

Gradu Amaierako Lana
Medikuntza Gradua

Patologia endokrinoa

Giza Immunoeskasiaren Birusarekin infektaturiko pazienteetan

Egilea:
Jone Lapuente Ocamica

Zuzendaria:
Aitzol Lizarraga doktorea

© 2019, Jone Lapuente Ocamica

Laburpena:

Sarrera: Giza Immunoeskasiaren Birusa (GIB) *retroviridae* familiako birusa da. Gainerako erretrobirusak bezala alderantzizko transkriptasren bitartez ostalariaren zelulen DNAn integratzeko gaitasuna du. 1996an epidemia hasi zenetik birusari loturiko guruin endokrinoen kaltea deskribatu izan da, bai guruinen funtzio aldaketengatik bai guruin infiltrazioagatik.

Helburuak: ikerketa honen helburu nagusia GIBarekin infektaturiko pazienteetan patologia endokrino eta metabolikoen prebalentzia ezagutzea da.

Metodologia: behaketazko zeharkako ikerketa erretrospektibo honetan GIBa zuten 80 pazienteek parte hartu zuten. Pazienteen datu demografikoak, ohitura toxikoak, datu biroimmunologikoak (CD4⁺ T linfuzitoak eta karga birala), biokimikoak (LDL, HDL, kolesterol osoa, triglizeridoak eta gluzemia) eta kalte endokrinologikoei buruzko datuak bildu ziren. Datuen analisi deskriptiboa egin zen eta ANOVA, Fisher-en proba zehatza, Mann Whitney-ren U eta Rho Spearman-en korrelazio probak erabiliz aldagaien konparaketa egin zen. Emaitzen esangura maila 0,05ekoa izan zen.

Emaitzak: aztertutako pazienteengandik % 32,5 emakumeak ziren eta % 67,5 gizonezkoak. Ikertutako laginaren batezbestekoa adina 53,79 urtekoa ($\pm 8,05$) izan zen eta batezbesteko infekzio denbora 17,77 urte ($\pm 8,694$). Paziente guztiek tratamendu antirretrobirala hartzen zuten eta gehienek egoera biroimmunologiko ona zuten. Ikertutako gaixotasun endokrinologiko eta metabolikoetatik dislipemia, diabetesa eta tiroide disfuntzioa izan ziren prebalenteenak.

Ondorioak: kalte endokrino eta metabolikoen prebalentzia % 17,5 eta % 32,5 izan ziren. Ez zen topatu harremanik CD4⁺ eta karga biralarekin.

I. AURKIBIDEA:

1	SARRERA	5
1.1	GIZA IMMUNOESKASIAREN BIRUSA (GIB)	5
1.2	EPIDEMIOLOGIA	7
1.3	GIZA IMMUNOESKASIAREN BIRUSA ETA ENDOKRINO SISTEMA	7
1.3.1	Giza Immunoeskasiaren Birusa eta infekzio oportunistak.....	8
1.3.2	Tratamendu antirretobirala	8
1.3.3	Zitokinak	8
2	HELBURUA	13
3	METODOLOGIA	13
3.1	IKERKETA MOTA	13
3.2	LAGIN AUKERAKETA	14
3.3	DATU BILAKETA	14
3.4	ESTATISTIKA	15
4	EMAITZAK	15
4.1	DATU DEMOGRAFIKOAK	15
4.2	OHITURA TOXIKOAK	16
4.3	INFEKZIO DENBORA	16
4.4	KARGA BIRALA, CD4⁺ ETA CDC SAILKAPENA	16
4.5	TRATAMENDU ANTIRRETROBIRALA	17
4.6	GAIXOTASUN ENDOKRINO ETA METABOLIKOAK	17
4.6.1	Lipidoak	18
4.6.2	Karbohidratoen metabolismoa	21
4.6.3	Tiroidea guruina	24
4.6.4	Hezur metabolismoa.....	26

4.6.5	Giltzurrun gaineko guruina	29
4.6.6	Gonadak	31
4.6.7	Bestelakoak	32
5	EZTABAIDA.....	32
5.1	METODOLOGIAREN EZTABAIDA	33
5.2	EMAITZEN EZTABAIDA	33
5.3	IKERKETAREN MUGAK	37
6	ONDORIOAK.....	38
7	BIBLIOGRAFIA	38
8	ANEXOAK.....	42
8.1	ANEXO A. BASURTOKO IKERKETA KLINIKOKO KOMITEAREN ONARPEN DOKUMENTUA.	42
8.2	GIB-AREN INFEKZIO SAILKAPENA.....	43

II. TAULEN AURKIBIDEA:

Taula 1.	GIBaren egiturazko geneen funtzioa.....	5
Taula 2.	GIBaren gene erregulatzailleen funtzioa.....	6
Taula 3.	Lipidoen metabolismoa eta GIBa.	9
Taula 4.	Karbohidratoen metabolismoa eta GIBa.....	10
Taula 5.	Tiroide guruina eta GIBa.	11
Taula 6.	Hezur metabolismoa eta GIBa.	11
Taula 7.	Gonadak eta GIBa.	12
Taula 8.	Giltzurrun gaineko guruina eta GIBa.....	12
Taula 9.	Hipofisia eta GIBa	13
Taula 10.	Aztertutako populazioaren ezaugarri demografiko orokorrak.	15
Taula 11.	Laginaren banaketa CDC sailakapenean.....	17
Taula 12.	Ikerketako patologia endokrino eta metabolikoen prebalentzia.	18
Taula 13.	Laginaren lipidemiaren deskribapena.	19

Taula 14. Gehiegizko kolesterola eta triglizeridoak dituzten pazienteen prebalentzia.	19
Taula 15. Lipidemiaren aldaketak infekzio denboraren arabera.	20
<i>Taula 16. Gorputza Masa Indizearen (GMI) aldaketa infekzio denboraren arabera.</i>	21
Taula 17. Lipidemiak karga biralarekin eta CD4+ linfoziotekin duen korrelazioa. ..	21
Taula 18. 2 motako diabetesaren prebalentzia infekzio denbora taldeen arabera.....	23
Taula 19. 2 motako diabetes mellitusaren eta karga biralaren arteko harremana..	23
Taula 20. 2 motako diabetes mellitusa eta CD4+ T linfozioten arteko harremana.	24
Taula 21. Tiroide guruineko eritasunen prebalentzia.....	24
Taula 22. Tiroide gaixotasunek infekzio denborarekiko harremana.....	25
Taula 23. Tiroide gaixotasunen eta karga biralaren arteko harremana.	26
Taula 24. Tiroide kaltea eta CD4+ T linfozitoen arteko harremana.	26
Taula 25. Hezur kaltearen prebalentzia.....	27
Taula 26. Hezur kaltearen proportzio aldaketak infekzio denborarekiko.	28
Taula 27. Hezur asalduek CD4+ linfozitoekiko duten harremana.	28
Taula 28. Hezur patologiaren eta karga biralaren arteko harremana.	29
Taula 29. Giltzurrun gaineko guruinaren kalteak infekzio iraupen denbora-taldeen arabera.	29
Taula 30. CD4 ⁺ linfozitoen eta giltzurrun gaineko guruinaren patologien arteko harremana.....	30
Taula 31. Karga biralaren eta giltzurrun gaineko guruinarena kaltearen arteko harremana.....	30
Taula 32. Gonaden patologia gaixotasun denbora taldeekiko.	31
Taula 33. Karga biralaren eta gonada patologiaren arteko harremana.....	32
Taula 34. CD4 ⁺ linfozitoen eta gonada patologien arteko harremana.	32

III. IRUDIEN AURKIBIDEA:

Irudia 1. Karga birala eta CD4+ T linfozito kopurua ikertutako populazioan	16
Irudia 2 GMI sailkapena diabetes mellitusa duten eta ez duten pazienteen artean	22

1 SARRERA

1.1 GIZA IMMUNOESKASIAREN BIRUSA (GIB)

GIBa *retrovirus* generoko eta *Lentivirus* familiako birusa da (1, 2). 1983an isolatu zuten Barré-Sinoussi-ek, Chermann-ek eta Monagnier-ek Pariseko Pasteur Institutuan (2).

Ehun nanometroko diametroa duen izakia honek bere artean errekonbinatzeko gaitasuna duten 2 ARN kate monokatenario ditu (1). Birusaren genomak 10 kilobase (Kb) edo gutxiagoko tamaina du eta bertan hiru egiturazko gene kodifikatu egiten dira: *gag*, *pol* eta *env* (**Taula 1**). Halaber, GIBak birusa eta ostalariaren arteko elkarrekintzak modulatzeko gaitasuna izan dezaketen beste gene batzuk ere baditu, horien artean garrantzitsuenak, *tat* eta *rev* dira (**Taula 2**) (1, 2).

Taula 1. GIBaren egiturazko geneen funtzioa.

Genea	Proteina	Funtzioa
<i>gag</i>	p17	p14 eta gp14 arteko elkarreragina.
	p24	Nukleoko proteina.
	p6	Nukleoko proteina, ^a Vpr-ra lotu egiten da.
	p7	Nukleokapsideko proteina. RNAr lotu egiten da.
	p1	-
	p2	-
<i>pol</i>	Proteasa	Gag eta Pol-en proteolisia.
	Alderantzizko transkriptasa	Polimerasa eta RNasa aktibitatea.
	Integrasa	Kromosoman integratzea.
<i>env</i>	gp120	Mintzeko proteina da. Birusa zelulan sartzea ahalbidetzen du.
	gp41	Mintz zeharreko proteina. Zelula ostalariarekin bat-egitea ahalbidetzen du.

¹Vpr: Viral Protein R, nukleoan dago. Funtzioa: zelula primarioetan erreplikazio birala hobetzen du eta ziklo nuklearra G₂/M fasean gelditzen du.

Taula 2. GIBaren gene erregulatzailen funtzioa.

Genea	Proteina	Funtzioa
tat	^a Tat	RNAren transkripzioa aktibatu
rev	^b Fosfoproteina Rev	Prozesatu gabeko RNAm biralaren esportazio nuklearra, egonkortzea eta erabilera sustatu, hots, RNAren adierazpena handitu

^a Tat: transkripzio transaktibatzailea. ^b fosfoproteina Rev: Birioi proteina adierazpenaren erregulatzaila da.

Gainerako *retrovirusek* bezala, *alderantzizko transkriptasaren* bitartez genoma DNA bikatenarioan integratzeko gaitasuna dauka (1). Bestetik, birusa organismoko zenbait ehun eta likidotan gorde daiteke (esperman, zerbix-jariakinetan, plasman, amaren esnean eta abar) horregatik, transmisio mekanismo nagusiak sexuala, parenterala eta bertikala dira (1, 2).

