

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Wydział Lekarski

Justyna Drelichowska

Wpływ zespołu lipodystrofii na subkliniczną miażdżycę tętnic  
szyjnych u pacjentów zakażonych HIV

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor

Prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz

Promotor pomocniczy

Dr n. med. Wiesława Kwiatkowska

Poznań 2014

Publikacja jest częścią projektu "Wrovasc – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo – Naczyniowej", współfinansowanego przez Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego, w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka na lata 2007-2013 realizowanego w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu, Ośrodku Badawczo-Rozwojowym.

*Wyrazy wdzięczności*

*Paniom Promotor niniejszej pracy,  
Pani prof. dr hab. n. med. Brygidzie Knysz,  
Pani dr n. med. Wiesławie Kwiatkowskiej,  
dziękuję za zaangażowanie, nieocenioną pomoc  
merytoryczną i przyjacielskie wsparcie.*

*Panu prof. dr hab. n. med. Wojciechowi Witkiewiczowi,  
Pani Małgorzacie Krynickiej-Duszyńskiej,  
dziękuję za umożliwienie mi przeprowadzenia badań  
naukowych w ramach projektu Wrovasc.*

*Pragnę podziękować mojej córeczce Martynce,  
która wykazała się ogromną cierpliwością i zrozumieniem.  
Bartoszowi dziękuję za motywację, wiarę i pomoc.  
Dziękuję Rodzicom, Agnieszce i Kolegom z Oddziału  
Angiologicznego za wsparcie i wyrozumiałość.*

## **Spis treści:**

Wykaz skrótów.....	5
1. Wstęp.....	8
1.a Zakażenie HIV - sytuacja epidemiologiczna na świecie i w Polsce.....	9
1.b Wpływ zakażenia HIV na rozwój subklinicznej miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych.....	12
1.c Leczenie antyretrowirusowe – skuteczność i działania niepożądane.....	22
1.d Zespół lipodystrofii – patogenezą, objawy kliniczne, zaburzenia metaboliczne, metody diagnostyczne.....	28
2. Cele pracy.....	38
3. Materiał i metody.....	39
4. Wyniki badań i ich omówienie.....	51
5. Podsumowanie wyników i dyskusja.....	75
6. Wnioski.....	96
7. Streszczenie.....	97
8. Abstract.....	100
9. Piśmiennictwo.....	103

## **Wykaz skrótów:**

- ABI - wskaźnik kostka/ramię (ang. ankle brachial index),
- AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności (ang. acquired immune deficiency syndrome),
- ARV – lek antyretrowirusowy,
- AS – sztywność tętnic (ang. arterial stiffness),
- BCM – komórkowa masa ciała (ang. body cell mass),
- BIA - bioimpedancja elektryczna (ang. bioelectrical impedance analysis),
- BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index),
- cART – kombinowana terapia antyretrowirusowa (ang. combined antiretroviral therapy),
- CDC – Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (ang. Centers for Disease Control and Prevention),
- cIMT - grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych (ang. carotid intima-media thickness),
- CHSN – choroby sercowo-naczyniowe (ang. CVD – cardiovascular diseases),
- CRABP-1 – cytoplazmatyczne białko wiążące kwas retinowy typ 1 (ang. cytoplasmic retinoic-acid binding protein type 1),
- CRP – białko C reaktywne (ang. C reactive protein),
- DXA - dwuenergetyczna absorpcjometria rentgenowska (ang. Dual-Energy X-ray absorptiometry),
- ECW – woda zewnątrzkomórkowa (ang. extracellular water),
- EHES – Europejskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności (ang. European Health Examination Survey),
- FFM – beztłuszczowa masa ciała (ang. fat-free body mass),
- FI - inhibitory fuzji (ang. fusion inhibitors),
- FM – masa tłuszczowa ciała (ang. body fat mass),
- FMV – pomiar rozszerzenia tętnicy ramiennej związanego z przepływem krwi (ang. flow-mediated vasodilatation),
- GM-CSF – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (ang. GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor),
- HAART – wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa (ang. highly active antiretroviral therapy),
- HCV - wirusem C zapalenia wątroby (ang. hepatitis C virus),

HDL C – cholesterol HDL (ang. high density lipoprotein cholesterol),  
HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus),  
HET – osoby heteroseksualne (ang. heterosexual),  
HOMA-IR - wskaźnik oceny modelu homeostazy oporności na insulinę (ang. homeostasis model assessment of insulin resistance),  
ICAM – międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna (ang. intercellular adhesion molecule),  
ICW – woda wewnątrzkomórkowa (ang. intracellular water),  
IDU - osoby przyjmujące środki odurzające drogą dożylną (ang. intravenous drug user),  
IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostowy (ang. insulin-like growth factor),  
IL – interleukina,  
IMTmeanmax – grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych średnia maksymalna,  
INSTI - inhibitory integrazy (ang. integrase strand transfer inhibitors),  
IVUS – wewnątrznaczyniowa ultrasonografia (ang. intravascular ultrasound),  
LB - opuszka tętnicy szyjnej lewej (ang. left bulb),  
LCCA – tętnica szyjna wspólna lewa (ang. left carotid communis artery),  
LDL – lipoproteiny o małej gęstości (ang. low-density lipoprotein),  
LDL C – cholesterol LDL (ang. low density lipoprotein cholesterol),  
LRP – białko związane z receptorem lipoprotein o małej gęstości (ang. low density lipoprotein-receptor-related protein),  
MCP-1 - białko chemotaktyczne dla monocytów (ang. monocyte chemoattractant protein),  
M-CSF – czynnik stymulujący wzrost kolonii makrofagów (ang. macrophage colony-stimulating factor),  
MM – masa mięśniowa (ang. muscle mass),  
MSM – mężczyźni homoseksualni (ang. men who have sex with men),  
NCEP-ATPIII – Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej Leczenia Dorosłych (ang. National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III),  
NIZP-PZH - Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny,  
NRTI - nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. nucleoside reverse transcriptase inhibitors),

NNRTI - nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors),  
PDGF – płytkopochodny czynnik wzrostowy (ang. platelet-derived growth factor),  
PECAM - płytkowo-śródbłonkowa cząsteczka adhezyjna (ang. platelet-endothelial cell adhesion molecule),  
PET – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography),  
PI - inhibitory proteazy (ang. protease inhibitors),  
RB - opuszka tętnicy szyjnej prawej (ang. right bulb),  
RCCA - tętnica szyjna wspólna prawa (ang. right carotid communis artery),  
RLPs – cząsteczki resztkowych lipoprotein (ang. remnant lipoprotein particles),  
RXR/PPAR- $\gamma$  – receptor retinoidu X/receptor aktywowany proliferatorami peroksyosomów gamma (ang. retinoic X receptor / peroxisome-proliferator-activated receptor gamma),  
SPECT – tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (ang. single photon emission computed tomography),  
TBW – całkowita ilość wody w organizmie (ang. total body water),  
TC – cholesterol całkowity (ang. total cholesterol),  
TF – czynnik tkankowy (ang. tissue factor),  
TNF alfa – czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor),  
UNAIDS - Wspólny Program Narodów Zjednoczonych Zwalczenia HIV i AIDS (ang. The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS),  
WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization),  
WHR - współczynnik talia/biodra (ang. waist-hip ratio),  
ZL – zespół lipo dystrofii,  
VCAM – naczyniowa cząsteczka adhezyjna (ang. vascular cell adhesion molecule),

# 1. Wstęp

Po wprowadzeniu na dużą skalę kombinowanej terapii antyretrowirusowej (cART – combined antiretroviral therapy), wśród pacjentów zakażonych HIV zaobserwowano znamiennej redukcję zapadalności na AIDS i związanej z tym śmiertelności. W związku z szerokim zastosowaniem i wysoką skutecznością tej terapii, obserwuje się znaczące wydłużenie oczekiwanego czasu przeżycia osób zakażonych HIV i jednocześnie istotną poprawę jakości ich życia. W literaturze coraz częściej spotykane jest pojęcie infekcji HIV jako choroby przewlekłej. W tym kontekście, obok rozpoznawania wielu współistniejących z zakażeniem typowych chorób, pojawiają się liczne doniesienia na temat przyspieszonego rozwoju zmian miażdżycowych oraz zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [1,2,3].

