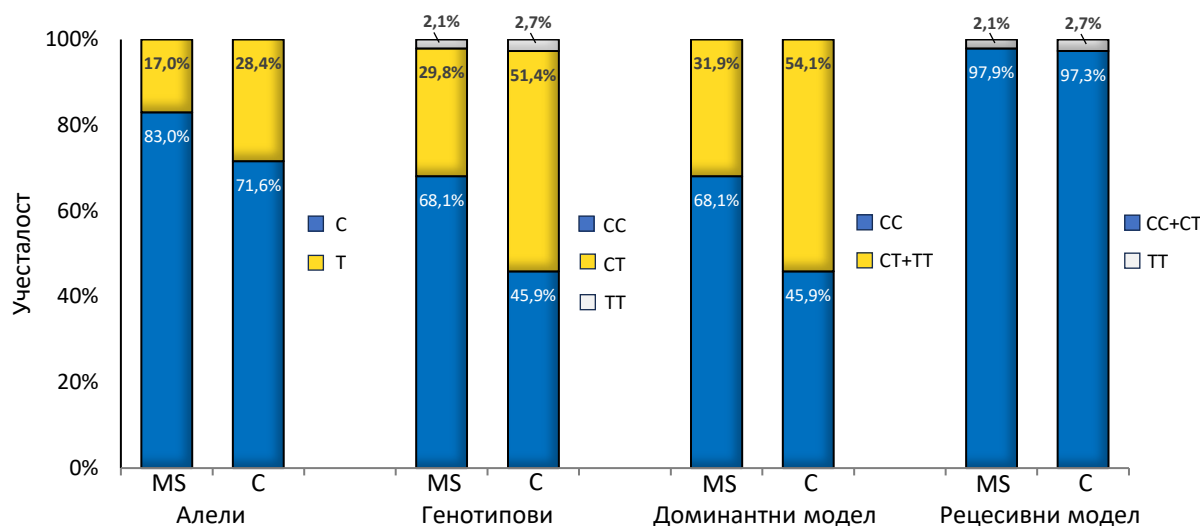
Резултати анализе апсолутних учесталости алела и генотипских група полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 у односу на студијске групе приказане су у Табели 13 док су релативне учесталости ради боље прегледности приказане на Графикону 16. Користећи униваријантну логистичку регресиону анализу утврђена је повезаност алела и генотипских група наведеног полиморфизма са метаболичким синдромом код PLWH лечених ART. Добијени резултати анализе представљени су на Графикону 17.

Табела 13. Апсолутне учесталости алела и генотипских група полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 у односу на студијске групе PLWH.

		Метаболички синдром n = 47	Контроле n = 74
Алели		Учесталост (n/N)	Учесталост (n/N)
rs11549465	C	78/94	106/148
	T	16/94	42/148
Генотипске групе			
Генотипски модел			
rs11549465	C/C	32/47	34/74
	C/T	14/47	38/74
	T/T	1/47	2/74
Доминантни модел			
rs11549465	C/C	32/47	34/74
	C/T+T/T	15/47	40/74
Рецесивни модел			
rs11549465	C/C+C/T	46/47	72/74
	T/T	1/47	2/74

Скраћенице: n/N - апсолутна учесталост у односу на укупни узорак испитаника

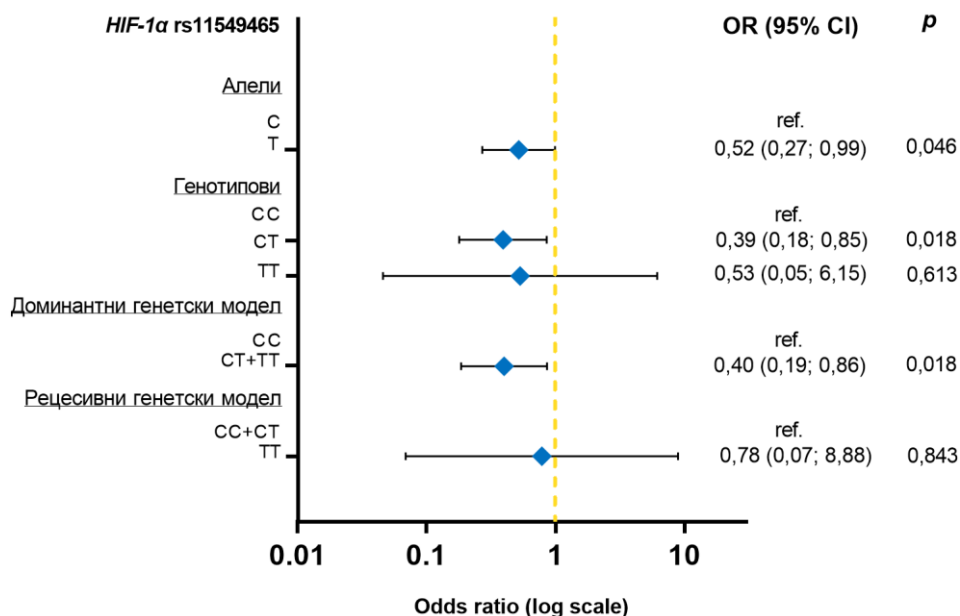
. На нивоу алела, варијантни Т алел је био ређе заступљен међу испитаницима са метаболичким синдромом у односу на контролну групу (17% наспрам 28,4%). Присуство Т алела било је повезано са статистички значајно нижим изгледима за метаболички синдром ($OR=0,518$; 95% CI: 0,271–0,988; $p=0,046$).



Графикон 16. Расподела алела и генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 код испитаника са метаболичким синдромом (MS) и контролној групи (C), приказана према алелском моделу (C и T), генотипском моделу (CC, CT и TT), доминантном моделу (CT+TT према CC) и рецесивном моделу (TT према CC+CT). Резултати су приказани као релативна учесталост испитаника у испитиваним групама.

Анализа применом генотипског (генералног) модела показала је да су носиоци СТ генотипа имали значајно ниже изгледе за метаболички синдром у поређењу са CC хомозиготима ($OR=0,391$; 95% CI: 0,179–0,854; $p=0,018$). За TT генотип није утврђена статистички значајна повезаност, што је вероватно последица ниске учесталости генотипа у испитиваној популацији. У доминантном генетском моделу, носиоци варијантног алела (CT+TT) имали су значајно ниже изгледе за метаболички синдром у поређењу са носиоцима референтног CC генотипа ($OR=0,398$; 95% CI: 0,185–0,856; $p=0,018$). У адитивном генетском моделу, анализираном по броју варијантних алела, утврђена је статистички значајна повезаност, при чему је сваки додатни Т алел био повезан са смањеним изгледима за присуство метаболичког синдрома ($OR=0,448$; 95% CI: 0,220–0,915; $p=0,028$). Насупрот томе, у оквиру рецесивног модела није уочена статистички значајна повезаност између хомозигота варијантног алела (TT) и метаболичког синдрома у односу на референтни CC+CT генотип.

OR (95% CI) за метаболички синдром према алелима, генотиповима и генотипским групама полиморфизма *HIF-1α* rs11549465



Графикон 17. Графички упоредни приказ повезаности алела и генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 са метаболичким синдромом. Резултати су приказани као однос шанси (енгл. *odds ratio*, OR) на логаритамској скали, представљени плавим ромбоидима. Црне хоризонталне линије представљају вредности 95% интервала поверења. Златна вертикална испрекидана линија означава OR = 1 (линија без ефекта). Вредности OR, 95% интервала поверења и статистичка значајност (p) асоцијације израчунате су униваријантном логистичком регресијом. Скраћенице: ref. - референтна група.

4.3.2.2. Учесталост генотипова и њихов однос са коморбидитетима повезаним са метаболичким синдромом

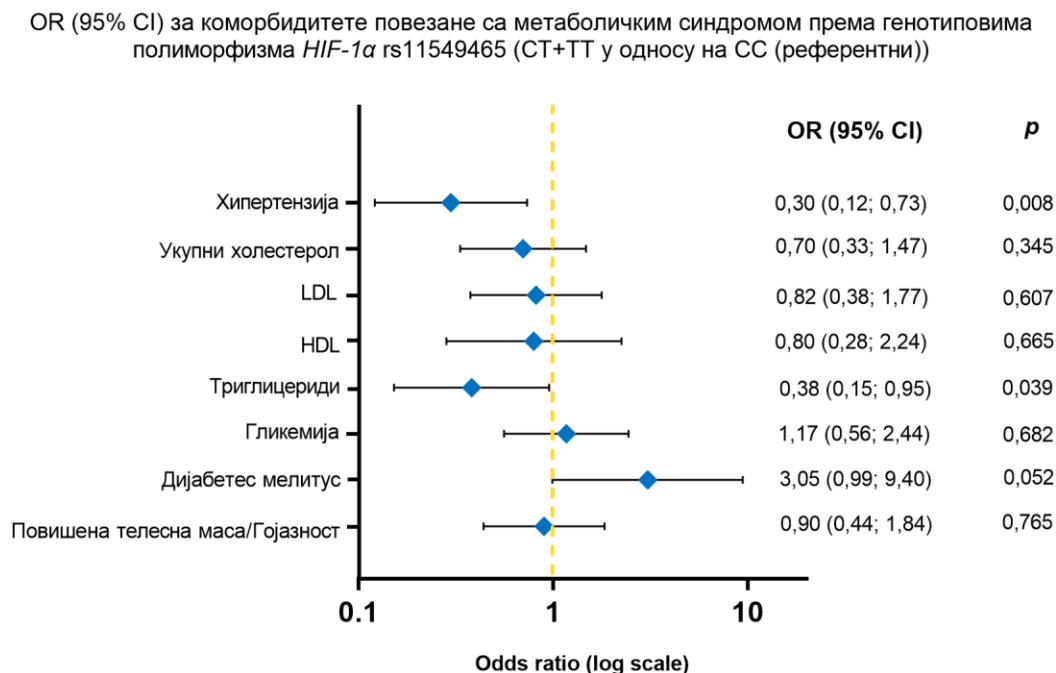
У Табели 14 приказани су резултати анализе учесталости генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 у укупној популацији PLWH а резултати анализе њихове повезаности са присуством коморбидитета повезаних са метаболичким синдромом приказани су на Графикону 18. Због ниске учесталости TT генотипа, све анализе су спроведене применом доминантног генетичког модела користећи CC генотип као референтну категорију.

Табела 14. Приказ учесталости генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 према коморбидитетима повезаним са метаболичким синдромом у укупном узорку испитаника (доминантни генетски модел).

<i>HIF-1α</i> rs11549465		Генотип (Доминантни модел)	
Коморбидитети	Категорија	СС (n/N, %)	СТ+ТТ (n/N, %)
Хипертензија [†]	Присутна	24/32 (75 %)	8/32 (25 %)
	Одсутна	42/89 (47,2 %)	47/89 (52,8 %)
Укупни холестерол	Повишен	31/52 (59,6 %)	21/52 (40,4 %)
	Референтан	32/63 (50,8 %)	31/63 (49,2 %)
LDL	Повишен	42/73 (57,5 %)	31/73 (42,5 %)
	Референтан	21/40 (52,5 %)	19/40 (47,5 %)
HDL [†]	Снижен	11/18 (61,1 %)	7/18 (38,9 %)
	Референтан	50/90 (55,6 %)	40/90 (44,4 %)
Триглицериди [†]	Повишени	21/29 (72,4 %)	8/29 (27,6 %)
	Референтни	43/86 (50,0 %)	43/86 (50,0 %)
Гликемија [†]	Повишена	24/46 (52,2 %)	22/46 (47,8 %)
	Референтна	42/75 (56,0 %)	33/75 (44,0 %)
Дијабетес мелитус	Присутан	5/16 (31,3 %)	11/16 (68,8 %)
	Одсутан	61/105 (58,1 %)	44/105 (41,9 %)
Повишена телесна маса / Гојазност [‡]	Присутна	33/59 (55,9 %)	26/59 (44,1 %)
	Одсутна	33/62 (53,2 %)	29/62 (46,8 %)

Скраћенице: n/N - апсолутна учесталост у односу на укупни узорак; % - релативна учесталост; [†] - расподела по категоријама на основу NCEP ATP III (2005) критеријума; [‡] - расподела по категоријама користећи вредности BMI ≥ 25 kg/m².

Носиоци варијантног алела (СТ+ТТ) полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 имали су значајно ниже шансе за присуство артеријске хипертензије (OR=0,30; 95% CI: 0,121–0,734; p=0,008). Такође, носиоци варијантног алела (СТ+ТТ) имали су значајно ниже шансе за повишене нивое триглицерида у односу на носиоце референтног СС генотипа (OR=0,381; 95% CI: 0,152 – 0,954; p=0,039). Уочена је и тенденција ка већим изгледима за развој дијабетес мелитуса код носилаца варијантног алела (СТ+ТТ), али статистичка значајност није достигнута (OR=3,05; 95% CI: 0,989–9,404; p=0,052). У доминантном генетичком моделу није уочена статистички значајна повезаност између носилаца варијантног алела (СТ+ТТ) и присуства осталих коморбидитета повезаних са метаболичким синдромом, укључујући повишене нивое укупног холестерола, LDL-а, гликемије наташте и повишене телесне масе/гојазности.



Графикон 18. Графички упоредни приказ повезаности генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 са присуством коморбидитета повезаних са метаболичким синдромом (доминантни генетски модел). Резултати су приказани као однос шанси (енгл. *odds ratio*, OR) на логаритамској скали, представљени плавим ромбоидима. Црне хоризонталне линије представљају вредности 95% интервала поверења. Златна вертикална испрекидана линија означава OR = 1 (линија без ефекта). Обзиром на мањи узорак испитаника при стратификованој анализи, OR и 95% интервал поверења израчунат је на основу 2×2 контингенцијских табела, док је статистичка значајност (p) асоцијације процењена Фишовим егзактним тестом.

У доминантном генетичком моделу, расподела генотипских група полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 међу истим коморбидитетима анализирана је потом одвојено код испитаника са метаболичким синдромом и у контролној групи. Резултати добијених учесталости представљени су у Табели 15 а резултати анализе њихове повезаности са коморбидитетима повезаним са метаболичким синдромом приказани су на Графикону 19.

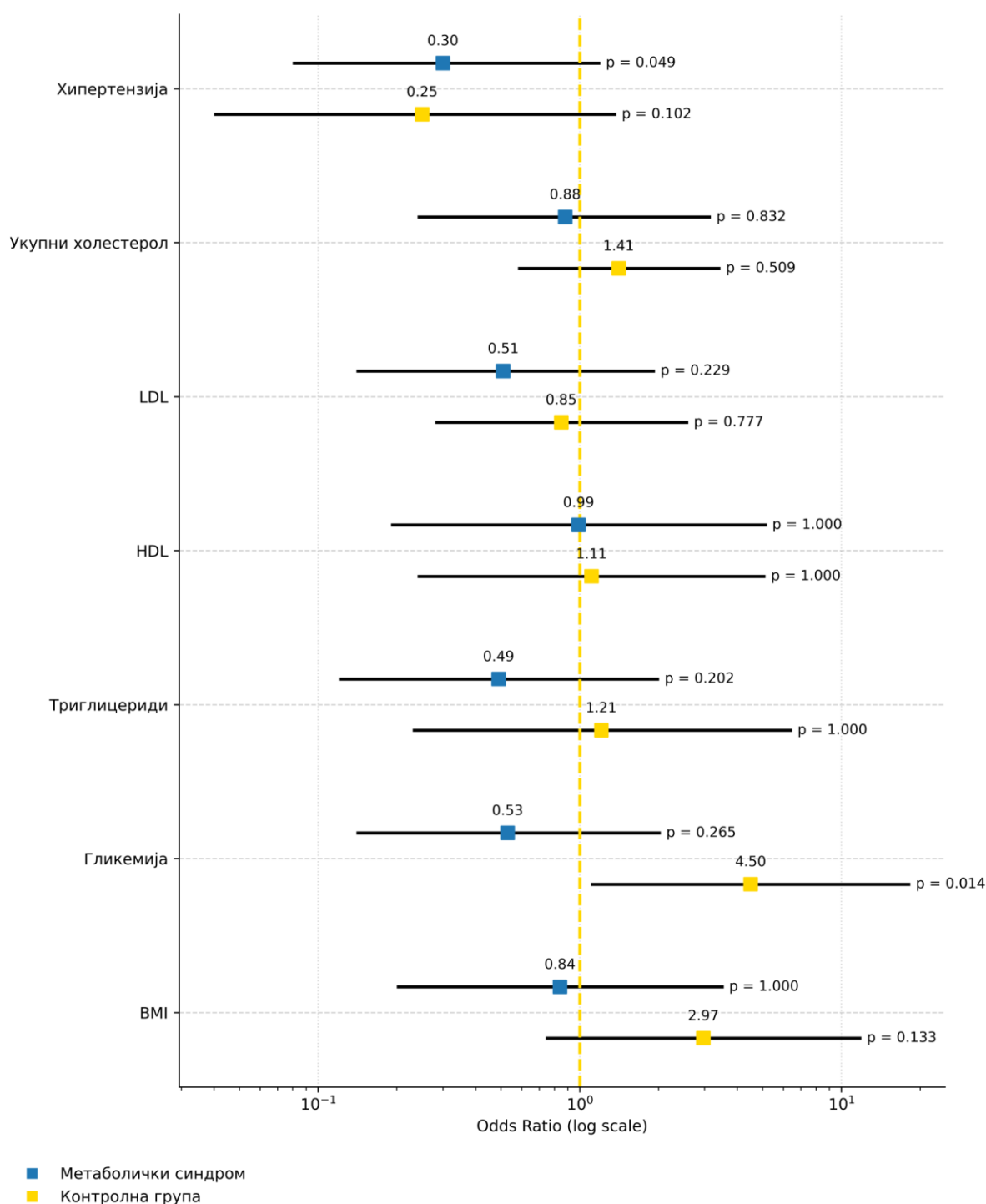
Табела 15. Упоредни приказ учесталости генотипова *HIF-1α* rs11549465 према коморбидитетима повезаним са метаболичким синдромом међу студијским групама.

Студијска група		Метаболички синдром		Контроле	
<i>HIF-1α</i> rs11549465		Генотип (Доминантни модел)			
Коморбидитети	Категорија	СС (n/N, %)	СТ+ТТ (n/N, %)	СС (n/N, %)	СТ+ТТ (n/N, %)
Хипертензија [†]	Присутна	16/20 (80 %)	4/20 (20 %)	5/7 (71,4 %)	2/7 (28,6 %)
	Одсутна	12/22 (54,5 %)	10/22 (45,5 %)	21/55 (38,2 %)	34/55 (61,8 %)
Укупни холестерол	Повишен	17/24 (70,8 %)	7/24 (29,2 %)	14/28 (50,0 %)	14/28 (50,0 %)
	Референтна	15/22 (68,2 %)	7/22 (31,8 %)	17/41 (41,5 %)	24/41 (58,5 %)
LDL	Повишен	20/26 (76,9 %)	6/26 (23,1 %)	22/47 (46,8 %)	25/47 (53,2 %)
	Референтан	12/19 (63,2 %)	7/19 (36,8 %)	9/21 (42,9 %)	12/21 (57,1 %)
HDL	Снижен	7/10 (70.0 %)	3/10 (30.0 %)	4/8 (50.0 %)	4/8 (50 %)
	Референтан	23/33 (69,7 %)	10/33 (30,3 %)	27/57 (47,4 %)	30/57 (52,6 %)
Триглицериди [†]	Повишени	18/23 (78,3 %)	5/23 (21,7 %)	3/6 (50 %)	3/6 (50 %)
	Референтни	14/22(63,6 %)	8/22 (36,4 %)	29/64 (45,3 %)	35/64 (54,7 %)
Гликемија [†]	Повишена	20/27 (74,1 %)	7/27 (25,9 %)	4/19 (21,1 %)	15/19 (78,9 %)
	Референтна	12/20 (60,0 %)	8/20 (40,0 %)	30/55 (54,5 %)	25/55 (45,5 %)
Дијабетес мелитус	Присутан	3/4 (75,0 %)	1/4 (25,0 %)	1/12 (8,3 %)	11/12 (91,7 %)
	Одсутан	28/43 (65,1 %)	15/43(34,9 %)	33/62 (53,2 %)	29/62 (46,8 %)
Повишена телесна маса / гојазност [‡]	Присутна	23/34 (67,6 %)	11/34 (32,4 %)	4/17 (23,5 %)	13/17 (76,5 %)
	Одсутна	7/11 (63,6 %)	4/11 (36,4 %)	21/44(47,7 %)	23/44 (52,3 %)

Скраћенице: n/N - апсолутна учесталост у односу на укупни узорак; % - релативна учесталост; [†] - расподела по категоријама на основу NCEP ATP III (2005) критеријума; [‡] - расподела по категоријама на основу вредности BMI ≥ 25 kg/m².

У подгрупи испитаника са метаболичким синдромом, уочено је да су носиоци варијантног алела (СТ+ТТ) имали ниже шансе за артеријску хипертензију у односу на носиоце референтног СС генотипа (OR=0,30; 95% CI: 0,075–1,20; p=0,049). Стратификованом анализом није утврђена статистички значајна повезаност између носилаца варијантног алела (СТ+ТТ) и присуства осталих испитиваних коморбидитета, укључујући повишене нивое укупног холестерола, LDL-а, гликемије наташте и повишене телесне масе/гојазности.

У контролној групи, како је приказано на Графикону 19, носиоци варијантног алела (СТ+ТТ) имали су статистички значајно веће шансе за повишену гликемију наташте у поређењу са носиоцима референтног СС генотипа (OR=4,50; 95% CI: 1,10–18,35; $p=0,014$). Такође, носиоци варијантног алела (СТ+ТТ) имали су значајно веће изгледе за дијабетес мелитус (OR=12,52; 95% CI: 1,52–102,94; $p=0,004$) у контролној групи, на супрот групи испитаника са метаболичким синдромом (OR=0,62; 95% CI: 0,06–6,51; $p=1,000$). У доминантном генетском моделу није уочена статистички значајна повезаност између носилаца варијантног алела (СТ+ТТ) и присуства артеријске хипертензије, повишених нивоа укупног холестерола, LDL-а, триглицерида нити повишене телесне масе/гојазности у контролној групи PLWH.

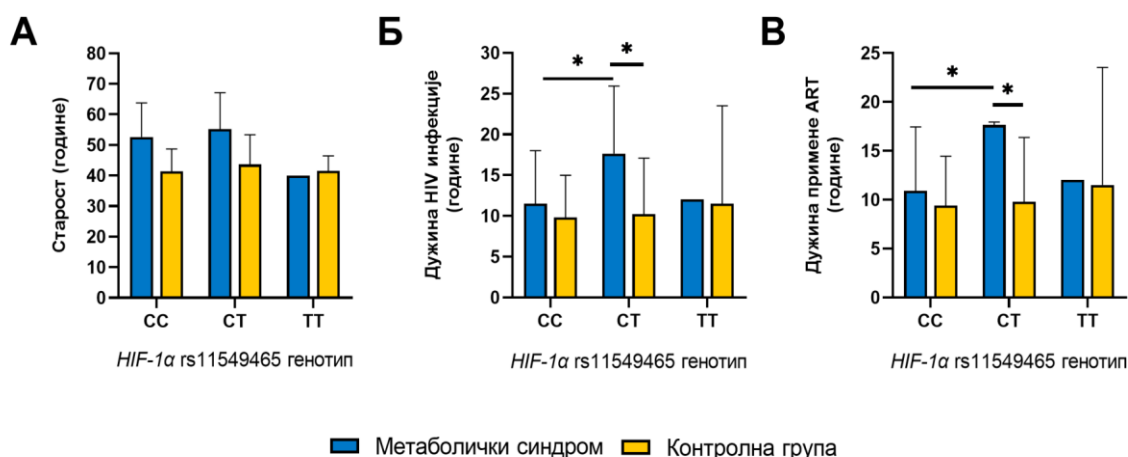


Графикон 19. Графички упоредни приказ повезаности генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 са присуством коморбидитета повезаних са метаболичким синдромом међу студијским групама. Резултати су приказани као однос шанси (енгл. *odds ratio*, OR) на логаритамској скали, представљени квадратима различитих боја у односу на студијску групу. Бројчана вредност OR представљена је изнад квадрата. Црне хоризонталне линије представљају вредности 95% интервала поверења. Златна вертикална испрекидана линија означава OR = 1 (линија без ефекта). Обзиром на мањи узорак испитаника при стратификованој анализи, OR и 95% интервал поверења израчунат је на основу 2×2 контингенцијских табела, док је статистичка значајност (p) асоцијације процењена Фишеровим егзактним тестом.

4.3.2.3. Анализа повезаности трајања HIV инфекције и дужине употребе ART са заштитним ефектом СТ генотипа *HIF-1α* rs11549465 у односу на метаболички синдром

Као што је приказано на Графиконима 6 и 7, испитаници са метаболичким синдромом били су старије животне доби, са дужим трајањем HIV инфекције и дужим периодом примене ART у поређењу са испитаницима из контролне групе ($p=0,000$; $p=0,020$; $p=0,023$, редом). Ради процене разлика међу студијским групама у односу на старост, трајање HIV инфекције и дужину примене ART, а у оквиру генотипова полиморфизма rs11549465 гена *HIF-1α*, примењена је двофакторска анализа варијансе (енгл. *Two-Way Analysis of Variance*; two-way ANOVA). Резултати анализе су приказани на Графикону 20.

У групи испитаника са метаболичким синдромом, носиоци СТ генотипа полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 имали су статистички значајно дуже трајање HIV инфекције и дужи период коришћења ART терапије у поређењу са носиоцима СТ генотипа из контролне групе испитаника ($p=0,007$; $p=0,005$, редом). Поред тога, у оквиру групе испитаника са метаболичким синдромом, носиоци СТ генотипа живели су дуже са HIV инфекцијом и имали дужу изложеност ART у односу на носиоце референтног СС генотипа.



Графикон 20. Повезаност генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 са (А) старошћу, (Б) трајањем HIV инфекције и (В) дужином употребе ART код особа које живе са HIV инфекцијом са и без метаболичког синдрома.

Није утврђена статистички значајна разлика између испитаника са метаболичким синдромом и контролне групе ни међу носиоцима СС, нити међу носиоцима ТТ генотипа у погледу трајања HIV инфекције, дужине примене ART и старосне доби. Старост испитаника није се статистички значајно разликовала између студијских група у оквиру различитих генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs11549465.

Ради даљег испитивања повезаности СТ генотипа полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 са метаболичким синдромом, спроведена је стратификована анализа ограничена само на испитанике носиоце СТ генотипа. Учесталост СТ генотипа полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 у односу на трајање HIV инфекције и дужину примене ART у групи испитаника са метаболичким синдромом и контролној групи приказана је у Табели 16.

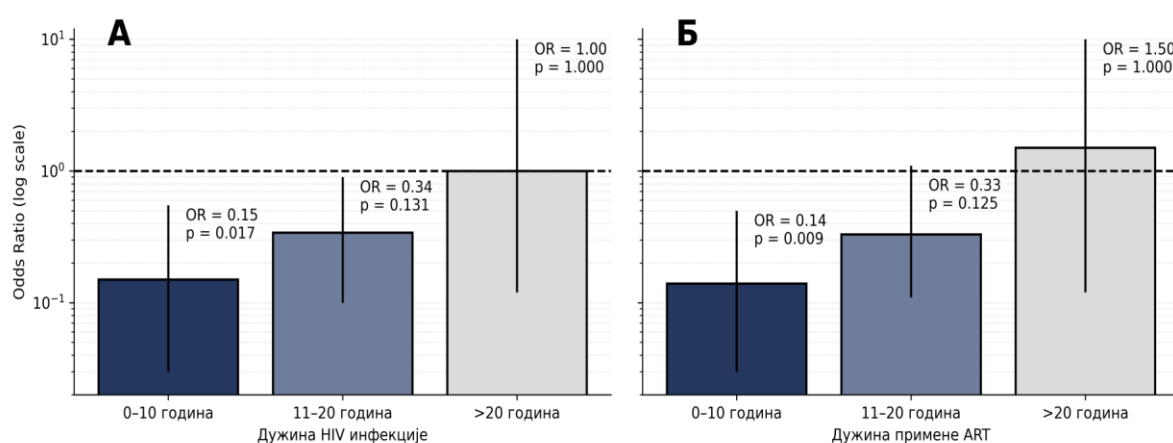
Табела 16. Приказ учесталости СТ генотипа полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 међу студијским групама PLWH у односу на трајање HIV инфекције и дужину примене ART.

<i>HIF-1α</i> rs11549465 (СТ)	Метаболички синдром	Контролна група
Трајање HIV инфекције	Учесталост % (n/N)	Учесталост % (n/N)
≤10 година	11,8 (2/17)	47,7 (21/44)
11-20 година	30,0 (6/20)	56,0 (14/25)
>20 година	60,0 (6/10)	60,0 (3/5)
Дужина примене ART		
≤10 година	11,1 (2/18)	47,8 (22/46)
11-20 година	31,6 (6/19)	58,3 (14/24)
>20 година	60,0 (6/10)	50,0 (2/4)

Скраћенице: % - релативна учесталост; n/N - апсолутна учесталост СТ генотипа у односу на учесталост свих генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs11549465.

У обе посматране групе уочен је пораст релативне учесталости СТ генотипа са дужим трајањем HIV инфекције, при чему је највећа учесталост забележена код испитаника са трајањем инфекције дужим од 20 година. Сличан образац расподеле уочен је и у односу на дужину примене ART, са највећом учесталошћу СТ генотипа код испитаника са терапијом дужом од 20 година.

Шансе за појаву метаболичког синдрома анализирале су у односу на трајање HIV инфекције и дужину примене ART, посматране одвојено и категорисане у три временске групе: ≤10 година, 11–20 година и >20 година. Резултати су приказани на Графикону 21 (А, В).



Графикон 21. Анализа повезаности дужине трајања HIV инфекције (А) и дужине примене ART (Б) са метаболичким синдромом код носилаца СТ генотипа полиморфизма *HIF-1α* rs11549465. Резултати су приказани као OR на логаритамској скали. Црне вертикалне линије представљају вредности 95% интервала поверења. Обзиром на мањи узорак испитаника при стратификованој анализи, OR и 95% интервал поверења израчунати су на основу 2×2 контингенцијских табела, док је статистичка значајност асоцијације процењена Фишеровим егзактним тестом.

Међу носиоцима СТ генотипа са трајањем HIV инфекције ≤ 10 година утврђене су статистички значајно ниже шансе за присуство метаболичког синдрома ($OR=0,15$; $p=0,017$). У категорији трајања HIV инфекције од 11 до 20 година уочена је тенденција ка нижим шансама, али статистичка значајност није достигнута ($OR=0,34$; $p=0,131$). Код испитаника са трајањем HIV инфекције дужином од 20 година није уочена разлика у учесталости метаболичког синдрома ($OR=1,00$; $p=1,000$) (Графикон 21А).

Сличан образац уочен је и при стратификацији према дужини примене ART. Код носилаца СТ генотипа са дужином примене ART ≤ 10 година утврђене су статистички значајно ниже шансе за присуство метаболичког синдрома ($OR=0,14$; $p=0,009$). У категорији примене ART од 11 до 20 година уочена је тенденција ка нижим шансама, али статистичка значајност није достигнута ($OR=0,33$; $p=0,125$). Код испитаника са дужином примене ART дужином од 20 година није уочена статистички значајна разлика ($OR=1,50$; $p=1,000$) (Графикон 21Б).

4.3.2.4. Повезаност полиморфизма *HIF-1 α* rs11549465 са метаболичким синдромом: мултиваријантна логистичка регресија

У циљу идентификације независних предиктора метаболичког синдрома код особа које живе са HIV инфекцијом, спроведена је мултиваријантна логистичка регресиона анализа. Направљена су два регресиона модела, примарни (етиолошки) модел без компоненти метаболичког синдрома, са циљем доношења закључака о генетском утицају чији су резултати приказани у Табели 17 и секундарни (клиничко-истраживачки), са циљем приказивања интеракције генетичких и клиничких фактора (Табела 18).