Birusaren infekzioa azaltzen duten fenomeno biologikoak ez dira guztiz argitu. Orokorrean, transmititutako birusek ostalariaren zelulekin bat egiten dute gp120 glikoproteina birala eta zelula ostalariaren hartzaileen arteko elkarrekintzen bitartez (CD4 hartzaile zelularra eta CCR5 edo CXCR4 kimiozina hartzaileak). Itu zelulak T linfozitoak eta monozito-makrofago sistemako zelulak dira CD4 hartzaileak dituztelako. GIBaren eta itu zelularen mintzek bat egin ostean, birusaren zitoplasma zelula ostalariaren sartu egiten da. Ondoren, zitoplasman alderantzizko transkripzioaren bitartez RNA birala DNA biral bilakatuko da. Gero, DNA birala ostalariaren nukleoan sartu egiten da bere genomari integratzeko. Birusaren genoma gene aktiboen ondoan txertatu egiten da erreplikazioa errazteko. Erreplikazio birala ahalbidetzeko, faktore zelular eta faktore biralen menpe dauden promotore biralak behar dira; besteak beste, beste mikroorganismo batzuen koinfekzioa, hantura zitokinen sintesia edo aktibazio zelularra. Genoma biral eta proteina berrien sintesirako GIBak ostalariaren proteinak erabiltzen ditu eta horren emaitza CD4 T linfozitoen galera da (1).

Infekzioaren lehenengo 120 egunetan, hots, erantzun antibirala piztu arte, biremia igotzen da; horregatik, mikroorganismoak organo linfoideen eta nerbio sistema zentrolean (NSZ) zehar mugarik gabe barreiatu egiten dira. Infekzioaren hasierako

epe horretan, pazienteek klinika pseudogripala iragankorra izan dezakete. Hurrengo 3-6 hilabeteetan erantzun zelular antibiral bizia pizten da, T linfzito aktibatuek kimiokina inhibitzaileak (MIP-1 α , MIP-1 β eta RANTES) jariatzen dituzte birusaren erreplikazioa oztopatzeko. Ondorioz, karga birala egonkortzen da (1).

Karga biralaren arabera, gaixotasunaren garapen abiadura aldatu daiteke. Izan ere, garai honetan karga biral txikia lortzea gaixotasunaren progresio motelarekin lotu da (1).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

Munduko Osasun Erakundeak adierazten duenez GIBa munduko osasun publikoaren arazo nagusienetakoa da. Hain zuzen ere, 2018an munduan 37,9 milioi biztanlek GIBa zuten. Nazio Batuen GIB/HIESA-ri buruzko programa bateratuaren (ONUSIDA) azkeneko datuen arabera, 1996an epidemia hasi zenetik 32 milioi pertsona birusarekin loturiko gaixotasunengatik hil egin dira eta horietatik 777.000 2018an. Hala ere, gaur egun prebentzio, diagnostiko eta tratamendu aukerak eskuragarriagoak dira. Ondorioz, intzidentzia % 40 murriztu egin dira epidemiaren hasieratik eta gaixotasun osasun arazo kroniko eta jasangarria bilakatu da (3, 4).

Bestalde, tratamendu antirretrobirala zabaltzearen ondorioz, GIBa duten pazienteetan HIESA eta HIESA ez diren konplikazioak asko murriztu dira (2). Aitzitik, egun HIESA ez diren gaitzak (gaixotasun kardiobaskularrak, hepatikoak, neoplasiak, nefropatiak, hauskortasuna eta gaitz endokrinologikoak, besteak beste) HIESA baino ohikoagoak dira (2).

1.3 GIZA IMMUNOESKASIAREN BIRUSA ETA ENDOKRINO SISTEMA

1996an epidemia hasi zenetik bai paziente asintomatikoetan bai HIESA dutenetan guruin endokrinoen eta metabolismoaren eritasunak aztertu izan dira (2). Gaixotasun horien fisiopatologiak aldaketa funtzionaletan edo ezohikoa den guruin suntsiketan du oinarria (2). Endokrinopatiaren eta metabolopatiaren benetako intzidentzia eta garrantzia ezezagunak dira, gehienetan klinikarik ez dagoelako eta tratamendurik behar ez dutelako (2).

Gaixotasun horiek birusean, mikroorganismo oportunistetan, hantura kronikoagatik askaturiko zitokinetan eta terapia antirretrobiralean dute etiologia (2, 5).

1.3.1 Giza Immunoeskasiaren Birusa eta infekzio oportunistak

Tratamendu antirretobiral aurreko garaian, kalte endokrinologikoak GIBak eragindako immunogutxipenarekin harremana zuen. Horrela, immunogutxipenari loturiko infekzio oportunistek eta neoplasiek kalte zuzena eragiten zuten guruin endokrinoak infiltratuz (**Taula 3, Taula 4, Taula 5, Taula 6, Taula 7, Taula 8, Taula 9**) (5, 6, 7).

1.3.2 Tratamendu antirretobirala

Aktibitate handiko terapia antirretobirala (TARGA) erabiltzearen ondorioz, gutxitu egin dira GIBarekin eta bestelako mikroorganismo oportunistekin eta neoplasiekin loturiko endokrinopatiak, eta luzatu egin da bizi itxaropena (2, 6, 7). Aitzitik, gora egin dute GIBaren terapiari eta adinari loturiko konplikazio metaboliko kronikoek: dislipemia (**Taula 3**), diabetes mellitusa (**Taula 4**), hezur metabolismoko kaltea (**Taula 6**) eta hipogonadismoa (**Taula 7**) (2, 5, 6, 7).

1.3.3 Zitokinak

Zitokinak, bereziki tumore nekrosi faktorea (TNF), interleukina-1 (IL-1) eta interferoi- α (INF- α), zenbait kalte metabolikoren bitartekariak izan daitezke (2). Horien bitartez tiroide, gonada eta giltzurrun gaineko guruinetako ardatzetan aldaketak sortzen dituzte (**Taula 5, Taula 7, Taula 8, Taula 9**). Era berean, gantz azido askeak mobilizatu, triglizeridoen sintesia handitu zein hauen argitzea inhibitu, eta intsulina jariaketa inhibitu dezakete (**Taula 3, Taula 4**) (2, 5, 6, 7).

Hala eta guztiz ere, hormonon alterazio batzuk organismoak estresarekiko duen erantzun normalaren parte izan daitezke (**Taula 8**) (2, 5, 6, 7). Hau da, gaixotasun larrietan kortisol kontzentrazioa handitu egiten da eta horrek esteroidegesi gonadala (zehazki deshidroepiandrosterona) gutxitu eta erantzun katabolikoaren isla diren triglizeridoak eta gastu energetiko igotzen ditu (2, 5, 7).

Taula 3. Lipidoen metabolismoa eta GIBa.

Patologia	Prebalentzia	Faktoreak	Deskripzioa edo faktoreen eragina
Dislipemia	% 54	Birikoak	↑↑Triglieridoak, ↓kolesterol-totala, ↓LDL-kolesterola, ↓HDL-kolesterola. Erreplikazio biralak eragindako hanturak dislipemian du eragin.
		^a TAR	Antirretobiralen eragin orokorra da: ↑LDL-kolesterola, HDL↓. Antirretobiral espezifikoek eragina da: 1) ^b PI (bereziki ritonavir): ↑Trigliceridoak, LDL txiki eta dentsitateak↑, Apo C-III↑, Apo E↑ eta ApoB-ren degradazio proteosomikoa↓. 2) ^c ATIEN: ↑Kolesterol totala, ↑LDL-kolesterola. Aurreko TAR-ek toxizitate metaboliko handiagoa zuten, berriek ez bezala (PI eta ATIEN bereziki). TAR eta beste farmakoen arteko elkarrekintzek ere dute eragina profil lipidikoan.
		Arriskukoak	Lipodistrofia, enborreko errai gantz↑, zigarro erretzea eta disfunzio endoteliala dira paziente hauetan dislipemia garatzeko arrisku faktoreak.
		Immunologikoak	Berpixketa immunologiko anomaloa eta zitokinak (INF-α) fisiopatologian parte hartu dezakete.

^a TAR: tratamendu antirretobirala. ^bPI: Proteasen Inhibitzailea, farmako taldea. ^cATIEN: Alderantzizko Transkriptasaren Inhibitzaile Ez Nukleotidoa, farmako taldea.

Taula 4. Karbohidratoen metabolismoa eta GIBa.

Patologia	Prebalentzia	Faktoreak	Deskripzioa edo faktoreen eragina
Diabetes Mellitus mota 2	% 2-14	Birusa	Erreplikazio birialak eragindako hatura kronikoak glukosaren metabolismoa kaltetu dezake.
Glukosa intolerantzia		^a TAR	TAR zaharrak bereziki: 1) ^b PI-k (indinavir) glukosa sarrera eta intsulina sentikortasuna murrizten ditu. 2) ^c ATIN-ak (estadivudina) intsulina erresistentzia handitzen du. Hala ere, farmako berriekin intzidentzia murriztu da asko.
		Arriskukoak	↑GMI, lipodistrofia, ↑gantz abdominala arrisku faktore klasikoak dira. ^d SNPs: honen aldaerek diabetesa garatzeko arriskuaren % 14 igotzen dute.
		Immunologikoak	Birusari erantzuteko askatutako zitokinak direla medio, adipokinen mailak aldatu, adiponektinak eta ^e sTNFR1 igo eta leptina mailak murriztu egiten dira. CD4 ⁺ eta CD8 ⁺ T zelulen aldaketek glukolisia kaltetu dezakete. CD4 ⁺ linfozitoak↓ eta diabetesa garapenaren arteko harremana aztertu da. BHC koinfekzioa: gibel esteatosi eta fibrosiaren ondorioz, intsulina erresistentzia handitu egiten da.

^aTAR: tratamendu antirretobirala. ^bPI: Proteasen Inhibitzailea, farmako taldea. ^cATIN: Alderantzizko Transkriptasaren Inhibitzaile Nukleotidoa, farmako taldea. ^dSNPs: Nukleotido bakarraren polimorfismoa (*Single-Nucleotide Polimorfism*), DNAREN sekuentzia aldaketa. ^esTNFR1: Tumore Nekrosi Faktore Solugarriaren Hartzaila mota 1.

Taula 5. Tiroide guruina eta GIBa.

Patologia	Prebalentzia	Faktoreak	Deskripzioa edo faktoreen eragina
Hipotiroidismoa	% 2,5	Birusa	Infekzio aurrera egitea tiroide gaixotasunekin lotu da.
Hipotiroidismo subklinikoa	% 4	^a TAR	Lotutako farmakoak: estadivudina (T ₄ askea↓), rifampizina (T ₄ gibel garbiketan eragin) eta interferoia (kalte autoimmunitarioa↑).
Hipertiroidismoa	% 1		TAR iraupena gero eta luzeagoa izan, arrisku handiagoa patologia garatzeko.
Bestelako anomalia tiroidea	% 17	Immunologikoak	Antigorputz antitiroideak (AbTPO) sorrera. ^b BIHS (kalte autoimmunea): tiroidearen kalte autoimmunitarioa eragin dezake. Mikroorganismo oportunistak (^c ZMB, Pneumocystis, Criptococcus,...) tiroide guruina edo, batzuetan, hipotalamo-hipofisi ardatza kaltetzen ditu. CD4 ⁺ linfozitoak↓ patologia horren garapena sustatu dezake.

^aTAR: tratamendu antirretobirala. ^bBIHS: Berreskuratze Immunitarioaren Hantura Sindromea. ^cZMB: Zitomegalobirus.

Taula 6. Hezur metabolismo eta GIBa.

