

HIV lipodystrofie

S. Snopková¹, M. Matýšková², K. Povolná¹, P. Polák¹, P. Husa¹

¹ *Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Petr Husa, CSc.*

² *Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.*

Souhrn: Kombinovaná antiretrovirová terapie vede k mimořádnému snížení morbidit a mortality HIV infikovaných a zásadní změně prognózy onemocnění HIV/AIDS. Dlouhodobé užívání antiretrovirových léčiv je spojeno se vznikem metabolických a morfologických abnormalit, z nichž některé jsou sdruženy pod nový syndrom – tzv. HIV lipodystrofie. Syndrom HIV lipodystrofie označuje změny metabolické a morfologické. K metabolickým změnám patří dyslipidemie s hypercholesterolemií a/nebo hypertriglyceridemií, inzulinová rezistence s hyperinzulinemií a hyperlaktatemie. Morfologické změny mají charakter lipoatrofie (úbytek podkožního tuku – na tvářích, na končetinách, na hýždích a nápadná prominence povrchových žil) nebo lipohypertrofie (nárůst tukové tkáně – na hrudníku, v dorzocervikální oblasti, lipomatóza viscerálních tkání a orgánů, akumulace tuku v abdominální oblasti). Některé rysy HIV lipodystrofie jsou velmi podobné metabolickému syndromu u všeobecné populace. Proto tento nový syndrom představuje potenciální možnost pro vznik předčasné aterosklerózy a zvýšení kardiovaskulárního rizika u mladých HIV pozitivních jedinců. V článku jsou zmíněny nejvýznamnější prezentované studie sledující vztah antiretrovirové léčby a kardiovaskulárního rizika. Závěry studií nejsou jednoznačné mimo jiné také proto, že jejich délka je zejména z hlediska atherogeneze krátká. Zdá se, že největší riziko pro akceleraci subklinické aterosklerózy je spojeno s hlubokým imunodeficiem a nízkým počtem CD4⁺ lymfocytů a floridní nekontrolovanou HIV infekcí s vysokým počtem kopií HIV-1 RNA aktuálně cirkulujícím v plazmě. Nadále zůstává otevřenou otázkou do budoucna, zdali metabolické a morfologické změny spojené s HIV a cART nesou obdobný a srovnatelný atherogenní potenciál jako u všeobecné populace.

Klíčová slova: antiretrovirová terapie – HIV lipodystrofie – atherogeneze – kardiovaskulární riziko

HIV lipodystrophy

Summary: Combined antiretroviral therapy results in extraordinary decrease of morbidity and mortality of HIV-infected patients and in an essential change of the HIV/AIDS disease prognosis. However, long-term intake of antiretroviral medicaments is related to occurrence of metabolic and morphological abnormalities, of which some have been combined into a new syndrome – the so called HIV lipodystrophy. The HIV lipodystrophy syndrome covers metabolic and morphological changes. Metabolic changes include dyslipidaemia with hypercholesterolaemia and/or hypertriglyceridaemia, insulin resistance with hyperinsulinaemia and hyperlactataemia. Morphological changes have the nature of lipoatrophia (loss of subcutaneous fat – on the cheeks, on extremities, on buttocks and marked prominence of surface veins) or lipohypertrophia (growth of fat tissue – on the chest, in the dorso-cervical area, lipomatosis of visceral tissues and organs, fat accumulation in the abdominal area). Several HIV lipodystrophy features are very similar to the metabolic syndrome of the general population. That is why this new syndrome represents a prospective risk of premature atherosclerosis and increase of the cardiovascular risk in young HIV positive individuals. The article mentions major presented studies dealing with the relation of antiretroviral treatment and the cardiovascular risk. The conclusions of the studies are not unequivocal – this is, among others, given by the reason that their length is short from the viewpoint of atherogenesis. The major risk of subclinical atherosclerosis acceleration seems to be related to the deep immunodeficiency and low number of CD4⁺ lymphocytes and florid, uncontrolled HIV infection with a high number of HIV-1 RNA copies actually circulating in the plasma. The question, whether metabolic and morphological changes related to HIV and cART carry a similar atherogenic potential as in the general population, remains open for future.

Key words: antiretroviral therapy – HIV lipodystrophy – atherogenesis – cardiovascular risk

Úvod

V roce 2010 uplyne 27 let od průkazu etiologického agens syndromu získaného imunodeficitu (acquired immunodeficiency syndrome – AIDS) – viru lidského imunodeficitu (human immunodeficiency virus – HIV). V říjnu roku 2008 Luc Montagnier se svou spolupracovnicí Françoise Barré-Sinousovou získali za identifikaci tohoto agens Nobelovu cenu za medicínu.