У примарном мултиваријантном логистичком регресионом моделу, који је обухватао полиморфизам *HIF-1 α* rs11549465 (доминантни генетски модел), старост, пол, трајање HIV инфекције, иницијални број CD4⁺ Т лимфоцита и групу ART режима, модел је показао адекватан степен прилагођености подацима (Хосмер–Лемешоув тест $\chi^2(8)=12,799$; $p=0,119$), уз умерену објашњену варијансу (Nagelkerke $R^2 = 34,6\%$).

Утврђено је да су СТ+ТТ генотипови полиморфизма rs11549465 гена *HIF-1 α* били независно повезани са значајно мањом вероватноћом за развој метаболичког синдрома ($OR=0,322$; 95% CI: 0,129–0,808; $p=0,016$), независно од осталих укључених коваријата. Старост је такође била независно повезана са присуством метаболичког синдрома, при чему је са сваком додатном годином старости вероватноћа за појаву метаболичког синдрома расла ($OR=1,112$; 95% CI: 1,054–1,175; $p<0,001$).

Иницијални број CD4 лимфоцита, као и пол, трајање HIV инфекције и група ART режима, нису показали статистички значајну независну повезаност са присуством метаболичког синдрома у овом моделу. Укупна тачност класификације модела износила је 71,7%.

Табела 17. Примарни модел мултиваријантне логистичке регресије који предвиђа настанак метаболичког синдрома код PLWH.

Варијабла	B	S.E.	Wald	p	OR	95% CI
<i>HIF-1α</i> rs11549465 [†]	-1,132	0,469	5,835	0,016	0,322	0,129 - 0,808
Старост	0,107	0,028	14,717	0,000	1,112	1,054 - 1,175
Пол [‡]	0,013	0,589	0,000	0,982	1,013	0,320 - 3,211
Иницијални број CD4+ Т лимфоцита	0,000	0,001	0,000	0,983	1,000	0,999 - 1,001
Трајање HIV инфекције	0,003	0,039	0,004	0,947	1,003	0,929 - 1,082
Укупни утицај ART			0,262	0,877		
Група заснована на PI [§]	0,428	0,835	0,262	0,609	1,533	0,299 - 7,875
Група заснована на INSTI [§]	0,220	0,637	0,119	0,730	1,246	0,357 - 4,346
Константа	-5,276	1,313	16,142	0,000	0,005	

Скраћенице: [†] - доминантни генетички модел, CC као референтна категорија; [‡] - мушки пол као референтна категорија; [§] - NNRTI група као референтна категорија; B – коефицијент регресије; S.E. – стандардна грешка за β; Wald χ^2 – Валдова тест стаатистика за један степен слободе (df=1); p – ниво значајности; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења за OR;

У секундарном регресионом моделу, након корекције за потенцијалне конфундере, укључујући старост, трајање HIV инфекције, BMI, гликемијски статус, вредности триглицерида и групу ART, утврђено је да су носиоци СТ+ТТ генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 гена имали статистички значајно мању вероватноћу присуства метаболичког синдрома (OR=0,177; 95% CI: 0,041–0,759; p=0,020). Ова асоцијација је задржала статистичку значајност и након укључивања метаболичких и клиничких параметара у модел.

Поред генетског фактора, као независни предиктори метаболичког синдрома идентификовани су и старија животна доб (OR=0,187; 95% CI: 1,068–1,320; p=0,002), повишен BMI (OR=1,656; 95% CI: 1,244–2,203; p=0,001), као и повишене вредности триглицерида (OR=4,945; 95% CI: 1,703–14,356; p=0,003). Трајање HIV инфекције и гликемијски статус показали су тенденцију повезаности са исходом, али нису достигли статистичку значајност. Насупрот томе, група примењене ART није показала статистички значајну независну повезаност са појавом метаболичког синдрома у анализи прилагођеној за више варијабли.

Табела 18. Секундарни модел логистичке регресије који предвиђа настанак метаболичког синдрома код PLWH.

Варијабла	B	S.E.	Wald	p	OR	95% CI
<i>HIF-1α</i> rs11549465 [†]	-1,730	0,742	5,434	0,020	0,177	0,041 - 0,759
Старост	0,172	0,054	10,053	0,002	1,187	1,068 - 1,320
Трајање HIV инфекције	0,098	0,057	2,955	0,086	1,102	0,986 - 1,232
BMI	0,504	0,146	11,967	0,001	1,656	1,244 - 2,203
Гликемија [‡]	1,146	0,681	2,828	0,093	3,145	0,827 - 11,955
Триглицериди	1,598	0,544	8,641	0,003	4,945	1,703 - 14,356
Укупни утицај ART			0,177	0,915		
Група заснована на PI [§]	0,512	1,269	0,163	0,687	1,668	0,139 - 20,044
Група заснована на INSTI [§]	0,438	1,143	0,146	0,702	1,549	0,165 - 14,565
Константа	-25,100	5,616	19,976	0,000	0,000	

Скраћенице: [†] - доминантни генетички модел, CC као референтна категорија; [‡] - нормалне вредности као референтна категорија, дефинисано NCEP ATP III (2005) критеријумима; [§] - NNRTI група као референтна категорија; B – коефицијент регресије; S.E. – стандардна грешка за β; Wald χ^2 – Валдова тест статистика за један степен слободе (df=1); p – ниво значајности; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења за OR;

Модел је показао добру прилагођеност подацима, што је потврђено Хосмер–Лемешоуовим тестом ($\chi^2(8)=9,365$; $p=0,312$), као и високу објашњавајућу моћ, на основу вредности Nagelkerke коефицијента детерминације (Nagelkerke $R^2=74,4\%$). Класификациона способност модела била је висока, са укупном тачношћу предвиђања од 87%, што додатно указује на стабилност и клиничку релевантност добијених резултата.

4.3.3. Анализа полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 у односу на присуство метаболичког синдрома

4.3.3.1. Учесталост алела и генотипских група и њихова повезаност са метаболичким синдромом

Резултати анализе учесталости алела и генотипских група полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 између студијских група приказане су у Табели 19. Учесталост варијантног Т алела била је слична међу студијским групама, без значајне разлике у ризику у односу на референтни С алел (OR=1,063; 95% CI: 0,563–2,008; $p=0,851$). Није утврђена статистички значајна повезаност алела и генотипских група полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 гена са присуством метаболичког синдрома код PLWH лечених ART.

Табела 19. Учесталости алела и генотипских група полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 и анализа повезаности са присуством метаболичког синдрома код PLWH.

		Метаболички синдром	Контроле	OR [95%CI]	<i>p</i>
Алели		Учесталост, % (n/N)	Учесталост, (n/N)	%	
rs2057482	C	78,7 (74/94)	79,7 (118/148)	1	ref.
	T	21,3 (20/94)	20,3 (30/148)	1,063 [0,563; 2,008]	0,851
Генотипске групе					
Генотипски модел					
rs2057482	C/C	63,8 (30/47)	64,9 (48/74)	1	ref.
	C/T	29,8 (14/47)	29,7 (22/74)	1,018 [0,453; 2,290]	0,965
	T/T	6,4 (3/47)	5,4 (4/74)	1,200 [0,251; 5,739]	0,819
Доминантни модел					
rs2057482	C/C	63,8 (30/47)	64,9 (48/74)	1	ref.
	C/T+T/T	36,2 (17/47)	35,1 (26/74)	1,046 [0,488; 2,243]	0,908
Адитивни модел (ефекат по Т алелу)[†]					
rs2057482	—	—	—	1,058 [0,575; 1,943]	0,857
Рецесивни модел					
rs2057482	C/C+C/T	93,6 (44/47)	94,6 (70/74)	1	ref.
	T/T	6,4 (3/47)	5,4 (4/74)	1,193 [0,255; 5,586]	0,823

Скраћенице: % - релативна учесталост; n/N - апсолутна учесталост у односу на укупни узорак; OR - однос шанси; 95%CI - 95% интервал поверења; *p* - вероватноћа, одређена униваријантном логистичком регресијом; ref. - референтна категорија; [†] - Адитивни модел: генотипови кодирани као 0 (CC), 1 (CT) и 2 (TT); приказан OR по једном варијантном (T) алелу; — - податак није применљив за дати модел.

У генотипском (генералном) генетичком моделу, ни хетерозиготни СТ генотип ни хомозиготни ТТ генотип нису били значајно повезани са присуством метаболичког синдрома у поређењу са референтним СС генотипом. Слично томе, у доминантном моделу (СТ+ТТ наспрам СС) није утврђена статистички значајна повезаност са метаболичким синдромом (OR=1,046; 95% CI: 0,491–2,228; *p*=0,906).

У адитивном генетском моделу, анализираном по броју варијантних алела, није утврђена статистички значајна повезаност са метаболичким синдромом (OR=1,058; 95% CI: 0,575–1,943; *p*=0,857). У рецесивном моделу, поређење хомозигота варијантног алела (ТТ) са носиоцима С алела (СС+СТ) такође није показало значајну повезаност са метаболичким синдромом (OR=1,193; 95% CI: 0,257–5,540; *p*=0,807).

4.3.3.2. Учесталост генотипова и њихов однос са коморбидитетима повезаним са метаболичким синдромом

Учесталост генотипова полиморфизма rs2057482 гена *HIF-1α* у укупном студијском узорку PLWH и резултати анализе повезаности са коморбидитетима удружених са метаболичким синдромом приказана је Табели 20. Због ниске учесталости ТТ генотипа, све анализе су спроведене применом доминантног генетичког модела (СС као референтна категорија), користећи униваријантну логистичку регресију.

Табела 20. Приказ учесталости генотипова и анализа повезаности са присуством коморбидитета удружених са метаболичким синдромом у укупном узорку PLWH.

<i>HIF-1α</i> rs2057482		Генотип (Доминантни модел)		OR (95% CI) (CT+TT vs CC) [†]	<i>p</i> [‡]
Коморбидитети	Категорија	CC (n/N, %)	CT+TT (n/N, %)		
Хипертензија [*]	Присутна	19/32 (59,4 %)	13/32 (40,6 %)	1,346 (0,586 – 3,090)	0,484
	Одсутна	59/89 (66,3 %)	30/89 (33,7 %)		
Укупни холестерол	Повишен	31/52 (59,6 %)	21/52 (40,4 %)	1,262 (0,591 – 2,695)	0,547
	Референтан	41/63 (65,1 %)	22/63 (36,9 %)		
LDL	Повишен	46/73 (63,0 %)	27/73 (37,0 %)	1,090 (0,487 – 2,438)	0,834
	Референтан	26/40 (65,0 %)	14/40 (35,0 %)		
HDL [*]	Снижен	13/18 (72,2 %)	5/18 (27,8 %)	0,633 (0,208 – 1,934)	0,423
	Референтан	56/90 (62,2 %)	34/90 (37,8 %)		
Триглицериди [*]	Повишени	21/29 (72,4 %)	8/29 (27,6 %)	0,583 (0,232 – 1,465)	0,251
	Референтни	52/86 (60,5 %)	34/86 (39,5 %)		
Гликемија [*]	Повишена	29/46 (63,0 %)	17/46 (37,0 %)	1,105 (0,514 – 2,372)	0,798
	Референтна	49/75 (65,3 %)	26/75 (34,7 %)		
Дијабетес мелитус	Присутан	11/16 (68,8 %)	5/16 (31,3 %)	0,801 (0,259 – 2,480)	0,701
	Одсутан	67/105 (63,8 %)	38/105 (36,2 %)		
Повишена телесна маса / гојазност [§]	Присутна	39/59 (66,1 %)	20/59 (33,9 %)	0,870 (0,413 – 1,833)	0,713
	Одсутна	39/62 (62,9 %)	23/62 (37,1 %)		

Скраћенице: n/N - апсолутна учесталост у односу на укупни узорак; % - релативна учесталост; OR - однос шанси; 95% CI - 95% интервал поверења; *p* - вероватноћа; [†] - одређено користећи униваријанту логистичку регресију и CC генотип као референтну категорију; [‡] - расподела по категоријама на основу NCEP ATP III (2005) критеријума; [§] - расподела по категоријама на основу вредности BMI ≥ 25 kg/m².

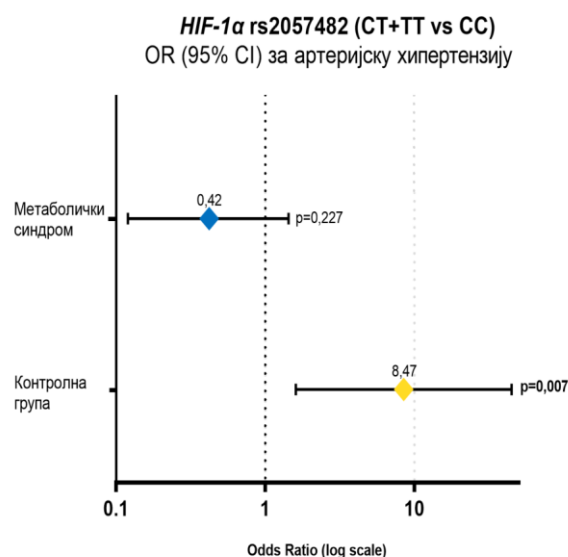
Нису утврђене статистички значајне разлике у учесталостима CT+TT генотипова у односу на референтни CC генотип на настанак испитиваних коморбидних стања повезаних са метаболичким синдромом у укупном студијском узорку. Такође, спроведена је стратификована анализа у односу на студијске групе, појединачно код испитаника са метаболичким синдромом и у контролној групи. Учесталост генотипова и резултати стратификоване анализе повезаности доминантног генетичког модела полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 са анализираним коморбидитетима по студијским групама приказани су у Табели 21.

Табела 21. Приказ учесталости генотипова и анализа повезаности са присуством коморбидитета повезаних са метаболичким синдромом између студијских група PLWH.

Студијска група		Метаболички синдром				Контроле			
<i>HIF-1α</i> rs2057482		Генотип (Доминантни модел)				Генотип (Доминантни модел)			
Коморбидитети	Категорија	CC (n/N, %)	CT+TT (n/N, %)	OR (95% CI) (CT+TT vs CC) [†]	<i>p</i>	CC (n/N, %)	CT+TT (n/N, %)	OR (95% CI) (CT+TT vs CC) [†]	<i>p</i>
Хипертензија [‡]	Присутна	17/23 (73,9 %)	6/23 (26,1 %)	0,416 (0,120–1,445)	0,227	2/9 (22,2 %)	7/9 (77,8 %)	8,467 (1,600–44,700)	0,007
	Одсутна	13/24 (54,2 %)	11/24 (45,8 %)			46/65 (70,8 %)	19/65 (29,2 %)		
Укупни холестерол	Повишен	14/24 (58,3 %)	10/24 (41,7 %)	1,533 (0,445–5,282)	0,736	17/28 (60,7 %)	11/28 (39,3 %)	1,271 (0,472–3,424)	0,795
	Нормалан	15/22 (68,2 %)	7/22 (31,8 %)			26/41 (63,4 %)	15/41 (36,3 %)		
LDL	Повишен	16/26 (61,5 %)	10/26 (38,5 %)	1,346 (0,368–4,926)	0,749	30/47 (63,8 %)	17/47 (36,2 %)	1,128 (0,393–3,236)	1,000
	Нормалан	13/19 (68,4 %)	6/19 (31,6 %)			13/21 (61,9 %)	8/21 (38,1 %)		
HDL	Снижен	7/10 (70,0 %)	3/10 (30,0 %)	0,750 (0,152–3,706)	1,000	6/8 (75,0 %)	2/8 (25 %)	0,530 (0,090–3,132)	0,698
	Нормалан	21/33 (63,6 %)	12/33 (36,4 %)			35/57 (61,4 %)	22/57 (38,6 %)		
Триглицериди [‡]	Повишени	17/23 (73,9 %)	6/23 (26,1 %)	0,416 (0,120–1,445)	0,212	4/6 (66,7 %)	2/6 (33,3 %)	1,200 (0,199–7,244)	1,000
	Нормалан	12/22 (54,5 %)	10/22 (45,5 %)			40/64 (62,5 %)	24/64 (37,5 %)		
Гликемија [‡]	Повишена	17/27 (63,0 %)	10/27 (37,0 %)	1,093 (0,304–3,926)	1,000	12/19 (63,2 %)	7/19 (36,8 %)	1,105 (0,364–3,357)	1,000
	Нормална	13/20 (65,0 %)	7/20 (35,0 %)			36/55 (65,5 %)	19/55 (34,5 %)		
Дијабетес мелитус	Присутан	3/4 (75,0 %)	1/4 (25,0 %)	0,513 (0,047–5,594)	1,000	7/12 (58,3 %)	5/12 (41,7 %)	1,394 (0,371–5,233)	0,741
	Одсутан	26/43 (60,5 %)	17/43 (39,5 %)			41/62 (66,1 %)	21/62 (33,9 %)		
Повишена телесна маса / Гојазност	Присутна	24/36 (66,7 %)	12/36 (33,3 %)	0,600 (0,139–2,590)	0,706	15/23 (65,2 %)	8/23 (34,8 %)	1,030 (0,353–3,002)	1,000
	Одсутна	6/11 (54,5 %)	5/11 (45,5 %)			33/51 (64,7 %)	18/51 (35,3 %)		

Скраћенице: n/N - апсолутна учесталост у односу на укупни узорак; % - релативна учесталост; OR - однос шанси; 95% CI - 95% интервал поверења; *p* - вредности вероватноће, одређене Фишеровим егзактним тестом; [†] - одређено користећи 2x2 контингенцијске табеле (CC генотип као референтна категорија); [‡] - расподела по категоријама на основу NCEP ATP III (2005) критеријума; § - расподела по категоријама на основу вредности BMI ≥ 25 kg/m².

Носиоци варијантног алела (СТ+ТТ) полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 имали су значајно више шансе за присуство артеријске хипертензије у поређењу са носиоцима референтног СС генотипа у контролној групи испитаника који живе са HIV инфекцијом (OR=8,467; 95% CI: 1,600–44,700; p=0,007), док у групи испитаника са метаболичким синдромом таква повезаност није утврђена (OR= 0,416; 95% CI: 0,120–1,445; p=0,227) (Графикон 22).



Графикон 22. Графички упоредни приказ повезаности генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 са артеријском хипертензијом међу студијским групама. Резултати су приказани као однос шанси (енгл. *odds ratio*, OR) на логаритамској скали, представљени ромбоидима различитих боја у односу на студијску групу. Бројчана вредност OR налази се изнад квадрата. Црне хоризонталне линије представљају вредности 95% интервала поверења. Обзиром на мањи узорак испитаника при стратификованој анализи, OR и 95% интервал поверења израчунат је на основу 2×2 контингенцијских табела, док је статистичка значајност асоцијације процењена Фишеровим егзактним тестом.

Међи осталим коморбидитетима повезаним са метаболичким синдромом, нису утврђене статистички значајне разлике у учесталостима генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs2057482, ни у групи испитаника са метаболичким синдромом као ни у контролној групи.

4.3.3.3. Повезаност полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 са метаболичким синдромом: мултиваријантна логистичка регресија

У мултиваријантној логистичкој регресионој анализи, у модел су укључени полиморфизам rs2057482 гена *HIF-1α* (доминантни генетски модел), старост, пол, трајање HIV инфекције, иницијални број CD4+ Т лимфоцита и група ART режима. Резултати анализе приказани су у Табели 22. Процењени модел је показао задовољавајући степен прилагођености подацима (Хосмер–Лемешоуов тест $\chi^2(8)=7,469$; p=0,487), уз умерен ниво објашњене варијансе (Nagelkerke $R^2=29,5\%$).

Носилаштво варијантног алела (СТ+ТТ) полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 није се показало као статистички значајан независан предиктор присуства метаболичког синдрома (OR=0,756; 95% CI: 0,307–1,862; $p=0,543$).

Табела 22. Финални модел логистичке регресије који предвиђа настанак метаболичког синдрома код PLWH.

Варијабла	B	S.E.	Wald	<i>p</i>	OR	95% CI
<i>HIF-1α</i> rs2057482 [†]	-0,280	0,460	0,371	0,543	0,756	0,307 - 1,862
Старост	0,108	0,027	15,535	0,000	1,114	1,056 - 1,175
Пол [‡]	0,072	0,559	0,017	0,898	1,075	0,359 - 3,216
Иницијални број CD4+ Т лимфоцита	0,000	0,001	0,048	0,826	1,000	0,999 - 1,002
Трајање HIV инфекције	-0,013	0,037	0,132	0,716	0,987	0,918 - 1,061
Укупни утицај ART			0,491	0,783		
Група заснована на PI [§]	0,575	0,826	0,485	0,486	1,778	0,352 - 8,977
Група заснована на INSTI [§]	0,266	0,637	0,174	0,677	1,305	0,374 - 4,551
Константа	-5,620	1,277	19,352	0,000	0,004	

Скраћенице: [†] - доминантни генетички модел, CC као референтна категорија; [‡] - мушки пол као референтна категорија; [§] - NNRTI група као референтна категорија; B – коефицијент регресије; S.E. – стандардна грешка за β; Wald χ^2 – Валдова тест стаатистика за један степен слободе (df=1); *p* – ниво значајности; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења за OR;

Од клиничких коваријата, старост је показала значајну повезаност са метаболичким синдромом, при чему је са порастом старости расла вероватноћа његовог присуства (OR=1,114; 95% CI: 1,056–1,175; $p<0,001$). Пол, трајање HIV инфекције, иницијални број CD4+ Т лимфоцита и група ART режима нису били статистички значајно повезани са испитиваним исходом. Укупна тачност класификације модела износила је 71,7%.

4.3.3.4. Упоредни приказ резултата мултиваријантне логистичке регресије за полиморфизме rs11549465 и rs2057482 гена *HIF-1α*

У мултиваријантним логистичким регресионим моделима који су обухватили исте коваријате (старост, пол, трајање HIV инфекције, иницијални број CD4+ Т лимфоцита и групу ART режима), СТ+ТТ генотип полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 био је статистички значајно повезан са присуством метаболичког синдрома у односу на референтни CC генотип (Табела 17), док за СТ+ТТ генотип полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 није утврђена статистички значајна асоцијација (Табела 22). Процењени однос шанси за полиморфизам *HIF-1α* rs11549465 указивао је на мању вероватноћу присуства метаболичког синдрома код носилаца варијантног алела (СТ+ТТ), док је за *HIF-1α* rs2057482 процењени ефекат био незнатан и без статистичке значајности.

Старост је у оба модела показала статистички значајну повезаност са метаболичким синдромом, док пол, трајање HIV инфекције, иницијални број CD4+ Т лимфоцита и група ART режима нису били значајно повезани са испитиваним исходом.

4.3.4. Анализа повезаности генотипова полиморфизама *HIF-1α* rs11549465 и rs2057482 са степеном узнапредовалости имунодефицијенције код PLWH лечених ART

У циљу процене повезаности генотипова полиморфизама *HIF-1α* rs11549465 и rs2057482 са степеном имунодефицијенције код PLWH лечених ART, најпре су анализирани медијане иницијалног броја CD4+ Т лимфоцита у моменту постављања дијагнозе HIV инфекције у односу на генотипове наведених полиморфизама користећи доминантни генетски модел (СТ+ТТ у односу на референтни СС генотип). Није утврђена статистички значајна разлика у медијани иницијалног броја CD4+ Т лимфоцита између испитиваних генотипских група ни за полиморфизам rs11549465 ($p=0,527$), ни за полиморфизам rs2057482 ($p=0,493$).

Потом, испитана је повезаност носилаштва варијантног алела ових полиморфизама са степеном узнапредовалости имунодефицијенције применом бинарне логистичке регресионе анализе, при чему су категорије non-LP, LP и AIDS анализирани као зависне променљиве, а генотипови у доминантном генетском моделу (СТ+ТТ у односу на референтни СС) као независне променљиве. Није утврђена статистички значајна повезаност носилаштва варијантног алела полиморфизма rs11549465 са статусом LP (OR=1,440; 95% CI: 0,702–2,954; $p=0,320$) нити са статусом AIDS (OR=1,191; 95% CI: 0,576–2,463; $p=0,637$). Такође, није утврђена статистички значајна повезаност носилаштва варијантног алела полиморфизма rs2057482 са статусом LP (OR=0,955; 95% CI: 0,453–2,010; $p=0,903$) нити са статусом AIDS (OR=0,892; 95% CI: 0,418–1,904; $p=0,767$).

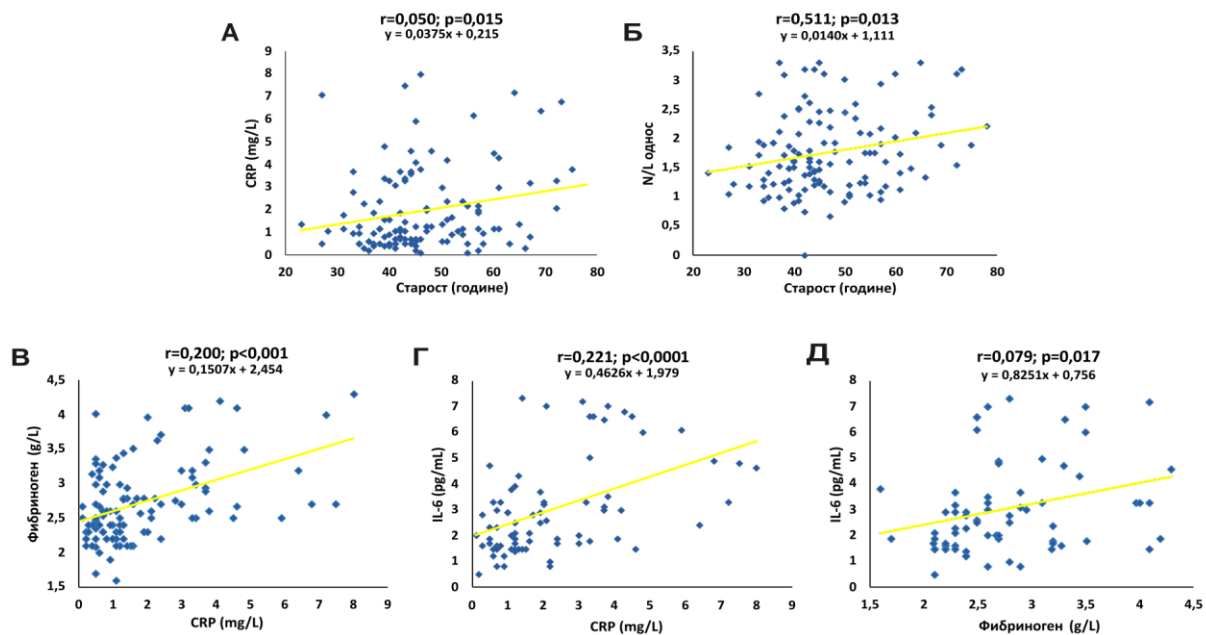
4.4. Анализа хроничне инфламације ниског степена код PLWH лечених ART

4.4.1. Анализа параметара хроничне инфламације у укупном студијском узорку

Као што је приказано у Табели 9, медијане испитиваних параметара инфламације ниског степена (CRP-а, фибриногена, D-димера, феритина, IL-6 и N/L односа) у укупном узорку PLWH налазиле су се у распону референтних вредности, указујући на одсуство изражене системске инфламаторне активности.

У циљу даљег испитивања повезаности демографских карактеристика, статуса HIV инфекције и концентрација наведених маркера инфламације, спроведене су једноставне линеарне регресионе анализе, при чему су као независне варијабле коришћени старосна доб, пол, трајање ХИВ инфекције и дужина примене ART, а резултати анализа приказани су на Графикону 23(А-Д).

Утврђена је статистички значајна позитивна повезаност између старости испитаника и концентрација CRP-а ($r^2=0,050$; $p=0,019$), указујући на благи пораст концентрација овог параметра инфламације са старењем. Такође, забележен је значајан пораст вредности N/L односа у зависности од старости испитаника ($r^2=0,511$; $p=0,013$). Наведене асоцијације приказане су на одговарајућим дијаграмима распршења (Графикон 23А–Б).



Графикон 23. Повезаност старости испитаника са концентрацијама испитиваних инфламаторних маркера и међусобни односи маркера инфламације ниског степена. Једноставне линеарне регресионе анализе приказују позитивну повезаност између старости испитаника и циркулишућих концентрација CRP-а (А), као и између старости и N/L однос (Б). Панели (В–Д) приказују међусобне односе маркера хроничне инфламације ниског степена. У свим панелима, свака тачка представља појединачног испитаника, док жуте линије означавају линеарни регресиони модел са припадајућим једначинама, Спирмановим коефицијентима корелације (r) и p -вредностима значајности.

Анализом међусобних односа инфламаторних маркера утврђена је значајна позитивна корелација између концентрација CRP-а и IL-6 ($r^2 = 0,221$; $p < 0,001$), као и између CRP-а и фибриногена ($r^2 = 0,200$; $p < 0,001$). Поред тога, између концентрација фибриногена и IL-6 установљена је умерена, али статистички значајна повезаност ($r^2 = 0,079$; $p = 0,019$). Ови резултати указују на истовремену активацију више компоненти системског инфламаторног одговора. Наведене корелације приказане су на Графикону 23В–Д.

Није утврђена статистички значајна повезаност између пола и појединачних инфламаторних маркера, изузев виших вредности феритина код мушкараца ($p=0,002$). Такође, није утврђена значајна асоцијација између старосне доби и концентрација IL-6 и фибриногена. Маркери који су показали међусобне значајне корелације нису испољили статистички значајне повезаности са другим демографским или клиничким параметрима ($p>0,050$).

4.4.2. Анализа параметара хроничне инфламације ниског степена у односу на примењену ART

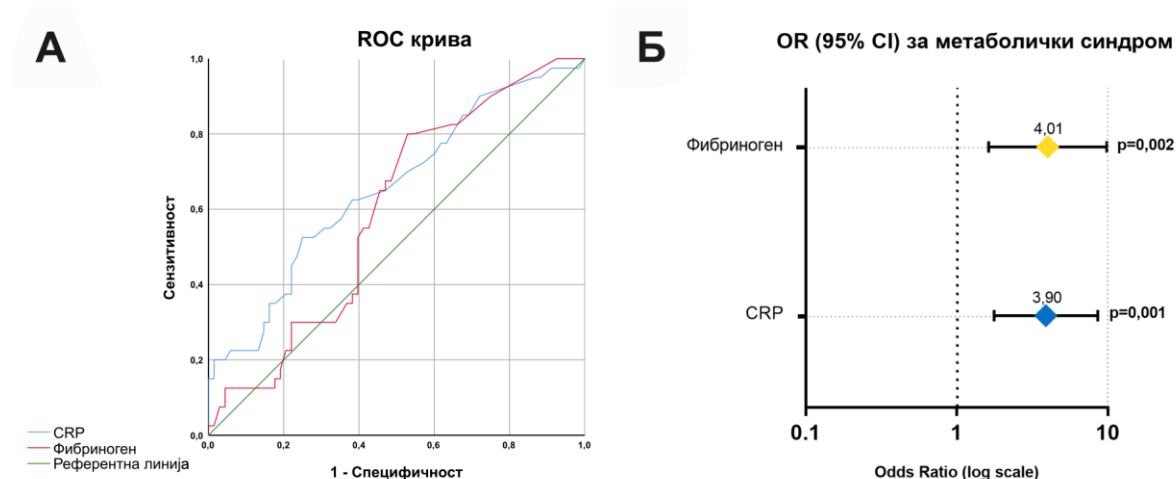
С обзиром на непараметарску дистрибуцију података, за испитивање разлика у концентрацијама инфламаторних биомаркера између група дефинисаних према типу актуелне групе ART режима примењен је Краскал–Валисов тест. Није утврђена статистички значајна разлика у концентрацијама CRP-а ($p=0,595$), фибриногена ($p=0,086$), D-димера ($p=0,892$), IL-6 ($p=0,386$), феритина ($p=0,825$), нити у вредностима

N/L односа ($p=0,304$) између испитаника на NNRTI, PI и INSTI-базираним режимима актуелне ART.