Patologia	Prebalentzia	Faktoreak	Deskripzioa edo faktoreen eragina
Osteoporosia	% 23	Arriskukoak	GIBa, gizonezkoak, adinekoak, GMI↓, substantzien abusa, ^a DM, testosterona↓, emakume postmenopausikoak arrisku faktoreak dira.
Osteopenia	% 47,5	^b TAR	^c ATIN (Tenofovir disoproxilo) eta ^d PI: hezur masa galera eta hezur ordezkatzearen handitzea eragiten dute. TARren luzaroko erabilerak hezur asalduek ekar ditzake.
		Immunologikoak	T linfozitoen aktibazioa, ^e BHC koinfekzioa eta CD4 ⁺ linfozitoak <200 zelula/mm ³ fisiopatologian eragina duten faktoreak dira.
		Endokrinoak	Hipogonadismoa, D bitamina gabezia, GH gabezia fisiopatologiarekin lotu da.

^aDM: diabetes mellitusa. ^bTAR: tratamendu antirretobirala. ^cATIN: Alderantzizko Transkriptasaren Inhibitzaile Nukleotidoa, farmako taldea. ^dPI: Proteasen Inhibitzailea, farmako taldea. ^eBHC: Hepatitis C birusa.

Taula 7. Gonadak eta GIBa.

Patologia	Prebalentzia	Faktoreak	Deskripzioa edo faktoreen eragina
Hipogonadismo analitikoa	G: >% 50	Arriskukoak	G: nutrizio egoera txarra, egoera kliniko txarra, gorputz osaera, gaixotasun aurreratua, adina, farmakoak, drogak (opiazeoak eta metadona).
Hipogonadismo klinikoa	G: 9-16% E: ^a patologiaren arabera.	^b TAR	E: adina, drogen kontsumoa eta pisu galera. G: terapia iraupenaren eta antirretrobiralen hipotalamo-hipofisi ardatzaren gaineko eraginaren bitartez eragiten dute kalte. E: ez da harremanik aurkitu.
		Immunologikoak	G: mikroorganismo oportunistak (^c ZMB, toxoplasma), testikulu linfomak edo Kaposiren sarkomak ehuna kaltetu egiten dituzte eta zitokinek (TNF eta IL1) esteroidegenesia inhibitzen dute. BHC koinfektzioak gaixotasun garapenean parte hartu dezake. E: CD4 ⁺ linfozitoak <200 zelula/mm ³ menopausia goiztiarraren arriskua handitzen da.

^a% 25 amenorrea, % 50 anobulazioa, % 8 menopausia goiztiarra. ^bTAR: tratamendu antirretrobirala. ^cZMB: Zitomegalobirusa.

Taula 8. Giltzurrun gaineko guruina eta GIBa.

Patologia	Prebalentzia	Faktoreak	Deskripzioa edo faktoreen eragina
Giltzurrun gaineko guruin gutxiegitasuna	^a <% 4	^c TAR	Farmako anituberkuloso, antifungiko eta jangura estimulatzaile batzuekin elkarrekintzak dituzte.
Aldaketa biokimikoak	^b % 17	Immunologikoak	Infektzio oportunistek (^d ZMB, <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium intracellulare</i> , <i>Cryptococcus</i>) ^e GGG eta hipotalamo-hipofisi ardatza kaltetzen dituzte. Suntsiketa idiopatikoa deskribatu dira.
Gehiegizko kortisola*			*Gehiegizko kortisola estresaren erantzun fisiologikoa da. Beste kausa batzuk: 17,20-liasaren disfunzioa eta zitokinek hipotalamo-hipofisi ardatzean eragindako aldaketak (IL-1).

^a <% 4k 74 paziente zituen ikerketa baten giltzurrun gaineko gutxiegitasun klinika izan zuten. ^b% 17k 74 pazienteko ikerketa baten ADH sintetikoarekin egindako estimulazio testean erantzun adrenal ezegokia zutela ikusi zen. Ikerketa populazioa HIESAren ingesaturiko pazienteak ziren. ^cTAR: tratamendu antirretrobirala. ^dZMB: Zitomegalobirusa. ^eGGG: giltzurrun gaineko guruina.

Taula 9. Hipofisia eta GIBa

Patologia	Faktoreak
Hazkuntza homonaren erresistentzia	Lipodistrofia, malnutrizioak edo HIESA egoerak eragina dute.
Hiperprolaktinemia	Immunitate sistemaren erregulazio eza eta makroprolaktinoma eragile posibletzat hartu dira. ^a PI-ak beste farmakoen ekintza antidopaminergikoa sustatzen ditu.
Hipogonadismo hipogonadotropoa	Hantura kronikoaren ondorioa izan daiteke. Infekzio oportunistak eta neoplasiak ezohikoak dira ^b TAR garaian.
Hipotalamo-hipoisi-^cGGG ardatzaren kaltea	Hantura kronikoak kaltetu dezake. Infekzio oportunistek edo neoplasiak kaltetu egin dezakete funtzioa, baina ^b TAR garaian arraroak dira.
Hipotalamo-hipofisi-tiroide adartzaren kaltea	Hantura kronikoak eragina izan dezake. Infekzio oportunistek edo neoplasiak hipotalamoa kaltetu dezakete, baina ^b TAR garaian arraroak dira.
SIADH	Infekzio, tumore edo farmakoen ondorioa izan daiteke.

^aPI: Proteasen Inhibitzaileak, farmako taldea. ^bTAR: tratamendu antirretobirala.

2 HELBURUA

Aurretik azaldutakoa dela eta hurrengo helburuak proposatu egin dira:

1. GIBa eta aldi berean patologia endokrinoa duten pazienteen prebalentzia aztertzea.
2. GIBa eta aldi berean gaixotasun metabolikoak dituzten pazienteen prebalentzia aztertzea.
3. Patologia endokrino eta metabolikoek karga biralarekin eta T linfozito mailekin duten harremana aztertzea.
4. Gaixotasun endokrino zein metabolikoak denborarekin duten harremana aztertzea.

3 METODOLOGIA

3.1 IKERKETA MOTA

Izaera deskriptiboa duen behaketazko eta zeharkako ikerketa erretrospektiboa da.

3.2 LAGIN AUKERAKETA

Lana garatzeko Basurtoko Unibertsitate Ospitaleko Ikerketa Klinikoko Etika Komitearen onarpena lortu zen (**Anexoa 8.1**).

Basurtoko Ospitaleko Gaixotasun Infektagarrien zerbitzuan 2018ko urriaren 31tik 2019ko urriaren 31 arte egondako pazienteak aztertu ziren. Horretarako hurrengo inklusio eta eskusio irizpideetan oinarritu egin zen lagin aukeraketa:

- Inklusio irizpideak: 18 urte edo nagusiagoko gizon eta emakumeak eta GIBaren behin betiko diagnostikoarekin.
- Eskusio irizpideak: aurretiko patologia endokrino edota metabolikoa eta BHC koinfekzioa dutenak.

Irizpide horiek direla medio, lagin tamaina 80 pazientetakoa izan zen.

3.3 DATU BILAKETA

Ikerketa burutzeko hautatuko pazienteetatik hurrengo aldagaien datuak Osabide Global programaren bitartez bildu eta aztertu ziren:

- Datu demografikoak: adina, sexua.
- Ohitura toxikoak.
- Diagnostiko data eta diagnostiko denbora (15 urte edo gutxiago eta 15 urte baino gehiago).
- Infekzioaren inguruko datuak: GIB mota, karga birala, CD4⁺ kopurua, CDC sailkapena eta koinfekzioak.
- Tratamendu antirretobirala: alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile nukleotidoak, alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile ez nukleotidoak, proteasen inhibitzaileak, integrasaren inhibitzaileak eta CYP3A inhibitzaileak.
- Biokimika: kolesterol totala, LDL kolesterola, HDL kolesterola, triglizeridoak eta glukosa.
- Gorputz Masa Indizea (GMI).
- Patologia endokrinoa: diabetes mellitusa (bai/ez), giltzurrun gaineko guruinaren inguruko patologia (bia/ez), osteoporosia (bai/ez), osteopenia

(bai/ez), tiroide patologia (hipotiroidismoa, hipertiroidismoa, bestelakoak), hipogonadismoa (bai/ez) eta hipofisi patologia (bai/ez).

- Menopausia adina: menopausia goiztiarra (40 urte edo gazteagotan) edo ez.

3.4 ESTATISTIKA

Erabilitako programa estatistikoa SPSS izan zen. Analisi deskriptiboa egiteko aldagai bakoitzeko batezbestekoa, desbiderapen estandarra (DE), mediana, balio maximoa eta minimoa aztertu ziren. Bestetik, aldagaien arteko konparaketa egiteko ANOVA taula, Fisher-en proba zehatza, Mann-Whitney-ren proba eta Rho Spearman-en korrelazio proba erabili ziren.

Lortutako balioen konfiantza tarteak % 95 zen eta, beraz, esangura maila 0,05ekoa izan zen. Horren arabera, aldagaien arteko desberdintasunak estatistikoki esanguratsuak zirela onartzeko p balioa 0,05 baino txikiagoa izan behar zen.

4 EMAITZAK

4.1 DATU DEMOGRAFIKOAK

Laginaren ezaugarri epidemiologikoei dagokienez, batezbesteko adina 53,79 urte ($\pm 8,053$) izan zen. Laginaren % 32,5 emakumezkoak izan ziren eta gizonezkoak % 67,5 izan ziren (**Taula 10**).

Taula 10. Aztertutako populazioaren ezaugarri demografiko orokorrak.

Datu demografikoak	
N	80
Emakume/gizon	26/54
Adina (urteak) batezbestea, ^a DE	53,79 ($\pm 8,053$)
Infekzio iraupena (urteak) batezbestea, DE	17,77 ($\pm 8,694$)
Karga biralaren mediana (kopia/ml)	20
CD4 ⁺ mediana (zel/mm ³)	697,50
TAR (%)	100%

4.2 OHITURA TOXIKOAK

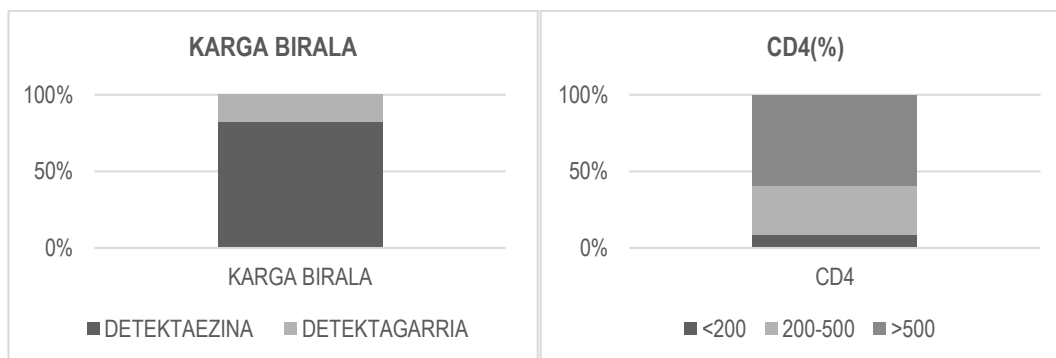
Ohitura toxikoen inguruan % 51,6k tabakoa erretzen zuten, % 17,7 erretzaile ohiak ziren eta % 30,6k inoiz ez zuten erre. Alkohola eta bestelako drogetan, ordea, % 68 abstemioak ziren eta % 84,6 ez zuten inoiz bestelako drogarik hartu, eta bakarrik % 30 eta % 5,8 kontsumitzaileak ziren hurrenez hurren.