Wraz z ciągłym rozwojem i coraz szerszym stosowaniem cART, a także koniecznością przewlekłego stosowania leków o różnych mechanizmach działania, bardzo istotnym stał się temat interakcji pomiędzy lekami oraz ich działań niepożądanych. Zaczęto zwracać m.in. uwagę na związek stosowanej przewlekłej cART z redystrybucją tkanki tłuszczowej, którym towarzyszą zaburzenia metaboliczne i endokryne określane wspólnym mianem zespołu lipodystrofii zależnej od ART. Podejmowane są próby ustalenia związku obserwowanych zaburzeń metabolicznych z rozwojem subklinicznych zmian miażdżycowych oraz określeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Jednocześnie poszukiwane są metody mogące służyć obiektywnej ocenie stwierdzanych zaburzeń [2,3].

Prezentowana praca przedstawia związek zespołu lipodystrofii z zaawansowaniem subklinicznej miażdżycy tętnic szyjnych w badanej populacji pacjentów zakażonych HIV. Podejmuje także temat wykorzystania bioimpedancji elektrycznej i wybranych badań laboratoryjnych w praktyce klinicznej i diagnostyce osób żyjących z HIV.



## **1.a. Zakażenie HIV – sytuacja epidemiologiczna na świecie i w Polsce**

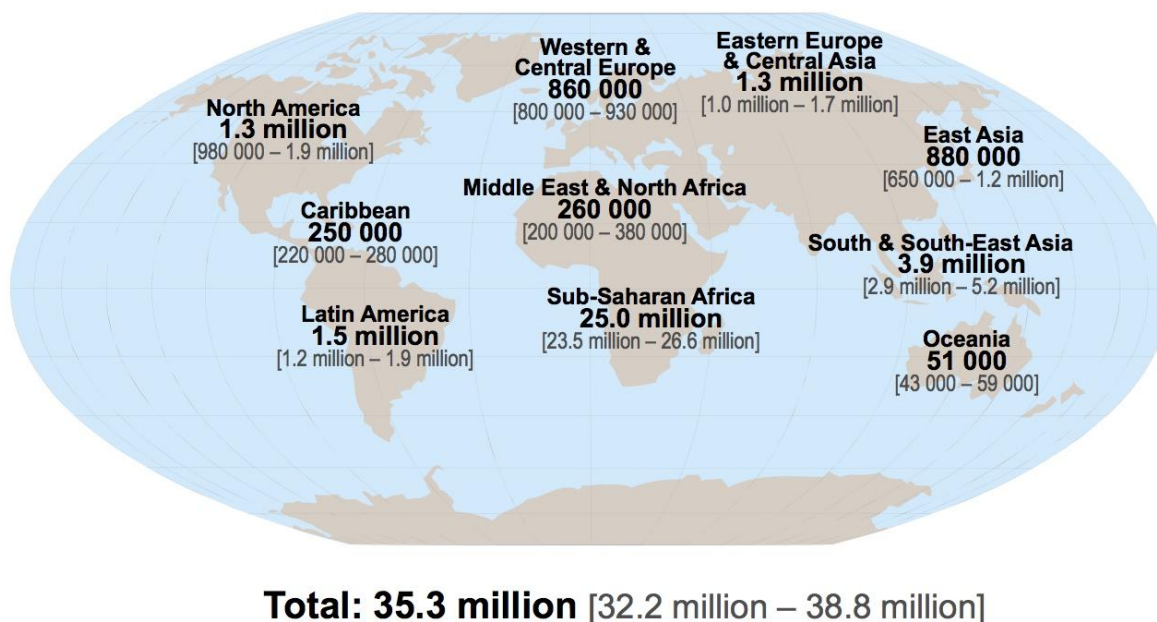
Ludzki wirus upośledzenia odporności HIV (ang. human immunodeficiency virus) po raz pierwszy wyizolowany został w 1983 roku przez grupę badaczy pod kierownictwem Luca Montagniera w Instytucie Pasteura w Paryżu, u pacjenta z objawami AIDS i przewlekłym uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych [4,5]. Pierwsze publikacje na temat zespołu upośledzenia odporności pojawiły się w 1981 roku w Atlancie. Już rok później amerykańskie centrum kontroli chorób CDC (Centers for Disease Control and Prevention) stworzyło nazwę i pierwszą roboczą definicję zespołu nabytego upośledzenia odporności AIDS (ang. acquired immune deficiency syndrome) [5,6]. Definicja ta ulegała w czasie licznym modyfikacjom. Od lipca 1993 roku zarówno w Polsce jak i w większości krajów Europy zaakceptowano zmodyfikowaną klasyfikację zakażenia HIV według CDC, obejmującą kryteria kliniczne i laboratoryjne.

W latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku AIDS rozpoznawano już na wszystkich kontynentach, a od 1985 roku możliwe stało się wykrywanie zakażenia dzięki wprowadzeniu testu ELISA anty-HIV [5]. Szybko narastająca liczba osób zakażonych HIV na całym świecie spowodowała, że zakażenie przybrało wymiar pandemii. Początkowo infekcja rozpoznawana była głównie w obrębie tzw. grup zwiększonego ryzyka, do których zaliczano mężczyzn utrzymujących kontakty seksualne z mężczyznami (MSM - ang. men who have sex with men), osoby przyjmujące środki odurzające drogą dożylną, osoby wymagające przetoczeń krwi oraz prostytutki. Z czasem zaobserwowano wzrastającą liczbę zakażeń heteroseksualnych [5,7]. Zwrócono również uwagę na możliwość zakażeń wertykalnych [6].

Odsetek zakażeń w zależności od drogi przenoszenia wirusa jest odmienny w różnych regionach świata i zależy w największym stopniu od sytuacji ekonomiczno-społecznej kraju lub danej grupy populacyjnej [8]. Przełomowym wydarzeniem w historii HIV/AIDS stało się wprowadzenie do leczenia w 1996 roku wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej HAART (ang. highly active antiretroviral therapy), której zastosowanie znacząco wydłużyło oczekiwany czas przeżycia pacjentów zakażonych

HIV, poprawiło jakość ich życia oraz zamiennie zredukowało zapadalność i śmiertelność z powodu AIDS [6].

Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO - World Health Organization) i UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS, Wspólny Program Narodów Zjednoczonych Zwalczenia HIV i AIDS) do końca roku 2012 na świecie było ponad 35 milionów osób żyjących z HIV (ryc. 1) [9].

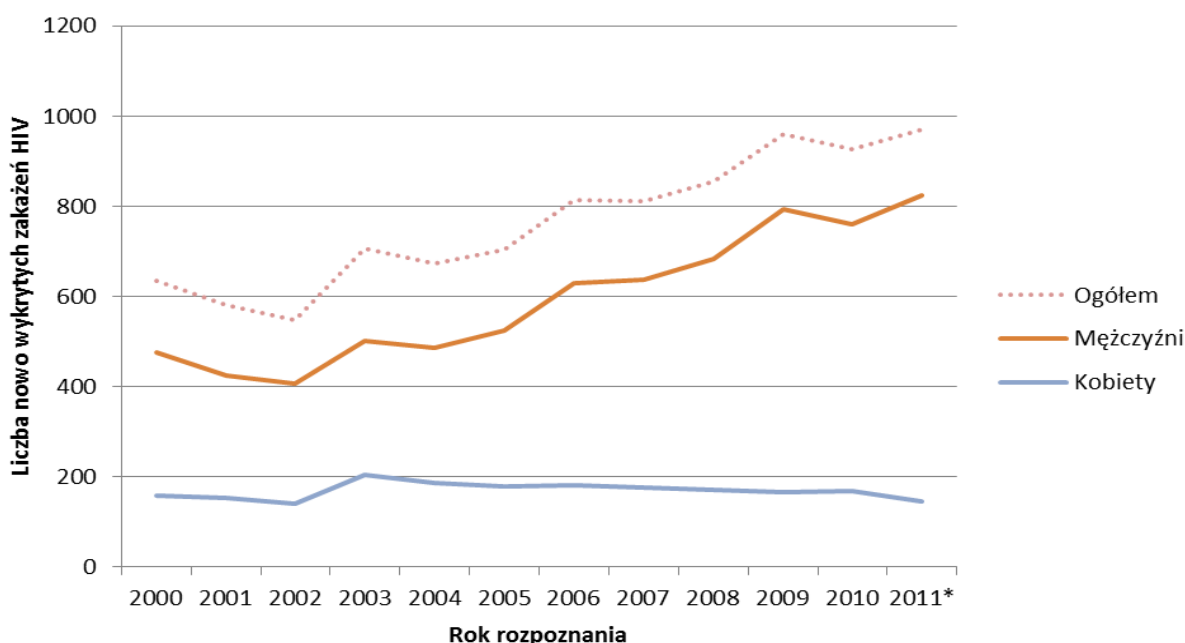


Rycina 1. Liczba osób dorosłych i dzieci żyjących z HIV w 2012 roku [cyt.9]