Od roku 1983, kdy byl virus identifikován, došlo k obrovskému pokroku

v oblasti základního výzkumu a k většímu porozumění kinetiky replikace HIV, a tím i k identifikování míst, kde lze zasáhnout účinnou terapií – zabráněním vstupu viru do buňky a jeho fúzi, inhibicí enzymů reverzní transkriptázy, integrázy, virových proteáz a zablokováním maturace viru [1].

Jednotlivá léčiva blokují různá místa replikačního cyklu HIV nebo některé receptory hostitelských cílových buněk. Pro klinickou praxi je v současné době k dispozici 28 virostatik s anti-

retrovirovu (AR) aktivitou následujících skupin: nukleosí(tí)dové inhibitory reverzní transkriptázy HIV (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor – NRTI), nenukleosí(tí)dové inhibitory reverzní transkriptázy HIV (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor – NNRTI), inhibitory HIV integrázy (integrase inhibitor – II), inhibitory HIV proteázy (protease inhibitor – PI) a inhibitory vstupu (entry inhibitor – EI), mezi které patří inhibitory fúze a antagonisté chemokínových ko-



Obr. 1. Lipoatrofie na hýždích a dolních končetinách.



Obr. 2. Lipoatrofie na dolních končetinách.



Obr. 3. Lipoatrofie – prominence povrchových žil na horních končetinách.



Obr. 4. Lipoatrofie – prominence povrchových žil na dolních končetinách.



Obr. 5. Lipohypertrofie – akumulace tuku v abdominální oblasti.



Obr. 6. Lipohypertrofie – akumulace tuku v abdominální oblasti.

receptorů CCR5 a CXCR4 [2]. V aktuálním léčebném režimu pacienta je třeba vždy kombinovat nejméně 3 virostatika z nejméně 2 různých skupin. Pro takto sestavený léčebný režim se užívá označení vysoce aktivní antiretroviróvá terapie (highly active antiretroviral therapy – HAART). V poslední době se preferuje termín kombinovaná antiretroviróvá terapie (combination antiretroviral therapy – cART) [3,4]. Z hlediska moderní farmakoterapie je jiný způsob léčby (monoterapie, dvojkombinace) již neakceptovatelný. Pouze u HIV pozitivních těhotných žen je v některých případech indikována dvojkombinace antiretrovirotik.

Zatímco v 80. letech a v 1. polovině 90. let minulého století většina postižených HIV umírala během několika let, strategií kombinovaných léčebných režimů se podařilo dosáhnout hluboké virové suprese a následné regenerace imunologických funkcí, což vedlo k mimořádnému snížení morbiditu a mor-

talitu a zásadní změně prognózy nemoci. Náležitě léčené onemocnění HIV/AIDS je dnes považováno za typicky chronickou chorobu, která se vyvíjí řadu desítek let [4]. Před érou cART byl medián přežití mladých infikovaných lidí 7 let, zatímco v současnosti dosahuje nejméně 35 let [5].

Morfologické a metabolické změny

Krátce po zavedení cART se ukázalo, že léčiva s antiretrovirovou aktivitou jsou spojena se vznikem určitých morfologických abnormalit redistribuce tělesného tuku, které byly definovány jako nové syndromy [6]. V polovině 90. let minulého století byla popsána periferní lipodystrofie (úbytek tuku na tváři, na končetinách, na hýždích) a krátce na to byl definován tzv. smíšený lipodystrofický syndrom jako periferní lipodystrofie a současně přítomná viscerální adipozita.

Abnormální redistribuce tělesného tuku může mít charakter lipopatrofie

(úbytek podkožního tuku – na tvářích, na končetinách, na hýždích, nápadná prominence povrchových žil) nebo lipohypertrofie (nárůst tukové tkáně – na hrudníku až s obrazem gynekomastie, v dorzocervikální oblasti tzv. „buffalo hump“, lipomatóza viscerálních tkání a orgánů, akumulace tuku v abdominální oblasti) (obr. 1–7).

Později byly detekovány také metabolické (dyslipidemie, inzulinová rezistence a diabetes mellitus, vysoké hladiny laktátu, osteopenie, osteoporóza a další) a koagulační změny (vysoké koncentrace některých trombogenních faktorů hemostázy) [7,8]. Morfologické a metabolické změny jsou dnes souhrnně označovány jako HIV lipodystrofie (tab. 1). Množství metabolických a koagulačních jevů spojených s HIV a antiretrovirovou terapií se stále zvyšuje [9]. Proto ani definice HIV lipodystrofie není definitivní. Její prevalence u HIV pozitivních pacientů je uváděna v závislosti na použí-



Obr. 7. Lipohypertrofie na hrudníku a v dorzocervikální oblasti (tzv. „buffalo hump“).

tých diagnostických kritériích mezi 13 a 84% [7].