4.3 INFEKZIO DENBORA

Gutxienezko infekzio denbora 1 urte izan zen eta maximoa 34 urte. Horrela batezbestekoa 17,77 urte ($\pm 8,694$) izan zen. Bestalde, 15 urte edo gutxiagoko infekzio-iraupen taldean lagin osoaren % 42,7 zeuden; aldiz, 15 urte baino gehiagoko taldean lagin osoaren % 57,3.

4.4 KARGA BIRALA, CD4⁺ ETA CDC SAILKAPENA

Karga biralaren mediana 20 RNA kopia/ml zen [batezbestekoa 305,197 kopia/ml ($\pm 2013,38$)]. CD4⁺ T linfzito kopuruaren mediana 697,50 zelula/mm³ [batezbestekoa 766,22 zelula/mm³ ($\pm 463,667$)] zen.



Irudia 1. Karga birala eta CD4⁺ T linfzito kopurua ikertutako populazioan. Karga biralari dagokionez, populazioaren % 82ak <50 RNA kopia/ml zituen eta % 18ak karga detektagarria. CD4⁺ kontaktetan aldiz, % 59ak >500 linfzito/mm³ zituen, % 33ak 200-500 linfzito/mm³ eta % 8k <200 linfzito/mm³.

Aztertutako laginean, GIBaren diagnostikoa egiterako momentuan, CDC sailkapenaren arabeko egoera kliniko-immunologikoa **Taula 11**-n adierazita dago (**Anexoa 8.2**). Ikertutako pazienteen % 47,9 C3 taldean sailkatu ziren. Hau da, immunogutxiturik egoteaz gain, HIESA-ri loturiko konplikazioak pairatu zituzten:

infekzio edo neoplasia oportunistak, batez ere. Bigarrenak maiztasunez, B taldekoak izan ziren: B2 % 17,8 eta B3 % 13,7. Hauek A edo C kategorietan sartzen ez ziren sintomak edo gaixotasunak izan zituzten diagnostiko momentuan. Horien egoera immunologikoaren inguruan, B2 taldekoek 200-499 linfoztio/mm³ zituzten eta B3 taldekoek 200 baino gutxiago.

Taula 11. Laginaren banaketa CDC sailkapenean.

		^a A	^b B	^c C
≥500 zelula CD4 ⁺ /mm ³		A1	B1	C1
	<i>N</i>	0	0	1
	%	% 0	% 0	% 1,4
200-499 zelula CD4 ⁺ /mm ³		A2	B2	C2
	<i>N</i>	6	13	5
	%	% 8,2	% 17,8	% 6,8
<200 zelula CD4 ⁺ /mm ³		A3	B3	C3
	<i>N</i>	3	10	35
	%	% 4,1	% 13,7	% 47,9
Guztira:	<i>N</i>	80		
	%	% 100		

^aA: asintomatikoak, linfadenopatia periferiko iraunkorra. ^bB: sintomatikoa, ez A ez C. ^cC: HIESA definitzen dituzten koadroak.

4.5 TRATAMENDU ANTIRRETROBIRALA

Populazioaren %100ak farmako antirretobiralak hartzen zituen. % 82,5ak alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile nukleotidoak, % 45ak alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile ez nukleotidoak, % 30ak proteasen inhibitzaileak, % 26,3ak integrasaren inhibitzaileak eta % 3,8ak CYP3A inhibitzaileak hartzen zituzten.

4.6 GAIXOTASUN ENDOKRINO ETA METABOLIKOAK

Pazienteen % 43,75ak gaixotasun endokrino edo metabolikoren bat zuen (**Taula 12**). Alterazio metabolikoen prebalentzia % 32,5 izan zen eta gaixotasun endokrinologikoen prebalentzia % 17,5 izan zen.

Patologia endokrino eta metabolikoek infekzio denborarekin zuten harremana topatu zen (p=0,0182): patologiarik ez zuten pazienteen batezbesteko infekzio denbora

15,69 urte ($\pm 7,86$) izan zen eta patologia endokrino edota metabolikoa zutenen artean batezbesteko infekzio denbora 20,56 urte ($\pm 9,68$) izan zen. Aldiz, patologiak infekzio denbora taldearen arabera sailkatzerakoan (15 urte edo gutxiago eta 15 urte baino gehiago) ez zen desberdintasunik aurkitu patologien maiztasunean ($p=0,210$).

Taula 12. Ikerketako patologia endokrino eta metabolikoen prebalentzia.

GAIXOTASUNA	N	%
Hiperkolesterolemia (LDL-kolesterola)	2/73	2,5
Hipertriglizeridemia	21/73	28,2
2 motako Diabetes Mellitusa	9/80	11,3
Hipotiroidismoa	4/80	5,0
Bestelako patologia (adenoma, BMN)	3/80	3,8
Osteopenia	3/80	3,8
Osteoporosia	3/80	3,8
Giltzurrun gaineko gutxiegitasun kaltea	2/80	2,5
Hipogonadismoa	10/80	12,5
Hiperparatiroidismoa eta hipofisia	0/80	0

4.6.1 Lipidoak

Lipidemia aztertuz gero, dislipemiaren prebalentzia % 28koa zen. Kolesterol totalaren batezbestekoa 191,7 mg/dL ($\pm 38,28$) zen. LDL eta HDL kolesterolei dagokienez, batezbestekoa 57 mg/dL ($\pm 23,80$) eta batezbestekoa 111,66 mg/dL ($\pm 45,23$) ziren hurrenez hurren. Trigliceridoen batezbestekoa, aldiz, 27,67 mg/dL ($\pm 57,85$) izan zen (**Taula 13**).

Taula 13. Laginaren lipidemiaren deskribapena.

	Kolesterol totala	LDL kolesterola	HDL kolesterola	Triglizeridoa
<i>N</i>	80	73	70	73
<i>Media (mg/dL)</i>	191,70	57,03	111,66	127,67
<i>DE</i>	±38,272	±23,798	±45,232	±57,848
<i>Mediana (mg/dL)</i>	189,00	52,00	115,50	118,00

Hiperlipidemia duten pazienteak hiperlipidemia ez dutenetatik banatuz gero, hiperkolesterolemiaren (LDL ≥ 130 mg/dL) prebalentzia % 2,5 zen eta hipertriglizeridemiarena (triglizeridoak ≥ 150 mg/dL), ordea, % 28 zen (**Taula 14**).

Taula 14. Gehiegizko kolesterola eta triglizeridoak dituzten pazienteen prebalentzia.

LIPEDEMIAREN KALTEA	N	%
Hiperkolesterolemia (LDL-kolesterola)	2/73	2,5
Hipertriglizeridemia	21/73	28,2

Ez zen GMI eta lipidemiaren arteko harremanik aurkitu (kolesterol total $p=0,346$; LDL kolesterola $p=0,406$; HDL kolesterola $p=0,59$ eta triglizeridoak $p=0,056$). Hipertriglizeridemia zutenen GMI batezbestekoa $24,12 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 3,84$) izan zen eta hipertriglizeridemiarik ez zuten pazienteen batezbestekoa $23,91 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 3,95$) izan zen ($p=0,856$). Hiperkolesterolemia zuten eta hiperkolesterolemiarik ez zuten pazienteen GMIaren batezbestekoak oso antzekoak izan ziren [$23,9 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 2,68$) eta $23,93 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 4,02$) hurrenez hurren], hots, $p=0,989$.

4.6.1.1 GIBa eta Lipidoen asaldak denborarekiko

Ez zen desberdintasunik estatistikorik egon plasmako lipido kontzentrazioaren eta infekzio denboraren artean (kolesterol osoa $p=0,852$; LDL kolesterola $p=0,189$; HDL kolesterola $p=0,966$; triglizeridoak $p=0,825$).

Lagina denbora taldeetan sailkatuz gero, 15 urte edo gutxiagoko infekzio denbora zuten populazioan kolesterolemia totalaren batezbestekoa 192,84 mg/dL ($\pm 36,08$) zen, LDL kolesterolaren batezbestekoa 50,32 mg/dL ($\pm 13,118$) zen eta HDL kolesterolaren batezbestekoa 113,19 mg/dL ($\pm 37,756$) zen. Triglizeridemiaren batezbestekoa 127,41 mg/dL (± 53) zen. Hamabost urte baino gehiagoko garapena zutenetan, aldiz, kolesterolemia totalaren batezbestekoa 193,53 mg/dL ($\pm 38,98$) zen, LDL kolesterola batezbestekoa 62,9 mg/dL ($\pm 27,65$), HDL kolesterola batezbestekoa 117 mg/dL ($\pm 47,05$) eta triglizeridemia batezbestekoa 130,59 mg/dL ($\pm 60,55$). Kolesterolemia eta triglizeridemia kontzentrazioak berdinak izan ziren infekzio denbora sailkapenean zehar (kolesterol-totala $p=0,902$; LDL kolesterola $p=0,136$; HDL kolesterola $p=0,964$; triglizeridoak $p=0,926$) (**Taula 15**).

Taula 15. Lipidemiaren aldaketak infekzio denboraren arabera.

Plasmako lipidoak	≤ 15 urte				> 15 urte				Mann Whitney-ren U P balorea
	N	Media	DE	Mediana	N	Media	DE	Mediana	
Kolesterol totala	32	192,84	$\pm 36,087$	195	43	193,53	$\pm 38,98$	189	$p=0,902$
LDL kolesterola	28	50,32	$\pm 13,118$	50	40	62,90	$\pm 27,652$	57	$p=0,136$
HDL kolesterola	27	113,19	$\pm 37,756$	117	39	117,03	$\pm 47,05$	117	$p=0,964$
Triglizeridoak	29	127,41	$\pm 53,00$	122	39	130,59	$\pm 60,551$	111	$p=0,926$

Ez zen desberdintasunik egon GMI taldeen proportzio eta gaixotasun denbora taldeen artean ($p=0,079$) (**Taula 16**).

Taula 16. Gorputza Masa Indizearen (GMI) aldaketa infekzio denboraren arabera.

GMI sailkapena	≤15 urte		>15 urte		Guztira		Fisherren proba zehatza
	N	%	N	%	N	%	P balorea
GMI<18,5kg/m ²	0	0,0	5	17,3	5	9,6	p=0,0796
GMI 18,5-24,9kg/m ²	12	52,2	15	51,7	27	51,9	
GMI 25-29,9kg/m ²	11	47,8	8	27,6	19	36,5	
GMI≥30kg/m ²	0	0,0	1	3,4	1	1,9	

4.6.1.2 GIBa eta lipidoen metabolismoa karga biral eta CD4⁺ linfotokiko

Taula 17-n azaltzen den bezala, CD4⁺ linfotokoen eta lipidemiaren artean ez zegoen korrelaziorik ($p>0,05$). Triglizeridemia eta kolesterolemia karga biralarekin zuten harremana aztertuz gero, ordea, biremiaren eta LDL kolesterolaren arteko harremana aurkitu zen ($p=0,015$).