4.4.3. Анализа параметара хроничне инфламације ниског степена у односу на присуство метаболичког синдрома

4.4.3.1. Процена концентрација CRP-а и фибриногена као потенцијалних биомаркера метаболичког синдрома код PLWH лечених ART

На основу претходно приказаних резултата на Графикону 12, CRP и фибриноген су се издвојили у односу на остале испитиване серумске маркере хроничне инфламације ниског степена, са статистички значајно вишим концентрацијама код испитаника са метаболичким синдромом. У циљу процене њиховог потенцијала као лако доступних серумских биомаркера и предиктора метаболичког синдрома, спроведена је анализа користећи ROC (енгл. *Receiver Operating Characteristic*; ROC) криву, чији су резултати приказани на Графикону 24А.



Графикон 24. Предиктивна вредност и повезаност концентрација CRP-а и фибриногена са метаболичким синдромом код PLWH лечених ART. Представљене су ROC криве (А) као и forest plot (Б) који приказује однос шанси (ромбоиди) са 95% интервалима поузданости (хоризонталне линије) за повезаност концентрација фибриногена и CRP-а са метаболичким синдромом, при чему су као граничне вредности коришћене оне добијене ROC анализом. Услед мале учесталости варијатног Т алела, анализе су рађене према доминантном генетском моделу (CC према CT+TT). Вертикална црна испрекидана линија при OR=1 представља референтну вредност. За статистику анализу OR, 95% интервала поузданости и одређивање значајности (p) коришћена је униваријантна логистичка регресија.

Површина испод ROC криве (енгл. *Area Under the Curve*; AUC) за CRP износила је 0,684 ($SE=0,050$; 95% CI: 0,586–0,783; $p=0,001$), што указује на умерену, али статистички значајну дискриминативну способност између испитиваних група. Оптимална гранична вредност одређена Јуденовим индексом износила је 1,85 mg/L, уз осетљивост од 56,5% и специфичност од 75,0%, при чему је вредност Јуденовог индекса била 0,315.

За фибриноген је утврђена нешто нижа, али статистички значајна AUC вредност од 0,612 (95% CI: 0,507–0,717; $p=0,048$) у дискриминацији испитаника са метаболичким

синдромом. Оптимална гранична вредност дефинисана Јуденовим индексом ($J=0,296$) износила је $2,49 \text{ g/L}$, уз осетљивост од $81,0\%$ и специфичност од $48,6\%$. У поређењу са CRP-ом, фибриноген је показао нешто слабију дискриминативну способност.

На основу претходно утврђених граничних вредности, додатно је процењена дискриминативна ефикасност CRP-а и фибриногена кроз поређење клиничких група испитаника са и без метаболичког синдрома. Резултати ове анализе приказани су на Графикону 24В. Испитаници са концентрацијама CRP-а и фибриногена изнад дефинисаних оптималних граничних вредности, имали су значајно више изгледе за развој метаболичког синдрома (CRP: $OR=3,900$; $95\% \text{ CI: } 1,772-8,604$; $p=0,001$; фибриноген: $OR=4,010$; $95\% \text{ CI: } 1,632-9,893$; $p=0,002$).

4.4.3.2. Поређење концентрација CRP-а и фибриногена у односу на коморбидна стања повезана са метаболичким синдромом

С обзиром на значај хроничне инфламације ниског степена у патофизиологији метаболичког синдрома, у овом пододељку представљени су резултати (Табела 23) поређења медијана концентрација CRP-а и фибриногена у односу на присуство појединачних коморбидних стања повезаних са метаболичким синдромом у укупном студијском узорку испитаника лечених ART.

Испитаници са артеријском хипертензијом и повишеним концентрацијама триглицерида имали су статистички значајно више концентрације и CRP-а и фибриногена (CRP: $p=0,042$; фибриноген: $p=0,047$). Изоловано, концентрације CRP-а биле су значајно повишене код испитаника са повишеним BMI ($p=0,008$), док су више концентрације фибриногена забележене код испитаника са ниским концентрацијама HDL холестерола ($p=0,002$).

Табела 23. Расподела концентрација CRP-а и фибриногена у односу на коморбидитете повезане са метаболичким синдромом код испитаника лечених ART.

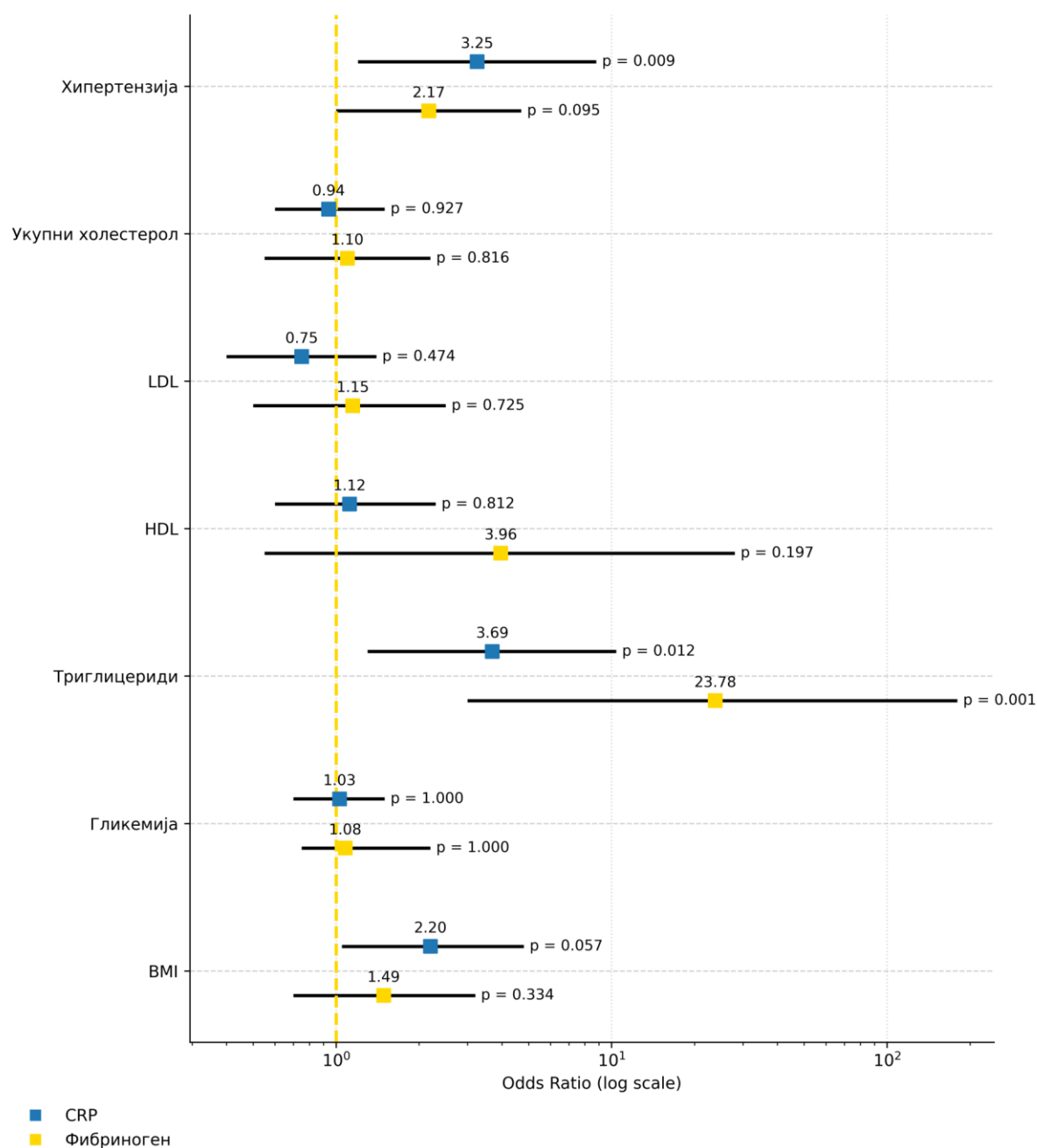
Коморбидитети		CRP		Фибриноген	
		Mdn (IQR)	<i>p</i>	Mdn (IQR)	<i>p</i>
Хипертензија [†]	Присутна	2,0 (0,7, 4,3)	0,042	2,70 (2,49, 3,28)	0,047
	Одсутна	1,2 (0,6, 2,3)		2,52 (2,30, 2,95)	
Укупни холестерол	Повишен	1,2 (0,7, 3,0)	0,900	2,52 (2,30, 3,00)	0,942
	Референтан	1,3 (0,6, 3,1)		2,60 (2,30, 3,03)	
LDL	Повишен	1,2 (0,6, 3,1)	0,628	2,59 (2,31, 3,20)	0,881
	Референтан	1,4 (0,7, 3,0)		2,67 (2,30, 2,90)	
HDL [†]	Снижен	1,9 (0,5, 3,4)	0,404	3,12 (2,69, 3,49)	0,002
	Референтан	1,2 (0,7, 3,1)		2,57 (2,30, 2,91)	
Триглицериди [†]	Повишени	1,9 (0,7, 4,6)	0,046	2,95 (2,60, 3,34)	0,000
	Референтни	1,2 (0,6, 2,3)		2,50 (2,30, 2,88)	
Гликемија [†]	Повишена	1,2 (0,7, 3,2)	0,499	2,52 (2,30, 2,90)	0,357
	Референтна	1,2 (0,5, 2,9)		2,69 (2,30, 3,24)	
OW / гојазност [‡]	Повишен	1,5 (0,8, 3,7)	0,008	2,70 (2,30, 3,20)	0,140
	Референтан	1,1 (0,5, 2,1)		2,50 (2,30, 2,92)	

Резултати су приказани као медијана (Mdn) са интерквартилним распоном (IQR). Статистичке разлике процењене су применом Ман–Витнијевог U теста. Вредност $p < 0,05$ сматрана је статистички значајном, при чему су значајни резултати истакнути болдирањем.

Скраћенице: OW - повишена телесна маса (енгл. *overweight*); [†] - дефинисано према NCEP ATP III (2005) критеријумима; [‡] - дефинисано према вредности BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$.

Затим, коришћењем оптималних граничних вредности добијених ROC анализом, процењена је дискриминативна способност CRP-а и фибриногена у разликовању испитаника са и без појединих коморбидних стања повезаних са метаболичким синдромом. Резултати ове анализе приказани су на Графикону 25.

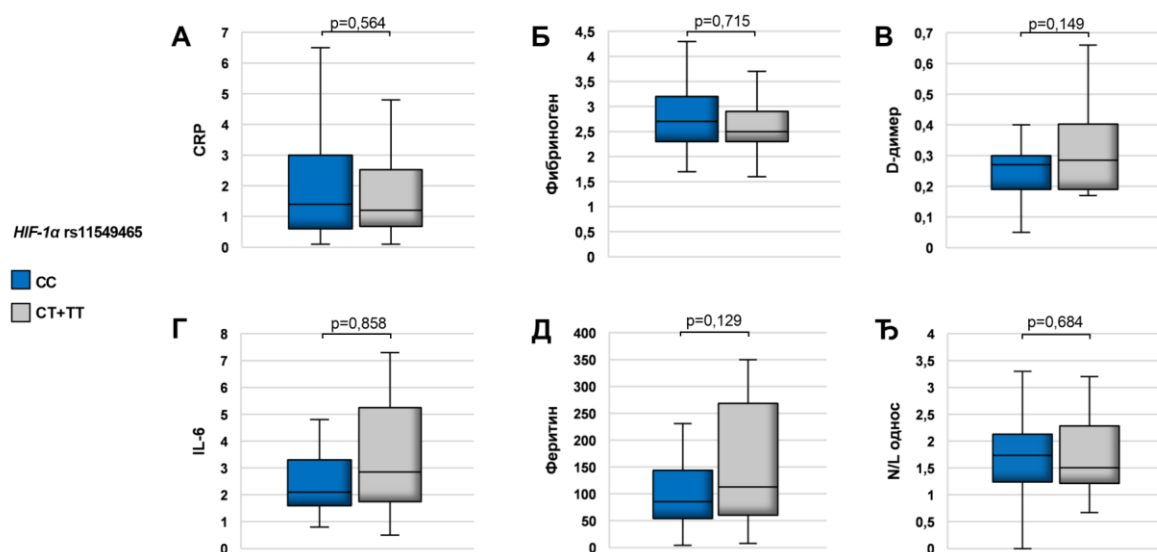
Концентрације CRP-а изнад оптималне граничне вредности биле су статистички значајно повезане са артеријском хипертензијом (OR=3,25; 95% CI: 1,33–7,93; $p=0,009$) и повишеним концентрацијама триглицерида (OR= 3,69; 95% CI: 1,34–10,14; $p=0,012$). Слично томе, концентрације фибриногена изнад граничне оптималне вредности биле су статистички значајно повезане са повишеним концентрацијама триглицерида (OR=23,78; 95% CI: 3,67–154,00; $p=0,001$). Није утврђена статистички значајна повезаност концентрација CRP-а и фибриногена са повишеним концентрацијама укупног холестерола, LDL-а, HDL-а, гликемије наташте или повишеним вредностима BMI.



Графикон 25. Повезаност концентрација CRP-а и фибриногена са коморбидним стањима повезаним са метаболичким синдромом код PLWH лечених ART. Forest plot приказује повезаност повишених концентрација CRP-а и фибриногена (изнад граничних вредности одређених ROC анализом) са присуством појединачних компоненти метаболичког синдрома. Резултати су приказани као однос шанси (енгл. *odds ratio*, OR) на логаритамској скали, представљени квадратима различитих боја у односу на студијску групу. Бројчана вредност OR налази се изнад квадрата. Црне хоризонталне линије представљају вредности 95% интервала поверења. Обзиром на мањи узорак испитаника при стратификованој анализи, OR и 95% интервал поверења израчунат је на основу 2×2 контингенцијских табела, док је статистичка значајност (p) асоцијације одређена Фишеровим егзактним тестом.

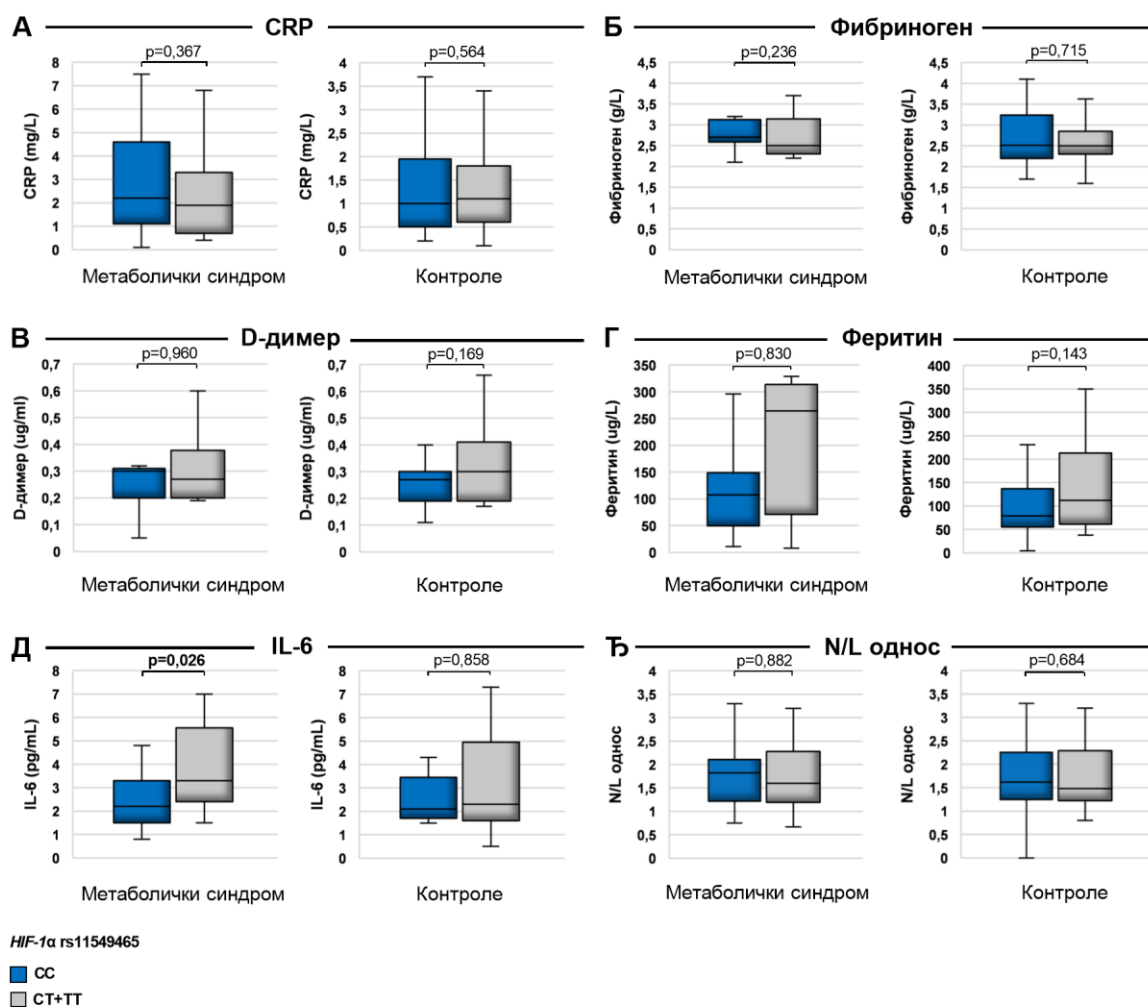
4.4.4. Поређење концентрација маркера хроничне инфламације ниског степена између генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 код испитаника лечених ART

У циљу процене потенцијалних разлика у концентрацијама маркера хроничне инфламације ниског степена у односу на генотипове полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 у укупном узорку испитаника, примењен је доминантни генетички модел услед ниске учесталости варијантног Т алела (СС као референтни генотип), а анализирани су медијане испитиваних параметара. Резултати анализе су представљени на Графикону 26. Није утврђена статистички значајна разлика у концентрацијама испитиваних маркера хроничне инфламације између генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 ($p > 0,05$).



Графикон 26. Поређење маркера хроничне инфламације ниског степена у односу на генотипове полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 у укупном узорку PLWH лечених ART. Анализе су рађене примењујући доминантни генетички модел (СС према СТ+ТТ). Приказани су кутијасте дијаграме за (А) CRP, (Б) фибриноген, (В) D-димер, (Г) IL-6, (Д) феритин и (Ѕ) N/L однос. Подаци су приказани као медијана са интерквартилним распоном, док линије „бркови“ представљају минималне и максималне вредности. Статистичко поређење између група извршено је Ман–Витнијевим U тестом.

Додатно, извршено је одвојено поређење медијана маркера хроничне инфламације у односу на генотип полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 код испитаника са метаболичким синдромом и у контролној групи. Резултати ове анализе приказани су на Графикону 27.



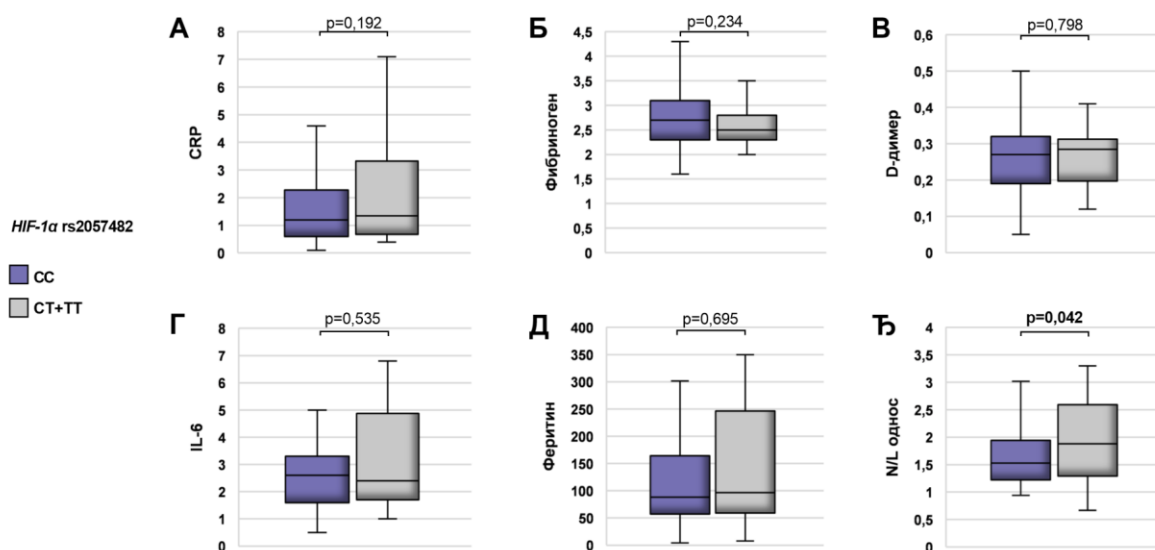
Графикон 27. Поређење маркера хроничне инфламације ниског степена у односу на генотипове полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 између студијских група PLWH лечених ART. Анализе су рађене примењујући доминантни генетички модел (CC према CT+TT). Приказани су кутијасти дијаграми за (А) CRP, (Б) фибриноген, (В) D-димер, (Г) IL-6, (Д) феритин и (Ђ) N/L однос. Подаци су приказани као медијана са интерквартилним распоном, док линије („бркови“) представљају минималне и максималне вредности. Статистичко поређење између група извршено је Ман-Витнијевим U тестом.

Код испитаника са метаболичким синдромом, носиоци варијантног алела (CT+TT) имали су статистички значајно више концентрације IL-6 у поређењу са носиоцима референтног CC генотипа ($p=0,026$). Нису утврђене значајне разлике у концентрацијама осталих маркера инфламације међу генотиповима овог полиморфизма *HIF-1α* rs11549465.

4.4.5. Поређење концентрација маркера хроничне инфламације ниског степена између генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 код испитаника лечених ART

У оквиру укупног узорка PLWH анализирани су концентрације маркера хроничне инфламације ниског степена у односу на генотипске варијанте полиморфизма *HIF-1α* rs2057482. Због ниске учесталости варијантног Т алела, генотипови су груписани према

доминантном генетичком моделу (СС као референтни генотип) а добијени резултати анализе су графички представљени на Графикону 28.



Графикон 28. Поређење маркера хроничне инфламације ниског степена у односу на генотипове полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 у укупном узорку PLWH лечених ART. Анализе су рађене примењујући доминантни генетички модел (СС према СТ+ТТ). Приказани су кутијасти дијаграми за (А) CRP, (Б) фибриноген, (В) D-димер, (Г) IL-6, (Д) феритин и (Љ) N/L однос. Подаци су приказани као медијана са интерквартилним распоном, док линије „бркови“ представљају минималне и максималне вредности. Статистичко поређење између група извршено је Ман–Витнијевим U тестом.

Носиоци варијантног алела (СТ+ТТ) имали су статистички значајно више вредности N/L односа наспрам носилаца референтног СС генотипа ($p=0,042$). Поређење између генотипских група у доминантном генетском моделу није показало статистички значајне разлике у концентрацијама осталих анализираних маркера инфламације.

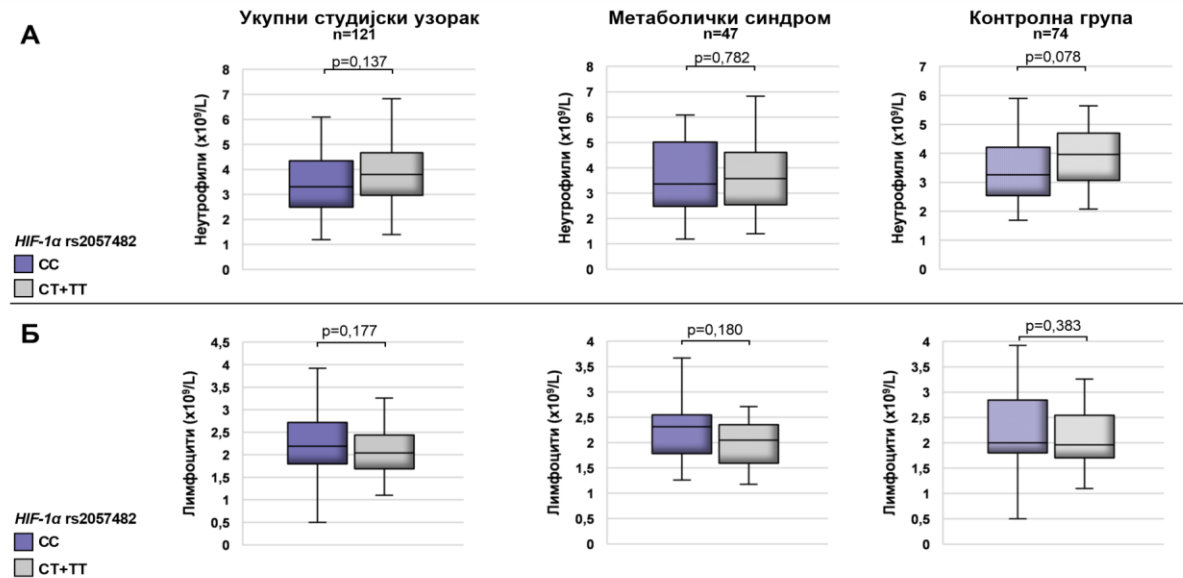
Анализа концентрација маркера хроничне инфламације спроведена је затим посебно код испитаника са метаболичким синдромом и у контролној групи, у односу на генотипове полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 (доминантни генетски модел, СС као референтна категорија). Резултати анализе приказани су у Табели 24. У контролној подгрупи испитаника утврђено је да носиоци варијантног алела (СТ+ТТ) имају значајно више вредности односа N/L у поређењу са носиоцима референтног СС генотипа ($p=0,044$). У групи испитаника са метаболичким синдромом, код носилаца СС генотипа уочен је тренд ка вишим концентрацијама фибриногена у односу на носиоце варијантног алела (СТ+ТТ), али резултат није достигао статистичку значајност ($p=0,081$). За остале испитиване маркере инфламације није уочена статистички значајна разлика у концентрацијама између генотипских група полиморфизма *HIF-1α* rs2057482.

Табела 24. Поређење маркера хроничне инфламације ниског степена према генотиповима полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 у односу на студијску групу испитаника лечених ART.

Варијабла	<i>HIF-1α</i> rs2057482	Метаболички синдром		Контроле	
		Mdn (IQR)	<i>p</i>	Mdn (IQR)	<i>p</i>
CRP	CC	2,0 (1,0–4,4)	0,767	1,0 (0,5–1,5)	0,115
	CT+TT	2,2 (0,9–3,7)		1,2 (0,6–2,9)	
Фибриноген	CC	2,70 (2,58–3,21)	0,081	2,57 (2,20–2,99)	0,902
	CT+TT	2,54 (2,30–2,80)		2,50 (2,30–2,90)	
D-димер	CC	0,28 (0,20–0,31)	1,000	0,27 (0,19–0,35)	0,618
	CT+TT	0,30 (0,19–0,32)		0,27 (0,20–0,30)	
Феритин	CC	113,9 (55,6–174,9)	0,275	78,8 (56,6–134,8)	0,275
	CT+TT	83,0 (12,3–200,2)		114,0 (59,0–269,1)	
IL-6	CC	3,0 (1,9–3,9)	0,489	1,9 (1,6–3,1)	0,112
	CT+TT	2,3 (1,5–4,2)		2,8 (2,0–6,5)	
N/L однос	CC	1,63 (1,24–2,09)	0,486	1,50 (1,22–1,89)	0,044
	CT+TT	1,90 (1,06–2,83)		1,81 (1,37–2,59)	

Резултати су приказани као медијана (Mdn) са интеркварталним распоном (IRQ). За утврђивање статистичке значајности коришћен је Ман–Витнијев U тест. Вредности $p < 0,05$ сматране су статистички значајним и приказане су болдираним словима. Скраћенице: CRP – С-реактивни протеин; IL-6 – интерлеукин 6; N/L однос – однос неутрофила и лимфоцита; *p* – вероватноћа.

На основу добијених резултата, додатно су анализиране вредности апсолутног броја неутрофила и лимфоцита у односу на генотипове полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 (доминантни генетски модел, CC као референтна категорија) у укупном студијском узорку и појединачно међу студијским групама. Резултати анализе приказани су на Графикону 30. Нису утврђене статистички значајне разлике у апсолутном броју неутрофила и лимфоцита између генотипова овог полиморфизма.



Графикон 30. Поређење апсолутног броја неутрофила (панел А) и лимфоцита (панел Б) у односу на генотипове полиморфизма *HIF-1 α* rs2057482 у укупном узорку PLWN лечених ART, и стратификовано у односу на студијску групу. Анализе су рађене примењујући доминантни генетички модел (CC према CT+TT). Приказани су кутијасти дијаграми за апсолутни број неутрофила и лимфоцита међу генотиповима испитиваног полиморфизма. Подаци су приказани као медијана са интерквартилним распоном, док линије („бркови“) представљају минималне и максималне вредности. Статистичко поређење између група извршено је Ман–Витнијевим U тестом.

Додатно, спроведена је мултиваријабилна линеарна регресиона анализа са логарифмованим односом неутрофила и лимфоцита (logNLR) као зависном променљивом. Резултати анализе престављени су у Табели 25. У модел су укључени следећи предиктори: генотипови полиморфизма *HIF-1 α* rs2057482 (доминантни модел, CC као референтна категорија), старост, пол и логарифмована вредност актуелног броја CD4⁺ Т лимфоцита (logCD4⁺). Регресиони модел је био статистички значајан у целини ($F=3,746$; $p=0,007$), при чему је објашњено 11,8% варијабилности зависне променљиве ($R^2=0,118$; прилагођени $R^2=0,087$). У појединачној анализи предиктора утврђено је да је старост статистички значајно повезана са вредностима logNLR ($B=0,007$; $\beta=0,218$; $p=0,024$). Логарифмована вредност CD4 лимфоцита показала је тренд негативне асоцијације са logNLR ($B=-0,119$; $\beta=-0,165$; $p=0,072$). Генотип (доминантни модел) није био статистички значајан независни предиктор вредности logNLR ($B=0,090$; $\beta=0,117$; $p=0,196$), као ни пол испитаника ($B=-0,133$; $\beta=-0,142$; $p=0,130$).

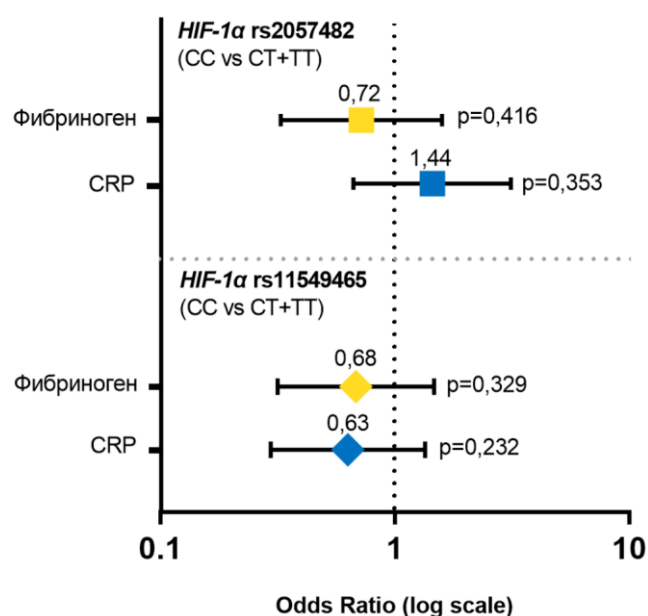
Табела 25. Мултиваријабилна линеарна регресиона анализа фактора повезаних са вредностима logNLR у популацији PLWH лечених ART.