Přesný patofyziologický mechanismus není stále plně objasněn. S největší pravděpodobností jde o multifaktoriální komplex různých interakcí chronické HIV infekce, geneticky determinovaných faktorů, životního stylu a efektu antiretrovirových léčiv, který se manifestuje již na úrovni nejzákladnějších metabolických cest [10,11]. Na základě studií in vitro byly dosud identifikovány některé možné mechanismy, které by, jsou-li ovlivněny AR léčiv, mohly vést k těmto změnám. Je to např. defektní aktivace a jaderná translokace sterol-regulačních proteinů a porucha diferenciace adipocytů, inhibice přenašeče glukózy, proteazomální inhibice, mitochondriální toxicita a další. Tyto patofyziologické procesy nepůsobí izolovaně, ale představují obrovské množství vzájemných interakcí [12].

HIV infekce a metabolický syndrom

Etiologie a kauzální souvislosti HIV lipodystrofie jsou předmětem intenzivního studia a výzkumu. Mimo jiné také proto, že řada jejích stěžejních rysů je velmi podobná metabolickému syndromu (MS)

šné kardiovaskulární (KV) riziko u mladých HIV pozitivních jedinců [13].

MS je definován jako cluster rizikových faktorů, které se vyskytují současně častěji, než by vyplývalo z jejich náhodného výskytu. Celkové kardiovaskulární riziko provázející MS je vyšší, než by odpovídalo součtu rizik jeho jednotlivých složek [14].

Kromě léčiv také řada mechanismů v různých fázích přirozeného vývoje onemocnění HIV/AIDS a chronické závažné reakce může vést k akceleraci preklinické aterosklerózy a následně ke zvýšení KV rizika.

V kontextu těchto skutečností a průměrného věku HIV infikovaných, který se pohybuje kolem 30 let, by floridní virová replikace i cART mohly potenciálně přinášet některé velmi nepříznivé prognostické faktory. Tato hypotéza byla důvodem k zahájení studií vztahu HIV a cART na následné zvýšení KV rizika u HIV pozitivních.

Léčiva, virus, imunita

Tři základní skupiny antiretrovirových léčiv (NRTI, NNRTI, PI) jsou různými (ne zcela jasnými) mechanismy spojeny se vznikem abnormalit lipidového spektra, poruch glukózového meta-

Tab. 1. HIV lipodystrofie.

HIV lipodystrofie		
metabolické změny	morfologické změny	
dyslipidemie	lipoatrofie	lipohypertrofie
hypercholesterolemie	tváře	hrudník
hypertriglyceridemie	hýždě	(gynekomastie)
inzulinová rezistence	končetiny	dorzocervikální oblast (tzv. „buffalo hump“)
hyperinzulinemie	prominence	lipomatóza tkáně a orgánů
hyperlaktatemie	povrchových žil	akumulace abdominálního tuku

u všeobecné populace a představuje potenciální možnost pro rozvoj předčasné aterosklerózy a zvý-

šení KV rizika u mladých HIV pozitivních jedinců. Výsledky dosavadních studií jsou kontroverzní. V jedné studii bylo zjištěno vyšší KV riziko u mladších, ale nižší riziko u starších [15], několik dalších studií zjistilo zvýšení KV rizika a rizika infarktu myokardu u HIV pozitivních bez ohledu na věk [16].

Rozsáhlá observační studie The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) prokázala zvýšené riziko infarktu myokardu u pacientů užívajících v kombinovaných režimech nukleosidový inhibitor abacavir [17].

Některé studie naopak neprokázaly žádný vztah mezi antiretrovirovou léčbou a KV rizikem.

V AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 5078 studii nebyl nalezen žádný vztah mezi proteázovými inhibitory a akcelerací předčasné aterosklerózy [18]. Podobný závěr dala i ACTG 5152 studie, kde nejvýznamnější abnormální změny byly nalezeny u pacientů s floridní HIV infekcí, nekontrolovanou HIV replikací a vysokým počtem HIV-1 RNA kopií (viremie, virová nálož) v plazmě ještě před zahájením cART [19].

Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) a Women's Interagency HIV Study (WIHS) zjistily, že progresse subklinické aterosklerózy je u HIV pozitivních neléčených podstatně rych-

lepší než u pacientů léčených cART. Nebyl zjištěn žádný vztah mezi cART a aterosklerózou. Dokonce se ani nepotvrdila závislost KV rizika na délce užívání cART, zejména proteázových inhibitorů, které byly první skupinou léčiv potenciálně spojenou se vznikem proaterogenního lipidového profilu a akcelerací předčasné aterosklerózy. Jediný signifikantní závěr těchto studií byl, že největší riziko pro urychlení subklinické aterosklerózy a vyšší incidence KV komplikací je nízký absolutní počet CD4⁺ lymfocytů pod 200 buněk/mm³, tedy hluboká insuficience imunitního systému a hluboký imunodeficit [20].

Ve studii Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) byli sledováni a srovnáváni pacienti, kteří užívali cART kontinuálně s pacienty, kteří v určitých cyklech přerušovali cART. Studie byla předčasně ukončena, protože u pacientů s přerušovanou léčbou bylo poměrně rychle po jejím zahájení zaznamenáno signifikantně více KV příhod.

Je možné, že akceleraci subklinické aterosklerózy dominantně ovlivňují jiné, na účinku antiretrovirových léčiv nezávislé mechanismy. Důležitou roli bude hrát patrně vlastní HIV a s ním spojené imunologické faktory. HIV také indukuje chronickou systémovou zánětlivou reakci, která navozuje zvýšenou koagulaci a endotelovou dysfunkci a ve svém dalším důsledku akceleruje a stimuluje aterotrombogenezu [21–23].

Swiss-Thai-Australia Treatment Interruption (STACCATO) studie prokázala přímý vztah mezi některými biomarkery KV poškození a počtem HIV-1 RNA kopií, který je u neléčené nekontrolované infekce vždy vysoký [24].

Přibývá důkazů, že největší riziko pro vznik KV komplikací (kromě klasických rizikových faktorů) je u pacientů bez cART nebo s přerušovanou cART. To znamená u pacientů s nedostatečnou virovou supresí a vysokým počtem cirkulujících HIV-1 RNA kopií v plazmě.

Nicméně nelze vyloučit, že změny vyvíjející se v souvislosti s cART, mohou

být v dalším vývoji potenciálně proaterogenní. Přesto je možné, že jde u HIV pozitivních o odlišný proces. K této úvaze vede skutečnost, že např. periferní lipodystrofie (úbytek periferní tukové tkáně) je jeden z velmi významných rysů HIV lipodystrofie a morfologických změn spojených s cART. Tyto morfologické abnormality však nejsou přítomny u HIV negativních pacientů s metabolickým syndromem.

Také histologické studie plátů v karotických arteriích u HIV infikovaných jedinců ukazují masivní zánětlivou infiltraci cévní stěny, více podobnou arteritidě než klasickému ateromatoznímu plátu. U HIV infikovaných může jít o odlišný fenotyp cévního onemocnění [25,26].

Prediktivní síla dosud prezentovaných studií je však značně omezená. Odlišné závěry jednotlivých studií jsou dány různým designem, různým zastoupením etnických skupin, studie sledují různé markery, jejichž výpovědní hodnota není často jednoznačná, mají odlišně definovaný léčebný režim, většina studií nemá HIV negativní kontrolní skupinu a není randomizovaná, v neposlední řadě délka sledování je zejména z hlediska aterogeneze velmi krátká [19].

Závěr

Rozvoj aterosklerózy je desítky let trvající proces. Obdobně onemocnění HIV/AIDS, antiretrovirová léčba, počet CD4⁺ lymfocytů a imunosuprese, počet HIV-1 RNA kopií aktuálně cirkulujících v plazmě, koncentrace různých prozánětlivých mediátorů a biomarkerů je velmi dynamická a v čase proměnlivá kaskáda reakcí a pochodů. cART je k dispozici teprve 12 let, takže její reálné ovlivnění tak komplexních procesů nemůže být zatím dostatečně objektivně zhodnoceno.

Z dosavadních studií vyplývají dva jednoznačné závěry. Tradiční rizikové faktory [18,19,27] jsou pro vznik KV rizika a onemocnění stejně významné jako u HIV negativní populace a včasné zahájení cART vede k restauraci a re-

generaci imunitního systému s následným benefitem pro funkci všech tkání a orgánů [19]. S tím také souvisí v současné době převládající tendence k co nejčasnějšímu zahájení cART, kdy počet buněk infikovaných HIV je co nejnižší, nikoli až ve fázi reálně přítomného imunodeficitu [28,29].