W 2012 roku odnotowywano statystycznie średnio 6300 nowych zakażeń dziennie, z których 95% dotyczyło krajów nisko i średnio rozwiniętych. Obszarem najbardziej dotkniętym przez pandemię pozostaje nadal Afryka Subsaharyjska, na terenie której mieszka 69% wszystkich zakażonych HIV osób na świecie [6]. Obecne analizy wskazują na tendencję do redukcji śmiertelności z powodu AIDS w większości rejonów świata. W 2011 roku zarejestrowano zmniejszenie liczby zgonów o ponad pół miliona w porównaniu z danymi z roku 2005. Odmienny trend obserwuje się jedynie w krajach Europy Wschodniej, Azji Centralnej, na Środkowym Wschodzie i w Afryce Północnej, gdzie odnotowano w 2011 roku znamienne wzrost liczby zgonów [6,9]. Redukcja śmiertelności z powodu AIDS pozostaje w ścisłym związku z coraz szerszym dostępem do terapii antyretrowirusowej, z której do 2011 roku korzystało ponad 8 milionów pacjentów. Tymczasem, nadal ponad 7 milionów ludzi

kwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia, w tym 72% dzieci żyjących z HIV, pozostaje bez dostępu do leków [6].

Od momentu rozpoznania pierwszych przypadków infekcji HIV w Polsce w 1985 roku do dnia 31 sierpnia 2014 roku zakażenie HIV stwierdzono u 18.204 osób, 1.283 pacjentów zmarło z powodu AIDS. Szacunkowo przyjmuje się, że w Polsce żyje około 50 000 osób zakażonych HIV, a ponad 70% nie ma świadomości swojego zakażenia [10]. W 2011 roku na podstawie danych NIZP-PZH (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny) stwierdzono wzrastającą liczbę nowo rozpoznanych zakażeń HIV, co związane jest nie tylko z rozprzestrzenianiem się epidemii, ale także ze stopniowym zwiększaniem efektywności testowania w kierunku obecności wirusa (wyk. 1) [10,11].



Wykres 1. Nowo wykrywane zakażenia HIV w Polsce w latach 2000-2011 wśród mężczyzn i kobiet [11]. (Źródło: zgłoszenia nowo rozpoznanych zakażeń HIV przekazywane przez lekarzy i kierowników laboratoriów do Wojewódzkich Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych).

Pomimo, że najliczniejszą grupą w populacji pacjentów zakażonych HIV w Polsce pozostają osoby stosujące dożylnie środki odurzające, to w ostatnich latach stwierdza się istotny wzrost liczby osób zakażonych na drodze kontaktów płciowych (heteroseksualnych – HET i homoseksualnych - MSM). Najczęściej infekcję HIV rozpoznaje się w przedziale wieku pomiędzy 20 – 39 lat, z przewagą płci męskiej (Rycina 2) [6,10].

Od roku 2001 pacjenci zakażeni HIV leczeni są w ramach programu zdrowotnego Ministerstwa Zdrowia: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z HIV w Polsce” [12]. Do końca 2013 roku terapią ARV objęta była grupa 7110 pacjentów, w tym 113 dzieci [6]. Dzięki zapewnieniu ciągłości i stałego dostępu do leczenia w Polsce odnotowuje się zmniejszenie zapadalności i śmiertelności z powodu AIDS. Znaczącej poprawie uległa jakość życia pacjentów zakażonych HIV, a długość ich życia staje się porównywalna do średniej w ogólnej populacji. Ponadto niezaprzeczalną korzyścią leczenia pacjentów zakażonych HIV jest zredukowanie ich zakaźności w stosunku do osób zdrowych [12].

## **1.b. Wpływ zakażenia HIV na rozwój subklinicznej miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych**

Miażdżycy i jej liczne powikłania zajmują wiodącą rolę na liście najczęstszych przyczyn zachorowalności i śmiertelności na świecie. Według raportu WHO choroby sercowo-naczyniowe (CHSN) stanowią najczęstszą przyczynę zgonów na świecie wśród chorób niezakaźnych. W 2008 roku odnotowano na świecie ponad 17 milionów zgonów z tej przyczyny [13]. Również w Polsce CHSN wymieniane są na pierwszym miejscu wśród przyczyn śmiertelności. W 2010 roku choroby układu krążenia były odpowiedzialne za 46% zgonów. [10].

Miażdżycy jest przewlekłą chorobą zapalną tętnic, cechującą się tworzeniem charakterystycznych zmian w ścianie naczyń, z naciekami zapalnymi, gromadzeniem lipidów i włóknieniem [14]. Teoria zapalna miażdżycy została powszechnie zaakceptowana po opublikowaniu przez Russela Rossa w 1999 roku wyników jego wieloletnich badań [15]. Według tej teorii na rozwój miażdżycy mają wpływ dwa podstawowe mechanizmy patogenetyczne: proces zapalny i zaburzenia gospodarki lipidowej. U podstaw tego procesu leży dysfunkcja śródbłonna, na którą narażone są w sposób szczególny okolice rozgałęzień tętniczych, gdzie przepływ krwi nie ma charakteru laminarnego [16]. W tych miejscach dochodzi do gromadzenia lipoprotein o małej gęstości (ang. LDL – low-density lipoprotein), szczególnie w warunkach zwiększonego ich stężenia we krwi. W przestrzeni podśródbłonkowej cząsteczki LDL podlegają licznym modyfikacjom – utlenianiu,

proteolizie, lipolizie, glikolizacji [15]. Oksydacja cząsteczek LDL w macierzy zewnątrzkomórkowej błony wewnętrznej tętnicy stanowi główny czynnik wywołujący zapalenie, stymulując komórki śródbłonna do produkcji cytokin oraz nasilając migrację i gromadzenie komórek zapalnych – monocytów, makrofagów i limfocytów T CD4+. Zmodyfikowane cząsteczki LDL zostają sfagocytowane przez makrofagi przy udziale receptorów zmiatających. Wewnątrz makrofagów uwalniany jest wolny cholesterol, który podlega estryfikacji. Estry cholesterolu powstając w dużej ilości wewnątrz makrofagów nadają im postać komórek piankowatych, które po nadmiernym nagromadzeniu estrów ulegają rozpadowi z uwolnieniem wolnych złogów cholesterolu. Powstawanie komórek piankowatych stymulowane jest w głównej mierze przez utlenione cząsteczki cholesterolu LDL, a także przez czynnik stymulujący wzrost kolonii makrofagów (ang. M-CSF – macrophage colony-stimulating factor), czynnik martwicy nowotworów (ang. TNF alfa - tumor necrosis factor) i interleukinę 1 (IL-1) [15,16].

Szczególną rolę w procesie miażdżycy odgrywają limfocyty T, które poprzez aktywację receptora CD40 na komórkach śródbłonna, nasilają ekspresję cząsteczek adhezyjnych (ang. VCAM – vascular cell adhesion molecule, ICAM – intercellular adhesion molecule), czynnika tkankowego (ang. TF – tissue factor) oraz E i P selektyny. Jednocześnie na powierzchni leukocytów pojawiają się cząsteczki adhezyjne, między innymi integryny, L selektyna i płytkowo-śródbłonkowa cząsteczka adhezyjna (ang. PECAM – platelet-endothelial cell adhesion molecule). W związku z obecnością wielu cząsteczek adhezyjnych zarówno na powierzchni śródbłonna jak i leukocytów obserwowane jest zjawisko rolowania komórek krwi na powierzchni śródbłonna, a następnie adhezji i migracji komórek w głąb ściany naczynia. W procesie przechodzenia leukocytów z krążenia do ściany naczynia bierze udział szereg czynników: utlenione cząsteczki cholesterolu LDL (oxLDL), interleukina 8 (IL-8), płytkopochodny czynnik wzrostowy (ang. PDGF – platelet-derived growth factor) i czynnik stymulujący wzrost kolonii makrofagów (ang. M-CSF – macrophage colony-stimulating factor) [15].