	Нестандардизовани коефицијенти		Стандардизовани коефицијенти			95% CI за <i>B</i>	
	<i>B</i>	S.E.	Beta	<i>t</i>	<i>p</i>	L.B.	U.B.
Константа	0,912	0,465		1,963	0,052	-0,008	1,833
rs2057482 [†]	0,090	0,069	0,117	1,300	0,196	-0,047	0,227
Старост	0,007	0,003	0,218	2,295	0,024	0,001	0,014
Пол	-0,133	0,087	-0,142	-1,527	0,130	-0,305	0,039
logCD4+	-0,119	0,065	-0,165	-1,815	0,072	-0,248	0,011

Скраћенице: *B* - Нестандардизовани регресиони коефицијент; S.E. - стандардна грешка коефицијента *B* (енгл. Standard error); Beta - стандардизовани коефицијент; *t* - однос процењеног коефицијента и његове грешке; *p* - статистичка значајности; 95% CI - 95% интервал поверења; L.B. - доња граница интервала поверења (енгл. Lower bound); U.B. - горња граница интервала поверења (енгл. Upper bound); [†] - доминантни генетички модел (CT+TT према CC генотипу); log - логарифмована вредност.

Након корекције за демографске и имунолошке факторе, генотипови CT+TT полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 нису били независно повезани са logNLR. Слични резултати уочени су у анализи целокупне кохорте (Табела 25) и у стратификованој анализи у контролној групи испитаника са истим скупом предиктора (*B*=0,124, *p*=0,154). Такође, није утврђена статистички значајна интеракција између генотипова овог полиморфизма и метаболичког синдрома (*p*=0,356).

Додатно, применом оптималних граничних вредности CRP-а и фибриногена добијених ROC анализом и коришћењем доминантног генетичког модела (CC као референтна категорија) за генотипове полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 и *HIF-1α* rs2057482, није утврђен статистички значајна повезаност CT+TT генотипа са концентрацијама ових маркера инфламације у односу на референтни CC генотип, како је приказано на Графикону 31 (*p*>0,05).



Графикон 31. Графички упоредни приказ повезаности генотипова *HIF-1α* полиморфизма rs11549465 и rs2057482 са концентрацијама CRP-а и фибриногена. Резултати су приказани као однос шанси (енгл. *odds ratio*, OR) на логаритамској скали, представљени ромбоидима или квадратима различитих боја (CRP-плава боја и фибриноген-жута боја) у односу на испитивани маркер инфламације и полиморфизам.

Бројчана вредност OR налази се изнад ромбоида и квадрата. Црне хоризонталне линије представљају вредности 95% интервала поверења. Вредности OR, 95% интервала поверења и статистичке значајности (p) израчунате су користећи униваријантну логистичку регресију.

4.4.6. Параметри хроничне инфламације ниског степена у односу на присуство метаболичког синдрома: мултиваријантна логистичка регресија

У циљу идентификације фактора независно повезаних са присуством метаболичког синдрома, примењен је мултиваријабилни логистички регресиони модел, чији су резултати приказани у Табели 26. Компоненте које дефинишу метаболички синдром нису укључене као коваријабле, како би се избегло прекомерно прилагођавање, с обзиром на то да ове варијабле чине саставни део дефиниције исхода.

Повишене лог-трансформисане концентрације CRP-а биле су независно повезане са присуством метаболичког синдрома (OR=15,41; 95% CI: 1,42–167,25; $p=0,025$). Старосна доб испитаника је такође показала независну повезаност са метаболичким синдромом (OR= 1,12 по години; 95% CI: 1,05–1,19; $p=0,001$).

Фибриноген је у моделу анализиран по тертилима услед уочене нелинеарности односа. Средњи тертил био је повезан са повећаним изгледима за присуство метаболичког синдрома у поређењу са најнижим тертилом, док за највиши тертил није утврђена статистички значајна разлика.

Табела 26. Коначни логистички регресиони модел који предвиђа присуство метаболичког синдрома.

Варијабла	B	S.E.	Wald	p	OR	95% CI
LogCRP	2,735	1,217	5,053	0,025	15,408	1,419 - 167,245
Старост	0,109	0,033	10,865	0,001	1,116	1,045 - 1,191
Дужина примене ART	0,004	0,046	0,007	0,933	1,004	0,918 - 1,098
Фибриноген (тертили)			5,533	0,063		
Фибриноген T2/T1	1,611	0,685	5,532	0,019	5,006	1,308 - 19,163
Фибриноген T3/T1	1,026	0,714	2,062	0,151	2,790	0,688 - 11,314
Укупни утицај ART			0,386	0,824		
Група заснована на PI [†]	0,502	0,930	0,291	0,589	1,652	0,267 - 10,233
Група заснована на INSTI [†]	0,400	0,692	0,334	0,563	1,492	0,384 - 5,796
HIF-1 α rs11549465 [§]	-1,601	0,552	8,416	0,004	0,202	0,068 - 0,595
Константа	-7,454	1,652	20,372	0,000	0,001	

Скраћенице: [†] - NNRTI група као референтна категорија; [§] - доминантни генетички модел, CC као референтна категорија; LogCRP - логаритамска трансформација концентрација CRP-а; T1 - најнижи тертил; T2 - средњи тертил; T3 - највиши тертил; B – коефицијент регресије; S.E. – стандардна грешка за β ; Wald χ^2 – Валдова тест стаатистика за један степен слободе ($df=1$); p – ниво значајности; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења за OR;

Генотипови СТ+ТТ полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 показали су повезаност са статистички значајно мањим шансама за метаболичким синдромом (OR=0,20; 95% CI=0,07–0,60; p=0,004) у односу на референтни СС генотип. Дужина примене ART, као и група актуелне ART, нису показали независну повезаност са присуством метаболичног синдрома.

Модел је показао добро прилагођавање подацима (Хосмер–Лемешоув тест ($\chi^2(8)=11,304$, p=0,185) и објаснио значајан део варијансе исхода (Nagelkerke $R^2=52\%$). Класификациона способност модела била је висока, са укупном тачношћу предвиђања од 85%.

5. Дискусија

Напредак у раној дијагностици и лечењу особа које живе са HIV инфекцијом, пре свега захваљујући примени савремене ART, довео је до ефикасне супресије вирусне репликације и значајног опоравка имунске функције, чиме је животни век ових особа значајно продужен. Ипак, продужено преживљавање праћено је и повећаном учесталосту коморбидитета, који се код особа које живе са HIV инфекцијом јављају у млађем животном добу у поређењу са општом популацијом [240]. Ова појава се доводи у везу са дуготрајним излагањем кардиометаболичким факторима ризика, кумулативном токсичношћу ART, као и директним и индиректним ефектима HIV инфекције. Ипак, релативни допринос сваког од ових механизма, појединачно или у међусобној интеракцији, остаје недовољно разјашњен и представља предмет текућих истраживања [241,242].

5.1. Повезаност демографских, клиничких и лабораторијских одлика са метаболичким синдромом

У европским кохортним студијама особа које живе са HIV инфекцијом лечених ART, преваленција метаболичког синдрома, дефинисаног према NCEP ATP III (2005) критеријумима, варира од приближно 17% у каталонској кохорти [141] до 33–45% у италијанским кохортама из ране HAART ере, што даје укупну регионалну преваленцију од око 24% [243,244]. Таква хетерогеност делимично се може објаснити разликама у методолошком приступу, али и у карактеристикама испитиваних популација [245]. У Србији су подаци о учесталости метаболичког синдрома код особа које живе са HIV инфекцијом ограничени. Постојеће студије су се углавном фокусирале на појединачне компоненте метаболичког синдрома, а не на синдром у целини. Једна од ретких већих студија, указала је на високу преваленцију липодистрофије, као важне компоненте метаболичког синдрома, што индиректно указује на значајан кардиометаболички ризик у овој популацији [139]. У том контексту, преваленција метаболичког синдрома од 38,8% утврђена у нашој студији нешто је виша у односу на претходно објављене податке за особе које живе са HIV инфекцијом кавкаског порекла [246], што може одражавати разлике у карактеристикама студијске популације, укључујући старосну структуру, трајање HIV инфекције, кумулативну изложеност ART, као и период у којем је студија спроведена.

Савремене кохортне студије показују да је у ери модерне ART очекивани животни век особа које живе са HIV инфекцијом значајно продужен и да се приближава вредностима забележеним у општој популацији [247]. Ови резултати су у складу са демографским показатељима опште популације у Европској унији, где је просечан животни век око 81–82 године [248]. Важно је нагласити да се у епидемиолошким анализама животни век особа са HIV-ом најчешће процењује као очекивани животни век од четрдесете године живота надаље (енгл. *Life Expectancy at Age Forty*). Разлог за такав приступ лежи у чињеници да већина испитаника улази у кохорте у одраслом добу и да се анализом од одређене старосне тачке избегава утицај раног морталитета који није директно повезан са HIV инфекцијом и ART. Међутим упркос дужем животном веку, примећено је да код PLWH постоје знаци ранијег биолошког старења и раније појаве обољења повезаних са старашћу [249,250]. Превремено старење код особа које живе са HIV инфекцијом може бити последица комбинације традиционалних фактора ризика, хроничног инфламаторног стања и/или примене ART [251,252], при чему се метаболички синдром издваја као клинички и биохемијски маркер овог процеса. Истовремено,

метаболички синдром је повезан са коморбидитетима који су типични за старије животно доба, као и са биолошким маркерима превременог старења, као што су скраћена дужина теломера и епигенетске промене [253]. Резултати ове дисертације показују да су испитаници код којих је дијагностикован метаболички синдром били статистички значајно старији у односу на испитанике без метаболичког синдрома, што додатно потврђује значај старења као једног од кључних детерминанти кардиометаболичког ризика код особа које живе са HIV-ом. Овај налаз је у складу са подацима из литературе, укључујући студију Mondy и сарадника, који су указали да је повећање животног доба независан фактор ризика за развој метаболичког синдрома код особа које живе са HIV инфекцијом лечених ART [142,254–257].

Наша студија је претежно обухватала испитанике мушког пола (81%), при чему нису уочене статистички значајне полне разлике међу испитаницима код којих се развио метаболички синдром, што је у складу са ранијим налазима, где пол није остао независно повезан са метаболичким синдромом након мултиваријантне анализе [116,258,259]. Одсуство статистички значајних полних разлика у нашој студији вероватно је делом условљено структуром испитиване популације [260]. Међутим, подаци из глобалне литературе указују да жене које живе са HIV инфекцијом често имају једнаку или чак већу учесталост овог синдрома, нарочито када се примењују IDF критеријуми за класификацију [261]. Овај феномен се повезује са већим порастом телесне масе током примене ART у односу на мушке испитанике, нарочито код појединих терапијских режима [262], метаболичким променама повезаним са менопаузом [263], као и израженијим поремећајима липидног метаболизма услед липодистрофије код жена [264].

Велики број особа које живе са HIV инфекцијом у Европи (приближно 40-60 %) и даље се открива касно, што представља значајан клинички и јавно-здравствени проблем. Обједињени подаци из COHERE (енгл. *Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe*; COHERE) и EuroSIDA (енгл. *EuroSIDA Study*; EuroSIDA) кохорти показују да је око 53,8% особа класификовано као касни презентери (LP). Према дефиницији, као LP се класификују особе код којих је број CD4+ Т лимфоцита у моменту постављања дијагнозе HIV инфекције мањи од 350 ћелија/mm³ или се клинички презентују болешћу која дефинише AIDS без обзира на број CD4+ Т лимфоцита. Учесталост овог феномена посебно је изражена у земљама Источне Европе, где је обједињена преваленција LP износила приближно 48,4%, са распоном од 37% до 64% у различитим земљама у периоду од 2010. до 2016. године [265,266]. Наши резултати су у складу са овим налазима и потврђују висок удео LP у испитиваној популацији (53,2%). Иако је у појединим студијама показано да касно јављање на лечење и узапредовала имунодефицијенција (дефинисана као број CD4+ Т лимфоцита <200 ћелија/mm³) повећавају ризик за развој метаболичког синдрома код особа које живе са HIV инфекцијом и примају ART [266], у нашој студији није утврђена значајна повезаност између степена имунодефицијенције и развоја метаболичког синдрома. Ови налази су у складу са резултатима бројних кохортних и студија случај–контрола, које указују да узапредовала имунодефицијенција у тренутку дијагнозе HIV инфекције не представља независан фактор ризика за развој метаболичког синдрома код особа лечених ART [254,267]. Једно од могућих објашњења лежи у феномену израженог губитка телесне масе код особа са тешком имунодефицијенцијом, нарочито у домену абдоминалног масног ткива, што може онемогућити испуњавање дијагностичких критеријума за метаболички синдром, посебно у погледу обима струка. На тај начин, узапредовала болест може створити привидан заштитни ефекат. Насупрот томе, након успешне примене ART и такозваног „повратка здрављу“, пораст телесне масе и развој липодистрофије могу допринети испољавању појединих компоненти метаболичког

синдрома, у зависности од примењеног терапијског режима [142]. Коначно, на уочене разлике додатно утичу и етничке карактеристике испитиваних популација, као и различити критеријуми који се користе за дефинисање метаболичког синдрома [267,268]. Додатно, у овом истраживању није утврђен значајна повезаност генотипова полиморфизама *HIF1α* rs11549465 и rs2057482 са степеном имунодефицијенције, што је у складу са претходним истраживањима у којима ефекти ових варијанти нису били конзистентно повезани са тежином клиничке презентације или прогресијом болести [269,270].

Резултати ове дисертације указују да су продужено трајање HIV инфекције и изложеност ART били повезани са већом учесталошћу метаболичког синдрома код особа које живе са HIV инфекцијом (PLWH). Ови налази су у складу са резултатима великих кохортних студија које доказују повезаност кумулативне изложености HIV инфекцији и дуготрајној примени ART, са повећаним кардиометаболичким ризиком у популацији PLWH [271–273]. Међутим, у појединим студијама ова повезаност слаби након прилагођавања за факторе као што су животна доб и BMI, што указује на могућ утицај гојазности, старења и специфичних ефеката саме ART [228,246]. Сличан образац уочен је и у мултиваријантном регресионом моделу представљеном у овој дисертацији у потпоглављу 4.3.2.4.

Учесталост коинфекција у нашој популацији PLWH износила је 7,44% за HBV, 2,5% за HCV и 28,1% за сифилис. Добијене вредности за HBV коинфекцију у великој мери су у складу са раније објављеним подацима из Србије и других европских кохорти, где се преваленца најчешће креће у распону од приближно 3–9% [274–276]. Са друге стране, учесталост HCV коинфекције у нашој студији била је нижа у односу на раније српске кохортне податке, што се вероватно може објаснити променама у структури HIV популације и широм применом антивирусне терапије за HCV [274,277]. Истовремено, учесталост сифилиса у нашој кохорти била је релативно висока, што је у складу са европским подацима који указују на повећану циркулацију сифилиса у популацији PLWH, посебно у групама са сексуалним ризичним понашањем [278,279]. У овој дисертацији није утврђена статистички значајна повезаност између присуства коинфекција (HBV, HCV или сифилис) и веће учесталости метаболичког синдрома код особа које живе са HIV инфекцијом. Овај налаз је у складу са доступном литературом, у којој су резултати о утицају коинфекција на метаболички ризик код PLWH хетерогени и често недоследни. Највише података постоји за HIV/HCV коинфекцију, при чему су описане одређене метаболичке промене, укључујући инсулинску резистенцију и промене липидног профила, али без јасног и конзистентног повећања учесталости метаболичког синдрома као клиничког ентитета, при чему су неке студије рађене у популацији нелечених PLWH [280,281]. Слично томе, за HIV/HBV коинфекцију не постоје убедљиви докази који би указивали на директну повезаност са већом преваленцом метаболичког синдрома, док је у случају сифилиса литература углавном усмерена на епидемиолошке и клиничке аспекте инфекције, без јасних података о њеном утицају на метаболичке исходе [282,283]. Посматрано у целини, ови подаци указују да коинфекције могу утицати на појединачне метаболичке параметре, али да њихов допринос развоју метаболичког синдрома код PLWH вероватно није доминантан.

Иако су концентрације GGT и уреје код испитаника са метаболичким синдромом остале унутар референтних вредности, њихове статистички значајно више вредности у односу на контроле могу указивати на присуство раних, субклиничких метаболичких промена. Савремени концепт „субклиничког метаболичког оштећења“ подразумева да и релативно више вредности биохемијских параметара унутар нормалног опсега могу

указивати на почетне фазе нарушене метаболичке хомеостазе и хроничне инфламације, посебно код особа лечених антиретровирусном терапијом [284]. У том контексту, повишене концентрације GGT могу указивати на повећани оксидативни стрес и метаболичку активност јетре повезану са метаболичким синдромом [285,286]. С друге стране, умерено више вредности урее могу представљати индиректан показатељ раних метаболичких и реналних адаптација у популацији особа које живе са HIV инфекцијом лечених ART [287].

Због комплексне и мултифакторне етиологије развоја метаболичког синдрома код особа које живе са HIV инфекцијом лечених ART, резултати који се односе на антропометријске параметре, учесталост коморбидитета, као и лабораторијске показатеље повезане са метаболичким синдромом и инфламацијом, биће детаљније разматрани у наредним, тематски одговарајућим потпоглављима дискусије.

5.2. Повезаност примењене ART са метаболичким синдромом

У нашем истраживању, највећи изгледи за развој метаболичког синдрома уочени су код испитаника актуелно лечених ART режимима базираним на PI. Неповољнији метаболички профил повезан са употребом PI има патофизиолошко утемељење, јер је показано да поједини лекови из ове групе могу инхибирати транспортер глукозе тип 4 (енгл. *Glucose Transporter Type 4*; GLUT4) и допринети развоју инсулинске резистенције [288]. PI су такође повезани са поремећајем липидног метаболизма, укључујући повећану продукцију VLDL-а и развој дислипидемије, што представља један од кључних механизма настанка метаболичког синдрома [289,290]. Додатно, промене у функцији адипоцита и повећан оксидативни стрес могу допринети развоју нарушене метаболичке хомеостазе код пацијената лечених PI режимима [291–293]. Ипак, укупно посматрано, група ART режима није била статистички значајно повезана са настанком метаболичког синдрома, што се може објаснити хетерогеношћу ефеката унутар терапијских класа, ограниченом статистичком снагом за детекцију разлика између више категорија, као и доминантним утицајем традиционалних кардиометаболичких фактора ризика и старости у HIV популацији [141,294]. Додатно, савремени подаци указују да се метаболички ризик данас не везује искључиво за PI, већ и за режиме засноване на NRTI и INSTI групи лекова, што може допринети варијабилности налаза и слабљењу укупне асоцијације ART са метаболичким синдромом. У прилог томе, постоје докази да су тимидински аналози из NRTI групе повезани су са митохондријалном токсичношћу и липоатрофијом [295]. Значајно је напоменути да је скоро 57% испитаника у нашој студијској групи у неком периоду лечења било изложено абакавиру (NRTI) као делу комбиноване ART, што може представљати додатни кардиоваскуларни ризик. Иако основни механизми нису у потпуности разјашњени, неки од предложених укључују активацију инфламаторних биомаркера као што су високоосетљиви C-реактивни протеин (енгл. *High-sensitivity C-reactive protein*; hsCRP) и IL-6, ендотелну дисфункцију која подстиче атеросклерозу, као и повећану агрегацију и реактивност тромбоцита [296,297]. Посебно је значајно да је у нашој популацији испитаника током времена дошло до промене терапијских стратегија, преласком са иницијалних ART режима већински заснованих на PI на актуелне режиме комбиноване ART базиране на INSTI групи, што треба узети у обзир при тумачењу кумулативног метаболичког оптерећења. Недавни подаци указују да и режими комбиноване ART засновани на INSTI групи и тенофовир алафенамиду (NRTI), могу бити повезани са порастом телесне масе и дислипидемијом, који представљају кључне компоненте метаболичког синдрома. Предложени механизми укључују хипертрофију адипоцита, поремећај процеса беж трансформације масног ткива (енгл. *beiging*) и

локалну ткивну хипоксију, што указује на директан утицај ових терапијских режима на адипозну хомеостазу [298]. Ови налази додатно потврђују да HIV инфекција и дуготрајна примена ART делују синергистички на метаболичке путеве који су у основи развоја метаболичког синдрома [299]. Важно је нагласити да је уочена повезаност СТ генотипа полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 са мањим шансама за метаболички синдром била присутна независно од примењеног ART режима, што додатно указује на могућу генетску модификацију кардиометаболичког ризика условљеног ART.

5.3. Учесталост генотипова полиморфизма *HIF1α* rs11549465 и њихова повезаност са метаболичким синдромом

Према доступним подацима из литературе, до сада нису објављене студије које приказују учесталост алела полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 у популацији особа које живе са HIV инфекцијом (PLWH). Учесталост варијантног Т алела (24%) уочена у нашој српској кохорти PLWH била је значајно виша у поређењу са подацима добијеним у етнички упоредивим популацијама, укључујући COVID-19 кохорту у којој је пријављена учесталост од приближно 8% [238], као и у односу на шире европске референтне популације, првенствено према подацима из gnomAD базе и европских кохортних студија у којима се учесталост Т алела креће приближно између 8–10% [226,300,301]. Оваква разлика указује на могуће обogaћење варијанте у оквиру испитиване кохорте, што је вероватније последица карактеристика саме PLWH популације него разлика у популационом генетском пореклу. Имајући у виду функционални значај полиморфизма *HIF1α* rs11549465 у регулацији HIF-1α сигналног пута, као и потенцијални утицај на ћелијски метаболизам, инфламаторне процесе и одговор на хипоксију, могуће је да механизми повезани са самим обољењем или фактори повезани са преживљавањем и дуготрајним током инфекције доприносе уоченој расподели алела у популацији PLWH [302]. Интересантно је да, упркос значајно повећаној учесталости Т алела, расподела генотипова у нашој кохорти показује релативни вишак СТ хетерозигота (43%) и мањи број ТТ хомозигота (2,5%) у односу на очекиване вредности. Слична одступања генотипске расподеле описана су и у другим клиничким популацијама, где се тумаче као могући одраз селективних кохортно-специфичних или клиничких фактора [236]. Међутим, наведене налазе треба тумачити са опрезом, узимајући у обзир ограничену величину узорка и потребу за потврдом резултата у већим, независним кохортама.

Харди–Вајнбергова равнотежа представља један од основних принципа популационе генетике и дефинише теоријски модел расподеле алела и генотипова у великој популацији која није под утицајем еволуционих сила као што су мутација, селекција, миграција и генетички дрифт. У таквим условима учесталости алела остају стабилне током генерација, а очекиване учесталости генотипова могу се математички предвидети на основу учесталости алела [303,304]. У савременим генетичким истраживањима, провера одступања од Харди–Вајнбергове равнотеже представља важан корак контроле квалитета података. Значајно одступање може указивати на потенцијалне методолошке или биолошке факторе, као што су пристрасност при селекцији, популациона стратификација или техничке грешке у генотипизацији, што може довести у питање валидност добијених резултата [305,306]. Због тога се процена равнотеже сматра неопходним елементом анализе у студијама генетичке асоцијације.

Анализирани полиморфизам *HIF1α* rs11549465 тестиран је на ову законитост користећи егзактни тест, при чему опсервирана учесталост алела и генотипова није одступала од очекиване. Избор егзактног теста извршен је сходно релативно малом броју носилаца

ретког хомозиготног генотипа у испитиваној популацији. Познато је да χ^2 тест представља асимптотску апроксимацију, чија поузданост може бити нарушена у условима малих или неуравнотежених ћелијских учесталости. С обзиром на то да егзактни тест не почива на апроксимацијама већ на тачној расподели вероватноће, његова примена обезбеђује поузданију процену одступања од Харди–Вајнбергове равнотеже у студијама са мањим узорком или ретким алелима, чиме се минимизира могућност погрешне интерпретације резултата условљене статистичким ограничењима χ^2 теста [305].

Досадашња литература указује на веома ограничен број студија које су испитивале улогу полиморфизама гена *HIF1 α* у настанку метаболичког синдрома. Према нашим сазнањима, једино је студија Zafar и сарадника показала заштитни ефекат СТ генотипа полиморфизма *HIF1 α* rs11549465 у односу на развој метаболичког синдрома у општој популацији [223]. Међутим, слична истраживања до сада нису спроведена код особа које живе са HIV инфекцијом, упркос њиховом повећаном ризику за развој метаболичког синдрома. У том контексту, резултати ове дисертације по први пут указују на повезаност варијантног Т алела и хетерозиготног СТ генотипа полиморфизма *HIF1 α* rs11549465 са мањим шансама за метаболички синдром код особа кавкаског порекла које живе са HIV инфекцијом лечених ART. Биолошка оправданост овог налаза може се објаснити чињеницом да полиморфизам *HIF1 α* rs11549465 доводи до структурних промена протеина HIF-1 α у његовом С-терминалном транзактивационом домену (енгл. *C-Terminal Activation Domain*; C-TAD), што доводи до измена у стабилности, транскрипционој активности и регулаторној контроли овог протеина [307].

Постоје докази да полиморфизам rs11549465 гена *HIF1 α* доводи до замене пролина серином на позицији 582 протеина HIF-1 α (Pro582Ser) чиме последично смањује осетљивост HIF-1 α на инхибицију изазвану хипергликемијом током хипоксије, самим тиме повећавајући стабилност и функционалност овог транскрипционог фактора у условима у којима би иначе био потиснут. Последично, долази до појачане активације HIF-зависних гена укључених у ангиогенезу, гликолизу и транспорт глукозе (нпр. васкуларни ендотелни фактор раста (VEGF), еритропоетин (EPO), транспортер глукозе тип 1 (GLUT1)), највероватније услед повећаног регрутовања коактиватора p300/CBP (E1A-везујућег протеина p300 и CREB-везујућег протеина) од стране Pro582Ser варијанте у хипоксичним условима [307,308]. Ови механизми могу имати протективну улогу у условима исхемије и дијабетичним стањима, што је од посебног значаја у популацији са повишеним ризиком за развој метаболичког синдрома [214]. Уочена негативна повезаност, превасходно код хетерозиготних носилаца СТ генотипа полиморфизма *HIF1 α* rs11549465 гена, а не код ТТ хомозигота, у складу је са претходним извештајима и може настати као последица више фактора: ниска учесталост варијантног Т алела ограничава статистичку снагу анализа које укључују ТТ генотипове, док хетерозиготно стање може обезбедити функционалну равнотежу која оптимизује активност HIF1 α [309]. Ова појава је у складу са принципом предности хетерозигота (енгл. *Heterozygote Advantage*, односно *Overdominance*), при чему хетерозиготне јединке могу испољавати супериорније функционалне исходе у односу на оба хомозиготна стања, што је добро описано у другим биолошким контекстима, као што је пример анемије српастих ћелија [310].

Резултати ове дисертације указују да је повезаност СТ генотипа полиморфизма *HIF1 α* rs11549465 са мањим шансама за метаболички синдром код особа које живе са HIV инфекцијом била најизраженија са краћим трајањем инфекције и мањом кумулативном изложеношћу ART. Са продуженим трајањем HIV инфекције и лечења, чини се да се ова негативна асоцијација постепено умањује. Иако дизајн студије и

величина студијског узорка не омогућавају доношење чврстих узрочно-последичних закључака, добијени резултати подржавају хипотезу о временски зависном ефекту. Иницијалне метаболичке предности повезане са појачаном активношћу HIF-1 α , посебно у домену регулације глукозе и липидног метаболизма, чини се да могу бити постепено надјачане хроничном инфламацијом повезаном са HIV инфекцијом, кумулативним метаболичким ефектима ART и метаболичким променама повезаним са старењем. Сходно томе, генетска заштита изгледа да је најизраженија у ранијим фазама HIV инфекције, али слаби са продуженом изложеношћу. Такође, сходно наведеним налазима, може се претпоставити да особе које живе са HIV инфекцијом развијају метаболичким синдром у каснијим фазама инфекције. Будућа истраживања са већим кохортама и лонгитудиналним дизајном неопходна су како би се овај однос прецизније разјаснио и утврдило да ли је уочено слабљење негативне асоцијације пре свега последица нарушене имунолошке равнотеже повезане са HIV инфекцијом, метаболичких ефеката ART или њихове синергистичке интеракције.

5.4. Повезаност полиморфизма *HIF-1 α* rs11549465 са коморбидитетима удруженим са метаболичким синдромом

5.4.1. Артеријска хипертензија

У нашој студији, особе које живе са HIV инфекцијом и код којих се током примене ART развио метаболички синдром имале су статистички значајно више вредности систолног и дијастолног артеријског крвног притиска у односу на контролну групу, иако су се вредности за оба параметра налазиле у границама референтних. Присуство артеријске хипертензије утврђено је код 26 % испитаника у нашој студијској популацији. Додатно, учесталост хипертензије била је значајно виша у групи PLWH са метаболичким синдромом у односу на контролну групу. У овом истраживању је утврђена значајна повезаност CT+TT генотипа полиморфизма *HIF1 α* rs11549465 са већим шансама за артеријску хипертензију у укупном узорку испитаника, као и у стратификованој анализи код испитаника са метаболичким синдромом. У контролној групи испитаника ова повезаност није утврђена.

Резултати приказани у овој дисертацији у складу су са подацима из мета-анализа које указују на већу учесталост артеријске хипертензије у популацији PLWH [311]. Посебно је важно истаћи да се артеријска хипертензија јавља код више од половине PLWH старијих од 50 година, што указује на снажну интеракцију старења, HIV инфекције и кумулативне изложености ART. Код PLWH са артеријском хипертензијом забележена је већа учесталост кардиоваскуларних обољења, као и виша стопа смртности, у поређењу са HIV-негативном популацијом. Патогенеза артеријске хипертензије у овој популацији је комплексна и укључује хроничну инфламацију, перзистентну имунолошку активацију, метаболичке последице липодистрофије, као и поремећај регулације RAAS и симпатикусног нервног система [312,313]. Додатно, микробна транслокација, ендотелна дисфункција и повећана осетљивост на унос соли представљају факторе који могу допринети развоју и одржавању повишеног артеријског притиска [314]. Ипак, упркос бројним хипотезама, потпуни механизми HIV-асоциране хипертензије остају недовољно разјашњени. У том контексту, улога полиморфизма *HIF-1 α* rs11549465 у кардиоваскуларном ризику добија на значају.

Доступни подаци о полиморфизму *HIF-1 α* rs11549465 указују да варијантни T алел може утицати на хипертензивне фенотипове. Иако у литератури нема директних

студија које испитују утицај овог полиморфизма на настанак есенцијалне артеријске хипертензије, постоје студије које указују на повезаност са настанком компликација. Показано је да СТ генотип полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 има заштитни ефекат у односу на тешке хипертензивне поремећаје у трудноћи, као што су прееклампсија и HELLP (енгл. *Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count*) синдром [315]. Са друге стране, варијантни Т алел повезан је са повећаним ризиком за хипертрофију леве коморе код хипертензивних особа ($OR \approx 1,26$) [227]. Уз то, неке мета-анализе су показале повезаност полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 са повећаним ризиком од одређених кардиоваскуларних и метаболичких фенотипова у европским (кавказским) популацијама, укључујући коронарну болест [316].

До сада у литератури није описана директна повезаност генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 са ризиком за развој артеријске хипертензије код особа које живе са HIV инфекцијом. Резултати добијени у овој дисертацији се стога позиционирају као потенцијално нови и указују на могућу модулаторну улогу генетских варијација *HIF1α* у регулацији артеријског притиска у контексту HIV-асоциране метаболичке болести.

5.4.2. Поремећаји метаболизма глукозе

Резултати нашег истраживања показују да су вредности гликемије и HbA1c, иако у границама референтних, биле статистички значајно више у групи PLWH са метаболичким синдромом у односу на контролну групу. Преваленција дијабетеса мелитуса типа 2 у нашем студијском узорку износила је 13,2%. Нису утврђене значајне разлике у преваленцији међу студијским групама PLWH. Анализом повезаности генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs11549465, утврђена је тенденција ка већим шансама за дијабетес мелитус тип 2 код носилаца варијантног Т алела (СТ+ТТ) у укупном студијском узорку. Стратификована анализа показала је да су носиоци варијантног Т алела (СТ+ТТ) у контролној групи испитаника имали значајно веће шансе за повишену гликемију наташте и настанак дијабетес мелитуса типа 2, што није утврђено код PLWH са метаболичким синдромом.