V posledních letech je vyvíjena nová generace antiretrovirových léčiv nejen ze skupin NRTI, NNRTI a PI, od které se očekává podstatně menší vliv na metabolické alterace, zejména na lipidové spektrum. Kromě toho jsou do první linie postupně uvolňována léčiva s jinými mechanismy účinku (inhibitory integráz, inhibitory fúze a další), která byla dříve rezervována výhradně pro tzv. záchrannou terapii pro pacienty, u kterých nebylo možné již sestavit režim z NRTI, NNRTI a PI.

Nadále zůstává otevřenou otázkou do budoucna, zdali metabolické a morfologické změny spojené s HIV a cART nesou skutečně obdobný a srovnatelný aterogenní potenciál a následné kardiovaskulární riziko jako u všeobecné populace.

Literatura

1. Staňková M, Skokanová V. Dvacet pět let od objevu viru lidské imunodeficiency (HIV). *Prakt Lék* 2008; 88, 11: 627–629.
2. Sedláček D. Nové léky pro léčbu infekce HIV/AIDS a revize evropské klasifikace HIV/AIDS. *Prakt Lék* 2008; 88: 643–647.
3. Boccara F. Cardiovascular complications and atherosclerotic manifestations in the HIV-infected population: type, incidence and associated risk factors. *AIDS* 2008; 22 (Suppl 3): S19–S26.
4. Hammer SM, Saag MS, Schechter M et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2006; 296: 827–843.
5. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995–2005. *Ann Intern Med* 2007; 146: 87–95.
6. Martinez E, Visnegarwala F, Grund B et al. The effects of intermittent, CD4-guided antiretroviral therapy on body composition and metabolic parameters. *AIDS* 2010; 24: 353–363.
7. Balasubramanyam A, Sekhar RV, Jahoor F et al. Pathophysiology of dyslipidemia and increased cardiovascular risk in HIV lipo-

dystrophy: a model of "systemic steatosis". *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 59–67.

8. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected individuals. *N Engl J Med* 2005; 352: 48–62.

9. McDermott AY, Terrin N, Wanke C et al. CD4+ cell count, viral load, and highly active antiretroviral therapy use are independent predictors of body composition alterations in HIV-infected adults: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1662–1670.

10. Jemsek JG, Arathoon E, Arlotti M et al. Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 273–280.

11. Sabin CA, Worm SW, Weber R et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371: 1417–1426.

12. Snopková S, Povolná K, Husa P. Metabolické komplikace a antiretrovirová léčba. *Prakt Lék* 2008; 88: 630–634.

13. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2009; 23: 1059–1067.

14. Souček M. Metabolický syndrom. *Vnitř Lék* 2009; 55: 618–621.

15. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS* 2009; 23: 1841–1849.

16. Kingsley LA, Cuervo-Rojas J, Muñoz A et al. Subclinical coronary atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2008; 22: 1589–1599.

17. Sabin CA, Worm SW, Weber R et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371: 1417–1426.

18. Mangili A, Gerrior J, Tang AM et al. Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: a study using carotid intima-media thickness and coronary calcium score. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1482–1489.

19. Murphy R, Costagliola D. Increased cardiovascular risk in HIV infection: drugs, virus and immunity. *AIDS* 2008; 22: 1625–1627.

20. Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ et al. Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS* 2008; 22: 1615–1624.

21. Hirschel B, Flanigan T. Is it smart to continue to study treatment interruptions? *AIDS* 2009; 23: 757–759.

22. van Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology* 2008; 47: 3–7.

23. Maggiolo F, Airoidi M, Callegaro A et al. CD4 cell-guided scheduled treatment interruptions in HIV-infected patients with sustained immunologic response to HAART. *AIDS* 2009; 23: 799–807.

24. Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F et al. STACCATO Study Group. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS* 2009; 23: 929–939.

25. Maggi P, Maserati R, Antonelli G. Atherosclerosis in HIV patients: a new face for an old disease? *AIDS Rev* 2006; 8: 204–209.

26. Guillemin L. Vasculitides in the context of HIV infection. *AIDS* 2008; 22 (Suppl 3): S27–S33.

27. Sterne JA, May M, Bucher HC et al. HAART and the heart: changes in coronary risk factors and implications for coronary risk in men starting antiretroviral therapy. *J Intern Med* 2007; 261: 255–267.

28. Levy JA. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *AIDS* 2009; 23: 147–160.

29. Sarkar I, Hauber I, Hauber J et al. HIV-1 proviral DNA excision using an evolved recombinase. *Science* 2007; 316: 1912–1915.

MUDr. Svatava Snopková, Ph.D.

www.fnbrno.cz

e-mail: svatava.snopkova@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 31. 3. 2010

Přijato po recenzi: 2. 7. 2010