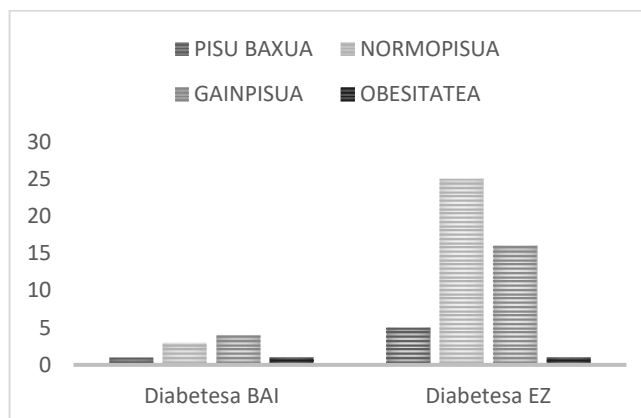
Taula 17. Lipidemiak karga biralarekin eta CD4⁺ linfototekin duen korrelazioa.

Rho Spearman korrelazioa		Kolesterol osoa	LDL-kolesterola	HDL-kolesterola	Triglizeridoak
CD4 ⁺	Korrelazio koefizientea	0,164	-0,014	-0,019	0,129
	Esangura (bilatertal)	0,156	0,910	0,876	0,288
	N	76	70	67	70
Karga birala	Korrelazio koefizientea	0,029	0,287	0,196	0,133
	Esangura (bilatertal)	0,801	0,015	0,107	0,264
	N	79	62	69	72

4.6.2 Karbohidratoen metabolismoa

Laginaren 2 motako diabetes mellitus prebalentzia % 11,3 zen eta barauko glukosaren kontzentrazio batezbestekoa 99,15 mg/dL ($\pm 23,442$) zen.

Diabetesa eta GMI artean ez zen harremanik egon ($p=0,75$) [diabetesa zutenen batezbestekoa $24,38 \text{ kg/m}^2 (\pm 4,469)$ izan zen eta diabetesa ez zutenen batezbestekoa $23,92 \text{ kg/m}^2 (\pm 3,97)$ izan zen]. Halaber, diabetesa zuten paziente gehienek gainpisua edo normopisua zuten (**Irudia 2**).



Irudia 2 GMI sailkapena diabetes mellitusa duten eta ez duten pazienteen artean. Diabetesa zuten pazienteetatik 4k gainpisua zuten, 3k normopisua, 1ek pisu baxua eta beste 1ek obesitatea. Diabetesa zuten eta ez zutenen arteko eta GMI sailkapenarekiko harremana ez zen esanguratsua izan ($p=0,469$).

Horrez gain, ez zen harremanik agertu barauko gluzemiaren eta GMIaren artean ($p=0,849$).

4.6.2.1 GIBa eta karbohidratoen metabolismoaren denborarekiko

Orokorrean ez zen desberdintasun estatistikoa esanguratsurik egon infekzio denboraren eta diabetesaren prebalentziaren artean ($p=0,105$) [batezbestekoa 22,88 urte ($\pm 7,28$) izan zen diabetesa zuten pazienteetan eta 17,25 urte ($\pm 8,8$) diabetesik ez zutenetan].

Proporzioak aztertuz gero, hamabost urte edo gutxiagoko infekzio iraupena zuen paziente taldeak eboluzio denbora luzeagoa zuen taldea baino diabetes kasu gutxiago zituen. Hau da, **Taula 18**-n adierazten den bezada infekzio denbora laburragoa zuten taldean % 3,1ek diabetesa zuten eta hamabost urte baino gehiagoko infekzio denbora

taldean, ordea, % 14k. Aitzitik, estatistioki denbora taldeen artean diabetes proportzioa berdina izan zen ($p=0,227$).

Taula 18. 2 motako diabetesaren prebalentzia infekzio denbora taldeen arabera.

Diabetes mellitusa		≤ 15 urte	> 15 urte	Guztira	Fisherren proba zehatza
					<i>P balorea</i>
Bai	N	1	6	7	$p=0,227$
	%	3,1	14,0	9,3	
Ez	%	31	37	68	
	N	96,9	86,0	90,7	

Barauko gluzemiari dagokionez, ez zen desberdintasunik egon infekzioa aurrera egin ahala ($p=0,612$).

4.6.2.2 GIBa eta karbohidratoen metabolismoa karga biral eta $CD4^+$ linfozitoekiko

Lagin osoko karga biralaren mediana 20 RNA kopia/ml zen. Karga biralean ez zegoen aldaketa esanguratsurik diabetes mellitusa zuten eta ez zutenen artean (**Taula 19**).

Taula 19. 2 motako diabetes mellitusaren eta karga biralaren arteko harremana..

Diabetes mellitus	Karga birala (kopia/ml)				ANOVA
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mediana</i>	<i>P balorea</i>
Bai	9	341,156	$\pm 2137,97$	20	$p=0,661$
Ez	70	25,52	$\pm 14,67$	20	
Guztira	79	305,197	$\pm 2013,38$	20	

CD4⁺ linfozitoen batezbestekoa 744,79 zelula/mm³ (\pm 382,149) zen diabetesa zuten pazientetan eta 925,78 zelula/mm³ (\pm 882,159) zen karbohidratoen metabolismoan gaixotasunik ez zutenetan (**Taula 20**). Esangura maila 0,274 izan zen; beraz, ez zegoen linfozito kontaketa desberdintasunik diabetesa zuten eta ez zutenen artean.

Taula 20. 2 motatako diabetes mellitusa eta CD4⁺ T linfozioten arteko harremana.

Diabetes mellitusa	CD4 ⁺ (zelula/mm ³)			ANOVA	
	N	Media	DE	Mediana	P balorea
Bai	9	744,79	\pm 382,149	706,0	p=0,274
Ez	67	925,78	\pm 882,159	697,5	
Guztira	76	766,22	463,667	697,5	

4.6.3 Tiroidea guruina

Tiroide guruinaren kalte endokrinoen inguruan, hipotiroidismoaren prebalentzia % 5 izan zen, eta bestelako patologien prebalentzia % 3,8 izan zen.

Taula 21. Tiroide guruineko eritasunen prebalentzia.

Tiroide guruin gaixotasunak	N	%
Hipotiroidismoa	4/80	5,0
Bestelako patologia (adenoma, BMN)	3/80	3,8

4.6.3.1 GIBa eta tiroide guruina denborarekiko

Infekzio denborari dagokionez, ez zen desberdintasun estatistikorik topatu tiroide funtzio normala [batezbestekoa 17,56 urte (\pm 8,74)], hipotiroidismo [batezbestekoa 13,33 urte (\pm 8,62)] eta bestelako patologiak [batezbestekoa 21 urte (\pm 10)] zituzten pazienteen artean (p=0,765).

Taula 22-n ikus daitekeen moduan, hipotiroidismo kasuen proportzioa eta bestelako patologien proportzioa handiagoa izan zen 15 urte baino gehiagoko infekzio denbora zuten pazienteetan (% 4,65 eta % 4,65 hurrenez hurren) 15 urte edo gutxiagoko infekzio denbora taldeekin (% 3,1 eta % 3,1 hurrenez hurren) alderatuz. Hala ere, datuak ez ziren estatistikoki esanguratsuak izan tiroide guruineko patologia zuten eta ez zutenen artean infekzio denbora taldeekiko ($p=1$).

Taula 22. Tiroide gaixotasunek infekzio denborarekiko harremana.

Tiroide guruinaren patologia		≤15 urte	>15 urte	Guztira	Fisherren proba zehatza
					<i>P balorea</i>
Patologiarik ez	N	30	39	69	p=1
	%	93,8	90,7	92,0	
Hipotiroidismoa	N	1	2	3	
	%	3,1	4,65	4,0	
Bestelakoa	N	1	2	3	
	%	3,1	4,65	4,0	

4.6.3.2 GIBa eta tiroide guruina karga biral eta linfuzitoekiko

Aztertutako populazioaren karga biralaren mediana 20 kopia/ml zen. Patologiarik ez zutenen artean karga biralaren batezbestekoa 332,86 kopia/ml ($\pm 470,39$) zen. Hipotiroidismoa zutenen artean, aldiz, batezbesteko aritmetikoa handiagoa zen, 810,75 kopia/ml ($\pm 560,06$), eta bestelako patologia zutenetan txikiagoa, 20 kopia/ml ($\pm 0,0$). Hala ere, estatistikoki ez zegoen harremanik karga biralaren eta tiroide guruin patologiaren artean ($p=0,928$) (**Taula 23**).

Taula 23. Tiroide gaixotasunen eta karga biralaren arteko harremana.

Tiroide guruinaren patologia	Karga birala (kopia/ml)			ANOVA	
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mediana</i>	<i>P balorea</i>
Patologiarik ez	72	332,856	±470,399	20,0	p=0,928
Hipotiroidismoa	4	810,75	±560,065	20,0	
Bestelakoa	3	20,0	±0,0	20,0	
Guztira	79	305,197	±2013,384	20,0	

Tiroide disfuntzioa zuten pazienteen linfozito kontaketa batezbestekoa handiagoa zen tiroide kalterik ez zutenekin konparatuz (**Taula 24**). Baina esanguraren arabera ($p=0,856$) laginaren CD4⁺ linfozito kopurua antzekoa zen patologia zuten eta ez zutenen artean.

Taula 24. Tiroide kaltea eta CD4+ T linfozitoen arteko harremana.

Tiroide guruinaren patologia	CD4 ⁺ (zelula/mm ³)			ANOVA	
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mediana</i>	<i>P balorea</i>
Patologiarik ez	69	757,71	±470,399	689,00	p=0,856
Hipotiroidismoa	4	810,75	±560,065	571,00	
Bestelakoa	3	902,67	±153,764	932,00	
Guztira	76	766,22	±463,667	697,50	

4.6.4 Hezur metabolismoa

Laginaren % 7,6k hezur metabolismoa kaltetuta zuten. Horietatik % 3,8 osteopenia eta beste % 3,8 osteoporosia zuten (**Taula 25**).

Taula 25. Hezur kaltearen prebalentzia.

Hezur gaixotasunak	N	%
Osteopenia	3/80	3,8
Osteoporosia	3/80	3,8

Osteopenia, osteoporosi eta patologiarik ez zuten pazienteen eta GMIaren arteko harremana estatistikoki esanguratsua izan zen ($p=0,047$) [osteopenia zuten pazienteen GMI batezbestekoa $20,33 \text{ kg/m}^2 (\pm 1,33)$ izan zen, osteoporosia zutenetan batezbestekoa $19,26 \text{ kg/m}^2 (\pm 2,46)$ izan zen eta hezur patologiarik ez zutenetan, oster, $24,39 \text{ kg/m}^2 (\pm 3,88)$].

4.6.4.1 GIBa eta hezur metabolismoaren denborarekiko

Hezur gaixotasunik izan ez zuten pazienteen batezbesteko infekzio iraupena 17,22 urte ($\pm 8,4$) izan zen, osteopenia zutenetan batezbestekoa 23,66 urte ($\pm 11,05$) izan zen eta osteoporosia zuten pazienteen batezbesteko infekzio urteak 28 ($\pm 5,65$) izan ziren ($p=0,109$).

Osteopenia eta osteoporosi kasuak gehiago ziren gaixotasun garapen luzeagoko pazienteetan. Izan ere, 15 urte baino gutxiagoko garapena zuten pazienteen osteopenia prebalentzia % 3,1 zen eta ez zegoen osteoporosi kasurik. Hamabost urte baino gehiagoko infekzio denbora zuten pazienteetan, berriz, osteopenia eta osteoporosi prebalentziak % 4,65 eta % 4,65 ziren hurrenez hurren. Hala ere, bi taldeen artean estatistikoki ez zegoen gaixotasun proportzio desberdintasunik ($p=0,632$) (**Taula 26**).