Супротном нашим резултатима, у литератури су често описани заштитни ефекти варијантног Т алела полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 у односу на развој дијабетеса мелитуса типа 1 и 2 у популацији испитаника кавкаског порекла, као и типа 2 у јапанској популацији, што је потврђено мета-аналитичким подацима [226,308,317]. Поред тога, СТ генотип полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 је повезан са смањеним ризиком за развој микроваскуларних компликација дијабетеса, укључујући ретинопатију и нефропатију. На молекуларном нивоу, Pro582Ser варијанта протеина *HIF-1α* упркос очуваној осетљивости на дестабилизацију изазвану хипергликемијом, испољава повећану транзактивациону активност у условима високих концентрација глукозе, што се сматра кључним механизмом могућег заштитног ефекта [307,318]. Ипак, подаци нису у потпуности конзистентни. Студија Pichu и сарадника указала је на повећану учесталост варијантног Т алела полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 код особа са дијабетесом и дијабетичним улкусима стопала у индијској популацији. Аутори ову парадоксалну повезаност објашњавају поремећеном експресијом *HIF-1α* у захваћеним ткивима, сугеришући да у условима хроничне исхемије и инфламације варијантни Т алел може бити повезан са неадекватним (неприлагођеним) хипоксичним одговором, а не са појачаном транскрипцијом отпорношћу [319].

Међутим, резултати ове дисертације додатно указују да полиморфизам *HIF-1α* rs11549465 испољава контекстно условљено деловање, при чему се повезаност са

метаболичким фенотиповима разликује у зависности од присуства метаболичког синдрома. Значајно веће шансе за поремећаје метаболизма глукозе (повишена гликемија наташте и дијабетес мелитус тип 2) код носилаца варијантног Т алела овог полиморфизма уочене су искључиво у контролној групи PLWH. Овакви налази су биолошки уверљиви имајући у виду централну улогу HIF-1 α као регулатора ћелијске адаптације на хипоксију и метаболичке стресоре, са директним утицајем на гликолизу, митохондријални метаболизам и хомеостазу глукозе [320]. Одсуство значајне повезаности између генотипа и поремећаја метаболизма глукозе у подгрупи испитаника са метаболичким синдромом може указивати на феномен фенотипске сатурације. То подразумева да су, у условима већ изражених метаболичких поремећаја, доминантни патофизиолошки механизми као што су инсулинска резистенција, хронична инфламација и ефекти примење ART) толико наглашени да потенцијални генетски утицај остаје прикривен или статистички недовољно уочљив. Сличан образац, где се ефекат полиморфизма *HIF-1 α rs11549465* испољава углавном у контролним популацијама или раним фазама нарушене метаболичке хомеостазе, описан је и у студијама које су као исход анализирале метаболички синдром, при чему је значајнија разлика у биохемијским параметрима уочена код здравих контрола него код оболелих [223].

Истовремено, добијене високе OR вредности у контролној групи испитаника праћене широким интервалима поузданости указују на ограничену прецизност процене услед малог броја догађаја и мале учесталости варијантног Т алела, што представља чест проблем у генетичким студијама повезаности са малим узорцима. У таквим условима, примена егзактних статистичких тестова и стратификоване анализе, како је и спроведено у овом истраживању, може се сматрати методолошки оправданим [321,322]. Тумачење ових резултата може се посматрати кроз концепт плејотропије HIF-1 α сигнализације. Познато је да Pro582Ser варијанта модификује транскрипциону активност HIF-1 α и у одређеним условима показује релативну резистенцију на инхибицију изазвану хипергликемијом, што може довести до различитих, па и супротних фенотипских исхода зависно од метаболичког окружења [307]. Сходно томе, могуће је да варијантни Т алел полиморфизма *HIF-1 α rs11549465* истовремено доприноси повољнијој васкуларној адаптацији (што се огледа у нижем ризику за артеријску хипертензију), али и већој осетљивости на поремећаје хомеостазе глукозе у групи испитаника која није развила метаболички синдром.

У целини, добијени резултати подржавају хипотезу да ефекат полиморфизма *HIF-1 α rs11549465* није уједначен већ зависи од метаболичког контекста, што указује на могућу интеракцију између генетичког профила и стања нарушене метаболичке хомеостазе. Иако је неопходна потврда на већим независним кохортама, налази ове студије указују да полиморфизам *HIF-1 α rs11549465* може имати значајну улогу у раним фазама метаболичких поремећаја и да овај ефекат може бити прикривен у присуству већ развијеног метаболичког синдрома.

5.4.3. Дислипидемија

Дислипидемија представља доминантан метаболички поремећај код PLWH у овом истраживању, са укупном преваленцијом од 47,9%, при чему је утврђена статистички значајно већа учесталост код испитаника са метаболичким синдромом у односу на контролну групу. У групи испитаника са метаболичким синдромом утврђене су значајно више концентрације триглицерида и значајно ниже концентрације HDL холестерола док се концентрације LDL холестерола нису се значајно разликовале између студијских група. Код PLWH са метаболичким синдромом концентрације укупног холестерола

показале су тенденцију ка значајно вишим вредностима у односу на контролну групу. Однос TC/HDL-C, иако унутар референтних вредности у обе студијске групе, био је значајно виши код испитаника са метаболичким синдромом у поређењу са контролном групом. Додатно, носиоци СТ+ТТ генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 у укупном студијском узорку испитаника имали су значајно ниже шансе за хипертриглицеридемију у односу на носиоце референтног СС генотипа. Међутим, стратификована анализа према студијским групама није показала значајну повезаност између генотипова овог полиморфизма и липидних поремећаја.

Код особа које живе са HIV инфекцијом, дислипидемија представља мултифакторски процес у чијој патогенези се преплићу директни вирусни ефекти, хронична инфламација и метаболички утицаји ART уз традиционалне факторе ризика. За разлику од класичне дислипидемије опште популације, код PLWH поремећај липидног профила често настаје у условима перзистентне имунолошке активације и ендотелне дисфункције, што доприноси убрзаном атерогеном процесу и повећаном кардиоваскуларном ризику [323]. Молекуларни механизми који стоје у основи ових промена добро су документовани. Вирусни протеин Nef (енгл. *Negative Factor*; Nef) директно инхибира реверзни транспорт холестерола зависан од ABCA1 (енгл. *ATP-Binding Cassette Transporter A1*), доводећи до акумулације холестерола у макрофагима и формирања пенастих ћелија, што представља рану фазу атерогенезе [324,325]. Истовремено, Tat протеин (енгл. *Trans-Activator of Transcription*; Tat) доприноси ендотелној дисфункцији путем смањене eNOS (енгл. *Endothelial Nitric Oxide Synthase*; eNOS) активности и појачаног оксидативног стреса, чиме додатно потенцира проатерогено окружење [326]. Поремећен транспорт кавеолина-1 и инхибиција реверзног транспорта холестерола овим механизмом додатно доприносе нарушавању липидне хомеостазе [327]. Примењена ART, посебно режими који укључују инхибиторе протеазе, повезана је са повишеним вредностима триглицерида и LDL холестерола, као и са повећаним кардиоваскуларним ризиком, што је потврђено у више епидемиолошких анализа [296,328]. Ове промене се често истовремено јављају са инсулинском резистенцијом и висцералном гојазношћу, што указује на постојање системског метаболичког поремећаја, а не на изоловану дислипидемију. У том контексту, однос укупног холестерола и HDL холестерола (TC/HDL-C) представља свеобухватни показатељ атерогеног ризика, јер одражава равнотежу између проатерогених и антиатерогених липопротеина боље него појединачни параметри [329]. Сходно томе, дислипидемију код PLWH треба посматрати као резултат интеракције претходно наведених механизма, што је од значаја за процену дугорочног кардиоваскуларног ризика.

Иако протеин HIF-1α има значајну улогу у регулацији метаболизма липида и ћелијском одговору на хипоксију, до сада није испитивана повезаност полиморфизма rs11549465 гена *HIF-1α* са дислипидемијом у клиничким популацијама. Теоријски, у условима хипоксије, HIF-1 индукује синтезу триглицерида (путем интеракције са ензимом липин-1), што доводи до њихове акумулације у ћелијама. Активирани HIF-1α мења унос и искоришћавање масних киселина, као и липидни састав ткива (нпр. у бубрежним тубулима), док протеини HIF фамилије имају глобални регулаторни утицај на експресију гена укључених у метаболизам липида [330]. Функционални полиморфизми у гену *HIF-1α* који мењају активност HIF1α могли би утицати на липидну хомеостазу [331].

Међутим, у овом истраживању, носиоци СТ+ТТ генотипова полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 у укупном студијском узорку имали су значајно ниже изгледе за

хипертриглицеридемију у односу на носиоце референтног СС генотипа. Овај налаз може се тумачити у светлу метаболичке улоге HIF-1 α у регулацији липидног метаболизма и ћелијске адаптације на хипоксију, будући да је показано да HIF-1 α координише метаболичко преусмеравање ка гликолизи и учествује у регулацији липидне хомеостазе [332]. Познато је да HIF-1 α учествује у регулацији адипозног ткива и одговора на локалну хипоксију, чиме може утицати на липолизу, инфламацију и системски липидни профил [333]. Постоје докази да је хронична хипоксија у масном ткиву повезана са поремећајем липидног метаболизма и повећањем циркулишућих триглицерида [334]. Међутим, функционална варијанта Pro582Ser показује измењену транскрипциону активност и повећану стабилност HIF-1 α протеина у одређеним условима, што указује на потенцијалну модификацију метаболичког одговора [219]. С обзиром да HIF-1 α сигнализација утиче на интеграцију глукозних и липидних метаболичких путева, могуће је да варијантни Т алел полиморфизма *HIF-1 α* rs11549465 доприноси повољнијем профилу триглицерида кроз комплексне механизме метаболичког преусмеравања и адаптације на метаболички стрес [335]. Даља истраживања са већим узорцима испитаника неопходна су ради прецизније процене потенцијалне генетске модулаторне улоге HIF1 α у дислипидемији.

Иако је у укупном узорку уочена негативна асоцијација варијантног Т алела полиморфизма *HIF-1 α* rs11549465 и хипертриглицеридемије, ова повезаност није потврђена након стратификације, што се може објаснити ограниченом статистичком снагом подгрупних анализа и губитком прецизности процене услед мањег броја испитаника. Познато је да ефекти појединачних SNP варијанти на сложене метаболичке фенотипове обично имају мали до умерени ефекат и могу бити условљени контекстом, што доводи до губитка статистичке значајности након раздвајања узорка [336]. Са биолошког становишта, метаболички профил код PLWH, посебно у присуству метаболичког синдрома и ART, је доминантно условљен хроничном инфламацијом, инсулинском резистенцијом и терапијским ефектима, што може маскирати суптилан генетички утицај појединачног полиморфизма [144]. Стога се може претпоставити да полиморфизам *HIF-1 α* rs11549465 делује као модификатор регулације липидног профила, а не као његов кључни одредник, што одражава вишегенску и условљену природу метаболичких поремећаја [174].

5.4.4. Гојазност

Готово четвртина испитаника у нашем истраживању (24%) испуњавала је критеријуме за гојазност. Утврђена је значајно већа учесталост гојазности код PLWH са метаболичким синдромом у односу на контролну групу. Особе које живе са HIV инфекцијом и код којих се метаболички синдром развио током примене ART у овом истраживању имале су статистички значајно више вредности обима струка и BMI у односу на контролну групу. У нашој студији није утврђено постојање значајне повезаности између генотипова полиморфизма *HIF-1 α* rs11549465 и повишених вредности BMI.

Добијени резултати у овом истраживању потврђују централну улогу абдоминалне гојазности у патогенези метаболичког синдрома у популацији PLWH, с обзиром на то да је управо абдоминална (централна) гојазност један од кључних критеријума за дефиницију метаболичког синдрома и да је повезана са повећаним ризиком за кардиометаболичке компликације и системску инфламацију, како у општој популацији, тако и код особа које живе са HIV инфекцијом [337,338]. Подаци из литературе показују да се учесталост гојазности код PLWH креће у распону од приближно 18% до 25% у

различитим кохортама на ART, уз додатно висок удео особа са прекомерном телесном масом [339,340], што је у складу са нашим резултатима.

Гојазност, код особа које живе са HIV инфекцијом представља резултат интеракције „повратка здрављу“ након увођења ефикасне ART, промена у адипозном ткиву и механизма перзистентне инфламације, што збирно фаворизује настанак метаболичког синдрома [145,341]. У последњој деценији посебно је препознато да поједини ART режими, нарочито интегразни инхибитори, могу бити повезани са израженијим повећањем телесне масе и порастом висцералне масти код дела пацијената, што директно подиже вредности BMI и обима струка и убрзава развој кардиометаболичких поремећаја [342]. Истовремено, HIV и/или дуготрајна ART могу довести до квалитативних промена у адипозном ткиву (ремоделовање, дисфункција адипоцита), са поремећајем адипокинског профила (ниже вредности адипонектина и дисбаланс лептин/адипонектин), што је повезано са инсулинском резистенцијом и проатерогеним метаболичким профилем [145,343,344]. Поред тога, хронична имунолошка активација и инфламација ниског градуса, које могу бити одржаване и поремећајем интеракције црева–микробиота–имуни систем, доприносе поремећају метаболичке хомеостазе и олакшавају акумулацију висцералне масти и настанак метаболичких коморбидитета у PLWH [345,346]. Сходно томе, повишен BMI и обим струка код PLWH са метаболичким синдромом треба посматрати као фенотипску манифестацију комплексне патофизиологије у којој терапијски фактори, инфламација и адипозно-ткивна дисфункција делују синергистички [145,341].

Иако је HIF-1 α препознат као значајан регулатор хипоксичног одговора у адипозном ткиву и посредник инфламаторних процеса повезаних са гојазношћу [210], до сада није утврђена директна повезаност полиморфизма *HIF-1 α* rs11549465 са антропометријским показатељима гојазности у клиничким популацијама. Анализа кандидат-гена у малејској кохорти указала је на значајност само у оквиру комбинованог генотипског модела варијанти HIF1 α и NF κ B1, без изолованог ефекта полиморфизма *HIF-1 α* rs11549465, што сугерише сложен полигенски механизам [224]. Резултати приказани у овој дисертацији указују да је повезаност овог полиморфизма са антропометријским параметрима вероватно ограничена или посредована другим генетским и факторима средине. Даља истраживања са већим узорцима и мултигенским моделима неопходна су ради прецизније процене његовог потенцијалног доприноса.

5.5. Учесталост генотипова полиморфизма *HIF-1 α* rs2057482 и њихова повезаност са метаболичким синдромом

Учесталост варијантног T алела полиморфизма *HIF-1 α* rs2057482 у нашој кохорти PLWH износила је 20,7%, што је нешто више у односу на вредности забележене у европској општој популацији (15–17%) и у српској COVID-19 кохорти (14%). Уочене разлике у учесталости могу одражавати специфичности клиничке селекције, старосне структуре или биолошких карактеристика популације PLWH [220,238,300]. Претрагом литературе, није пронађена студија која директно приказује учесталост генотипова овог полиморфизма у популацији PLWH, што резултате добијене у овој дисертацији позиционира као нову научну информацију. Генотипска дистрибуција у нашој кохорти била је у складу са Харди–Вајнберговом равнотежом, што говори у прилог популационој стабилности.

Иако је полиморфизам *HIF-1 α* rs2057482 испитиван у популацији особа које живе са HIV инфекцијом, досадашњи радови су се углавном фокусирали на онколошке исходе,

пре свега на ризик од не-Хочкиновог лимфома повезаног са AIDS-ом, при чему је варијантни Т алел овог полиморфизма испитиван у вези са измењеном регулацијом експресије HIF-1 α посредством потенцијалног механизма који укључује miRNA [270]. Међутим, до сада нису објављене студије које директно анализирају повезаност полиморфизма HIF-1 α rs2057482 са метаболичким синдромом или његовим компонентама код PLWH на ART, што указује на значај и новину нашег истраживања у овом контексту. Имајући у виду централну улогу HIF-1 α у регулацији ћелијске адаптације на хипоксију, метаболичком преусмеравању ка гликолизи и интеграцији глукозних и липидних метаболичких путева, биолошки је оправдано претпоставити да варијације у овом гену могу модификовати метаболички фенотип, посебно у условима хроничне инфламације и утицаја примењене ART који карактеришу PLWH популацију [144,174].

У нашем истраживању није уочена статистички значајна повезаност алела и генотипова полиморфизма HIF-1 α rs2057482 са метаболичким синдромом код PLWH лечених ART. Додатно, није утврђена значајна повезаност генотипова овог полиморфизма са појединачним коморбидитетима повезаним са метаболичким синдромом у укупном узорку испитаника. Међутим, код носилаца варијантног алела у контролној групи испитаника (СТ+ТТ) утврђене су статистички значајно више шансе за присуство артеријске хипертензије у односу на носиоце референтног генотипа, што није утврђено код PLWH са метаболичким синдромом.

Иако у литератури нема студија који указују на овакву повезаност, постоји могуће биолошко објашњење оваког резултата. Полиморфизам HIF-1 α rs2057482 налази се у 3'UTR региону гена HIF-1 α , у близини места везивања miRNA. Постоје функционални докази да различити алели овог полиморфизма могу довести до различите пост-транскрипционе регулације експресије протеина HIF-1 α преко miR-199a [221,222]. HIF-1 α је централни регулатор одговора на хипоксију и може да утиче на васкуларни тонус и ремоделовање. Овај утицај је уочен у експерименталним моделима хроничне интермитентне хипоксије, где је показано да активација ендотелинског система посредована HIF-1 може убрзати развој хипертензије и појачати васкуларну реактивност [347]. Додатно, у стањима где доминира ендотелна дисфункција (кључна патофизиолошка оса артеријске хипертензије), поремећај равнотеже вазодилаторних и вазоконстрикторних медијатора (нпр. NO/ET-1) представља основу за трајно повишен периферни отпор. Ови механизми пружају потенцијални молекуларни основ за повећану учесталост артеријске хипертензије [347,348].

У студији спроведеној на мексичкој популацији, варијантни Т алел полиморфизма HIF-1 α rs2057482 био је повезан са значајно мањим ризиком за артеријску хипертензију у општој популацији након прилагођавања за старосну доб [349]. Насупрот томе, у нашој контролној групи PLWH уочен је супротан смер повезаности, са повећаним изгледима за хипертензију код носилаца варијантног Т алела. Ово одсуство подудраности може указивати на контекст-зависну улогу HIF-1 α варијанте на васкуларни фенотип. Наиме, у групи испитаника са метаболичким синдромом суптилан генетички допринос је вероватно маскиран снажним утицајем хроничне HIV инфекције и метаболичких промена индукованих ART. Такође, ширина интервала поузданости у контролној групи испитаника указује да је налаз осетљив на мали број догађаја и захтева потврду у истраживањима на већем броју испитаника.

Иако у нашем истраживању нисмо утврдили повезаност генотипова полиморфизма HIF-1 α rs2057482 са осталим метаболичким фенотиповима, досадашња литература указује на потенцијалну повезаност ове варијанте са параметрима липидног профила и ризиком за дијабетес мелитус типа 2 у општој популацији [225,349]. Наиме, у

оквиру GEA студије, варијантни Т алел полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 био је повезан са концентрацијама триглицерида, холестерола и ризиком за појаву дијабетес мелитуса типа 2, као и са фенотиповима централне гојазности, што указује да ова варијанта може учествовати у регулацији метаболичког ризика [349]. Слично томе, у кинеској кохорти пацијената са инфарктом миокарда описана је повезаност полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 са вредностима HDL-холестерола, што додатно поткрепљује могућу улогу ове варијанте у липидној хомеостазу [225]. Међутим, подаци о директној повезаности полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 са изолованим поремећајем гликемије наташте су ограничени, и углавном се односе на шире категорије глукозне интолеранције или T2DM [349]. Ови налази указују да полиморфизам *HIF-1α* rs2057482 вероватно има улогу модификатора у оквиру сложене, полигенске структуре метаболичких поремећаја, али су потребне додатне студије како би се прецизније дефинисала његова улога, посебно у специфичним клиничким популацијама као што су PLWH.

5.6. Хронична инфламација ниског степена код PLWH лечених ART

Несумњиво је да је ART драматично изменила природни ток HIV инфекције, омогућивши продужено преживљавање, бољи квалитет живота и значајно смањење трансмисије вируса. Ипак, упркос ефикасној супресији вирусне репликације, код особа које живе са HIV инфекцијом перзистира хронична инфламација ниског степена, која представља кључни патофизиолошки механизам у развоју кардиометаболичких компликација [350].

Концепт старења код особа које живе са HIV инфекцијом карактерише се хроничном инфламацијом ниског градуса (енгл. *inflammaging*) и подразумева хроничну активацију имуног система са перзистентно повишеним нивоима проинфламаторних цитокина и повећаном активацијом имуних ћелија. Овај двоструки инфламаторни терет условљен истовременим деловањем старења и HIV инфекције ствара проинфламаторно и проатерогено окружење које може потенцирати развој метаболичког синдрома и других кардиометаболичких компликација [351]. Резултати представљени у овој дисертацији, који показују већу учесталост метаболичког синдрома код старијих особа са дужим трајањем инфекције и лечења, уклапају се у овај патофизиолошки оквир. У нашој студији уочено је да се концентрације CRP-а и вредности N/L односа повећавају са животном доби PLWH. Уочена позитивна корелација између концентрација CRP-а и старости у складу је са подацима добијеним из студија рађених у општој популацији испитаника [352,353] али и из великих HIV кохорти. Подаци из MACS студије показују да старење код особа које живе са HIV инфекцијом прати пораст концентрација CRP-а, независно од степена вирусне супресије, при чему су концентрације конзистентно више у односу на HIV-негативне особе [354,355]. Такође, однос неутрофила и лимфоцита (N/L) препознат је као једноставан, али информативан показатељ системске инфламације, чије вредности расту са старењем и одражавају прогресивно повећање инфламаторног оптерећења [356,357]. У популацији особа које живе са HIV инфекцијом, N/L однос се све чешће користи као прогностички инфламаторни маркер, посебно у контексту кардиоваскуларног ризика и ендотелне дисфункције [358]. Овај параметар стога може представљати користан индикатор интеракције између хроничне инфламације, старења и метаболичких поремећаја у овој популацији.

Дуже трајање HIV инфекције и кумулативна изложеност ART сматрају се важним детерминантама хроничне инфламације ниског степена код особа које живе са HIV инфекцијом, иако подаци из литературе нису у потпуности конзистентни. Већина

истраживања указује на позитивну корелацију између трајања инфекције и повишених концентрација инфламаторних маркера, као што су hs-CRP и IL-6 [359–361]. Међутим, постоје и супротни налази. Bello и сарадници су описали значајну негативну корелацију, што су довели у везу са различитим стадијумима болести, степеном имуносупресије, типом ART режима и присуством коморбидитета [362]. У нашој студији није утврђено постојање статистички значајне повезаности између трајања HIV инфекције и изложености ART са концентрацијама наведених инфламаторних маркера, што додатно указује на сложену и вероватно мултифакторску природу хроничне инфламације у овој популацији.

Резултати ове дисертације показују значајно више концентрације CRP-а у групи PLWH са метаболичким синдромом у поређењу са контролном групом испитаника. Такође, анализирајући коморбидитете удружене са метаболичким синдромом у укупном студијском узорку, утврђено је постојање значајно виших концентрација CRP-а код испитаника са артеријском хипертензијом, повишеним концентрацијама триглицерида и повишеним вредностима BMI. Ови налази су у складу са резултатима доступних истраживања рађених међу општом популацијом са метаболичким синдромом [223,363]. У популацији PLWH, постоји ограничен број студија које пореде концентрације CRP-а у односу на метаболички синдром, упркос већој учесталости синдрома код ових испитаника. Досадашње студије код PLWH указују на повишене вредности CRP-а и IL-6 код испитаника лечених ART са метаболичким синдромом, као и више вредности CRP-а у односу на HIV негативне контроле [354,364]. Такође, повишене концентрације hs-CRP-а уочене су међу испитаницима из опште популације са повишеним вредностима BMI, артеријског крвног притиска и повишеним концентрацијама триглицерида, што указује на улогу висцералне адипозности и цитокинима посредоване хепатичне продукције CRP-а у кардиометаболичком ризику [365,366]. Слични обрасци уочени су и код особа које живе са HIV инфекцијом, где су нивои hs-CRP повезани са абдоминалном гојазношћу и повишеним липидима [354]. Адипозно ткиво, путем секреције IL-6 и TNF- α , иницира хепатични акутнофазни одговор, док хронична имунолошка активација повезана са HIV инфекцијом и промене индуковане ART додатно потенцирају инфламаторни амбијент, чак и у условима супресије вирусне репликације [367–370]. У том контексту, CRP се може посматрати као интегративни биомаркер који одражава истовремено метаболички и HIV-специфични инфламаторни терет, што објашњава његову повезаност са поремећајима липидног профила и променама телесне композиције у нашој кохорти [371,372].

У овој дисертацији, као маркер инфламације није коришћен hs-CRP, већ стандардни CRP. Ипак, добијени резултати били су статистички значајни и у складу са доступном литературом. Упоредне студије са стандардизованим CRP-ом и hs-CRP-ом дале су веома сличне резултате, те се може закључити да се стандардни CRP може користити као адекватна алтернатива за процену мета-инфламације, односно инфламације ниског степена [373]. Као објашњење добре упоредивости резултата наводе се унапређења у методологији одређивања стандардног CRP-а, тако да су се савремени тестови показали довољно осетљивим за процену кардиоваскуларног ризика [374]. Предност стандардног CRP-а свакако је његова доступност и значајно нижа цена, што је и био разлог његове употребе у овом истраживању. Повезаност стандардног CRP-а са метаболичким синдромом, повишеним артеријским крвним притиском, триглицеридима и повећаним BMI описана је у литератури и у општој популацији [375,376], као и делимично код особа које живе са HIV инфекцијом [372,377].

Резултати овог истраживања показују значајно више концентрације фибриногена у групи PLWH са метаболичким синдромом у односу на контролу групу испитаника.

Такође, анализирајући укупни студијски узорак са аспекта коморбидних стања повезаних са метаболичким синдромом, утврђене су значајно више концентрације фибриногена код испитаника са хипертензијом, повишеним концентрацијама триглицерида и сниженим концентрацијама HDL-а. Наведени резултати су у складу са резултатима ранијих истраживања која указују да концентрације фибриногена расту у контексту метаболичких поремећаја као што су артеријска хипертензија, хипертриглицеридемија и снижене вредности HDL холестерола, како у општој популацији тако и код особа које живе са HIV инфекцијом [378,379]. Хипертриглицеридемија и повећано висцерално масно ткиво представљају значајне метаболичке покретаче инфламације, јер доводе до појачане секреције проинфламаторних цитокина, пре свега IL-6 и TNF- α , из адипозног ткива. Последице се стимулише хепатична синтеза фибриногена, што доприноси формирању проинфламаторног и протромботског окружења. Додатно, снижење HDL холестерола доводи до губитка његових антиинфламаторних и антитромботских својстава, што збирно омогућава појачану коагулациону активацију и васкуларну дисфункцију посредовану фибриногеном [379,380]. Код особа које живе са HIV инфекцијом, овај процес је додатно потенциран хроничном имунолошком активацијом и метаболичким променама изазваним ART. Комбинација неповољног липидног профила, инфламације и активације коагулационог система доводи до израженијег кардиометаболичког ризика у овој популацији [381–383].

Умерене, али конзистентне корелације између концентрација CRP-а, фибриногена и IL-6 (Графикон 23В-Ђ) у нашој студијској групи указују на присуство перзистентне системске инфламације ниског степена која се одликује истовременим повишењем наведених маркера. Овај образац је биолошки очекиван, будући да IL-6 представља главни регулатор акутног инфламаторног одговора и директно стимулише хепатичну продукцију CRP-а и фибриногена [384]. Добијени резултати стога потврђују постојање функционалне осе IL-6–CRP–фибриноген, која је у основи хроничне инфламаторне активације. Иако је IL-6 препознат као централни инфламаторни медијатор у виремичним и имунолошким нестабилним HIV популацијама [385], у нашој студији његове концентрације нису се значајно разликовале између испитаника са и без метаболичког синдрома. Ово може указивати да је степен инфламације у популацији са дуготрајно супримованом вирусном репликацијом релативно низак и хомоген, што ограничава детекцију разлика. Додатно, потенцијални антиинфламаторни ефекти статина и антихипертензива могу делимично утицати на концентрације IL-6 и других маркера инфламације [386–388]. Супротно томе, CRP и фибриноген, чије су концентрације били значајно повишене код испитаника са метаболичким синдромом, делују као маркери који боље одражавају метаболички условљену инфламацију у условима добро контролисане HIV инфекције. Ови налази указују да у популацији са стабилном вирусном супресијом управо метаболички фактори, више него активна вирусна репликација, могу бити главни покретачи инфламаторног одговора.

Са друге стране, у нашој популацији особа које живе са HIV инфекцијом и имају дуготрајну вирусну супресију током примене ART, није уочена значајна повезаност феритина и D-димера са метаболичким синдромом. У општој популацији, повишене концентрације феритина повезују се са присуством и тежином метаболичког синдрома, као и са повећаним кардиоваскуларним ризиком [389,390]. Међутим, код особа које живе са HIV инфекцијом, доступни подаци указују да феритин пре свега одражава степен системске инфламације и имуносупресије, а мање директно кардиометаболички ризик [391,392]. Ова разлика у биолошком значењу феритина може објаснити изостанак значајне повезаности са метаболичким синдромом у нашој студији. Слично томе, D-димер представља осетљив маркер активације коагулационог система и поуздан

предиктор укупног и кардиоваскуларног морталитета, како у општој популацији тако и код особа које живе са HIV инфекцијом [385,393]. Ипак, његова повезаност са метаболичким синдромом као клиничким ентитетом делује као мање специфична, што је потврђено и нашим резултатима. Ови налази указују да различити инфламаторни и коагулациони маркери могу одражавати различите патофизиолошке аспекте кардиометаболичког ризика повезаног са HIV инфекцијом.

Према доступној литератури, ниједно претходно истраживање код особа које живе са HIV инфекцијом није дефинисало оптималне граничне вредности за CRP или фибриноген користећи ROC криву, специфично у односу на метаболички синдром. Већина студија у HIV популацији користи стандардне hs-CRP категорије ризика, као што су >1 mg/L или >3 mg/L, које потичу из општих смерница за превенцију кардиоваскуларних болести. Међутим, ове студије нису валидирале оптималне граничне вредности специфичне за метаболички синдром у овој популацији [354,394,395]. Иако су концентрације фибриногена у плазми повезане са метаболичким синдромом и кардиометаболичким ризиком у општој популацији, истраживања указују да се као повољни предиктори најчешће издвајају концентрације у опсегу од 3,0–3,8 g/L, нарочито код особа са дијабетесом типа 2 или васкуларним компликацијама [396–398]. Насупрот томе, ROC анализа спроведена у овом истраживању код особа које живе са HIV инфекцијом лечених ART показала је ниже оптималне граничне вредности за CRP (1,85 mg/L) и фибриноген (2,49 g/L). Ово сугерише да се клинички релевантна инфламација и протромботски процеси код особа које живе са HIV инфекцијом могу испољити при нижим концентрацијама ових маркера, што је вероватно последица перзистентне хроничне инфламације и специфичног метаболичког контекста. Резултати ове дисертације могу имати клинички значај, јер поред постојећих критеријума за метаболички синдром, инфламаторни маркери као што су CRP и фибриноген могу имати предиктивну вредност у идентификацији особа које живе са HIV инфекцијом са повећаним ризиком за развој компликација метаболичког синдрома, укључујући кардиоваскуларне болести и дијабетес мелитус типа 2. Иако дискриминаторна способност ових оптималних граничних вредности остаје умерена, њихова статистичка значајност указује на потенцијалну улогу у стратификацији ризика, пре него у дијагностичком одлучивању. Предложене оптималне граничне вредности треба посматрати као популационо специфичне и користити их у сврху формирања хипотеза, уз потребу за спољном валидацијом у већим и независним кохортама. У садашњем тренутку, њихова примена може бити оправдана у истраживачком контексту и као допуна постојећим клиничким критеријумима.