Na skutek gromadzenia się w błonie wewnętrznej naczynia monocytów, makrofagów, komórek piankowatych i limfocytów T, a także wydzielanych przez nie cytokin prozapalnych, zaczyna tworzyć się blaszka miażdżycowa. Pod wpływem czynników wzrostowych, takich jak M-CSF i GM-CSF (ang. GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), dochodzi do przyspieszenia różnicowania

monocytów do makrofagów, które wydzielają szereg cytokin o zróżnicowanym mechanizmie działania. Chemokiny, a wśród nich białko chemotaktyczne dla monocytów (ang. MCP-1 monocyte chemoattractant protein 1) i interleukina 8 (IL-8) nasilają adhezję komórek krwi do ściany naczynia, cytokiny – interleukina 1, interleukina 3 (IL-3) i TNF alfa – stymulują ekspresję czynników adhezyjnych i migrację komórek przez ścianę naczynia. Ponadto makrofagi wydzielają czynniki wzrostowe (insulinopochodny czynnik wzrostowy, ang. IGF-1 – insulin-like growth factor, płytkopochodny czynnik wzrostowy PDGF), których działanie prowadzi do migracji komórek mięśni gładkich z błony środkowej do błony wewnętrznej. Proliferacja komórek mięśniowych i produkcja zrębu pozakomórkowego prowadzą do zwiększenia objętości blaszki miażdżycowej [17]. Na skutek aktywacji limfocytów T i działania wydzielanych przez nie cytokin prozapalnych (interferon gamma, TNF alfa i beta) dochodzi do nasilenia procesu zapalnego [15,16].

Wraz ze wzrostem blaszki miażdżycowej, w odpowiedzi na stan zapalny toczący się w jej wnętrzu, struktura blaszki ulega ewolucji. Wnętrze zbudowane jest z mieszaniny leukocytów, lipidów, komórek mięśni gładkich i włókien kolagenowych i nazywane jest rdzeniem lipidowym, na jej powierzchni natomiast powstaje tzw. czapeczka włóknista. W centrum rdzenia blaszki na skutek nasilonych procesów apoptozy, zwiększonej aktywności enzymów proteolitycznych i nagromadzenia wolnych złożeń cholesterolu powstaje nekrotyczny rdzeń. W kolejnym etapie ewolucji zaawansowanych zmian miażdżycowych może dojść do pęknięcia czapeczki włóknistej lub powstania owrzodzenia i częściowego rozpadu blaszki, co widoczne jest w tak zwanych niestabilnych blaszkach miażdżycowych (ang. vulnerable plaque). Są to blaszki z dużym rdzeniem lipidowym, charakteryzujące się niską echogenicznością w badaniu USG. Owrzodzenia i pęknięcia powstają w obrębie blaszek z dużą aktywnością stanu zapalnego z dominacją procesów apoptozy i proteolizy. Na skutek rozpadu zmian miażdżycowych dochodzi do odsłonięcia czynnika tkankowego i aktywacji zewnątrzpochodnego układu krzepnięcia. W rejonie uszkodzonej blaszki miażdżycowej powstaje skrzeplina, w której skład wchodzi również płytki krwi. Zaangażowanie płytek krwi w rozwój zmiany miażdżycowej nie zawsze związane jest z uszkodzeniem naczynia. Również nieuszkodzony śródbłonek produkując szereg cytokin i cząsteczek adhezyjnych powoduje adhezję i agregację płytek, które promują szybszy rozwój

miażdżycy [15,16]. Powstałe zakrzepy mogą doprowadzić do zamknięcia naczynia lub ulegając fragmentacji są źródłem zatorów tętniczo-tętnicznych.

Opisana powyżej etiologia i ewolucja blaszek miażdżycowych doprowadza w konsekwencji do ostrych incydentów, najczęściej w zakresie tętnic wieńcowych i dogłowych. Powolny rozwój zmian natomiast, prowadzi do przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych i przewlekłej choroby wieńcowej.

Klasyfikacje czynników ryzyka sercowo-naczyniowego są różne. W amerykańskiej klasyfikacji NCEP ATP III najważniejsze miejsce zajmuje stężenie cholesterolu LDL i jest ono głównym celem profilaktycznego postępowania [17]. Do dużych czynników ryzyka autorzy raportu zaliczają:

- Palenie papierosów,
- Nadciśnienie tętnicze,
- Niskie stężenie cholesterolu HDL,
- Dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych,
- Wiek (u mężczyzn > 55 lat, u kobiet > 65 lat),
- Cukrzyca.

Do czynników wpływających na ryzyko sercowo-naczyniowe należą czynniki związane ze stylem życia: otyłość, niska aktywność fizyczna i niewłaściwa, proaterogenna dieta.

Czynniki wyłaniające się (nowe) to:

- Wysokie stężenie lipoproteiny (a),
- Wysokie stężenie homocysteiny,
- Wysokie stężenie triglicerydów,
- Obecność czynników prozakrzepowych i prozapalnych,
- Upośledzenie tolerancji glukozy,
- Obecność subklinicznych zmian miażdżycowych.

W wytycznych tych czynniki ryzyka są również podzielone na nie poddające się modyfikacji, jak wiek, płeć męska, obciążenie rodzinne chorobami sercowo-naczyniowymi oraz modyfikowalne: nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, cukrzyca i czynniki związane z niewłaściwym stylem życia [17].

Proces miażdżycowy rozpoczyna się już w dzieciństwie i trwa bezobjawowo przez wiele lat. Kliniczne objawy pojawiają się zwykle dopiero w piątej lub szóstej dekadzie życia człowieka, a ich manifestacja jest indywidualna i zależna od lokalizacji najbardziej nasilonych zmian. Rozwój zmian miażdżycowych pozostaje w ścisłym związku z wymienionymi czynnikami ryzyka, wśród których za 40% przyjmuje się podłoże genetyczne natomiast pozostałe 60% to czynniki środowiskowe [18,19].

W związku z długim okresem bezobjawowego przebiegu, niewykryte zmiany miażdżycowe i brak leczenia mogą doprowadzić do zawału serca, udaru mózgu, a nawet nagłego zgonu sercowego [18]. Z tego powodu wczesne wykrywanie subklinicznych zmian miażdżycowych odgrywa kluczową rolę w prewencji chorób układu krążenia, szczególnie w przypadku pacjentów z licznymi czynnikami ryzyka. Zastosowanie nieinwazyjnych metod badania w ocenie subklinicznych zmian miażdżycowych, zwłaszcza u bezobjawowych pacjentów, ma istotne znaczenie dla oceny ryzyka oraz wdrożenia działań mogących zapobiec incydentom sercowo-naczyniowym [19]. W diagnostyce zmian miażdżycowych stosowane są zarówno metody nieinwazyjne jak i inwazyjne (tab. 1). Umożliwiają one wykrycie zmian subklinicznych, obecności blaszek miażdżycowych, zwężeń i niedrożności, a także pozwalają na ocenę lokalizacji i rozmieszczenia zmian [18,20].

Tabela 1. Metody diagnostyczne zmian miażdżycowych [18,19,20]

<b>Metody diagnostyczne</b>	
<b>Nieinwazyjne</b>	<b>Inwazyjne</b>
USG – ultrasonografia (IMT, AS, FMV)	Angiografia
MRI – rezonans magnetyczny	IVUS –wewnątrznacyniowa ultrasonografia
CT – tomografia komputerowa	Angioskopia
SPECT – tomografia emisyjna pojedynczych fotonów	Termografia wewnątrznacyniowa
PET – pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa	

IMT – intima-media thickness (kompleks błony wewnętrznej i środkowej)