Taula 26. Hezur kaltearen proportzio aldaketak infekzio denborarekiko.

Hezur gaixotasunak		≤15 urte	>15 urte	Guztira	Fisherren proba zehatza
					<i>P balorea</i>
Patologiarik ez	%	31	39	70	p=0,632
	N	96,9	90,7	93,3	
Osteopenia	%	1	2	3	
	N	3,1	4,65	4,0	
Osteoporosia		0	2	2	
	%	0,0	4,65	2,7	

4.6.4.2 GIBa eta hezur metabolismoa karga biral eta CD4⁺ linfzitoekiko

Osteoporosia zuten pazienteen linfzitoen batezbestekoa 735,33 zelula/mm³ (±496) zen, osteopenia zutenetan 1224 zelula/mm³ (±710,67) eta patologiarik ez zutenetan 747,93 zelula/mm³ (±449,9). Hala ere, **Taula 27**-n adierazten den moduan, estatistikoki ez zegoen linfzito T kopuruan desberdintasunik hezur patologia zutenen eta patologiarik ez zutenen artean.

Taula 27. Hezur asalduek CD4⁺ linfzitoekiko duten harremana.

Hezur gaixotasunak	CD4 ⁺ (zelula/mm ³)				ANOVA
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mediana</i>	<i>P balorea</i>
Patologiarik ez	70	747,93	±449,911	687,50	p=0,220
Osteopenia	3	1224,0	±710,627	1707,0	
Osteoporosia	3	735,33	±496,018	958,0	
Guztira	76	766,22	±463,667	697,50	

Karga biralaren inguruan, osteoporosi, osteopenia eta patologiarik ez zuten azpialdagaietan karga biralaren mediana 20 RNA kopia/ml zen. Horrenbestez, ez zen karga biralarekiko desberdintasunik aurkitu taldeen artean (p=0,947) (**Taula 28**).

Taula 28. Hezur patologiaren eta karga biralaren arteko harremana.

Hezur gaixotasuna	Karga birala (kopia/ml)			ANOVA	
	N	Media	DE	Mediana	P balorea
Patologiarik ez	72	326,789	±2094,06	20,0	p=0,947
Osteoporosia	4	20,0	±0,0	20,0	
Osteopenia	3	65,0	±77,94	20,0	
Guztira	79	305,197	±2013,384	20,0	

4.6.5 Giltzurrun gaineko guruina

Aztertutako populazioa giltzurrun gaineko guruinaren patologiaren prebalentzia % 2,5 zen.

4.6.5.1. GIBa eta giltzurrun gaineko guruina denborarekiko

Infekzio denboraren eta giltzurrun gaineko guruinaren artean ez zegoen loturarik ($p=0,49$). Hamabost urte baino gutxiagoko gaixotasun denbora zuen populazioarengan eta garapen luzeagoko gaixotasuna zutenengan patologia kopurua berdina izan zen, kasu bat talde bakoitzeko ($p>0,05$). Horrela, **Taula 29**-n ikus daitekeen moduan, infekzio denbora desberdina izan arren, estatistikoki patologia proportzioa berdina zen.

Taula 29. Giltzurrun gaineko guruinaren kalteak infekzio iraupen denbora-taldeen arabera.

Giltzurrun gaineko guruinaren patologia		≤15 urte	>15 urte	Guztira	Fisherren proba zehatza
					P balorea
Ez	N	31	42	73	p=1
	%	96,9	97,7	97,3	
Bai	N	1	1	2,7	
	%	3,1	2,3	2	

4.6.5.1 GIBa eta giltzurrun gaineko guruina karga biral eta CD4⁺ linfozitoekiko

Giltzurrun gaineko guruinaren gaixotasuna zuten pazienteen linfozito batezbestekoa 1200,50 linfozito/mm³ ($\pm 168,99$) izan zen eta eritasunik ez zuten pazienteen batezbestekoa 754,48 linfozito/mm³ ($\pm 463,99$) izan zen. Bien arteko harremana ez zen esanguratsua izan ($p=0,181$).

Taula 30. CD4⁺ linfozitoen eta giltzurrun gaineko guruinaren patologien arteko harremana.

Giltzurrun gaineko guruinaren patologia	CD4 ⁺ (zelula/mm ³)				ANOVA
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mediana</i>	<i>P balorea</i>
Ez	74	754,48	$\pm 463,87$	697,5	p=0,181
Bai	2	1200,50	$\pm 168,99$	976,0	
Guztira	76	766,22	$\pm 463,667$	697,50	

Taula 31-n ikus daitekeen moduan, paziente guztien karga biralaren mediana 20 kopia/ml izan zen. Giltzurrun gaineko guruinaren patologia zuten pazienteen batezbestekoa 20 kopia/ml ($\pm 0,0$) izan zen eta patologiarik ez zutenen RNA kopia batezbestekoa 312,6 kopia/ml ($\pm 2013,38$) izan zen ($p=0,841$).

Taula 31. Karga biralaren eta giltzurrun gaineko guruinarena kaltearen arteko harremana.

Giltzurrun gaineko guruinaren patologia	Karga birala (kopia/ml)				ANOVA
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mediana</i>	<i>P balorea</i>
Ez	77	312,60	$\pm 2039,16$	20,0	p=0,841
Bai	2	20,0	$\pm 0,0$	20,0	
Guztira	79	305,197	$\pm 2013,38$	20,0	

4.6.6 Gonadak

Hipogonadismoaren prebalentzia % 12,5 zen. Horietatik % 100 emakumezkoak ziren. Menopausia batezbestekoa 43,93 urte ($\pm 5,063$) zen. Menopausia goiztiarra, 10 pazienteetatik 2k izan zuten (% 20).

4.6.6.1. GIBa eta hipogonadismoa denborarekiko

Denbora taldeen artean ez zegoen hipogonadismo proportzio desberdintasunik ($p=0,069$) (**Taula 32**). Aldiz, infekzio denbora eta hipogonadismoaren arteko esangura $p=0,05$ izan zen. Menopausia goiztiarra izan zuten emakumeen batezbesteko infekzio iraupena 28,5 urtekoa ($\pm 3,53$) izan zen eta menopausia ez goiztiarra izan zuten emakumeen batezbesteko gaixotasun iraupena 24,28 urte ($\pm 6,9$) izan zen ($p=0,448$).

Taula 32. Gonaden patologia gaixotasun denbora taldeekiko.

Hipogonadismoa		≤ 15 urte	> 15 urte	Guztira	Fisherren proba zehatza
Ez	N	31	35	66	$p=0,069$
	%	96,9	81,4	88,0	
Bai	N	1	8	9	
	%	3,1	18,6	12,0	

4.6.6.1 GIBa eta hipogonadismoa karga biral eta CD4⁺ linfozitoeikiko

Karga biralaren mediana berdina zen patologia zuten eta ez zuten artean, 20 kopia/ml. Hipogonadismorik ez zuten pazienteen batezbestekoa 344,5 kopia/ml ($\pm 2153,42$) zen eta hipogonadismoa zuten pazienteen batezbestekoa 34,16 kopia/ml ($\pm 42,51$) zen. Bien artean ez zegoen estatistikoki desberdintasunik, esangura 0,652 izan zelako (**Taula 33**).

Taula 33. Karga biralaren eta gonada patologiareneko harremana.

Gonaden patologia	Karga birala (kopia/ml)				ANOVA
	N	Media	DE	Mediana	P balorea
Patologiarik ez	69	344,49	±2153,425	20,0	p=0,652
Hipogonadismoa	10	34,16	±42,51	20,0	
Guztira	79	305,197	±2013,384	20,0	

Gonaden kalterik ez zuten pazienteen T linfzitoen batezbestekoa 740,6 zelula/mm³ (±463,16) izan zen eta hipogonadismoa zutenen batezbestekoa 935,4 zelula/mm³ (±453,482) izan zen. Patologia zuten pazienteen CD4⁺ batezbestekoa altuagoa izan arren, estatistikoki ez zegoen taldeen arteko alderik linfzitoen kopuruan (p=0,625) (**Taula 34**).

Taula 34. CD4⁺ linfzitoen eta gonada patologien arteko harremana.

Gonaden patologia	CD4 ⁺ (zelula/mm ³)				ANOVA
	N	Media	DE	Mediana	P balorea
Patologiarik ez	66	740,59	±463,16	663,50	p=0,652
Hipogonadismoa	10	935,40	±453,482	940,0	
Guztira	76	766,22	±463,667	697,50	

4.6.7 Bestelakoak

Ez ziren topatu hipofisiko patologia zuten pazienterik.

5 EZTABAIDA

GIBarekin infektaturiko pazienteek dituzten kalte endokrino eta metabolikoen prebalentzian sakontzeko diseinatu zen ikerketa hau. Orain arte argitaratutako lanek,

errebisioak salbu, sistema endokrinoa eta metabolikoa banaka aztertzen dituzte, baina ez elkarrekin. Horrez gain, lan honen bitartez Bilbon GIBarekin infektaturiko populazioaren ezaugarri endokrino eta metabolikoen ikuspegi orokorra eta horien prebalentzia aztertu nahi izan da.

5.1 METODOLOGIAREN EZTABAIDA

Ikerketa honen metodologiaren inguruan, hepatitis birusarekin koinfektaturik zeuden pazienteek ikerketatik kanpo utzi ziren. Izan ere, hainbat ikerketek egiaztatu izan zuten BHC birusak organo endokrinoen gaineko eragina. Hain zuzen ere, ikerketen arabera birus hepatotropo horrekin infektaturik zeuden pazienteek tiroide disfuntzioa, 2 motako diabetes mellitus edo intsulina erresistentzia, D bitamina gabeziaren ondoriozko osteoporosia, hipogonadismoa eta hazkuntza hormona (GH) gutxiegitasun arrisku handiago zituzten (9, 10). Badirudi mekanismo multifaktorialen ondorioa zela: adibidez, tiroide funtzioaren kalteak birusa tiroide zelulen barnean erreplikatzegatik izan zitekeen, edota infekzioaren ondorioz piztutako autoantigorputzengatik [anti-tiroideoak (AbTPO) edota anti-tiroglobulina (AbTG)] izan zitekeen. Glukosa metabolismoaren alterazioen etiopatogenian, aldiz, honako faktoreek parte har zezaketen: faktore genetikoak, gibel kaltearen edo zirroiaren ondoriozko hiperinsulinismoa edota zelulen glukosa sarrera oztopatzea. Bestalde, osteoporosia D bitaminaren heste absortzio murrizteagatik edota gibel kaltearen ondorioz bitamianaren sintesia murrizteagatik izan zitekeela proposatu zen eta hipogonadismoa testosterona garraio proteinaren kopuru handitzearen ondorioa izan zitekeen (9, 10, 11). Hori dela eta, sesgoa ekiditeko koinfektaturik zeuden pazienteak ikerketatik kendu ziren.

Analisi estatistikoari dagokionez, orokorrean paziente bakoitzak infekzio historian zehar hainbat tratamendu hartu izan zituztenez, ez zen tratamendu eta patologiarekin arteko harremana kalkulatu. Izan ere, pairatutako patologiak aurretik hartutako tratamendu antirretobiralen ondorioa izan ahal zen.