Иако су повишене медијалне вредности CRP-а и фибриногена уочене у појединим подгрупама коморбидитета повезаних са метаболичким синдромом, наведене асоцијације су биле мање изражене након примене граничних оптималних вредности добијених ROC кривом и након категоризације варијабли. Концентрације CRP-а изнад оптималних граничних у овом истраживању биле су значајно повезане са артеријском хипертензијом и хипертриглицеридемијом, али не и са повишеним вредностима BMI како је претходно уочено анализирајући континуалне варијабле. Слично томе, концентрације фибриногена изнад оптималних граничних биле су значајно повезане са хипертриглицеридемијом, али не и са артеријском хипертензијом и сниженим концентрацијама HDL-а. Ова појава је методолошки очекивана, јер су наведене граничне вредности конструисане ради предикције метаболичког синдрома као интегралног ентитета, а не појединачних метаболичких компоненти. Дихотомизација континуираних биомаркера, иако практична у клиничкој примени, доводи до губитка информација и смањења статистичке снаге, што може прикрити суптилне, али клинички релевантне

асоцијације. Ово је посебно значајно у популацији особа које живе са HIV инфекцијом, код којих хронична инфламација ниског степена и метаболички ефекти примењене ART доприносе широкој варијабилности инфламаторних маркера. Резултати ове дисертације указују да анализе засноване на континуираним варијаблама омогућавају прецизније детектовање разлика између подгрупа у односу на бинарне χ^2 анализе, што је важно узети у обзир приликом интерпретације налаза и планирања будућих истраживања.

Анализирајући потенцијалне разлике у концентрацијама маркера хроничне инфламације у односу на генотипове полиморфизма *HIF-1 α* rs11549465, у овој дисертацији уочено је да су носиоци варијантног алела (СТ+ТТ) овог полиморфизма имали значајно више концентрације IL-6 у односу на носиоце референтног генотипа, међу испитаницима са метаболичким синдромом. У контролној групи испитаника није уочена значајна повезаност. Показано је да *HIF-1 α* има кључну улогу у инфламацији повезаној са HIV инфекцијом, стимулишући ослобађање екстрацелуларних везикула које покрећу секрецију бројних инфламаторних медијатора [199]. Прегледом литературе нису идентификоване студије које су испитивале утицај полиморфизма *HIF-1 α* rs11549465 на концентрације IL-6 или других инфламаторних маркера у општој популацији, нити код особа које живе са HIV инфекцијом и имају метаболички синдром. С обзиром на централну улогу хроничне инфламације у патогенези метаболичког синдрома и истовремено перзистентну имунолошку активацију као обележје HIV инфекције, *HIF-1 α* представља биолошки релевантну везу између метаболичких и инфламаторних механизма. Његова способност да регулише експресију IL-6 и других проинфламаторних цитокина [399,400], као и интеракција са NF- κ B сигналним путем, указују на потенцијалну улогу у модулацији кардиометаболичког ризика у овој популацији [401]. У том контексту, уочена повезаност *HIF-1 α* rs11549465 варијанте са концентрацијама IL-6 у нашој кохорти испитаника са метаболичким синдромом може представљати иницијални доказ генотип–фенотип интеракције код особа које живе са HIV инфекцијом и имају метаболички синдром. Овај налаз је у складу са познатим регулаторним механизмима *HIF-1 α* –IL-6 осе и отвара простор за даља истраживања улоге *HIF-1 α* полиморфизама у интеграцији метаболичких и инфламаторних процеса код ове специфичне популације.

У иницијалним анализама спроведеним у овој дисертацији, у укупном узорку PLWH и контролној подгрупи испитаника утврђено је да носиоци варијантног Т алела (СТ+ТТ) полиморфизма *HIF-1 α* rs2057482 имају више вредности N/L односа у односу на носиоце референтног СС генотипа, што је указивало на могућу повезаност генотипа са променама имунолошког баланса између урођеног и стеченог имунитета. Међутим, након укључивања демографских и имунолошких коваријата у мултиваријабилни регресиони модел, ова асоцијација није остала статистички значајна, што указује да генотип вероватно није независан предиктор вредности N/L односа у испитиваној популацији. Биолошка оправданост спроведеног испитивања заснива се на чињеници да се ова варијанта налази у 3' некодирајућој регији (енгл. *Untranslated Region*; 3'UTR) гена *HIF-1 α* у близини места везивања miR-199a, што може утицати на пост-транскрипциону регулацију експресије протеина *HIF-1 α* . Показано је да различити алели овог полиморфизма мењају способност miRNA да регулише ниво *HIF-1 α* , што потенцијално може довести до разлика у инфламаторним и метаболичким процесима [221]. Претходне студије су показале да је полиморфизам *HIF-1 α* rs2057482 повезан са различитим клиничким фенотиповима, укључујући метаболичке и кардиоваскуларне болести, што указује да овај полиморфизам може имати системске ефекте [349]. Такође, мета-анализе су показале да је полиморфизам *HIF-1 α* rs2057482 повезан са нижим ризиком од настанка карцинома у зависности од етничке припадности, али уз значајну хетерогеност резултата,

указујући да ефекти ове варијанте нису универзални [402]. Са функционалног аспекта, HIF-1 α има важну улогу у регулацији имунолошког одговора, нарочито у условима хипоксије и хроничне инфламације. Показано је да HIF-1 α доприноси преживљавању и функционалној активности неутрофила, што теоријски може утицати на вредности N/L односа [403].

Имајући у виду хроничну имунолошку активацију код особа са HIV инфекцијом, било је биолошки оправдано претпоставити да варијанте у HIF-1 α сигналном путу могу допринети суптилним променама инфламаторног профила. Ипак, у нашој студији, иако је N/L однос показао иницијалну асоцијацију са генотиповима полиморфизма *HIF-1 α rs2057482* у почетним анализама, апсолутни број неутрофила и лимфоцита није се значајно разликовао између генотипова. Ово указује да је N/L однос вероватно одраз дискретних промена у имунолошком балансу, а не директног ефекта генотипа на број појединачних ћелијских популација. Након укључивања старости и имунолошког статуса (актуелни број CD4⁺ Т лимфоцита) у модел, генотип није задржао статистичку значајност, што указује да су демографски и клинички фактори вероватно доминантни у одређивању варијабилности N/L односа у овој популацији. Додатно, у анализи интеракције између генотипова полиморфизма *HIF-1 α rs2057482* и присуства метаболичког синдрома није утврђен статистички значајан ефекат, што указује да метаболички синдром није значајно модификовао однос између овог генотипа и N/L односа. Овај налаз може се објаснити чињеницом да код пацијената са метаболичким синдромом постоји већ изражена инфламација ниског степена, која потенцијално маскира суптилне генетске ефекте. На основу добијених резултата може се закључити да, иако постоји биолошка основа за улогу HIF-1 α у регулацији инфламаторних и имунометаболичких процеса, полиморфизам *HIF-1 α rs2057482* у испитиваној кохорти није представљао независан фактор повезан са N/L односом након контроле релевантних конфаундера. Ови резултати указују да је у популацији особа које живе са HIV инфекцијом утицај старости и имунолошког статуса вероватно значајнији од појединачних генетских варијанти у одређивању инфламаторног профила.

У мултиваријабилној регресионој анализи старост испитаника показала се као значајан позитиван предиктор вредности N/L односа, што је у складу са литературом која указује да се са старењем јавља постепено померање имунолошке равнотеже ка порасту инфламације ниског градуса и релативно већем учешћу урођеног имунитета [357,404]. Логарифмована вредност CD4⁺ Т лимфоцита показала је негативан тренд повезаности са N/L односом, што указује да бољи имунолошки статус може бити праћен нижим вредностима овог инфламаторног индекса. Овакав правац асоцијације је биолошки очекиван, будући да број CD4⁺ Т лимфоцита одражава степен имунолошке реконституције код особа које живе са HIV инфекцијом, док N/L однос представља индиректан показатељ баланса између урођеног и адаптивног имунитета [405,406]. Посматрано у целини, ови налази указују да демографски и клинички фактори могу имати значајнији утицај на варијације N/L односа него испитивани генетски полиморфизам [407].

6. Закључак

На основу резултата представљених у овој докторској дисертацији, у којој је истражена повезаност полиморфизама rs11549465 и rs2057482 гена *HIF-1α* са метаболичким синдромом код особа које живе са HIV инфекцијом лечених антиретровирусном терапијом, можемо формулисати следеће **основне закључке**:

1. Присуство најмање једног варијантног алела полиморфизма *HIF-1α* rs11549465, укључујући СТ генотип и доминантни генетички модел (СТ+ТТ), било је повезано са статистички значајно мањим шансама за настанак метаболичког синдрома код особа које живе са HIV инфекцијом лечених антиретровирусном терапијом.
2. Уочена повезаност СТ генотипа полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 са мањим шансама за настанак метаболичког синдрома била је израженија код PLWH са краћим трајањем HIV инфекције и примене ART, док је са дужијим трајањем била мање уочљива, што указује на могућ временски зависан ефекат деловања овог полиморфизма.
3. Присуство варијантног алела полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 у укупном студијском узорку било је повезано са статистички значајно мањим шансама за хипертриглицеридемију. Полиморфизми *HIF-1α* rs11549465 и rs2057482 нису били у статистички значајној асоцијацији са осталим испитиваним параметрима липидног статуса.
4. Присуство варијантног алела полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 испољило је контекстно зависну повезаност са поремећајима гликорегулације: у контролној групи испитаника било је повезано са статистички значајно већим шансама за повишену гликемију наташте и дијабетес мелитус типа 2. За полиморфизам *HIF-1α* rs2057482 није утврђена значајна повезаност са наведеним поремећајима гликорегулације.
5. Присуство варијантног алела полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 у групи испитаника са метаболичким синдромом било је повезано са статистички значајно вишим концентрацијама IL-6. У контролној групи испитаника присуство варијантног алела полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 било је повезано са статистички значајно вишим вредностима N/L односа. За остале испитиване маркере инфламације ниског степена није утврђена значајна повезаност са генотиповима полиморфизама *HIF-1α* rs11549465 и rs205748.
6. Присуство варијантног алела полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 у групи испитаника са метаболичким синдромом као и у укупној студијској популацији било је повезано са статистички значајно мањим шансама за појаву хипертензије. Супротно томе, за полиморфизам *HIF-1α* rs2057482 присуство варијантног алела било је повезано са статистички значајно већим шансама за појаву хипертензије у контролној групи испитаника.
7. Полиморфизми *HIF-1α* rs11549465 и rs2057482 нису били у статистички значајној асоцијацији са степеном узнапредовалости имунодефицијенције.
8. Дужа примена антиретровирусне терапије била је статистички значајно повезана са чешћом појавом метаболичког синдрома код особа које живе са HIV инфекцијом.
9. Није утврђена статистички значајна повезаност између категорија узнапредовалости имунодефицијенције (non-LP, LP, AIDS) и појаве метаболичког синдрома код особа које живе са HIV инфекцијом.

Поред наведених, на основу добијених резултата могу се издвојити и следећи **додатни** закључци:

1. У испитиваној популацији особа које живе са HIV инфекцијом, већину су чинили мушкарци (81%), а значајан део је припадао групи касних презентера (49,6%) и особа са узнапредовалом HIV инфекцијом/AIDS (41,3%). Учесталост метаболичког синдрома била је 38,8%. Најчешћи придружени коморбидитет била је дислипидемија (47,9%), док је постојање интолеранције глукозом био најчешћи појединачни критеријум метаболичког синдрома према NCEP АТР III (2005) дефиницији (38%). Учесталост варијантног Т алела полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 у испитиваној популацији износила је 24%, док је за полиморфизам rs2057482 износила 20,7%.
2. Испитаници са метаболичким синдромом били су статистички значајно старији у односу на испитанике без метаболичког синдрома, а ова повезаност остала је значајна и након корекције за генотип и одабране демографске, инфламаторне, метаболичке, HIV-релевантне и терапијске коваријабле. Дуже трајање HIV инфекције било је значајно повезано са појавом метаболичког синдрома, али ова повезаност није остала значајна након корекције за коваријабле. Није утврђена статистички значајна повезаност пола испитаника са појавом метаболичког синдрома.
3. У групи испитаника са метаболичким синдромом утврђене су статистички значајно више вредности гликемије наташте и HbA1c у односу на контроле.
4. У групи испитаника са метаболичким синдромом утврђене су статистички значајно више вредности триглицерида и односа триглицерида и HDL холестерола, као и ниже вредности HDL холестерола у односу на контроле.
5. У групи испитаника са метаболичким синдромом утврђене су статистички значајно више вредности BMI у односу на контроле.
6. У групи испитаника са метаболичким синдромом утврђене су статистички значајно више концентрације CRP-а и фибриногена у односу на контроле, при чему су ове повезаности остале статистички значајне и након корекције за коваријабле. Статистички значајно више вредности CRP-а утврђене су код испитаника са хипертензијом, повишеним вредностима триглицерида и повећаном телесном масом и гојазношћу, док су значајно више вредности фибриногена утврђене код испитаника са хипертензијом, повишеним вредностима триглицерида и сниженим вредностима HDL холестерола.
7. ROC анализом одређене су граничне вредности CRP-а (1,85 mg/L) и фибриногена (2,49 g/L) за идентификацију метаболичког синдрома у популацији PLWH. Добијени резултати указују да концентрације CRP-а и фибриногена могу допринети идентификацији PLWH са повећаним ризиком за развој кардиометаболичких компликација.
8. Граничне вредности CRP-а и фибриногена одређене за идентификацију метаболичког синдрома, показале су додатну дискриминативну вредност и за поједине компоненте метаболичког синдрома. Вредности CRP-а изнад утврђеног прага биле су статистички значајно повезане са појавом хипертензије и повишених вредности триглицерида, док су вредности фибриногена изнад утврђеног прага биле значајно повезане са повишеним вредностима триглицерида.

9. Најчешће коришћени иницијални ART режими били су они засновани на PI (38,8%), док су у тренутку посете приликом укључивања у студију најзаступљенији били режими засновани на INSTI (67,8%). Група антиретровирусних режима у целини није показала статистички значајну повезаност са развојем метаболичког синдрома.

7. Литература

1. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30(21):250–2.
2. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):868–71.
3. Siljic M, Salemovic D, Jevtovic Dj, Pesic-Pavlovic I, Zerjav S, Nikolic V, et al. Tracing the origin and dynamics of the HIV-1 epidemic in Serbia. Arch biol sci (Beogr). 2014;66(2):507–15.
4. Stanojevic M, Siljic M, Salemovic D, Pesic-Pavlovic I, Zerjav S, Nikolic V, et al. Ten years survey of primary HIV-1 resistance in Serbia: the occurrence of multiclass resistance. AIDS Res Hum Retroviruses. 2014;30(7):634–41.
5. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet | UNAIDS [Internet]. [cited 2026 Feb 21]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
6. Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Okongo JM, Lubega R, Whitworth JAG. HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries? AIDS. 2002;16(4):597–603.
7. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998;338(13):853–60.
8. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2000;30 Suppl 1:S5-14.
9. Lundgren JD, Mocroft A, Gatell JM, Ledergerber B, D'Arminio Monforte A, Hermans P, et al. A clinically prognostic scoring system for patients receiving highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study. J Infect Dis. 2002;185(2):178–87.
10. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med. 1995;332(11):693–9.
11. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. N Engl J Med. 1997;337(11):725–33.

12. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003;362(9377):22–9.
13. HIV/AIDS Surveillance in Europe 2024 – 2023 data [Internet]. 2024 [cited 2026 Feb 21]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2024-2023-data>
14. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382(9903):1525–33.
15. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4(8):e349–56.
16. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019;393(10189):2428–38.
17. EACS [Internet]. [cited 2026 Feb 21]. Available from: <https://eacs.sanfordguide.com/>
18. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):1993–2003.
19. HIV and AIDS [Internet]. [cited 2026 Feb 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
20. Altman LK. RARE CANCER SEEN IN 41 HOMOSEXUALS. *The New York Times* [Internet]. 1981 [cited 2026 Feb 23]. Available from: <https://www.nytimes.com/1981/07/03/us/rare-cancer-seen-in-41-homosexuals.html>
21. Fee E, Krieger N. Understanding AIDS: historical interpretations and the limits of biomedical individualism. *Am J Public Health*. 1993;83(10):1477–86.
22. Centers for Disease Control (CDC). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1982;31(37):507–8, 513–4.
23. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*. 1984;224(4648):497–500.
24. Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, et al. Human Immunodeficiency Viruses. *Science*. 1986;232(4751):697–697.
25. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a New Human Retrovirus from West African Patients with AIDS. *Science*. 1986;233(4761):343–6.
26. Ratner L, Haseltine W, Patarca R, Livak KJ, Starcich B, Josephs SF, et al. Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV-III. *Nature*. 1985;313(6000):277–84.

27. Gonda MA, Wong-Staal F, Gallo RC, Clements JE, Narayan O, Gilden RV. Sequence Homology and Morphologic Similarity of HTLV-III and Visna Virus, a Pathogenic Lentivirus. *Science*. 1985;227(4683):173–7.
28. Daniel MD, Letvin NL, King NW, Kannagi M, Sehgal PK, Hunt RD, et al. Isolation of T-Cell Tropic HTLV-III-Like Retrovirus from Macaques. *Science*. 1985;228(4704):1201–4.
29. Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. *Nature*. 1999;397(6718):436–41.
30. Gao F, Yue L, White AT, Pappas PG, Barchue J, Hanson AP, et al. Human infection by genetically diverse SIVSM-related HIV-2 in West Africa. *Nature*. 1992;358(6386):495–9.
31. Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, Carr JK, Foley B, Funkhouser RK, et al. HIV-1 Nomenclature Proposal. *Science*. 2000;288(5463):55–55.
32. Peeters M, D’Arc M, Delaporte E. Origin and diversity of human retroviruses. *AIDS Rev*. 2014;16(1):23–34.
33. Zhang M, Foley B, Schultz AK, Macke JP, Bulla I, Stanke M, et al. The role of recombination in the emergence of a complex and dynamic HIV epidemic. *Retrovirology*. 2010;7:25.
34. Turk G, Carobene MG. Deciphering How HIV-1 Intersubtype Recombination Shapes Viral Fitness and Disease Progression. *eBioMedicine*. 2015;2(3):188–9.
35. Bbosa N, Kaleebu P, Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. *Curr Opin HIV AIDS*. 2019;14(3):153–60.
36. Joseph SB, Arrildt KT, Swanstrom AE, Schnell G, Lee B, Hoxie JA, et al. Quantification of Entry Phenotypes of Macrophage-Tropic HIV-1 across a Wide Range of CD4 Densities. *Journal of Virology*. 2014;88(4):1858–69.
37. Benn S, Rutledge R, Folks T, Gold J, Baker L, McCormick J, et al. Genomic Heterogeneity of AIDS Retroviral Isolates from North America and Zaire. *Science*. 1985;230(4728):949–51.
38. Meyerhans A, Cheynier R, Albert J, Seth M, Kwok S, Sninsky J, et al. Temporal fluctuations in HIV quasispecies in vivo are not reflected by sequential HIV isolations. *Cell*. 1989;58(5):901–10.
39. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*. 1996;271(5255):1582–6.
40. Mansky LM, Temin HM. Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase. *J Virol*. 1995;69(8):5087–94.
41. Jetzt AE, Yu H, Klarmann GJ, Ron Y, Preston BD, Dougherty JP. High rate of recombination throughout the human immunodeficiency virus type 1 genome. *J Virol*. 2000;74(3):1234–40.

42. Freed EO. HIV-1 assembly, release and maturation. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(8):484–96.
43. Briggs JAG, Kräusslich HG. The molecular architecture of HIV. *J Mol Biol.* 2011;410(4):491–500.
44. Aloia RC, Tian H, Jensen FC. Lipid composition and fluidity of the human immunodeficiency virus envelope and host cell plasma membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(11):5181–5.
45. Wyatt R, Sodroski J. The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. *Science.* 1998;280(5371):1884–8.
46. Ganser-Pornillos BK, Yeager M, Sundquist WI. The structural biology of HIV assembly. *Curr Opin Struct Biol.* 2008;18(2):203–17.
47. Engelman AN, Singh PK. Cellular and molecular mechanisms of HIV-1 integration targeting. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(14):2491–507.
48. van Heuvel Y, Schatz S, Rosengarten JF, Stitz J. Infectious RNA: Human Immunodeficiency Virus (HIV) Biology, Therapeutic Intervention, and the Quest for a Vaccine. *Toxins (Basel).* 2022;14(2):138.
49. Lee SK, Harris J, Swanstrom R. A Strongly Transdominant Mutation in the Human Immunodeficiency Virus Type 1 gag Gene Defines an Achilles Heel in the Virus Life Cycle. *J Virol.* 2009;83(17):8536–43.
50. Dwivedi R, Prakash P, Kumbhar BV, Balasubramaniam M, Dash C. HIV-1 capsid and viral DNA integration. *mBio.* 2024;15(1):e0021222.
51. Strebel K. HIV accessory proteins versus host restriction factors. *Curr Opin Virol.* 2013;3(6):692–9.
52. Kappes JC, Morrow CD, Lee SW, Jameson BA, Kent SB, Hood LE, et al. Identification of a novel retroviral gene unique to human immunodeficiency virus type 2 and simian immunodeficiency virus SIVMAC. *Journal of Virology.* 1988;62(9):3501–5.
53. Jacks T, Power MD, Masiarz FR, Luciw PA, Barr PJ, Varmus HE. Characterization of ribosomal frameshifting in HIV-1 gag-pol expression. *Nature.* 1988;331(6153):280–3.
54. Kräusslich HG, Welker R. Intracellular transport of retroviral capsid components. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1996;214:25–63.
55. Pettit SC, Henderson GJ, Schiffer CA, Swanstrom R. Replacement of the P1 amino acid of human immunodeficiency virus type 1 Gag processing sites can inhibit or enhance the rate of cleavage by the viral protease. *J Virol.* 2002;76(20):10226–33.
56. Pollard VW, Malim MH. The HIV-1 Rev protein. *Annu Rev Microbiol.* 1998;52:491–532.
57. Karn J, Stoltzfus CM. Transcriptional and posttranscriptional regulation of HIV-1 gene expression. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(2):a006916.

58. Checkley MA, Luttge BG, Freed EO. HIV-1 envelope glycoprotein biosynthesis, trafficking, and incorporation. *J Mol Biol.* 2011;410(4):582–608.
59. Lu K, Heng X, Summers MF. Structural Determinants and Mechanism of HIV-1 Genome Packaging. *J Mol Biol.* 2011;410(4):609–33.
60. Karn J. The molecular biology of HIV latency: breaking and restoring the Tat-dependent transcriptional circuit. *Curr Opin HIV AIDS.* 2011;6(1):4–11.
61. Fernandes J, Jayaraman B, Frankel A. The HIV-1 Rev response element: an RNA scaffold that directs the cooperative assembly of a homo-oligomeric ribonucleoprotein complex. *RNA Biol.* 2012;9(1):6–11.
62. Campbell EM, Hope TJ. HIV-1 capsid: the multifaceted key player in HIV-1 infection. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(8):471–83.
63. Hu WS, Hughes SH. HIV-1 reverse transcription. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(10):a006882.
64. Malim MH, Bieniasz PD. HIV Restriction Factors and Mechanisms of Evasion. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(5):a006940.
65. Laguette N, Sobhian B, Casartelli N, Ringeard M, Chable-Bessia C, Ségéral E, et al. SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. *Nature.* 2011;474(7353):654–7.
66. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: cell binding and entry. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8):a006866.
67. Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell.* 1997;89(2):263–73.
68. Yamashita M, Engelman AN. Capsid-Dependent Host Factors in HIV-1 Infection. *Trends Microbiol.* 2017;25(9):741–55.
69. Zila V, Margiotto E, Turoňová B, Müller TG, Zimmerli CE, Mattei S, et al. Cone-shaped HIV-1 capsids are transported through intact nuclear pores. *Cell.* 2021;184(4):1032-1046.e18.
70. Kvaratskhelia M, Sharma A, Larue RC, Serrao E, Engelman A. Molecular mechanisms of retroviral integration site selection. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(16):10209–25.
71. Kleinpeter AB, Freed EO. HIV-1 Maturation: Lessons Learned from Inhibitors. *Viruses* [Internet]. 2020 [cited 2026 Feb 23];12(9). Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/9/940>
72. Taube R, Peterlin BM. Lost in Transcription: Molecular Mechanisms that Control HIV Latency. *Viruses.* 2013;5(3):902–27.
73. Goff SP. Host factors exploited by retroviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(4):253–63.

74. Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, Malim MH. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature*. 2002;418(6898):646–50.
75. Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, Kiessling M, Autissier P, Sodroski J. The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature*. 2004;427(6977):848–53.
76. Neil SJD, Zang T, Bieniasz PD. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature*. 2008;451(7177):425–30.
77. Yu X, Yu Y, Liu B, Luo K, Kong W, Mao P, et al. Induction of APOBEC3G ubiquitination and degradation by an HIV-1 Vif-Cul5-SCF complex. *Science*. 2003;302(5647):1056–60.
78. Van Damme N, Goff D, Katsura C, Jorgenson RL, Mitchell R, Johnson MC, et al. The interferon-induced protein BST-2 restricts HIV-1 release and is downregulated from the cell surface by the viral Vpu protein. *Cell Host Microbe*. 2008;3(4):245–52.
79. Hrecka K, Hao C, Gierszewska M, Swanson SK, Kesik-Brodacka M, Srivastava S, et al. Vpx relieves inhibition of HIV-1 infection of macrophages mediated by the SAMHD1 protein. *Nature*. 2011;474(7353):658–61.
80. Sundquist WI, Kräusslich HG. HIV-1 assembly, budding, and maturation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(7):a006924.
81. Schur FKM, Obr M, Hagen WJH, Wan W, Jakobi AJ, Kirkpatrick JM, et al. An atomic model of HIV-1 capsid-SP1 reveals structures regulating assembly and maturation. *Science*. 2016;353(6298):506–8.
82. Royce RA, Seña A, Cates W, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med*. 1997;336(15):1072–8.
83. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, Heneine W, Thomas V, Cheever LW, et al. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(9):875–92.
84. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“. HIV инфекција у Републици Србији – годишњи извештај 2023 [Internet]. Београд; 2024 [cited 2026 Mar 18]. Available from: <https://www.batut.org.rs/download/izvestaji/GodisnjiIzvestajZarazneBolestiSrbija2023.pdf>
85. Ambrosioni J, Levi L, Alagaratnam J, Sempere A, Mastrangelo A, Paioni P, et al. Major revision version 13.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2025. *HIV Medicine*. 2025;27:18–32.
86. Fauci AS, Folkers GK, Lane HC. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine* [Internet]. 21st ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022 [cited 2026 Mar 17]. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1210342982

87. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15035.
88. Marchetti G, Tincati C, Silvestri G. Microbial Translocation in the Pathogenesis of HIV Infection and AIDS. *Clinical Microbiology Reviews*. 2013;26(1):2–18.
89. Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Microbiol*. 1996;50:825–54.
90. Sabin CA, Lundgren JD. The natural history of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8(4):311–7.
91. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1943–54.
92. Fiebig E, Wright D, Rawal B, Garrett P, Schumacher R, Peddada L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors. *AIDS*. 2003;17:1871–9.
93. Adert. Vectorized version of graph showing HIV viral load in relation to CD4+ lymphocyte count [Internet]. 2011 [cited 2026 Mar 18]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hiv-timecourse-IT.svg#/media/File:Hiv-timecourse_copy.svg/2
94. McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(1):11–23.
95. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children [Internet]. [cited 2026 Mar 17]. Available from: <https://iris.who.int/items/9efbe823-0f14-4ac3-a60a-352ae72f88d7>
96. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992;41(RR-17):1–19.
97. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection — United States, 2014 [Internet]. [cited 2026 Mar 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm>
98. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-4):1–207; quiz CE1-4.
99. Antinori A, Coenen T, Costagliola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med*. 2011;12(1):61–4.
100. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2020;324(16):1651–69.

101. HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIVS. In. US Department of Health and Human Services; 2025 [cited 2026 Mar 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586306/>
102. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(4):a007161.
103. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA.* 2016;316(2):191–210.
104. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010;363(27):2587–99.
105. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469–80.
106. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C, American Heart Association, et al. 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(3):433–8.
107. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12.
108. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Mañas LR, et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(4):486–91.
109. Burazor I, Vukadinovic N, Burazor M, Burazor N, Lazovic M, Burazor Z. Metabolic Syndrome Prevalence and its Individual Risk Factors Characteristics in Population of Central Serbia. *Journal of Clinical Lipidology.* 2011;5(3):230.
110. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539–53.
111. 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(19):2486–97.
112. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: 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. *Circulation.* 2009;120(16):1640–5.

113. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(4):364–73.
114. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113–32.
115. Wilson PWF, D’Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112(20):3066–72.
116. Trachunthong D, Tipayamongkhogul M, Chumseng S, Darasawang W, Bundhamcharoen K. Burden of metabolic syndrome in the global adult HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):2657.
117. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–9.
118. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Ndoadoumgue AL, Ngouo AT, Tounouga DN, et al. Worldwide trends in metabolic syndrome from 2000 to 2023: a systematic review and modelling analysis. *Nat Commun*. 2025;17:573.
119. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda EI, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Hypertension is the most common component of metabolic syndrome and the greatest contributor to carotid arteriosclerosis in apparently healthy Japanese individuals. *Hypertens Res*. 2005;28(1):27–34.
120. Seravalle G, Grassi G. Sympathetic Nervous System, Hypertension, Obesity and Metabolic Syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(3):175–9.
121. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991–1006.
122. Alshammary AF, Alharbi KK, Alshehri NJ, Vennu V, Ali Khan I. Metabolic Syndrome and Coronary Artery Disease Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1773.
123. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14(3):173–94.
124. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2023;47(Suppl 1):S20–42.
125. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840–6.
126. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004;27(11):2676–81.

127. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345–61.
128. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 2003;46(6):733–49.
129. Gabani M, Shapiro MD, Toth PP. The Role of Triglyceride-rich Lipoproteins and Their Remnants in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Eur Cardiol*. 2023;18:e56.
130. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–72.
131. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881–7.
132. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85–97.
133. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005;26(3):439–51.
134. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–86.
135. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–47.
136. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med*. 2004;140(3):167–74.
137. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2364–73.
138. Begovac J, Dragović G, Višković K, Kušić J, Perović Mihanović M, Lukas D, et al. Comparison of four international cardiovascular disease prediction models and the prevalence of eligibility for lipid lowering therapy in HIV infected patients on antiretroviral therapy. *Croat Med J*. 2015;56(1):14–23.
139. Jevtović DJ, Dragović G, Salemović D, Ranin J, Djurković-Djaković O. The metabolic syndrome, an epidemic among HIV-infected patients on HAART. *Biomed Pharmacother*. 2009;63(5):337–42.

140. Alvarez JA, Yang CA, Ojuri V, Buckley K, Bedi B, Musonge-Effoe J, et al. Sex Differences in Metabolic Disorders of Aging and Obesity in People with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2024;22(1):3.
141. Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordoñez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care.* 2005;28(1):132–7.
142. Tang J, Chen L, Pan W, Lu L, Liu X, Zhang L, et al. Prevalence of metabolic syndrome in people living with HIV and its multi-organ damage: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):351.
143. Hileman CO, Funderburg NT. Inflammation, Immune Activation, and Antiretroviral Therapy in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2017;14(3):93–100.
144. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS, et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;140(2):e98–124.
145. Lake JE, Currier JS. Metabolic disease in HIV infection. *The Lancet Infectious Diseases.* 2013;13(11):964–75.
146. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS.* 1998;12(7):F51–58.
147. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1379–89.
148. Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and Weight Gain in Persons with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2020;17(2):138–50.
149. Gomez M, Seybold U, Roider J, Härter G, Bogner JR. A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017. *Infection.* 2019;47(1):95–102.
150. 1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526(7571):68–74.
151. Sudmant PH, Rausch T, Gardner EJ, Handsaker RE, Abyzov A, Huddleston J, et al. An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes. *Nature.* 2015;526(7571):75–81.
152. Öztürk MA, Egamberdieva D, Pešić M, editors. Biodiversity and biomedicine: our future. London ; San Diego, CA: Academic Press; 2020. 561 p.
153. Strachan T, Read AP. Human molecular genetics. 5th ed. Boca Raton, Florida: CRC press, Taylor & Francis group; 2019.