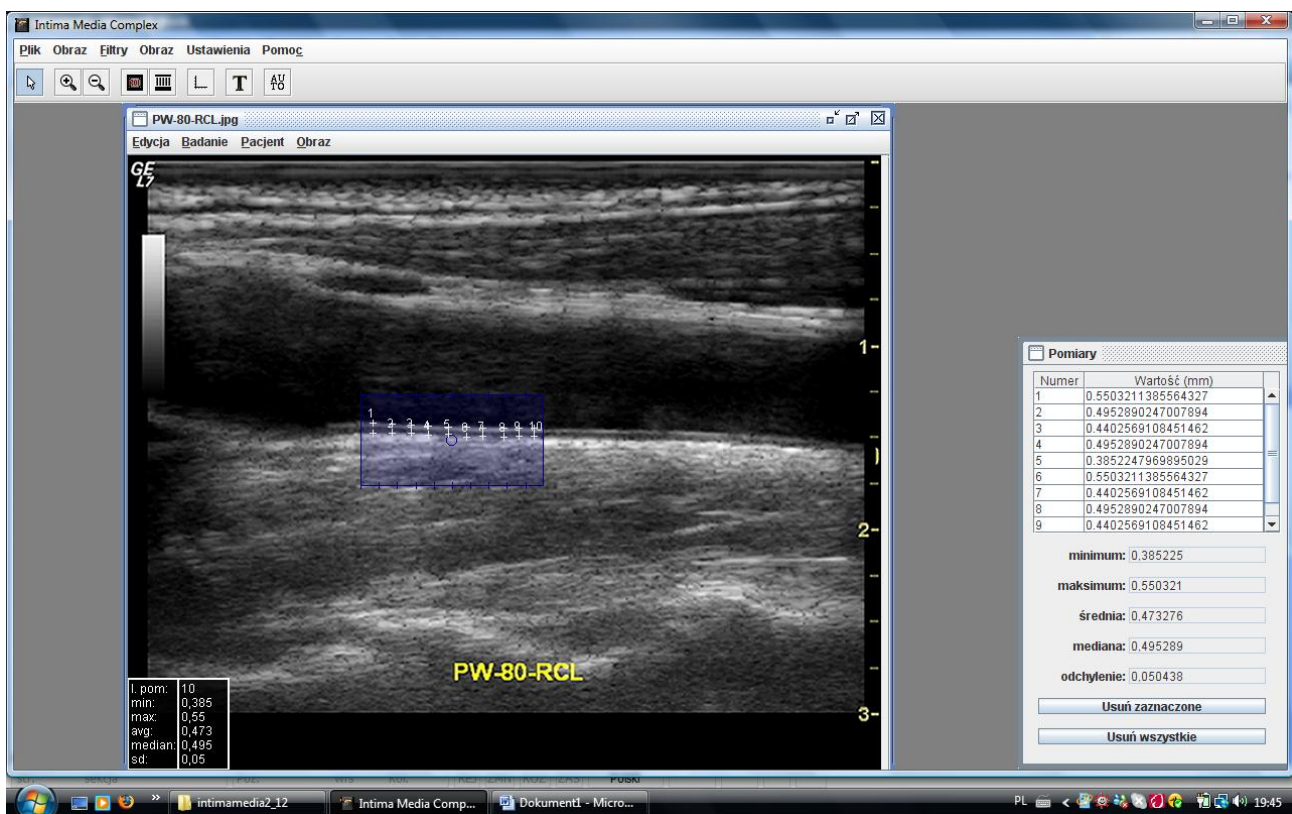
AS – arterial stiffness (sztywność tętnic)

FMV – flow-mediated vasodilatation (pomiar rozszerzenia tętnicy ramiennej związanego z przepływem krwi)

W obrazowaniu subklinicznych zmian miażdżycowych jedną z najbardziej rozpowszechnionych metod jest ultrasonograficzna ocena grubości kompleksu błona wewnętrzna – błona środkowa (ang. IMT - intima-media thickness) tętnic szyjnych.



Jest to badanie nieinwazyjne i powtarzalne, a dzięki szerokiej dostępności i stosunkowo niskiej cenie jest często wykorzystywane w wielu badaniach klinicznych oraz w codziennej praktyce jako wskaźnik wczesnego stadium miażdżycy. Technika badania polega na ocenie grubości kompleksu, jaki tworzy w obrazie USG wspólnie błona wewnętrzna i środkowa naczynia. W oparciu o konsensus z Mannheim (Mannheim Intima-Media Thickness Consensus) w 2004 roku ujednolicono zasady pomiaru IMT [21]. Zakładając dobrą jakość obrazu oraz odpowiednie doświadczenie badającego, dopuszcza się ocenę w zakresie tętnicy szyjnej wspólnej, w opuszcze, a także w początkowym odcinku tętnicy szyjnej wewnętrznej, jednak najbardziej wiarygodne pomiary pochodzą z tętnicy szyjnej wspólnej [21] (ryc. 2).



Rycina. 2. Pomiar cIMT prawej tętnicy szyjnej wspólnej (RC), w projekcji bocznej (LC) u pacjenta PW (nr 80 w grupie badanej). W tabeli pomiarów - wartość średnia (używana do obliczenia cIMT), mediana, SD, wartość minimalna i wartość maksymalna (używana do obliczenia cIMTmeanmax). Materiał własny.

W wielu badaniach klinicznych stwierdzono dodatnią korelację IMT z licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Jako wartość prawidłową przyjmuje się zwykle  $IMT < 1\text{mm}$ , jednak w wielu badaniach już IMT równe jedności związane było

ze znacząco wyższym ryzykiem zawału serca lub udaru mózgu. Na podstawie wielośrodkowych badań ocena IMT ma ugruntowaną pozycję, jako wykładnik rozwoju miażdżycy zarówno w obrębie tętnic szyjnych jak i innych obszarów układu naczyniowego oraz jako parametr odzwierciedlający ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych (tab. 2) [22].

Tabela 2. Wartość rokownicza IMT w ocenie ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego w populacji ogólnej na podstawie dużych prospektywnych badań kohortowych [22]

Badanie	Grupa badana		Wnioski
	Liczba badanych	Wywiad w kierunku CHSN	
<b>Rotterdam Study (Holandia)</b>	7983	ujemny	Wzrost CCA-IMT o jedno odchylenie standardowe związany jest ze zwiększeniem ryzyka zawału serca o 43%
<b>Badanie CHS (Ameryka płn.)</b>	5858	ujemny	IMT $\geq$ 1,18mm związane z czterokrotnym zwiększeniem ryzyka zawału serca i udaru mózgu w trakcie 6 lat obserwacji
<b>Badanie KIHD (Finlandia)</b>	1288	ujemny	Wzrost CCA-IMT o 0,1mm związany ze zwiększeniem ryzyka zawału serca o 11% w okresie 3 lat obserwacji
<b>Badanie ARIC (Ameryka płn.)</b>	12841	ujemny	IMT $\geq$ 1mm związana ze wzrostem ryzyka incydentu wieńcowego w trakcie 4-7 letniej obserwacji

CHS - Cardiovascular Health Study

KIHD - Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor

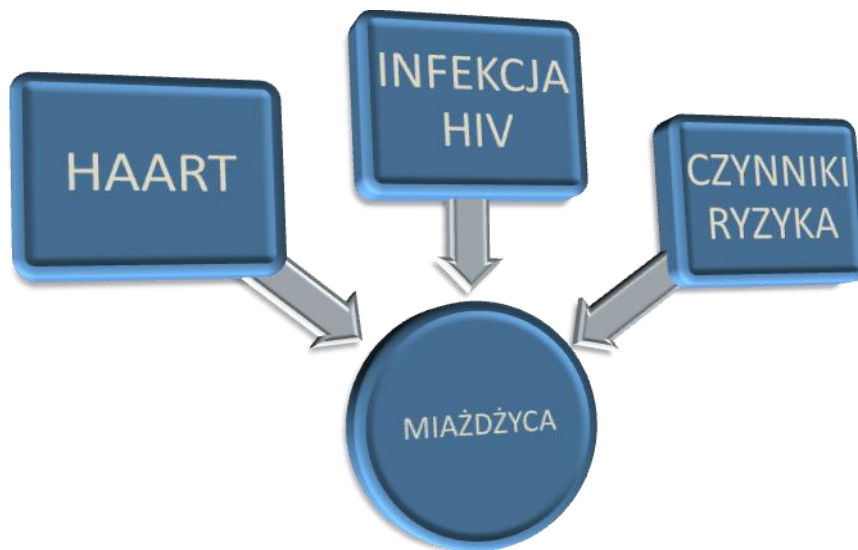
ARIC - The Atherosclerosis Risk in Communities Study

CCA-IMT – arteria carotis communis – intima-media thickness

Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych, u pacjentów zakażonych HIV stwierdza się zwiększone ryzyko rozwoju miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych, a także większą częstość występowania zawału serca i udaru mózgu w porównaniu z osobami niezakażonymi [2,9,23]. W badanych kohortach pacjentów zakażonych HIV, średni wiek wystąpienia zawału serca wynosił około 48 lat i był o wiele niższy niż w populacji ogólnej [24].

W etiologii rozwoju miażdżycy u pacjentów zakażonych HIV wymienia się:

- proaterogeny wpływ infekcji HIV,
- niekorzystne działanie leczenia antyretrowirusowego,
- ekspozycję na tradycyjne czynniki ryzyka CHSN (ryc. 3)



Rycina. 3. Patogeneza miażdżycy u pacjentów żyjących z HIV

W oparciu o definicję miażdżycy, jako choroby o etiologii zapalnej, prawdopodobne wydaje się być twierdzenie, iż każdy proces powodujący immunosupresję, jak zakażenie HIV, związaną z nim koinfekcję, może mieć wpływ na tempo rozwoju zmian miażdżycowych [23,24].