5.2 EMAITZEN EZTABAIDA

Emaitzak aztertzerakoan, 70 urte edo gehiagoko pazienteak aztertu zituen 2009an argitaratutako zeharkako ikerketa deskriptiboan populazioaren % 54ak dislipemia

zutela ikusi zuten eta % 30ak aldiz diabetesa (12). Gure ikerketako populazio adina 35-81 urte bitartekoa izan zen, horietatik % 28k hiperlipidemia zuten eta diabetesa % 11,3k. Hala ere, 70 urte edo gehiagoko populazioa aztertuz gero, prebalentzia % 40ra igo egin zen patologia bietan. Horren arrazoia izan daiteke adina aurrera egin ahala bestelako faktoreak parte har zezaketelako dislipemiaren fisiopatologian: sedentarismoa, gorputz masa indizea igotzea, aurretik hartutako edo momentuan hartutako tratamenduek eragindako metabolismo kaltea eta abar. Dena den, ez zen infekzio iraupenaren eta plasmako lipido kontzentrazioen arteko lotura esanguratsurik egon. Bestetik, tratamendu antirretobirala eta dislipemia aztertzen zituen kohorte ikerketa baten ondorioztatu zen obesitateak eta diabetesak dislipemia arriskua handitzen zutela eta, aldiz, CD4⁺ linfzito kontaketa baxua eta karga biral altua faktore babesgarriak zirela. Azken horiek, gainera, harreman sendoa zuten dislipemiaren hasierarekin (13). Gure lanean LDL eta karga biralaren arteko korrelazioa izan ezik, ez zen lipidemiaren eta CD4⁺ kontaketa edo karga biralaren arteko harremanik behatu, ezta GMIaren eta dislipemiaren arteko loturarik ere ez.

Diabetes mellitusaren prebalentzia erreferentziatzat hartutako ikerketaren arabera aldatu egiten da. Izan ere, Mesenga et al 2019an argitaratutako zeharkako ikerketa baten, zeinetan diabetes mellitusaren prebalentzia eta arrisku mailak aztertu nahi zituen, diabetesaren prebalentzia % 3koa izan zen (14). Aldiz, Duncan eta kolaboratzaileek 2005-2015 urteen bitartean egin zuten kohorte ikerketan, ordea, parte hartutako pazienteen diabetes prebalentzia 2005an % 24,9 izan zen eta 2015an % 32,3 (p=0,003) (15). Bietan ondorioztatu izan zen ez zegoela harremanik diabetesaren eta karga biralaren (p=0,489) edo CD4⁺ linfzitoen [p=0,356 (15), p=0,082 (14)] artean, baina bai infekzio denbora [p=0,001 (15)], gluzemia [p=0,001 (14)] eta GMIrekin [p=0,04 (14), p=0,001 (15)]. Egindako ikerketaren diabetesaren prebalentzia % 11,3 izan zen eta infekzio iraupenarekin izandako esangura maila 0,05 baino handiagoa izan zen. Beraz, ez zegoen erlazorik infekzio denbora eta diabetesaren prebalentziaren artean. Halaber, patologiak ez zuen GMIarekin harremanik izan (p=0,75). Hala ere, aipatutako ikerketan bezala, gurean diabetesak ez zuen ez karga biralarekin ez CD4⁺ linfzitoekin harremanik.

Tiroide asalduen inguruan ere, hartutako lanaren arabera, emaitzak desberdinak izan daitezke. Hain zuzen ere, tiroide guruin eta GIBa inguruan egindako zeharkako

ikerketa multizentriko baten ikertutakoen hipotiroidismo prebalentzia % 2,6 izan zen, hipotiroidismo azpiklinikoarena % 6,6 eta % 6,8ak alterazio analitikoak zituzten (16). Bestetik TARGA hartzen zuten eta ez zutenen arteko tiroide kalte prebalentziak alderatu nahi zituen 178 pazientetako zeharkako ikerketa erretrospektiboan tiroide disfuntzioen prebalentzia % 39,4 izan zen: % 8,7 hipotiroidismo subklinikoa, % 26,99 hipotiroidismo klinikoa eta % 3,8 hipertiroidismoa (17). Halaber, infekzio denborak aurrera egin ahala hipotiroidismoaren prebalentziak gora egiten zutela ondorioztatu zuten ikerketa biek [$p=0,01$ (16); $p=0,037$ (17)], baina $CD4^+$ linfozitoen kontaktan bestelako ondorioak atera zituzten. Beltran et al-ek egindako lanaren arabera, hipotiroidismoa zuten pazienteek linfozito kontaketa baxuagoak zituzten ($p=0,01$), baina Ji eta kolaboratzaileen ikerlanean ez zen loturarik aurkitu ($p>0,05$) (16, 17). Egindako ikerketan ezin izan zen tratamendu antirretrobirala hartzen zuten eta ez zutenen arteko harremanik kalkulatu paziente guztiek tratamendua hartzen zutelako. Beste ikerketetan bezala, lan honetan patologiarik prebalenteena hipotiroidismoa izan zen (% 5), baina tiroide disfuntzioen prebalentzia antzekoa izan zen infekzio iraupen desberdinetan zehar. Lanean tiroide disfuntzioa zuten pazienteek $CD4^+$ kontaketa edota karga birala berdina izan zuten gainerako pazienteekiko. Horren arrazoa izan zitekeen aztertutako paziente gehienen egoera biroimmunologikoa ona zela.

Zeharkako ikerketekin osaturiko 2006ko meta-analisi baten arabera, osteoporosi eta osteopenia prebalentzia % 15 zen. Gure ikerketan hezur masa dentsitatea (HMD) aztertu ez zen arren, argitalpenaren arabera pazienteen % 67 HMD murriztuta zuten. Tratamendu antirretrobiralaren inguruan, ez zegoen alderik hezur masa dentsitatearen galera eta farmako desberdinen artean. Aldiz, terapia antirretrobirala hartzen zuten eta ez zutenen arteko konparaketak eginez gero, antirretrobiralak hartzen zituztenek HMD murrizteko arriskua [odds ratioa (OR) 2,5; % 95 konfiantza tartea (KT) 1,8-3,7] eta osteoporosi arriskua eta prebalentzia handituta zuten (OR 2,4; % 95 KT 1,2-4,8). Halaber, ez zen egoera immunologikoaren eta hezur patologien arteko harremanik ikusi (18). Goth eta kolaboratzaileek egindako beste meta-analisi baten ondorioztatu zuten $CD4^+$ zelulen kontaketa baxuek eta GMI baxuak osteoporosi eta osteopenia arriskua handitzen zutela. 2017ko meta-analisi horrek iradokitu zuen hezur-galera GIBaren infekzioaren edo tratamendu antirretrobiralaren hasierako

lehenengo urtean gerta zitekeela, baina ez zuten infekzio iraupenaren eta osteoporosi edo osteopenia prebalentzien arteko azterketarik egin (19). Gure ikerketan, paziente guztiak tratamendu antirretrobirala hartzen zutelako kontuan hartuta, osteoporosi eta osteopenia prebalentziak guztira % 7,6 izan ziren. Infekzio iraupena antzekoa izan zen hezur patologia zuten eta ez zuten artean. Gainera, aipatutako meta-analisan bezala, karga birala eta CD4⁺ linfzitoen kontaketaekin egindako korrelazioetan ez zen hezur patologien proportzio aldaketarik ikusi, baina egiaztatu zen osteoporosi eta osteopenia zuten pazienteek GMI baxuagoa zutela.

Gizonezkoen hipogonadismoaren prebalentzia oso aldakorra da populazioaren ezaugarrien arabera. Horrela, Monroe et al egindako ikerketa multizentrikoan gizonezkoen % 10ek hipogonadismo biokimikoa zutela ondorioztatu zuten (20). Rochira et al-en lanean prebalentzia % 25koa izan zen eta Klein et al eta Wunder et al argitaratutako ikerketetan prebalentziak % 54 eta % 70 izan ziren hurrenez hurren (21, 22, 23). Orokorrean hipogonadismoaren intzidentzia urteak aurrera egin ahala handitu egiten zen (21). Aitzitik, gure ikerketak ez zuen hipogonadismoa zuen pazienterik izan. Emakumezkoen egoera aztertuz gero, ordea, GIBak menopausian zuen eragina aztertu nahi zuen ikerketa prospektibo batean ondorioztatu zen menopausia goiztiarrak birusarekin eta immunogutxipenarekin harremana zuela. Izan ere, birusak menopausian eragina zuen faktore independentea izan zen (OR 1,73; % 95 KT 1,075–2,795) eta, aldi berean, CD4⁺ kontaketa GIBa positiboak ziren emakumeen menopausian eragina zuen: zehazki, CD4⁺ >500 zelula/mm³ (OR 0,91; % 95 KT 0,076–0,848) eta 200–500 zelula/mm³ (OR 0,356; % 95 KI 0,147–0,813) (24). Gure ikerketan batezbesteko menopausia adina 43,53 urte izan zen. Aztertutako 26 emakumeetatik 10ek menopausia zuten eta azken horietatik % 20k menopausia goiztiarra izan zuten. Infekzio iraupena ez zen estatistikoki esanguratsua izan menopausia goiztiarra izan zuten eta izan ez zuten emakumeen artean. Gure kasuan, bestalde, ez zen menopausia eta CD4⁺ sailkapenarekiko harremanik aztertu, baina bai CD4⁺ kontaketa osoarekin eta karga biralarekin. Hala ere, ez zen desberdintasun esanguratsurik aurkitu menopausia zuten emakumeen egoera biroiimmunologikoaren eta menopausiarik ez zuten emakumeen egoera biroiimmunoogikoaren artean.

Aزتتutako populazioan 2k izan zuten giltzurrun gaineko guruinarekin loturiko gaitzak: intzidentaloma eta tratamendu antirretrobiralari loturiko Cushing

iatrogenikoa. Literaturan giltzurrun gaineko kaltea HIESAri edo ritonavir eta kortikoide ez sistemikoak hartzen zituzten pazienteetan deskribatu izan ziren. Kortikoide ez sistemiko horiek inhalaturiko kortikoideak (flutikasona, batez ere) eta sudurpeko kortikoideak ziren, horien ezaugarri komuna CYP3A4ren gaineko eragina zelarik. Cushing iatrogenikoa, beraz, CYP3A4 eta ritonavir arteko interakzioaren ondorioa izan zen (25, 26, 27).

5.3 IKERKETAREN MUGAK

Ikerketa honen mugarik garrantzitsuena lagin tamaina txikia izan zen. Izan ere, lortutako paziente guztietatik koinfektaturik zegoen populazioa ikerketatik kanpo uzterakoan lagina asko murriztu zen. Horrez gain, paziente batzuk historia klinikoan hainbat datu ezkutuan zituzten beraien egoera serologikoa ezagutzera ez emateko eta datu horiek lortu ezin izanaren ondorioz, informazio hori galdu egin zen. Bestetik, populazioaren infekzio denbora-banaketa desorekatuta zegoenez, ikertutako gaixotasun denboraren ebaki puntua bestelako ikerketetan baino altuagoa izan zen. Bestera esanda, argitalpenetan erabiltzen zuten 5 urteko infekzio denbora-tartea erabili beharrean, ikerketaren denbora-tartearen ebakipuntua 15 urtekoa izan zen. Ondorioz, ezin izan genituen gure ikerketako infekzio denboraren ondorioak beste argitalpenetako ondorioekin konparatu. Hala eta guztiz ere, aztertu ahal izan genituen denbora epe luzeagoan patologia endokrino eta metabolikoen maiztasun aldaketak.