154. Hill AVS. Evolution, revolution and heresy in the genetics of infectious disease susceptibility. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012;367(1590):840–9.
155. Burgner D, Jamieson SE, Blackwell JM. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? *Lancet Infect Dis.* 2006;6(10):653–63.
156. Khor CC, Hibberd ML. Host-pathogen interactions revealed by human genome-wide surveys. *Trends Genet.* 2012;28(5):233–43.
157. Tian C, Hromatka BS, Kiefer AK, Eriksson N, Noble SM, Tung JY, et al. Genome-wide association and HLA region fine-mapping studies identify susceptibility loci for multiple common infections. *Nat Commun.* 2017;8(1):599.
158. Brass AL, Huang IC, Benita Y, John SP, Krishnan MN, Feeley EM, et al. The IFITM proteins mediate cellular resistance to influenza A H1N1 virus, West Nile virus, and dengue virus. *Cell.* 2009;139(7):1243–54.
159. Schröder NWJ, Schumann RR. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(3):156–64.
160. Everitt AR, Clare S, Pertel T, John SP, Wash RS, Smith SE, et al. IFITM3 restricts the morbidity and mortality associated with influenza. *Nature.* 2012;484(7395):519–23.
161. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009;461(7262):399–401.
162. Matic S, Milovanovic D, Mijailovic Z, Djurdjevic P, Sazdanovic P, Stefanovic S, et al. Its all about IFN- λ 4: Protective role of IFNL4 polymorphism against COVID-19-related pneumonia in females. *Journal of Medical Virology.* 2023;95(10):e29152.
163. Matic S, Milovanovic D, Mijailovic Z, Djurdjevic P, Sazdanovic P, Stefanovic S, et al. IFNL3/4 polymorphisms as a two-edged sword: An association with COVID-19 outcome. *Journal of Medical Virology.* 2023;95(2):e28506.
164. Matic S, Milovanovic D, Mijailovic Z, Djurdjevic P, Stefanovic S, Todorovic D, et al. ACE2 and TMPRSS2 genetic polymorphisms as potential predictors of COVID-19 severity and outcome in females. *Front Med.* 2024;11.
165. Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell.* 1996;86(3):367–77.
166. Smith MW, Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Lomb DA, et al. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. Hemophilia Growth and Development Study (HGDS), Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC), ALIVE Study. *Science.* 1997;277(5328):959–65.
167. Fellay J, Shianna KV, Ge D, Colombo S, Ledergerber B, Weale M, et al. A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. *Science.* 2007;317(5840):944–7.

168. Pelak K, Goldstein DB, Walley NM, Fellay J, Ge D, Shianna KV, et al. Host determinants of HIV-1 control in African Americans. *J Infect Dis.* 2010;201(8):1141–9.
169. McLaren PJ, Ripke S, Pelak K, Weintrob AC, Patsopoulos NA, Jia X, et al. Fine-mapping classical HLA variation associated with durable host control of HIV-1 infection in African Americans. *Hum Mol Genet.* 2012 Oct 1;21(19):4334–47.
170. Martin MP, Qi Y, Gao X, Yamada E, Martin JN, Pereyra F, et al. Innate partnership of HLA-B and KIR3DL1 subtypes against HIV-1. *Nat Genet.* 2007;39(6):733–40.
171. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358(6):568–79.
172. Deshmane SL, Mukerjee R, Fan S, Del Valle L, Michiels C, Sweet T, et al. Activation of the oxidative stress pathway by HIV-1 Vpr leads to induction of hypoxia-inducible factor 1alpha expression. *J Biol Chem.* 2009;284(17):11364–73.
173. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity.* 2013;39(4):633–45.
174. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell.* 2012;148(3):399–408.
175. McKeown SR. Defining normoxia, physoxia and hypoxia in tumours—implications for treatment response. *Br J Radiol.* 2014;87(1035):20130676.
176. Carreau A, El Hafny-Rahbi B, Matejuk A, Grillon C, Kieda C. Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter? Small molecules and hypoxia. *J Cell Mol Med.* 2011;15(6):1239–53.
177. Kumar H, Choi DK. Hypoxia Inducible Factor Pathway and Physiological Adaptation: A Cell Survival Pathway? *Mediators Inflamm.* 2015;2015:584758.
178. NobelPrize.org [Internet]. [cited 2026 Feb 25]. Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019. Available from: https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/summary/?utm_source=chatgpt.com
179. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol.* 1992;12(12):5447–54.
180. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(12):5510–4.
181. Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1alpha. *Cell Death Differ.* 2008;15(4):621–7.
182. Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 and HIF-2 transcription factors--similar but not identical. *Mol Cells.* 2010;29(5):435–42.

183. Yang SL, Wu C, Xiong ZF, Fang X. Progress on hypoxia-inducible factor-3: Its structure, gene regulation and biological function (Review). *Mol Med Rep.* 2015;12(2):2411–6.
184. Dales JP, Beaufils N, Silvy M, Picard C, Pauly V, Pradel V, et al. Hypoxia inducible factor 1alpha gene (HIF-1alpha) splice variants: potential prognostic biomarkers in breast cancer. *BMC Med.* 2010;8:44.
185. Kaelin WG, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell.* 2008;30(4):393–402.
186. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999;399(6733):271–5.
187. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, et al. HIFalpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science.* 2001;292(5516):464–8.
188. Lando D, Peet DJ, Whelan DA, Gorman JJ, Whitelaw ML. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch. *Science.* 2002;295(5556):858–61.
189. Lando D, Peet DJ, Gorman JJ, Whelan DA, Whitelaw ML, Bruick RK. FIH-1 is an asparaginyl hydroxylase enzyme that regulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor. *Genes Dev.* 2002;16(12):1466–71.
190. Tannahill G, Curtis A, Adamik J, Palsson-McDermott E, McGettrick A, Goel G, et al. Succinate is a danger signal that induces IL-1 β via HIF-1 α . *Nature.* 2013;496(7444):238–42.
191. Jung JE, Lee HG, Cho IH, Chung DH, Yoon SH, Yang YM, et al. STAT3 is a potential modulator of HIF-1-mediated VEGF expression in human renal carcinoma cells. *FASEB J.* 2005;19(10):1296–8.
192. Kang SH, Yu MO, Park KJ, Chi SG, Park DH, Chung YG. Activated STAT3 regulates hypoxia-induced angiogenesis and cell migration in human glioblastoma. *Neurosurgery.* 2010;67(5):1386–95; discussion 1395.
193. Rius J, Guma M, Schachtrup C, Akassoglou K, Zinkernagel AS, Nizet V, et al. NF- κ B links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1 α . *Nature.* 2008;453(7196):807–11.
194. Palazon A, Goldrath A, Nizet V, Johnson RS. HIF Transcription Factors, Inflammation, and Immunity. *Immunity.* 2014;41(4):518–28.
195. Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol.* 2006;70(5):1469–80.
196. Tolonen JP, Heikkilä M, Malinen M, Lee HM, Palvimo JJ, Wei GH, et al. A long hypoxia-inducible factor 3 isoform 2 is a transcription activator that regulates erythropoietin. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(18):3627–42.

197. Makino Y, Cao R, Svensson K, Bertilsson G, Asman M, Tanaka H, et al. Inhibitory PAS domain protein is a negative regulator of hypoxia-inducible gene expression. *Nature*. 2001;414(6863):550–4.
198. Reyes A, Corrales N, Gálvez NMS, Bueno SM, Kalergis AM, González PA. Contribution of hypoxia inducible factor-1 during viral infections. *Virulence*. 2020;11(1):1482–500.
199. Duette G, Pereyra Gerber P, Rubione J, Perez PS, Landay AL, Crowe SM, et al. Induction of HIF-1 α by HIV-1 Infection in CD4+ T Cells Promotes Viral Replication and Drives Extracellular Vesicle-Mediated Inflammation. *mBio*. 2018;9(5):e00757-18.
200. McGettrick AF, O'Neill LAJ. The Role of HIF in Immunity and Inflammation. *Cell Metab*. 2020;32(4):524–36.
201. Deeks SG, Kitchen CMR, Liu L, Guo H, Gascon R, Narváez AB, et al. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood*. 2004;104(4):942–7.
202. Deshmane SL, Amini S, Sen S, Khalili K, Sawaya BE. Regulation of the HIV-1 promoter by HIF-1 α and Vpr proteins. *Virol J*. 2011;8:477.
203. Cruz-Lorenzo E, Ramirez NGP, Lee J, Pandhe S, Wang L, Hernandez-Doria J, et al. Host Cell Redox Alterations Promote Latent HIV-1 Reactivation through Atypical Transcription Factor Cooperativity. *Viruses*. 2022;14(10):2288.
204. Zhuang X, Pedroza-Pacheco I, Nawroth I, Kliszczyk AE, Magri A, Paes W, et al. Hypoxic microenvironment shapes HIV-1 replication and latency. *Commun Biol*. 2020;3(1):376.
205. Guzy RD, Schumacker PT. Oxygen sensing by mitochondria at complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. *Exp Physiol*. 2006;91(5):807–19.
206. Shi B, Raina J, Lorenzo A, Busciglio J, Gabuzda D. Neuronal apoptosis induced by HIV-1 Tat protein and TNF- α : potentiation of neurotoxicity mediated by oxidative stress and implications for HIV-1 dementia. *J Neurovirol*. 1998;4(3):281–90.
207. Israël N, Gougerot-Pocidalo MA. Oxidative stress in human immunodeficiency virus infection. *Cell Mol Life Sci*. 1997;53(11–12):864–70.
208. Barrero CA, Datta PK, Sen S, Deshmane S, Amini S, Khalili K, et al. HIV-1 Vpr modulates macrophage metabolic pathways: a SILAC-based quantitative analysis. *PLoS One*. 2013;8(7):e68376.
209. Semenza GL. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr Opin Cell Biol*. 2001;13(2):167–71.
210. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(1):54–66.
211. Lemieux I, Després JP. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020;12(11):3501.

212. Sun K, Halberg N, Khan M, Magalang UJ, Scherer PE. Selective inhibition of hypoxia-inducible factor 1 α ameliorates adipose tissue dysfunction. *Mol Cell Biol.* 2013;33(5):904–17.
213. Lee KY, Gesta S, Boucher J, Wang XL, Kahn CR. The differential role of Hif1 β /Arnt and the hypoxic response in adipose function, fibrosis, and inflammation. *Cell Metab.* 2011;14(4):491–503.
214. Catrina SB, Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia.* 2021;64(4):709–16.
215. Bonello S, Zähringer C, BelAiba RS, Djordjevic T, Hess J, Michiels C, et al. Reactive oxygen species activate the HIF-1 α promoter via a functional NF κ B site. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(4):755–61.
216. Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology (Bethesda).* 2009;24:97–106.
217. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway. *Sci STKE.* 2007;2007(407):cm8.
218. Wenger RH, Stiehl DP, Camenisch G. Integration of oxygen signaling at the consensus HRE. *Sci STKE.* 2005;2005(306):re12.
219. Tanimoto K, Yoshiga K, Eguchi H, Kaneyasu M, Ukon K, Kumazaki T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α polymorphisms associated with enhanced transactivation capacity, implying clinical significance. *Carcinogenesis.* 2003;24(11):1779–83.
220. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature.* 2020;581(7809):434–43.
221. Wang X, Ren H, Zhao T, Ma W, Dong J, Zhang S, et al. Single nucleotide polymorphism in the microRNA-199a binding site of HIF1A gene is associated with pancreatic ductal adenocarcinoma risk and worse clinical outcomes. *Oncotarget.* 2016;7(12):13717–29.
222. Guo X, Li D, Chen Y, An J, Wang K, Xu Z, et al. SNP rs2057482 in HIF1A gene predicts clinical outcome of aggressive hepatocellular carcinoma patients after surgery. *Sci Rep.* 2015;5(1):11846.
223. Zafar U, Ali Z, Khaliq S, Lone K. Association between hypoxia-inducible factor-1 α rs11549465 (1772 C>T) polymorphism and metabolic syndrome. *J Pak Med Assoc.* 2021;71(7):1832–7.
224. Al-Shajrawi OM, Basit E, Baig AA. *HIF1* (rs11549465) and *NFKB1* (rs28362491) variants association with obesity in Malaysia. *Meta Gene.* 2020;25:100753.
225. Li Y, Wang S, Zhang D, Xu X, Yu B, Zhang Y. The association of functional polymorphisms in genes expressed in endothelial cells and smooth muscle cells with the myocardial infarction. *Hum Genomics.* 2019;13(1):5.

226. Nagy G, Kovacs-Nagy R, Kereszturi E, Somogyi A, Szekely A, Nemeth N, et al. Association of hypoxia inducible factor-1 alpha gene polymorphism with both type 1 and type 2 diabetes in a Caucasian (Hungarian) sample. *BMC Med Genet*. 2009;10:79.
227. Sheng ZL, Ju CW, Yan GL, Chen ZP, Pan XD, Lu WB, et al. The relevance of HIF1A gene polymorphisms and primary hypertensive left ventricular hypertrophy in Chinese Han population. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(18):8095–100.
228. Sears S, Buendia JR, Odem S, Qobadi M, Wortley P, Mgbere O, et al. Metabolic Syndrome Among People Living with HIV Receiving Medical Care in Southern United States: Prevalence and Risk Factors. *AIDS Behav*. 2019;23(11):2916–25.
229. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(1):308–11.
230. Mayr C. Regulation by 3'-Untranslated Regions. *Annu Rev Genet*. 2017;51:171–94.
231. Lahiri CD, Xu Y, Wang K, Alvarez JA, Sheth AN, O'Halloran J, et al. Weight and Body Mass Index Change After Switching to Integrase Inhibitors or Tenofovir Alafenamide Among Women Living with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2021;37(6):461–7.
232. Obesity and overweight [Internet]. [cited 2026 Mar 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
233. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168–209.
234. NCBI [Internet]. [cited 2026 Mar 21]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI_retiring_HapMap/
235. SNP - NCBI [Internet]. [cited 2026 Mar 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>
236. Höcker A, Rabeling M, Bick A, Cox L, Kreuzer M, Engler A, et al. Hypoxia inducible factor-1 alpha and prolinhydroxylase 2 polymorphisms in patients with severe sepsis: a prospective observational trial. *BMC Anesthesiol*. 2016;16(1):61.
237. Huang L, Liu C, Deng Y, Liu Y, Zhao J, Huang X, et al. Association of Hypoxia-Inducible Factor-2 Alpha Gene Polymorphisms with the Risk of Hepatitis B Virus-Related Liver Disease in Guangxi Chinese: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158241.
238. Ljubic B, Maksimovic N, Damnjanovic T, Novakovic I, Grk M, Gulic M, et al. HIF-1A Gene Polymorphisms are Associated With Clinical and Biochemical Parameters in COVID-19 Patients in Serbian Population. *Clin Nurs Res*. 2025;34(3–4):153–9.
239. Bush WS, Chen G, Torstenson ES, Ritchie MD. LD-spline: mapping SNPs on genotyping platforms to genomic regions using patterns of linkage disequilibrium. *BioData Min*. 2009;2(1):7.

240. Anand AR, Rachel G, Parthasarathy D. HIV Proteins and Endothelial Dysfunction: Implications in Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:185.
241. Bourgi K, Wanjalla C, Koethe JR. Inflammation and Metabolic Complications in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018;15(5):371–81.
242. Ngono Ayissi K, Gorwood J, Le Pelletier L, Bourgeois C, Beaupère C, Auclair M, et al. Inhibition of Adipose Tissue Beiging by HIV Integrase Inhibitors, Dolutegravir and Bictegravir, Is Associated with Adipocyte Hypertrophy, Hypoxia, Elevated Fibrosis, and Insulin Resistance in Simian Adipose Tissue and Human Adipocytes. *Cells*. 2022;11(11):1841.
243. Pao V, Lee GA, Grunfeld C. HIV therapy, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10(1):61–70.
244. Nguyen KA, Peer N, Mills EJ, Kengne AP. A Meta-Analysis of the Metabolic Syndrome Prevalence in the Global HIV-Infected Population. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150970.
245. Cubero JM, Domingo P, Sambeat M, Ordoñez-Llanos J, Rodriguez-Espinosa J, Sánchez-Quesada JL, et al. Prevalence of metabolic syndrome among human immunodeficiency virus-infected subjects is widely influenced by the diagnostic criteria. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9(5):345–51.
246. Calza L, Colangeli V, Magistrelli E, Rossi N, Rosselli Del Turco E, Bussini L, et al. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients naive to antiretroviral therapy or receiving a first-line treatment. *HIV Clin Trials*. 2017;18(3):110–7.
247. Trickey A, Sabin CA, Burkholder G, Crane H, d'Arminio Monforte A, Egger M, et al. Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2023;10(5):e295–307.
248. EU life expectancy hits 81.4 years, exceeding pre-COVID level [Internet]. 2025 [cited 2026 Feb 17]. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/w/ddn-20250314-3>
249. Schoepf IC, Esteban-Cantos A, Thorball CW, Rodés B, Reiss P, Rodríguez-Centeno J, et al. Epigenetic ageing accelerates before antiretroviral therapy and decelerates after viral suppression in people with HIV in Switzerland: a longitudinal study over 17 years. *The Lancet Healthy Longevity*. 2023;4(5):e211–8.
250. Zhang Y, Matzaraki V, Vadaq N, Blaauw MJT, Vos W, Groenendijk A, et al. Opposite effects of chronic HIV infection and antiretroviral medication on organismal and organ-specific biological aging. *Nat Commun* [Internet]. 2026 [cited 2026 Feb 18]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-026-69412-1>
251. Hunt PW. HIV and Ageing: Emerging Research Issues. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9(4):302–8.
252. Bollmann FM. Telomerase inhibition may contribute to accelerated mitochondrial aging induced by anti-retroviral HIV treatment. *Med Hypotheses*. 2013;81(2):285–7.

253. Dragović G, Andjić M, Toljić B, Jevtović D, Lukić R, de Luka S, et al. Correlation between metabolic syndrome and relative telomere length shortening in HIV/AIDS patients on combined antiretroviral therapy. *Exp Gerontol*. 2021;147:111269.
254. Mondy K, Overton ET, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W, et al. Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, midwestern US outpatient population. *Clin Infect Dis*. 2007;44(5):726–34.
255. Alvarez C, Salazar R, Galindez J, Rangel F, Castañeda ML, Lopardo G, et al. Metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Latin America. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(3):256–63.
256. Bintabara D, Hyera ST, Shayo FK. Metabolic syndrome among people living with HIV on first-line antiretroviral therapy in scarce-resource settings: an evidence from Tanzanian facility-based survey. *BMC Endocr Disord*. 2025;25(1):196.
257. Shidhaye P, Ghate M, Gurav S, Gupte MD, Panda S. Metabolic Syndrome in People Living with Antiretroviral Therapy: A Cross-Sectional Investigation from Pune, India. *Indian Journal of Public Health*. 2023;67(1):84.
258. Papaioannu Borjesson R, Galli L, Muccini C, Poli A, Clemente T, Bottanelli M, et al. Increasing incidence and prevalence of metabolic syndrome in people living with HIV during the COVID-19 pandemic. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1220631.
259. Mazzitelli M, Fusco P, Brogna M, Vallone A, D’Argenio L, Beradelli G, et al. Weight of Clinical and Social Determinants of Metabolic Syndrome in People Living with HIV. *Viruses* [Internet]. 2022 [cited 2026 Feb 18];14(6). Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/6/1339>
260. Moreno-Lopez R, Lazaro-Martin B, Díez C, Navarro-Gomez ML, Tarancon-Diez L. Type 2 diabetes in people living with HIV: epidemiology, mechanisms, sex differences and early-life determinants. *Front Endocrinol* [Internet]. 2026 [cited 2026 Feb 18];17. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2026.1734023/full>
261. Bonneaud C, Wilson RS, Seebacher F. Immune-Challenged Fish Up-Regulate Their Metabolic Scope to Support Locomotion. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166028.
262. Patel YS, Doshi AD, Levesque AE, Lindor S, Moranville RD, Okere SC, et al. Weight Gain in People with HIV: The Role of Demographics, Antiretroviral Therapy, and Lifestyle Factors on Weight. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2023;39(12):652–61.
263. Dragovic B, Rymer J, Nwokolo N. Menopause care in women living with HIV in the UK - A review. *J Virus Erad*. 2022;8(1):100064.
264. Freitas P, Carvalho D, Souto S, Santos AC, Xerinda S, Marques R, et al. Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *BMC Infect Dis*. 2011;11:246.
265. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte A d’Arminio, Brockmeyer N, Casabona J, et al. Risk Factors and Outcomes for Late Presentation for HIV-Positive Persons in

- Europe: Results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLOS Medicine*. 2013;10(9):e1001510.
266. Late Presentation Working Groups in EuroSIDA and COHERE. Estimating the burden of HIV late presentation and its attributable morbidity and mortality across Europe 2010-2016. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):728.
267. Worm SW, Lundgren JD. The metabolic syndrome in HIV. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(3):479–86.
268. Ordóñez-Rodríguez T, Leyva-Alejandro LA, Reyes-Ruiz JM, Martínez-Mier G, Cortes-Balán RC, Faibre-Álvarez O, et al. Metabolic Syndrome Among People Living with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Receiving Antiretroviral Therapy in Mexico. *Venereology* [Internet]. 2025 [cited 2026 Feb 11];4(2). Available from: <https://www.mdpi.com/2674-0710/4/2/9>
269. Li P, Cao Q, Shao PF, Cai HZ, Zhou H, Chen JW, et al. Genetic polymorphisms in HIF1A are associated with prostate cancer risk in a Chinese population. *Asian J Androl*. 2012;14(6):864–9.
270. Peckham-Gregory EC, Thapa DR, Martinson J, Duggal P, Penugonda S, Bream JH, et al. MicroRNA-related polymorphisms and non-Hodgkin lymphoma susceptibility in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Cancer Epidemiology*. 2016;45:47–57.
271. Biron A, Bobin-Dubigeon C, Volteau C, Piroth L, Perré P, Leport C, et al. Metabolic syndrome in French HIV-infected patients: prevalence and predictive factors after 3 years of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(12):1672–8.
272. Wu PY, Hung CC, Liu WC, Hsieh CY, Sun HY, Lu CL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected Taiwanese patients in the era of highly active antiretroviral therapy: prevalence and associated factors. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(4):1001–9.
273. Boshu DD, Dube L, Mega TA, Adare DA, Tesfaye MG, Eshetie TC. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among people living with human immunodeficiency virus (PLWHIV). *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10(1):10.
274. Ranin J, Salemovic D, Brmbolic B, Marinkovic J, Boricic I, Pesic PI, et al. Comparison of Demographic, Epidemiological, Immunological, and Clinical Characteristics of Patients with HIV Mono-infection Versus Patients Co-infected with HCV or/and HBV: A Serbian Cohort Study. *Curr HIV Res*. 2018;16(3):222–30.
275. Pérez-Latorre L, Berenguer J, Micán R, Montero M, Cifuentes C, Puig T, et al. HIV/HBV coinfection: temporal trends and patient characteristics, Spain, 2002 to 2018. *Euro Surveill*. 2021;26(25):2000236.
276. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19(6):593–601.
277. Salemovic D, Pesic-Pavlovic I, Jevtovic D, Bojovic K, Ranin J, Brmbolic B, et al. Intravenous drug use – an independent predictor for HCV genotypes 3 and 4 infection among HIV/HCV co-infected patients. *Arch Med Sci*. 2017;13(3):652–8.

278. Lemmet T, Cotte L, Allavena C, Huleux T, Duvivier C, Laroche H, et al. High syphilis prevalence and incidence in people living with HIV and Preexposure Prophylaxis users: A retrospective review in the French Dat'AIDS cohort. *PLoS One*. 2022;17(5):e0268670.
279. Jansen K, Thamm M, Bock CT, Scheufele R, Kücherer C, Muenstermann D, et al. High Prevalence and High Incidence of Coinfection with Hepatitis B, Hepatitis C, and Syphilis and Low Rate of Effective Vaccination against Hepatitis B in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men with Known Date of HIV Seroconversion in Germany. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142515.
280. Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus: a meta-analysis of the risk factors. *Hepatology*. 2010;52(1):71–8.
281. Kuti MA, Akinyemi JO, Ogunbosi BO, Kuti KM, Adesina OA, Awolude OA, et al. HCV co-infection is associated with metabolic abnormalities among HAART naive HIV-infected persons. *Niger J Clin Pract*. 2017;20(7):799–803.
282. Schmidbauer C, Chromy D, Schmidbauer VU, Schwarz M, Jachs M, Bauer DJM, et al. Epidemiological trends of HBV and HDV coinfection among Viennese HIV+ patients. *Liver Int*. 2021;41(11):2622–34.
283. Aydin O, Cag Y, Ergen P, Karadag FY, Ankarali H. Seroprevalence and Risk Factors of Syphilis Coinfection in People Living with HIV. *EURASIAN JOURNAL OF MEDICINE AND ONCOLOGY*. 2022;6(3):346–51.
284. Steinvil A, Shapira I, Ben-Bassat OK, Cohen M, Vered Y, Berliner S, et al. The association of higher levels of within-normal-limits liver enzymes and the prevalence of the metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:30.
285. Neuman MG, Malnick S, Chertin L. Gamma glutamyl transferase - an underestimated marker for cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23(1):65–74.
286. Naidu BTK, Santosh Raju K, BhaskaraRao JV, Sunil Kumar N. Gamma-Glutamyl Transferase as a Diagnostic Marker of Metabolic Syndrome. *Cureus*. 2023;15(6):e41060.
287. Souza RG de, Lima SS, Pinto AC, Souza JS, Moura TCF, Amoras E da SG, et al. Change in Nutritional and Biochemical Status in People Living with HIV-1 on Antiretroviral Therapy. *Viruses* [Internet]. 2022 [cited 2026 Feb 18];14(11). Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/11/2573>
288. Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, Lo JC, Schwarz JM, Mulligan K, et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. *AIDS*. 2002;16(5):F1-8.
289. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet*. 1998;351(9119):1881–3.
290. Liang JS, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a

- potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med.* 2001;7(12):1327–31.
291. Zha BS, Wan X, Zhang X, Zha W, Zhou J, Wabitsch M, et al. HIV Protease Inhibitors Disrupt Lipid Metabolism by Activating Endoplasmic Reticulum Stress and Inhibiting Autophagy Activity in Adipocytes. *PLOS ONE.* 2013;8(3):e59514.
 292. Hurwitz BE, Klimas NG, Llabre MM, Maher KJ, Skyler JS, Bilsker MS, et al. HIV, metabolic syndrome X, inflammation, oxidative stress, and coronary heart disease risk : role of protease inhibitor exposure. *Cardiovasc Toxicol.* 2004;4(3):303–16.
 293. Echeopar-Sabogal J, D'Angelo-Piaggio L, Chanamé-Baca DM, Ugarte-Gil C. Association between the use of protease inhibitors in highly active antiretroviral therapy and incidence of diabetes mellitus and/or metabolic syndrome in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS.* 2018;29(5):443–52.
 294. Nix L, Tien PC. Metabolic Syndrome, Diabetes, and Cardiovascular Risk in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014;11(3):271–8.
 295. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med.* 1995;1(5):417–22.
 296. Dorjee K, Choden T, Baxi SM, Steinmaus C, Reingold AL. Risk of cardiovascular disease associated with exposure to abacavir among individuals with HIV: A systematic review and meta-analyses of results from 17 epidemiologic studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(5):541–53.
 297. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(2):214–23.
 298. Erlandson KM, Carter CC, Melbourne K, Brown TT, Cohen C, Das M, et al. Weight Change Following Antiretroviral Therapy Switch in People With Viral Suppression: Pooled Data from Randomized Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2021;73(8):1440–51.
 299. Samaras K. The burden of diabetes and hyperlipidemia in treated HIV infection and approaches for cardiometabolic care. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012;9(3):206–17.
 300. gnomAD [Internet]. [cited 2026 Feb 18]. Available from: https://gnomad.broadinstitute.org/?utm_source=chatgpt.com
 301. Strauss E, Gotz-Więckowska A, Sobaniec A, Chmielarz-Czarnocińska A, Szpecht D, Januszkiewicz-Lewandowska D. Hypoxia-Inducible Pathway Polymorphisms and Their Role in the Complications of Prematurity. *Genes* [Internet]. 2023 [cited 2026 Feb 18];14(5). Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/14/5/975>
 302. Fernández-Torres J, Hernández-Díaz C, Espinosa-Morales R, Camacho-Galindo J, Galindo-Sevilla N del C, López-Macay Á, et al. Polymorphic variation of hypoxia inducible factor-1 A (HIF1A) gene might contribute to the development of knee osteoarthritis: a pilot study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16(1):218.

303. Hardy GH. MENDELIAN PROPORTIONS IN A MIXED POPULATION. *Science*. 1908;28(706):49–50.
304. Weinberg W. Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen. Vol. 64. 1908;64:369–82.
305. Wigginton JE, Cutler DJ, Abecasis GR. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am J Hum Genet*. 2005;76(5):887–93.
306. Lewis CM, Knight J. Introduction to genetic association studies. *Cold Spring Harbor Protocols*. 2012;2012(3):297–306.
307. Ekberg NR, Eliasson S, Li YW, Zheng X, Chatzidionysiou K, Falhammar H, et al. Protective Effect of the HIF-1A Pro582Ser Polymorphism on Severe Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res*. 2019;2019:2936962.
308. Ren H, Luo JQ, Gao YC, Chen MY, Chen XP, Zhou HH, et al. Genetic association of hypoxia inducible factor 1-alpha (HIF1A) Pro582Ser polymorphism with risk of diabetes and diabetic complications. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(13):12783–98.
309. Hedrick PW. What is the evidence for heterozygote advantage selection? *Trends Ecol Evol*. 2012;27(12):698–704.
310. Sellis D, Kvitek DJ, Dunn B, Sherlock G, Petrov DA. Heterozygote Advantage Is a Common Outcome of Adaptation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*. 2016;203(3):1401–13.
311. Xu Y, Chen X, Wang K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(8):530–40.
312. Maffongelli G, Alteri C, Gentilotti E, Bertoli A, Ricciardi A, Malagnino V, et al. Impact of HIV-1 tropism on the emergence of non-AIDS events in HIV-infected patients receiving fully suppressive antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016;30(5):731–41.
313. Davis K, Perez-Guzman P, Hoyer A, Brinks R, Gregg E, Althoff KN, et al. Association between HIV infection and hypertension: a global systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *BMC Med*. 2021;19(1):105.
314. Fahme SA, Bloomfield GS, Peck R. Hypertension in HIV-Infected Adults: Novel Pathophysiologic Mechanisms. *Hypertension*. 2018;72(1):44–55.
315. Baldauf C, Wei C, Pickering TA, Grubbs B, Gjessing H, Wilson ML. Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha Gene Polymorphisms Impact Risk of Severe spectrum Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Case-Control Study. *Reprod Sci*. 2025;32(4):993–1002.
316. Harun-Or-Roshid M, Ali MB, Jesmin null, Mollah MNH. Association of hypoxia inducible factor 1-Alpha gene polymorphisms with multiple disease risks: A comprehensive meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(8):e0273042.
317. Yamada N, Horikawa Y, Oda N, Iizuka K, Shihara N, Kishi S, et al. Genetic variation in the hypoxia-inducible factor-1alpha gene is associated with type 2 diabetes in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5841–7.