W ostatnich latach coraz częściej podejmowany jest temat proaterogennego wpływu HIV, co było obserwowane jeszcze przed erą HAART. W tym kontekście infekcja HIV, jako choroba przebiegająca z przewlekłym stanem zapalnym, zwiększa progresję miażdżycy. Patogeneza rozwoju zmian miażdżycowych u pacjentów zakażonych HIV jest złożona i dotychczas pozostaje niewyjaśniona. Obejmuje ona szereg mechanizmów, które w wielu badaniach okazały się mieć związek z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

W pierwszej kolejności wymienia się zaburzenia funkcji układu immunologicznego. Zarówno upośledzenie odporności jak również rekonstrukcja immunologiczna mogą mieć działanie proaterogenne. Wzrost proliferacji limfocytów T i ich nadmierna aktywacja, zwłaszcza komórek T CD4+, odgrywa kluczową rolę w procesie rozwoju miażdżycy poprzez zwiększenie uwalniania prozapalnych cytokin jak: TNF alfa czy interleukiny – IL-1, IL-6 i IL-8 , a także czynnika chemotaktycznego dla monocytów MCP-1 (ang. monocyte chemotactic protein 1), śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych odpowiadających za migrację leukocytów VCAM-1 (vascular

cell adhesion protein 1) i ICAM-1 (intracellular adhesion molecule 1), czy adhezyjnej molekule P-selektyny [23,25]. Jednocześnie stwierdza się podwyższony poziom markerów stanu zapalnego, głównie białka C reaktywnego - hsCRP (ang. high sensitivity C-reactive protein), fibrynogenu czy czynnika von Willebranda (vWf). Przetwarty stan zapalny towarzyszący infekcji HIV jest kolejnym czynnikiem o udowodnionym działaniu promiażdżycowym [23,26]. W wielu badanych kohortach pacjentów zakażonych HIV stwierdzano wzrost stężenia białka CRP jako markera subklinicznych zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych [23,27].

Przewlekły proces zapalny prowadzi w zakresie układu naczyniowego do dysfunkcji śródbłonna naczyń krwionośnych. Do uszkodzenia komórek śródbłonna dochodzi na skutek kilku powiązanych ze sobą mechanizmów. HIV wykazując zdolność do infekcji komórek śródbłonkowych, prowadzi do ich obumarcia na skutek apoptozy a także poprzez wpływ na wewnątrzkomórkowy metabolizm glukozy i lipidów. W procesie tym biorą udział poszczególne białka wirusa. Białko gp120 doprowadza bezpośrednio do apoptozy komórek śródbłonna, a także pośrednio prowadzi do ich uszkodzenia poprzez zwiększenie produkcji tlenu azotu przez makrofagi. Białko tat stymulując monocyty do produkcji cytokin takich jak TNF alfa oraz NF- $\kappa$ B (ang. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) nasila proces zapalny oraz zmienia przepuszczalność śródbłonna przez zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych. W wielu badaniach potwierdzono związek nasilonej dysfunkcji śródbłonna z zaawansowaniem infekcji HIV [24,25].

Kolejnym procesem promującym szybszy rozwój miażdżycy jest, stwierdzana w naczyniach krwionośnych pacjentów zakażonych HIV, nadmierna proliferacja komórek mięśni gładkich i nagromadzenie włókien elastycznych [24,26].

Wielu autorów opisuje w swoich badaniach zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy. Najbardziej charakterystyczny jest stan nadkrzepliwości związany ze wzrostem stężenia D-dimerów, fibrynogenu, czynnika VII, czynnika von Willebranda i czynnika tkankowego TF oraz nadmierna aktywność płytek krwi [24,26]. Odrębnym tematem są szeroko opisywane zaburzenia lipidowe u pacjentów zakażonych HIV, których występowanie obserwowano jeszcze przed erą HAART. Dla początkowej fazy infekcji HIV charakterystyczne jest obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu HDL. Z progresją zakażenia HIV i spadkiem liczby limfocytów T CD4+ koreluje obniżanie się stężenia cholesterolu LDL i apolipoproteiny B. Ponadto stwierdza się podwyższony poziom triglicerydów. Najczęściej stwierdzanym w

badaniach klinicznych obrazem dyslipidemii związanej z HIV jest niskie stężenie cholesterolu HDL z hipertriglicydemią [2,26,28].

U pacjentów zakażonych HIV, podobnie jak w ogólnej populacji, najczęściej stosowaną metodą w ocenie subklinicznej miażdżycy jest ultrasonograficzny pomiar cIMT. Obecność infekcji HIV jest silnym czynnikiem ryzyka miażdżycy oraz wykazuje związek ze zwiększeniem wartości IMT w tętnicach szyjnych. Ponadto udowodniono, że progresja cIMT wykazuje związek z niską liczbą limfocytów T CD4+ [23]. W wielu badaniach klinicznych udokumentowano związek cIMT z infekcją HIV „per se” [23]. W niektórych badaniach wzrost wartości cIMT i parametrów stanu zapalnego (hsCRP) związany był ze zwiększeniem śmiertelności u pacjentów zakażonych HIV, co potwierdzało zależność pomiędzy przewlekłym zapaleniem, subkliniczną miażdżycą i aktywacją układu immunologicznego. Dlatego istotne jest wczesne rozpoznanie zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych i obserwacja stężenia CRP u bezobjawowych pacjentów zakażonych HIV, co może pozwolić na wyodrębnienie grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu sercowego [27].

Kolejnym czynnikiem o udowodnionym działaniu promiażdżycowym jest terapia antyretrowirusowa. Uwaga badaczy na całym świecie zajmujących się leczeniem pacjentów żyjących z HIV skupia się obecnie na tzw. chorobach nie związanych z AIDS. Jednym z częściej podejmowanych tematów w obszarze niepożądanych działań cART są choroby układu krążenia. Istnieje wiele doniesień wskazujących na udział cART w rozwoju miażdżycy oraz chorób sercowo-naczyniowych [2]. Ma to ścisły związek z obserwowanymi w trakcie stosowania cART zaburzeniami metabolicznymi jak: dyslipidemia czy insulinooporność, które promują rozwój miażdżycy. W niektórych badaniach odnotowano nawet 26% wzrost ryzyka wystąpienia zawału serca w grupie chorych leczonych cART [23].

Poza obciążeniem związanym z infekcją HIV i leczeniem antyretrowirusowym obserwuje się, jak w całej populacji szereg tradycyjnych i nietradycyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Statystycznie częściej stwierdza się tu takie obciążenia jak: palenie papierosów, płeć męską, nieprawidłową dietę oraz małą aktywność fizyczną [2].

## 1.c. Leczenie antyretrowirusowe – skuteczność i działania niepożądane

W historii zakażenia HIV przełomowym wydarzeniem było wynalezienie zydowudyny i wprowadzenie jej do powszechnego stosowania w 1987 roku. W następnych latach do leczenia wprowadzano kolejne inhibitory odwrotnej transkryptazy, jednak ich stosowanie związane było z wieloma działaniami niepożądanymi. Dopiero wynalezienie i zastosowanie w 1995 roku inhibitorów proteazy znacząco zwiększyło efektywność terapii. Kluczowym etapem było wdrożenie od 1996 roku wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej, której zastosowanie znacząco zmniejszyło zapadalność i śmiertelność związaną z AIDS. Terapia polega na jednoczesnym stosowaniu kilku leków, o synergistycznym działaniu przeciwwirusowym, początkowo - dwóch leków z grupy inhibitorów odwrotnej transkryptazy z inhibitorem proteazy. Wraz z pojawianiem się nowych preparatów stopniowo wzrastała liczba możliwych kombinacji leków, co z jednej strony w dalszym ciągu prowadziło do wydłużenia życia osób zakażonych HIV, z drugiej natomiast prowadziło do powstania problemów w postaci interakcji oraz działań niepożądanych leków ARV [29].