Aukeratutako ikerketa motari dagokionez, zeharkako ikerketa erretrospektiboa izateagatik 2018-2019 urteen bitartean kontsultara joandako pazienteek ordurarte izandako egoera klinikoa eta analitikak bakarrik aztertu ahal izan ziren. Ikerketa longitudinala izan balitz, ordea, horien jarraipena egin genezakeen. Horrez gain, ikerketa ospitale bakarrean egin zen eta arrazoi horregatik, ezin dira lortutako datuak beste ospitaletako populazioetara estrapolatu.

Etorkizuneko ikerlanetan BHC birusarekin koinfektaturik dauden GIBa positiboak diren pazienteak koinfektaturik ez daudenekin alderatu beharko litzateke koinfektatuek gaixotasun endokrinoak pairatzeko arrisku gehiago duten ikertzeko. Era berean, farmakoen konbinazio desberdinek endokrino sistemaren eta metabolismoaren gain duten eragina aztertu beharko litzateke.

6 ONDORIOAK

Lortutako datuetan oinarrituz hurrengo ondorioak atera daitezke:

1. Patologia endokrinoaren prebalentzia % 17,5 da.
2. Patologia metabolikoaren prebalentzia % 32,5 da.
3. LDL kolesterolak karga biralarekin duen harremana salbu, gainerako patologia endokrinoek eta metabolikoek ez dute harremanik karga biralarekin ezta CD4⁺ T linfozitoekin.
4. Ez da denborarekiko aldaketarik ikusi patologia endokrino eta metabolikoen artean.

7 BIBLIOGRAFIA

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Douglas RG. Mandell, Douglas, and Bennett Principios y Práctica de las Enfermedades Infecciosas. 7th ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
2. Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J, Clotet B. (2019). Guía práctica del SIDA: clínica, diagnóstico y tratamiento. 15th ed. Barcelona: Antares. 2019.
3. Munduko Osasun Erkundea [Internet]. Ginebra: Nazio Batuak; 1948 [eguneratua 2019ko azaroaren 15; kontsulta 2020ko otsailaren 10]. VIH/sida; [7 pantaila ggb]. Erabilgarri: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
4. Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el SIDA (ONUSIDA) [Internet]. Ginebra: Nazio Batuak; [eguneratua 2019ko abenduaren 1; kontsulta 2020ko otsailaren 10]. Hoja informativa: últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia del sida; 1994 [7 pantaila ggb]. Erabilgarri: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
5. Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H, Williams R. Williams tratado de endocrinología. 13th ed. Barcelona: Elsevier; 2017.
6. Mirza FS, Luthra P, Chirch L. Endocrinological aspects of HIV infection. J. Endocrinol. Invest [Internet]. 2018 [2019ko urriaren 26];41(8): 881–899. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0812-x>
7. Zaid D, Greenman Y. Human Immunodeficiency Virus Infection and the Endocrine System. EnM [Internet]. 2019 [2019 urriaren 26];34(2): 95-105. Eskuragarri: <https://doi.org/10.3803/enm.2019.34.2.95>

8. Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA) [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 [eguneratua 2019ko urtarrila; kotsultatua 2019ko azaroaren 25]. Documento de consenso de GESIDA/Plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento arirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Erabilgarri: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida_Ene_2019.pdf
9. Caviglia G, Rosso C, Fagoonee S, Cisarò F, Andrealli A, Smedile A et al. Endocrine manifestations of chronic HCV infection. *Minerva Endocrinol* [Internet]. 2020 [2020ko apirilaren 15];40(4):321-329. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26350102>
10. Himoto T, Masaki T. Extrahepatic Manifestations and Autoantibodies in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Clinical and Developmental Immunology* [Internet]. 2012 [2020ko apirilaren 15];2012:1-11. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440923/>
11. Polo M, Laufer N. Extrahepatic manifestations of HCV: the role of direct acting antivirals. *Expert Review of Anti-infective Therapy* [Internet]. 2017 [2020ko apirilaren 15];15(8):737-746. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28696154>
12. Mothe B, Perez I, Domingo P, Podzamczar D, Ribera E, Curran A et al. HIV-1 Infection in Subjects Older than 70: A Multicenter Cross-Sectional Assessment in Catalonia, Spain. *Current HIV Research* [Internet]. 2009 [2020ko apirilaren 6];7(6):597-600. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19929794>
13. Tripathi A, Jerrell J, Liese A, Zhang J, Rizvi A, Albrecht H et al. Association of Clinical and Therapeutic Factors with Incident Dyslipidemia in a Cohort of Human Immunodeficiency Virus–Infected and Non-Infected Adults: 1994–2011. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* [Internet]. 2013 [2020ko apirilaren 10];11(6):417-426. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23909647>
14. Masenga S, Toloka P, Chiyenu K, Imasiku I, Mutengo H, Ulungu O et al. Type 2 diabetes mellitus prevalence and risk scores in treated PLWHIV: a cross-sectional preliminary study. *BMC Research Notes* [Internet]. 2019 [2020ko

- apirilaren 6];12(1). Erabilgarri:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6420761/>
15. Duncan A, Goff L, Peters B. Type 2 diabetes prevalence and its risk factors in HIV: A cross-sectional study. PLOS ONE [Internet]. 2018 [2020ko apirilaren 6];13(3):e0194199. Erabilgarri:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5847234/>
16. Beltran S, Lescure F, Desailoud R, Douadi Y, Smail A, El Esper I et al. Increased Prevalence of Hypothyroidism among Human Immunodeficiency Virus—Infected Patients: A Need for Screening. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2003 [2020ko apirilaren 7];37(4):579-583. Erabilgarri:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12905143>
17. Ji S, Jin C, Höxtermann S, Fuchs W, Xie T, Lu X et al. Prevalence and Influencing Factors of Thyroid Dysfunction in HIV-Infected Patients. BioMed Research International [Internet]. 2016 [2020ko apirilaren 7];2016:1-11. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4855012/>
18. Brown T, Qaish R. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. AIDS [Internet]. 2006 [2020ko apirilaren 7];20(17):2165-2174. Erabilgarri:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17086056>
19. Goh S, Lai P, Tan A, Ponnampalavanar S. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected individuals: a meta-analysis of its prevalence and risk factors. Osteoporosis International [Internet]. 2017 [2020ko apirilaren 19];29(3):595-613. Erabilgarri:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29159533>
20. Monroe A, Dobs A, Palella F, Kingsley L, Witt M, Brown T. Morning free and total testosterone in HIV-infected men: implications for the assessment of hypogonadism. AIDS Research and Therapy [Internet]. 2014 [2020ko apirilaren 15];11(1):6. Erabilgarri:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3900935/>
21. Rochira V, Guaraldi G. Hypogonadism in the HIV-Infected Man. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America [Internet]. 2014 [2020ko apirilaren 8];43(3):709-730. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25169563>

22. Klein R, Lo Y, Santoro N, Dobs A. Androgen Levels in Older Men Who Have or Who Are at Risk of Acquiring HIV Infection. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2005 [2020ko apirilaren 15];41(12):1794-1803. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288406/>
23. Wunder D, Bersinger N, Fux C, Mueller N, Hirschel B, Cavassini M et al. Hypogonadism in HIV-1-infected men is common and does not resolve during antiretroviral therapy. *Antiviral therapy* [Internet]. 2007 [2020ko apirilaren 15];12:261-5. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17503668/>
24. Schoenbaum E, Hartel D, Lo Y, Howard A, Floris-Moore M, Arnsten J et al. HIV Infection, Drug Use, and Onset of Natural Menopause. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2005 [2020ko apirilaren 8];41(10):1517-1524. Erabilgarri: <https://academic.oup.com/cid/article/41/10/1517/347364>
25. Lo J, Grinspoon S. Adrenal function in HIV infection. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* [Internet]. 2010 [2020ko apirilaren 8];17(3):205-209. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404726>
26. Zubillaga I, Francés C, Nicolau J, Homar F, Masmiquel L. Adrenal insufficiency and exogenous Cushing's syndrome in a patient receiving inhaled fluticasone and ritonavir. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* [Internet]. 2017 [2020ko apirilaren 8];64(6):338-339. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29056281>
27. Foisy M, Yakiwchuk E, Chiu I, Singh A. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone: a review of the literature. *HIV Medicine* [Internet]. 2008 [2020ko apirilaren 10];9(6):389-396. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18459946>

8.2 GIB-AREN INFEKZIO SAILKAPENA

Estatu Batuetako gaixotasunen kontrol zentroak (CDC) 1987an GIBaren sailkapenerako kriterio kliniko eta immunologikoak ezarri zituzten eta 1993an berrikusi ziren.

A) Sailkapen klinikoa:

A KATEGORIA
Primoinfekzio klinikoa, fase asintomatikoa eta linfadenopatia hedatu eta iraunkorra.
B KATEGORIA
A eta C kategorien barnean sarturik ez dauden hurrengo patologiak biltzen ditu: <ul style="list-style-type: none"> - Angiomatosi bazilarra - Kandidiasi orala - Errepikapenezko kandidiasi bulbobaginala edo tratamenduari errefraktarioa - Zerbixeko gradu altuko displasia edo kartzinoma in situ - Hilabete bat baino gehiago irauten duen beherakoa edo sukarra - Aho-leukoplasia - Errepikapenezko Herpes Zosterra edo dermatoma bat baino gehiagoko hedapena duena - GIBari loturiko tronbozitemia - <i>Lysteria monocytogenes</i> infekzioa - Hanturazko gaixotasun pelbikoak
C KATEGORIA
<ul style="list-style-type: none"> - Birikako, bronkioetako edo trakeako kandidiasia - Kandidiasi esofagikoa - Zerbixeko kartzinoma inbaditzailea - Birikaz kanpoko kokzidiomikozia - Birikaz kanpoko kriptokokozia - Hesteetako kriptokokosi kronikoa - Zitomegalobirus infekzioa - Zitomegalobirus erretinitisa - GIBari loturiko entsefalopatia - Herpes simpleari loturiko 1 hilabete baino gehiagoko iraupena duen ultzera mukokutanea, pneumonia edo bronkitisa - Birikaz kanpoko histoplasmosi barreiatua - Isosporiasis kronikoa - Kaposiren sarkoma - Ez-Hodgkin linfoma - <i>Mycobacterium avium complex</i> infekzioa edo <i>M.kansasii</i> birikaz kanpoko infekzioa - Birikako edo birikaz kanpoko tuberkulosia - Bestelako mikobakterien infekzioak - <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia - Pneumonia errepikakorrak \geq(2 gertaera/urte) - Leukoentzefalopatia multifokal aurrerakorra - Salmonella ez-typhi-ri loturiko bakteritemia errepikakorrak - Garuneko toxoplasmosia - "Higadura sindromea" (Wating syndrome)

B) Sailkapen immunologikoa:

1 kategoria: ≥ 500 linfozito $CD4^+/mm^3$ edo kontaketa leukozitario osoaren $> \% 28$.

2 kategoria: 200-499 linfozito $CD4^+/mm^3$ edo kontaketa leukozitario osoaren $\% 14-28$.

3 kategoria: < 200 linfozito $CD4^+/mm^3$ edo kontaketa leukozitario osoaren $< \% 14$.