318. Gu HF, Zheng X, Abu Seman N, Gu T, Botusan IR, Sunkari VG, et al. Impact of the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1A) Pro582Ser polymorphism on diabetes nephropathy. *Diabetes Care*. 2013;36(2):415–21.
319. Pichu S, Sathiyamoorthy J, Krishnamoorthy E, Umapathy D, Viswanathan V. Impact of the hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) pro582ser polymorphism and its gene expression on diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(3):533–40.
320. Zheng X, Narayanan S, Xu C, Eliasson Angelstig S, Grünler J, Zhao A, et al. Repression of hypoxia-inducible factor-1 contributes to increased mitochondrial reactive oxygen species production in diabetes. *Elife*. 2022;11:e70714.
321. Heinze G. A comparative investigation of methods for logistic regression with separated or nearly separated data. *Stat Med*. 2006;25(24):4216–26.
322. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med*. 2002;21(16):2409–19.
323. Freeman ML, Hossain MB, Burrowes SAB, Jeudy J, Bui R, Moisi D, et al. Association of Soluble Markers of Inflammation With Peri-coronary Artery Inflammation in People With and Without HIV Infection and Without Cardiovascular Disease. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(8):ofad328.
324. Mujawar Z, Rose H, Morrow MP, Pushkarsky T, Dubrovsky L, Mukhamedova N, et al. Human Immunodeficiency Virus Impairs Reverse Cholesterol Transport from Macrophages. *PLOS Biology*. 2006;4(11):e365.
325. Cui HL, Ditiatkovski M, Kesani R, Bobryshev YV, Liu Y, Geyer M, et al. HIV protein Nef causes dyslipidemia and formation of foam cells in mouse models of atherosclerosis. *FASEB J*. 2014;28(7):2828–39.
326. Toborek M, Lee YW, Pu H, Malecki A, Flora G, Garrido R, et al. HIV-Tat protein induces oxidative and inflammatory pathways in brain endothelium. *J Neurochem*. 2003;84(1):169–79.
327. Lin S, Nadeau PE, Mergia A. HIV inhibits endothelial reverse cholesterol transport through impacting subcellular Caveolin-1 trafficking. *Retrovirology*. 2015;12:62.
328. Li X, Song X, Han Y, Qiu Z, Cao W, Li T. Risk factors and longitudinal changes of dyslipidemia among Chinese people living with HIV receiving antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):598.
329. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49–73.
330. Mylonis I, Sembongi H, Befani C, Liakos P, Siniossoglou S, Simos G. Hypoxia causes triglyceride accumulation by HIF-1-mediated stimulation of lipin 1 expression. *J Cell Sci*. 2012;125(14):3485–93.

331. Mylonis I, Simos G, Paraskeva E. Hypoxia-Inducible Factors and the Regulation of Lipid Metabolism. *Cells* [Internet]. 2019 [cited 2026 Feb 11];8(3). Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/3/214>
332. Semenza GL. Regulation of metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2011;76:347–53.
333. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*. 2013;93(1):1–21.
334. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007;56(4):901–11.
335. Semenza GL. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *J Clin Invest*. 2013;123(9):3664–71.
336. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet*. 2017;101(1):5–22.
337. Jumare J, Dakum P, Sam-Agudu N, Memiah P, Nowak R, Bada F, et al. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome and its components among adults living with and without HIV in Nigeria: a single-center study. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):160.
338. Dimodi se H, Mimboe CSB, Tehuente BRT, Hell HR, Ndzana ACA, Medoua GN. Risk Factors Associated with Overweight and Obesity in HIV-Infected Cameroonian. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2025;13(2):27–43.
339. Jemal M, Adugna A, Getinet M, Baylie T, Waritu NC. Overweight and Obesity Among People Living With HIV on Dolutegravir- and Efavirenz-Based Therapies: A Comparative Cross-Sectional Study. *AIDS Res Treat*. 2024;2024:5347620.
340. Nalugga EA, Laker E, Nabaggala MS, Ddungu A, Batte C, Piloya T, et al. Prevalence of overweight and obesity and associated factors among people living with HIV attending a tertiary care clinic in Uganda. *BMC Nutr*. 2022;8(1):107.
341. Bailin SS, Koethe JR, Rebeiro PF. The Pathogenesis of Obesity in People Living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2024;19(1):6–13.
342. Eckard AR, McComsey GA. Weight Gain and Integrase Inhibitors. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(1):10–9.
343. Tsiodras S, Perelas A, Wanke C, Mantzoros CS. The HIV-1/HAART associated metabolic syndrome – Novel adipokines, molecular associations and therapeutic implications. *Journal of Infection*. 2010;61(2):101–13.
344. Koethe JR, Moser C, Brown TT, Stein JH, Kelesidis T, Dube M, et al. Adipokines, Weight Gain and Metabolic and Inflammatory Markers After Antiretroviral Therapy Initiation: AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5260s. *Clin Infect Dis*. 2021;74(5):857–64.

345. Bourgeois C, Gorwood J, Olivo A, Le Pelletier L, Capeau J, Lambotte O, et al. Contribution of Adipose Tissue to the Chronic Immune Activation and Inflammation Associated With HIV Infection and Its Treatment. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2026 Feb 20];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.670566/full>
346. Capeau J, Lagathu C, Ngono Ayissi K, Fève B, Béréziat V. HIV and adipose tissue: A long history linked to therapeutic classes of antiretrovirals. *Annales d'Endocrinologie*. 2024;66th International Meeting of Clinical Endocrinology – Henri-Pierre Klotz: Splendor and Misery of Adipocytes85(3):255–8.
347. Belaidi E, Joyeux-Faure M, Ribuot C, Launois SH, Levy P, Godin-Ribuot D. Major Role for Hypoxia Inducible Factor-1 and the Endothelin System in Promoting Myocardial Infarction and Hypertension in an Animal Model of Obstructive Sleep Apnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(15):1309–17.
348. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:798958.
349. López-Reyes A, Rodríguez-Pérez JM, Fernández-Torres J, Martínez-Rodríguez N, Pérez-Hernández N, Fuentes-Gómez AJ, et al. The HIF1A rs2057482 polymorphism is associated with risk of developing premature coronary artery disease and with some metabolic and cardiovascular risk factors. *The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican Study. Exp Mol Pathol*. 2014;96(3):405–10.
350. Hunt PW. Very Early ART and Persistent Inflammation in Treated HIV. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):132–3.
351. Prakoeswa FRS, Maharani F, Bestari RS, Aisyah R, Ichsan B, Nursanto D, et al. Aging and HIV: Recent Findings in Contributing Factors. *AIDS Res Treat*. 2025;2025:8814760.
352. Zuliani G, Volpato S, Galvani M, Blè A, Bandinelli S, Corsi AM, et al. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly: The role of central obesity data from the InChianti study. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):626–32.
353. Shih YL, Lin Y, Chen JY. The Association between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Metabolic Syndrome in an Elderly Population Aged 50 and Older in a Community Receiving Primary Health Care in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(20):13111.
354. Appiah LT, Sarfo FS, Nguah SB, Huffman MD, Stiles JK, Feinstein MJ. Lipoprotein(a) and High Sensitivity C-Reactive Protein among Patients with HIV in Ghana: The Study on Cardiovascular Risk Profile of HIV-Infected Patients on HAART (SCRIPT). *Glob Heart*. 2020;15(1):74.
355. Wada NI, Breen EC, Post WS, Stosor V, Macatangay BJ, Margolick JB. Long-term Trajectories of C-Reactive Protein Among Men Living With and Without HIV Infection in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(7):1382–8.

356. Zhu Y, Li G, Laukkanen JA, Song X, Zhang J, Wei L, et al. Higher neutrophil to lymphocyte ratio is associated with renal dysfunction and cardiac adverse remodeling in elderly with metabolic syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:921204.
357. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3636.
358. Quiros-Roldan E, Raffetti E, Donato F, Magoni M, Pezzoli C, Ferraresi A, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Incidence in HIV-Infected Patients: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154900.
359. SeyedAlinaghi S, C C, Afsahi AM, A.m A, Mirzapour P, II M, et al. Cytokines and HIV associated neurological manifestations: a systematic review. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2025;15(1):112–24.
360. Waritu NC, Nair SKP, Usure RE, Jemal M. Serum uric acid and high-sensitivity C-reactive protein levels among people living with HIV on dolutegravir and ritonavir-boosted atazanavir-based antiretroviral therapy: a comparative cross-sectional study. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1370725.
361. Abdulkadir Z, Kwaku AA, Ibrahim ZU, Olawumi AL, Umar ZA, Sheriff S, et al. Validity of high-sensitivity C-reactive protein versus DAD equation for cardiovascular risk assessment in people living with HIV in Nigeria. *BMC Infect Dis*. 2025;25(1):978.
362. Bello A, Abubakar AF. Correlating Serum IL-6 and hs-CRP with Components of Metabolic Syndrome among Patients with Human Immunodeficiency Virus on First-Line Highly Active Antiretroviral Therapy in Sokoto North-Western, Nigeria. *Saudi J Med*. 2025;10(11):510–7.
363. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2003;168(2):351–8.
364. Duro M, Manso MC, Barreira S, Rebelo I, Medeiros R, Almeida C. Metabolic syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients. *Int J STD AIDS*. 2018;29(11):1089–97.
365. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(4):443–9.
366. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(3):182–9.
367. Popko K, Gorska E, Stelmaszczyk-Emmel A, Plywaczewski R, Stoklosa A, Gorecka D, et al. Proinflammatory cytokines Il-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. *Eur J Med Res*. 2010;15 Suppl 2(Suppl 2):120–2.
368. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(11):2792–800.

369. Koethe JR, Hulan T, Niswender K. Adipose tissue and immune function: a review of evidence relevant to HIV infection. *J Infect Dis.* 2013;208(8):1194–201.
370. Damouche A, Lazure T, Avettand-Fènoël V, Huot N, Dejucq-Rainsford N, Satie AP, et al. Adipose Tissue Is a Neglected Viral Reservoir and an Inflammatory Site during Chronic HIV and SIV Infection. *PLoS Pathog.* 2015;11(9):e1005153.
371. Funderburg NT, Mehta NN. Lipid Abnormalities and Inflammation in HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016;13(4):218–25.
372. Waritu NC, Nair SKP, Birhan B, Adugna T, Awgichew GB, Jemal M. Serum Lipid Profiles, Blood Glucose, and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels Among People Living with HIV Taking Dolutegravir and Ritonavir-Boosted Atazanavir-Based Antiretroviral Therapy at Jimma University Medical Center, Southwest Ethiopia, 2021. *HIV AIDS (Auckl).* 2024;16:17–32.
373. Han E, Fritzer-Szekeres M, Szekeres T, Gehrig T, Gyöngyösi M, Bergler-Klein J. Comparison of High-Sensitivity C-Reactive Protein vs C-reactive Protein for Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Cardiac Disease. *J Appl Lab Med.* 2022;7(6):1259–71.
374. Wolska A, Remaley AT. CRP and High-Sensitivity CRP: “What’s in a Name?” *J Appl Lab Med.* 2022;7(6):1255–8.
375. da Cruz LL, Cardoso LD, Pala D, de Paula H, Lamounier JA, Silva CAM, et al. Metabolic syndrome components can predict C reactive protein concentration in adolescents. *Nutr Hosp.* 2013;28(5):1580–6.
376. Jovelić A, Rađen G, Jovelić S, Marković M. Relationship between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in military pilots in the Serbia and Montenegro. *Vojnosanitetski pregled.* 2005;62(11):811–9.
377. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis.* 2025;409:120479.
378. Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivellese AA, Vaccaro O. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes Care.* 1998;21(4):649–54.
379. Ma J, Xu A, Jia C, Liu L, Fu Z, Dong J, et al. Associations of fibrinogen with metabolic syndrome in rural Chinese population. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(5):486–92.
380. Palomo IG, Gutiérrez CL, Alarcón ML, Jaramillo JC, Segovia FM, Leiva EM, et al. Increased concentration of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in individuals with metabolic syndrome. *Mol Med Rep.* 2009;2(2):253–7.
381. Madden E, Lee G, Kotler DP, Wanke C, Lewis CE, Tracy R, et al. Association of antiretroviral therapy with fibrinogen levels in HIV-infection. *AIDS.* 2008;22(6):707–15.
382. Stambullian M, Feliu S, Slobodianik NH. Nutritional status in patients with HIV infection and AIDS. *Br J Nutr.* 2007;98 Suppl 1:S140-143.

383. Funderburg NT. Markers of coagulation and inflammation often remain elevated in ART-treated HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9(1):80–6.
384. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295.
385. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008;5(10):e203.
386. INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) Study Group, Lundgren J, Babiker A, Gordin F, Emery S, Fätkenheuer G, et al. Why START? Reflections that led to the conduct of this large long-term strategic HIV trial. *HIV Med*. 2015;16 Suppl 1(01):1–9.
387. Ridker PM. Should statin therapy be considered for patients with elevated C-reactive protein? The need for a definitive clinical trial. *Eur Heart J*. 2001;22(23):2135–7.
388. Takagi H, Mizuno Y, Yamamoto H, Goto S, nosuke, Umemoto T, All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence Group. Effects of telmisartan therapy on interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res*. 2013;36(4):368–73.
389. Abril-Ulloa V, Flores-Mateo G, Solà-Alberich R, Manuel-y-Keenoy B, Arijia V. Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health*. 2014;14:483.
390. Tofano RJ, Pescinni-Salzedas LM, Chagas EFB, Detregiachi CRP, Guiguer EL, Araujo AC, et al. Association of Metabolic Syndrome and Hyperferritinemia in Patients at Cardiovascular Risk. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3239–48.
391. López-Calderón C, Palacios R, Cobo A, Nuño E, Ruiz J, Márquez M, et al. Serum ferritin in HIV-positive patients is related to immune deficiency and inflammatory activity. *Int J STD AIDS*. 2015;26(6):393–7.
392. Dragović G, Sumarac-Dumanovic M, Khawla AM, Soldatović I, Andjić M, Jevtović D, et al. Correlation between PAI-1, leptin and ferritin with HOMA in HIV/AIDS patients. *Exp Mol Pathol*. 2018;105(1):115–9.
393. Zhuang L, Yu C, Xu F, Zhao LH, Wang XH, Wang CH, et al. Increased plasma D-dimer levels may be a promising indicator for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:930271.
394. Aupibul L, Namwongprom S, Sudjaritruk T, Ounjaijean S. Metabolic syndrome, biochemical markers, and body composition in youth living with perinatal HIV infection on antiretroviral treatment. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230707.
395. Mabhida SE, Mchiza ZJ, Mokgalaboni K, Hanser S, Choshi J, Mokoena H, et al. High-sensitivity C-reactive protein among people living with HIV on highly active antiretroviral therapy: a systemic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):160.

396. Onat A, Ozhan H, Erbilien E, Albayrak S, Küçükduymaz Z, Can G, et al. Independent prediction of metabolic syndrome by plasma fibrinogen in men, and predictors of elevated levels. *Int J Cardiol.* 2009;135(2):211–7.
397. Abdul Razak MK, Sultan AA. The importance of measurement of plasma fibrinogen level among patients with type- 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(2):1151–8.
398. Zhang J, Lin J, Liang B, Chen L, Yang X, Li M. Fibrinogen function indexes are potential biomarkers for evaluating the occurrence and severity of diabetic foot. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14(1):182.
399. Shay JES, Celeste Simon M. Hypoxia-inducible factors: crosstalk between inflammation and metabolism. *Semin Cell Dev Biol.* 2012;23(4):389–94.
400. Hernández-Molina G, Rodríguez-Pérez JM, Fernández-Torres J, Lima G, Pérez-Hernández N, López-Reyes A, et al. HIF1A (rs11549465) and AKNA (rs10817595) Gene Polymorphisms Are Associated with Primary Sjögren's Syndrome. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5845849.
401. Al-Shajrawi O, Alwardat S, Alwardat N, Tengku Din TADAA, Hussain Abdulrazak M, Musa I, et al. Exploring the complex relationship between HIF-1 (rs11549465) and *NFκB1* (rs28362491) variations and obesity (Review). *World Acad Sci J.* 2024;6(6):71.
402. Wu LF, Xu GP, Zhao Q, Zhou LJ, Wang D, Chen WX. The association between hypoxia inducible factor 1 subunit alpha gene rs2057482 polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1123.
403. Walmsley SR, Print C, Farahi N, Peyssonnaud C, Johnson RS, Cramer T, et al. Hypoxia-induced neutrophil survival is mediated by HIF-1alpha-dependent NF-kappaB activity. *J Exp Med.* 2005;201(1):105–15.
404. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in aging: Trends and clinical implications. *Exp Gerontol.* 2025;211:112908.
405. De Santis GC, Brunetta DM, Vilar FC, Brandão RA, de Albernaz Muniz RZ, de Lima GMN, et al. Hematological abnormalities in HIV-infected patients. *International Journal of Infectious Diseases.* 2011;15(12):e808–11.
406. Dunsmore G, Rosero EP, Shahbaz S, Santer DM, Jovel J, Lacy P, et al. Neutrophils promote T-cell activation through the regulated release of CD44-bound Galectin-9 from the cell surface during HIV infection. *PLoS Biol.* 2021;19(8):e3001387.
407. Hanberg JS, Freiberg MS, Goetz MB, Rodriguez-Barradas MC, Gibert C, Oursler KA, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as Prognostic Inflammatory Biomarkers in Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis C Virus (HCV), and HIV/HCV Coinfection. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(10):ofz347.

Преглед скраћеница, ознака и страних речи

Скраћенице	Објашњења
6HB	Шестохеликсни сноп (енгл. <i>Six-Helix Bundle</i>)
95% CI	95% интервал поверења (енгл. <i>Confidence Interval</i>)
ABCA1	Транспортер А1 који везује АТФ из фамилије ABC (енгл. <i>ATP-Binding Cassette Transporter A1</i>)
AHA	Америчко удружење за срце (енгл. <i>American Heart Association</i>)
AIDS	Синдром стечене имунодефицијенције (енгл. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
ALP	Алкална фосфатаза (енгл. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ALT	Аланин аминотрансфераза (енгл. <i>Alanine Aminotransferase</i>)
AP-1	Активатор протеина 1 (енгл. <i>Activator Protein-1</i> ; AP-1),
APobec3G	APobec3G протеин (енгл. <i>Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme Catalytic Polypeptide-like 3G</i>)
ARNT	Нуклеарни транслокатор рецептора арил-угљоводоника (енгл. <i>Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator</i>)
ART	Антиретровирусна терапија (енгл. <i>Antiretroviral Therapy</i>)
AST	Аспартат аминотрансфераза (енгл. <i>Aspartate Aminotransferase</i>)
ATH	Хипоксија адипозног ткива (енгл. <i>Adipose Tissue Hypoxia</i>)
AUC	Површина испод ROC криве (енгл. <i>Area Under the Curve</i>)
BMI	Индекс телесне масе (енгл. <i>Body Mass Index</i>)
BST-2	Антиген 2 стромалних ћелија коштане сржи (енгл. <i>Bone Marrow Stromal Cell Antigen 2</i>)
CCR5	СС хемокин рецептор тип 5 (енгл. <i>CC Chemokine Receptor type 5</i>)
CDC	Центри за контролу и превенцију болести (енгл. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CNV	Варијације броја копија геномских региона (енгл. <i>Copy Number Variation</i>)
COHERE	Сарадња европских опсервационих истраживања у области HIV епидемиологије (енгл. <i>Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe</i>)
CRFs	Циркулишуће рекомбинантне форме (енгл. <i>Circulating Recombinant</i>
CRISPR-Cas	CRISPR-Cas систем (енгл. <i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats–CRISPR-Associated Proteins</i>)
CRP	С-реактивни протеин (енгл. <i>C-Reactive Protein</i>)
C-TAD	С-терминални транзактивациони домен (енгл. <i>C-Terminal Activation Domain</i>)
CXCR4	CXC хемокин рецептор тип 4 (енгл. <i>CXC Chemokine Receptor type 4</i>)

D-4	„Опасна четворка“ (енгл. <i>Dangerous Four</i>)
DBP	Дијастолни крвни притисак (енгл. <i>Diastolic blood pressure</i>)
df	Степен слободе (енгл. <i>Degrees of Freedom</i>)
DIS	Палиндромска секвенца одговорна за иницирање димеризације геномске РНК (енгл. <i>Dimerization Initiation Sequence</i>)
dsDNA	Дволанчана ДНК (енгл. <i>Double-Stranded DNA</i>)
EACS	Европско друштво за AIDS (енгл. <i>European AIDS Clinical Society</i>)
ECDC	Европски центар за превенцију и контролу болести (енгл. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
ELISA	Ензимски имуносорбентни тест (енгл. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
eNOS	Ендотелна синтаза азот-оксида (енгл. <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>)
EPO	Еритропоетин (енгл. <i>Erythropoietin</i>)
EuroSIDA	Европска EuroSIDA студија (енгл. <i>EuroSIDA Study</i>)
GGT	Гама-глутамилтрансфераза (енгл. <i>Gamma-Glutamyltransferase</i>)
GLUT1	Транспортер глукозе тип 1 (енгл. <i>Glucose Transporter Type 1</i>)
GLUT4	Транспортер глукозе тип 4 (енгл. <i>Glucose Transporter Type 4</i>)
GRID	Имунодефицијенција повезана са хомосексуалношћу (енгл. <i>Gay-Related Immune Deficiency</i>)
GWAS	Студије асоцијација на нивоу целог генома (енгл. <i>Genome-Wide Association Studies</i>)
HAART	Високоактивне антиретровирусна терапија (енгл. <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>)
HbA1c	Гликолизирани хемоглобин (енгл. <i>Hemoglobin A1c</i>)
HBsAg	Површински антиген хепатитис В вируса (енгл. <i>Hepatitis B Surface Antigen</i>)
HBV	Вирус хепатитиса В (енгл. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Вирус хепатитиса С (енгл. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HDL	Липопротеини високе густине (енгл. <i>High-Density Lipoprotein</i>)
HELLP	HELLP синдром (енгл. <i>Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count</i>)
HIF	Хипоксијом-индуковани фактор (енгл. <i>Hypoxia-Inducible Factor</i>)
HIF-1α	Хипоксијом-индуковани фактор 1 алфа (енгл. <i>Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha</i>)
HIV	Вирус хумане имунодефицијенције (енгл. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HRE	Елемент који одговара на хипоксију (енгл. <i>Hypoxia Response Element</i>)
hsCRP	Високоосетљиви С-реактивни протеин (енгл. <i>High-sensitivity C-reactive protein</i>)

HTLV-III	Хумани Т-ћелијски леукемијски вирус тип III (енгл. <i>Human T-cell Leukemia Virus type III</i>)
HWE	Харди-Вајнбергова равнотежа (енгл. <i>Hardy-Weinberg Equilibrium</i>)
IDF	Међународна федерација за дијабетес (енгл. <i>International Diabetes Federation</i>)
IFITM3	Интерфероном индуковани трансмембрански протеин 3 (енгл. <i>Interferon-Induced Transmembrane Protein 3</i>)
IL-6	Интерлеукин-6 (енгл. <i>Interleukin-6</i>)
indel	Инсерције и делеције мањих сегмената ДНК (енгл. <i>Insertion-Deletion</i>)
INSTI	Инхибитори интегразе (енгл. <i>Integrase Strand Transfer Inhibitors</i>)
IQR	Интерквартални опсег (енгл. <i>Interquartile range</i>)
JAK	Јанус киназа (енгл. <i>Janus kinase</i>)
K3EDTA	Трикалијум етилендиаминтетраацетат (енгл. <i>Tripotassium Ethylenediaminetetraacetic Acid</i>)
KIR	Рецептор налик на имуноглобулине природних ћелија убица (енгл. <i>Killer-Cell Immunoglobulin-Like Receptors</i>)
LAV	Вирус повезан са лимфаденопатијом (енгл. <i>Lymphadenopathy-Associated Virus</i>)
LD	Неравнотежа везаности генских локуса (енгл. <i>Linkage disequilibrium</i>)
LDH	Лактат дехидрогеназа (енгл. <i>Lactate dehydrogenase</i>)
LDHA	Лактат дехидрогеназа А (енгл. <i>Lactate Dehydrogenase A</i>)
LDL	Липопротеини ниске густине (енгл. <i>Low-density lipoprotein</i>)
LogCRP	Логаритам вредности С-реактивног протеина (енгл. <i>Log-transformed C-reactive protein</i>)
LP	Касни презентери (енгл. <i>Late presenters</i>)
LTR	Дуга терминална понављања (енгл. <i>Long terminal repeat</i>)
MAFLD	Масна болест јетре повезана са метаболичком дисфункцијом (енгл. <i>Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease</i>)
MASLD	Стеатотична болест јетре повезана са метаболичком дисфункцијом (енгл. <i>Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease</i>)
Mdn	Медијана (енгл. <i>Median</i>)
MEK/ERK	Сигнални пут MEK/ERK (енгл. <i>Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase / Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>)
MIF	Фактор који инхибира миграцију макрофага (енгл. <i>Macrophage Migration Inhibitory Factor</i>)
miR-199a	МикроРНК-199а (енгл. <i>microRNA-199a</i>)
miRNA	микроРНК (енгл. <i>MicroRNA</i>)
mRNA	Информациона рибонуклеинска киселина (енгл. <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>)

MSM	Мушкарци који имају сексуалне односе са мушкарцима (енгл. <i>Men who have sex with men</i>)
N/L однос	Однос неутрофила и лимфоцита
NAFLD	Неалкохолна масна болест јетре (енгл. <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>)
NCBI	Национални центар за биотехнолошке информације (енгл. <i>National Center for Biotechnology Information</i>)
NCEP ATP III (2005)	Национални програм едукације о холестеролу – Панел за третман одраслих III (2005) (енгл. <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>)
Nef	Негативни фактор (енгл. <i>Negative Factor</i>)
NF-κB	Нуклеарни фактор κB (енгл. <i>Nuclear Factor Kappa B</i>)
NHLBI	Национални институт за срце, плућа и крв (енгл. <i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>)
NIH	Национални институти за здравље (енгл. <i>National Institutes of Health</i>)
NNRTI	Ненуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе (енгл. <i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>)
non-LP	Особе без касно постављене дијагнозе HIV инфекције (енгл. <i>Non-Late presenters</i>)
NRTI	Нуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе (енгл. <i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>)
OR	Однос шанси (енгл. <i>Odds ratio</i>)
PBS	Место везивања прајмера (енгл. <i>Primer Binding Site</i>)
PEP	Постекспозициона профилакса (енгл. <i>Post-Exposure Prophylaxis</i>)
PGL	Перзистентна генерализована лимфаденопатија (енгл. <i>Persistent Generalized Lymphadenopathy</i>)
PI	Инхибитори протеазе (енгл. <i>Protease inhibitors</i>)
PLWH	Особе које живе са HIV инфекцијом (енгл. <i>People living with HIV</i>)
PrEP	Преекспозициона профилакса (енгл. <i>Pre-Exposure Prophylaxis</i>)
RAAS	Ренин-ангиотензин-алдостеронски систем (енгл. <i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i>)
ref.	Референтна категорија (енгл. <i>Reference category</i>)
RNAi	РНК интерференција (енгл. <i>RNA Interference</i>)
ROC	ROC крива (енгл. <i>Receiver Operating Characteristic</i>)
ROS	Реактивне кисеоничне врсте (енгл. <i>Reactive Oxygen Species</i>)
RRE	Елемент одговора на Rev протеин (енгл. <i>Rev Response Element</i>)
RT-PCR	Реверзна транскриптазна реакција ланчане полимеризације (енгл. <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>)

SAMHD1	(енгл. <i>Sterile Alpha Motif and Histidine-Aspartate Domain-Containing Protein 1</i>)
SBP	Систолни крвни притисак (енгл. <i>Systolic blood pressure</i>)
SIV	Вирус имунодефицијенције мајмуна (енгл. <i>Simian Immunodeficiency Virus</i>)
SNP	Једнонуклеотидни полиморфизам (енгл. <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)
SNV	Варијанте једног нуклеотида (енгл. <i>Single Nucleotide Variant</i>)
Sp1	Протеин специфичности 1 (енгл. <i>Specificity Protein 1</i>)
SST	Епрувета са гелом за сепарацију серума (енгл. <i>Serum Separation Tube</i>)
STAT3	(енгл. <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>)
STRs	Варијације у броју понављајућих секвенци (енгл. <i>Short Tandem Repeats, microsatellites</i>)
TAR	Трансактивациони одговорни елемент (енгл. <i>Trans-Activation Response element</i>)
Tat	Транс-активатор транскрипције (енгл. <i>Trans-Activator of Transcription</i>)
TNF-α	Тумор-некротишући фактор алфа (енгл. <i>Tumor necrosis factor alpha</i>)
TRIM5α	TRIM5 α протеин (енгл. <i>Tripartite Motif-Containing Protein 5 Alpha</i>)
UNAIDS	Заједнички програм Уједињених нација за HIV/AIDS (енгл. <i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>)
UTR	Непревођени регион (енгл. <i>Untranslated Region</i>)
VEGF	Васкуларни ендотелни фактор раста (енгл. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
VLDL	Липопротеини веома ниске густине (енгл. <i>Very Low-Density Lipoprotein</i>)
WC	Обим струка (енгл. <i>Waist circumference</i>)
WHO	Светска здравствена организација (енгл. <i>World Health Organization</i>)
WHR	Однос струка и кукова (енгл. <i>Waist-Hip Ratio</i>)
T1	Најнижи тертил
T2	Средњи тертил
T3	Највиши тертил

Биографија аутора

Немања Ђорђевић је рођен 25.10.1992. године у Краљеву. Завршио је основну школу као ђак генерације и носилац Вукове дипломе, а потом и Средњу медицинску школу у Краљеву са одличним успехом.

Школске 2011/12 године уписао је Интегрисане академске студије медицине на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, које је завршио 2017. године са просечном оценом 9,48 и тиме стекао звање доктора медицине. Након обављеног приправничког стажа и положеног државног испита, обављао је послове доктора медицине у Специјалној болници „Меркур“ у Врњачкој Бањи од 2018. до краја 2019. године.

Од 01.01.2020. године је у радном односу у Клиници за инфективне болести УКИЦ Крагујевац, запослен по одлуци Владе Републике Србије и Министарства здравља о запошљавању најбољих дипломаца медицине. Школске 2020/21 године уписао је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, научна област Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином, при чему је успешно положио све предмете и усмени докторски испит (19.07.2023. године) са просечном оценом десет (10). Уписао је здравствену специјализацију из Инфектологије школске 2020/21. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу а 2025. године положио је специјалистички испит са одличном оценом и стекао звање специјалисте инфектологије.

Дана 01. 06. 2022. године засновао је радни однос за обављање послова сарадника у настави на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, из уже научне области Инфективне болести а 01.06.2023. и 01.06.2024. године је поново биран у наведено звање. Од 03.09.2025. год. обавља послове Асистента у настави за исту ужу научну област. Бави се научноистраживачким радом, а до сада има шест објављених научних радова као први аутор/коаутор.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

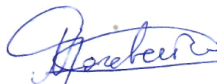
„Повезаност одређених полиморфизама гена *HIF-1α* са метаболичким синдромом код пацијената са HIV-ом на антиретровирусној терапији“

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 02.04.2026. године,

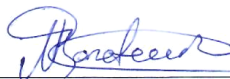


потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:
„Повезаност одређених полиморфизама гена *HIF-1α* са метаболичким синдромом код
пацијената са HIV-ом на антиретровирусној терапији“
истоветне.

У Крагујевцу, 02.04.2026. године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Немања Ђорђевић,



дозвољавам



не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Повезаност одређених полиморфизама гена *HIF-1α* са метаболичким синдромом код пацијената са HIV-ом на антиретровирусној терапији“

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође



дозвољавам



не дозвољавам¹

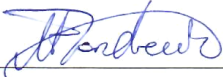
припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- ⑥ Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 02.04.2026. године,



потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>