Nadrzędnym celem leczenia antyretrowirusowego jest zahamowanie replikacji wirusa z osiągnięciem poziomu HIV RNA w osoczu poniżej 50 kopii/ml po 6 miesiącach terapii. Takie działanie leków hamuje dalszą destrukcję funkcji immunologicznych i u większości pacjentów prowadzi do wzrostu, liczby limfocytów T CD4+ [8]

Dokładne poznanie budowy HIV umożliwiło wynalezienie leków, których mechanizm działania ukierunkowany jest na hamowanie replikacji wirusa na różnych jej etapach. Obecnie w Polsce stosowane są leki antyretrowirusowe należące do jednej z sześciu grup [30,31]:

1. Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI – ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*). Mechanizm ich działania, polega na zablokowaniu transkrypcji wirusowego RNA na DNA. Do leków tej grupy zalicza się: abakawir (ABC), emtrycyabinę (FTC), lamiwudynę (3TC), zydowudynę (AZT) oraz tenofowir, który jest inhibitorem nukleotydomym.

2. Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI – ang. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) niekompetycyjne inhibitory, o podobnym mechanizmie działania jak NRTI z innym punktem uchwytu. W leczeniu stosowane są: efawirenz (EFV), etrawiryna (ETV), newirapina (NVP), ryliwiryyna (RPV).
3. Inhibitory proteazy (PI – ang. *protease inhibitors*). Mechanizm ich działania, z punktem uchwytu na końcu cyklu replikacyjnego, polega na blokowaniu wirusowej proteazy, która odpowiada za modyfikację posttranslacyjną białek wirusa. Na skutek działania leku powstają wadliwe/niepełnowartościowe cząsteczki wirusa. Wśród stosowanych obecnie w Polsce inhibitorów proteazy należy wymienić: atazanawir (ATV), darunawir (DRV), fosamprenawir (FVP), lopinawir (LPV/r), sakwinawir (SQV). W przeszłości stosowano również indynawir (IDV) i nelfinawir (NFV), które to leki zostały wycofane z powodu działań niepożądanych lub gorszej skuteczności. Rytonawir (RTV) spełnia obecnie rolę boostera, podawanego łącznie z innymi inhibitorami proteazy celem uzyskania stabilnego stężenia PI.
4. Inhibitory fuzji (FI – ang. *fusion inhibitors*) zwane też inhibitorami wejścia, blokują wnikanie wirusa do komórki gospodarza. Jedynym przedstawicielem tej grupy leków jest enfuwirtyd (ENF). Działanie tego oligopeptydu polega na wiązaniu glikoproteiny wirusa (gp41).
5. Inhibitory integrazy (INSTI – ang. *integrase strand transfer inhibitors*). Pierwszym dopuszczonym do leczenia lekiem z tej grupy jest raltegrawir (RTI). Aktualnie dostępny jest również elwitegrawir w preparacie złożonym oraz dolutegrawir. Leki te hamują działanie wirusowego enzymu – integrazy, która odpowiada za włączenie wirusowego DNA do genomu komórki gospodarza.
6. Inhibitory koreceptora CCR-5, których jedynym przedstawicielem jest marawirok (MVR). Koreceptor CCR-5 znajduje się na powierzchni limfocytów T i jego zablokowanie uniemożliwia wniknięcie HIV do wnętrza limfocyta.

Warto także wspomnieć, że w leczeniu bardzo często stosowane są preparaty złożone, zawierające w jednej tabletkie leki z grupy NRTI w połączeniu z NNRTI lub INSTI.

W opiece nad pacjentami żyjącymi z HIV bardzo istotnym jest temat rozpoczęcia leczenia. W oparciu o wielośrodkowe badania kliniczne zaleca się coraz wcześniejsze rozpoczynanie cART. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (PTN AIDS) w najnowszych wytycznych z 2014 roku rekomenduje: „rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego u wszystkich pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ <500 kom/μl. cART, niezależnie od liczby limfocytów T CD4+ zaleca się u osób >50 roku życia, obarczonych innymi chorobami (koinfekcje HBV, HCV, nefropatia związana z HIV, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca, choroby nowotworowe, polineuropatia, zaburzenia neurokognitywne związane z zakażeniem HIV, a także u kobiet ciężarnych po 14. tygodniu ciąży.” [cyt. 30].

W skład pierwszorazowego schematu leczenia wchodzi zazwyczaj dwa NRTI w połączeniu z NNRTI lub PI wzmacnianym rytonawirem, bądź też w połączeniu z raltegrawirem. Właściwy dobór pierwszego schematu leczenia warunkuje jego skuteczność i dobrą tolerancję i powinien być zindywidualizowany, ze zwróceniem uwagi na wiele czynników takich jak: choroby współistniejące, styl życia, motywacja do leczenia, skuteczność antywirusowa leku, jego tolerancja, interakcje i działania niepożądane.

W związku z szerokim zastosowaniem cART, już w 1997 roku zaczęły pojawiać się pierwsze doniesienia na temat zaburzeń metabolicznych takich jak cukrzyca lub hiperlipidemia, a także zaburzeń w dystrybucji tkanki tłuszczowej. Do dnia dzisiejszego poznano i opisano wiele działań niepożądanych towarzyszących leczeniu ARV. Wśród nich można wyróżnić dwie grupy (tab. 3) [32]:

1. Wczesne działania niepożądane:

- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności, wymioty i biegunka, które związane są w głównej mierze z leczeniem PI oraz NRTI. Objawy te są jedną z częstszych przyczyn odstawienia leczenia w jego początkowej fazie.
- Wysypka – może być spowodowana niemalże każdym nowo zastosowanym lekiem antyretrowirusowym, jednak najczęściej wywołana jest leczeniem/lekami z grupy NNRTI.
- Reakcje nadwrażliwości, do których zalicza się: gorączkę, bóle kostne i mięśniowe, bóle głowy i brzucha, wysypkę, zaburzenia czucia (parestezje), obrzęki, dysfunkcję układu oddechowego, uszkodzenie nerek i wątroby ze zwykłą aktywności aminotransferaz, a także sporadycznie



stwierdzane reakcje anafilaktyczne. Powyższe objawy obserwowane były zwłaszcza w trakcie leczenia abakawirem i newirapiną.

- Neurotoksyczność, która objawia się jako: zawroty i bóle głowy, zaburzenia chodu, dziwaczne sny lub bezsenność, zaburzenia nastroju, związana jest zwłaszcza z efawirenzem.
- Niedokrwistość związana z supresją szpiku kostnego, stwierdzana bywa podczas leczenia zydowudyną.
- Żółtaczka, obserwowana w trakcie leczenia atazanawirem i indynawirem, ma charakter łagodny, choć może powodować niepokój u pacjenta.
- Inne rzadziej stwierdzane działania niepożądane cART to ostre zapalenie trzustki, kamica nerek, ostra niewydolność nerek, zapalenie wątroby indukowane lekami, mlekotok, osłabienie, męczliwość.

Tabela.3. Działania niepożądane leków antyretrowirusowych w zakresie głównych grup i poszczególnych leków [32]

Grupa leku	Nazwa leku	Działania niepożądane	
		wczesne	późne
NRTI	abakawir	reakcje nadwrażliwości	hepatotoksyczność
	tenofowir		niewydolność nerek, bone loss
	zydowudyna	niedokrwistość, nudności, wysypka	dyslipidemia, miopatia
NNRTI	efawirenz	neurotoksyczność, wysypka	hepatotoksyczność, hipertriglicydemia, teratogenność
	etrawiryna	wysypka	hepatotoksyczność
	newirapina	wysypka	hepatotoksyczność
PI	atazanawir	nudności, biegunka, wysypka, żółtaczka, kamica nerek	dyslipidemia, insulinooporność, hepatotoksyczność,
	indynawir	nudności, biegunka, wysypka, żółtaczka, kamica nerek	dyslipidemia, insulinooporność, hepatotoksyczność,
	lopinawir	nudności, biegunka, wysypka	dyslipidemia, insulinooporność, hepatotoksyczność, choroby serca
FI	enfuwirtyd	reakcje nadwrażliwości, zapalenie płuc,	
INSTI	raltegrawir	bóle i zawroty głowy, bezsenność	
Inhibitory CCR-5	marawirok	infekcje dróg oddechowych, kaszel, gorączka, wysypka,	hipotonia ortostatyczna, hepatotoksyczność

2. Późne działania niepożądane obserwowane są m.in. w związku ze stosowaniem cART, co prowadzi do znacznego wydłużenia czasu życia pacjentów i starzenia się populacji osób żyjących z HIV.
3. Wśród niepożądanych efektów cARV na szczególną uwagę zasługują:
  - Incydenty sercowo-naczyniowe; Na podstawie analiz wyników badań wieloośrodkowych np. D:A:D [33] zaobserwowano większe ryzyko zawału mięśnia sercowego w grupie pacjentów leczonych PI - indynawirem i lopinawirem, zwłaszcza przy terapii wzmacnianej rytonawirem, NRTI – abakawirem i dydanozyną (obecnie nie jest już w Polsce stosowana). Nie stwierdzono natomiast wpływu NNRTI na częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Podobne wyniki osiągnięto we francuskim badaniu ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida), w którym zaobserwowano zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego po zastosowaniu leczenia lopinawirem i fosamprenawirem/rytonawirem [34]. Tu także nie odnotowano wpływu NNRTI, sakwinawiru ani nelfinawiru na częstość CHSN. Związek leczenia abakawirem, ze zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego lub CHSN wykazano w badaniu SMART [35] i STEAL [36].
  - Zespół lipodystrofii (ZL), na który składają się zmiany metaboliczne i zaburzenia dystrybucji tkanki tłuszczowej (dokładnie opisane w rozdziale 1.d.). W pierwszej kolejności wymieniane są zaburzenia lipidowe. Wielu badaczy podkreśla związek dyslipidemii (hipercholesterolemii i hipertriglicydemii) spowodowanej stosowaniem cART, ze zwiększonym ryzykiem CHSN [32]. Wśród PI na szczególną uwagę zasługuje rytonawir, zwłaszcza w połączeniu z lopinawirem. W mniejszym stopniu zaburzenia lipidowe związane są z leczeniem sakwinawirem lub atazanawirem [45]. W metaanalizie Hill i wsp. stwierdzili znaczącą hipercholesterolemię i hipertriglicydemię u pacjentów leczonych lopinawirem i fosamprenawirem w połączeniu z rytonawirem w porównaniu z innymi lekami z tej grupy, a mianowicie sakwinawiru, atazanawiru i darunawiru również wzmacnianych rytonawirem [37]. W niektórych badaniach wykazano korzystny wpływ atazanawiru na profil lipidowy pacjentów [38]. Zaobserwowano redukcję stężenia TC i TG po zmianie leczenia z innych PI na atazanawir w czteromiesięcznym okresie obserwacji. Podobne

obserwacje dotyczą darunawiru, którego zastosowanie w porównaniu ze starszymi PI, jak lopinawir, może być związane z poprawą profilu lipidowego pacjentów [38]. W grupie NRTI zastosowanie abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny związane jest z większym ryzykiem rozwoju zaburzeń lipidowych niż leczenie tenofowirem czy emtrycytabiną [37]. Leki z grupy NNRTI, zwłaszcza efawirenz, newirapina i ryłpiwiryna, powodują wzrost stężenia TC i cholesterolu LDL jednocześnie podwyższając stężenie frakcji HDL cholesterolu [39]. W porównaniu newirapiny i efawirenz van Leth i wsp. stwierdzili korzystniejszy wpływ newirapiny na profil lipidowy pacjentów, przejawiający się większym wzrostem stężenia HDL cholesterolu z jednoczesnym nieznacznym wzrostem stężenia TC, co skutkowało spadkiem współczynnika TC/HDL u pacjentów leczonych newirapiną. Badacze wysunęli wniosek, że zastosowanie newirapiny w kombinowanej terapii antyretrowirusowej może mieć wpływ na zmniejszenie ryzyka CHSN u pacjentów zakażonych HIV [40].

- Hepatotoksyczność przejawiająca się przewlekłym zapaleniem wątroby ze zwyżką aktywności enzymów wątrobowych jest efektem działania wielu leków antyretrowirusowych. Może być przemijająca i ustępować po odstawieniu danego leku. Groźna dla życia natomiast jest ostra martwica wątroby przebiegająca w mechanizmie nadwrażliwości, związana z leczeniem newirapiną [8,32]
- Pogorszenie funkcji nerek związane z leczeniem tenofowirem, spowodowane jest uszkodzeniem cewek nerkowych i objawia się redukcją klirensu kreatyniny, glukozurią, mikroglobulinurią, aminoacydurią, hipourykemią i zaburzeniami elektrolitowymi, w niektórych przypadkach – rozwojem zespołu Fanconiego. Na takie powikłania narażeni są zwłaszcza pacjenci z pierwotnie upośledzoną funkcją nerek [8,32].
- Obwodowa polineuropatia czuciowa, objawiająca się zaburzeniami czucia i bólem dystalnych części kończyn górnych i dolnych, dotyczy zwłaszcza pacjentów w starszym wieku i związana jest z leczeniem NRTI (ddI, ddC, d4T) [8,32].

## **1.d. Zespół lipodystrofii – patogeneza, objawy kliniczne, zaburzenia metaboliczne, metody diagnostyczne**

Po raz pierwszy termin zespołu lipodystrofii (ZL) sformułowany został w 1998 roku przez Andrew Carr'a i jego współpracowników dla opisu zmian morfologicznych i metabolicznych obserwowanych u pacjentów zakażonych HIV leczonych inhibitorami proteazy. Obecnie zespół lipodystrofii definiuje się jako współistnienie zaburzeń dystrybucji tkanki tłuszczowej z towarzyszącymi zmianami metabolicznymi i endokrynnymi, rozwijający się pod wpływem HAART. Większość autorów nawiązuje do nadrzędnego udziału tkanki tłuszczowej w patogenezie tych zaburzeń, ponadto poruszana jest rola układu immunologicznego, cytokin prozapalnych jak TNF alfa i IL-6 oraz predyspozycji genetycznej [41,42,43,44,45].

Etiologia ZL jest złożona, a jej patomechanizm pozostaje wciąż niejasny. Carr opisał podobieństwo strukturalne pomiędzy katalitycznym obszarem HIV-1 proteazy i dwoma ludzkimi białkami regulującymi metabolizm tłuszczów – CRABP-1 (ang. cytoplasmic retinoic-acid binding protein type 1 oraz LRP (ang. low density lipoprotein-receptor-related protein). Według tej teorii inhibitory proteazy wiążąc się z powyższymi białkami hamują ich aktywność, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń przemian metabolicznych tkanki tłuszczowej. W warunkach fizjologicznych CRABP-1 przy udziale izoformy 3A cytochromu P450 katalizuje powstanie izomeru 9-cis kwasu retinowego, który wiąże się w jądrze adipocyta z heterodimerem RXR/PPAR- $\gamma$  (ang. retinoic X receptor / peroxisome-proliferator-activated receptor gamma). Powstały kompleks reguluje procesy apoptozy i różnicowania adipocytów zwłaszcza w zakresie obwodowej tkanki tłuszczowej. PI zaburzając ten szlak metaboliczny, prowadzą do redukcji proliferacji na korzyść procesów apoptozy, a w konsekwencji do rozpadu komórek tłuszczowych w obwodowych regionach ciała, wzmożonego uwalniania lipidów do krążenia oraz zmniejszenia zdolności tkanki tłuszczowej do gromadzenia triglicerydów [42]. Fizjologiczna rola LRP na powierzchni komórek wątroby polega na wychwycie krążących chylomikronów. Białko to występuje także na powierzchni komórek śródbłonna w kapilarach, gdzie związane w kompleks z lipazą lipoproteinową (LRP-LPL) rozszczepia krążące wolne triglicerydy i umożliwia transport i magazynowanie wolnych kwasów tłuszczowych w obwodowych komórkach tłuszczowych. Zablockowanie LRP przez inhibitory proteazy prowadzi do

hiperlipidemii, co w związku z upośledzonym magazynowaniem lipidów w obwodowej tkance tłuszczowej powoduje lipoakumulację centralną [42,48].

W patogenezie ZL związanego z cART, oprócz PI, prawdopodobnie biorą także udział NRTI, zwłaszcza przy zastosowaniu kilku leków z tej grupy. NRTI łącząc się z mitochondrialną beta-polimerazą DNA, poprzez zahamowanie aktywności tego enzymu, prowadzą do wyczerpania mitochondrialnego DNA. W konsekwencji dochodzi do przerwania łańcucha oddechowego i zmniejszenia produkcji ATP/wewnątrzkomórkowej energii. Patologiczne zmiany zachodzące w mitochondriach, znane pod nazwą toksyczności mitochondrialnej, powodują nieodwracalne zaburzenia w metabolizmie wewnątrzkomórkowym i nieuchronnie stają się przyczyną śmierci komórek tłuszczowych, a co za tym idzie zmian atroficznych tkanki tłuszczowej oraz hiperlipidemii [49].

W patogenezie zaburzeń metabolicznych centralne miejsce zajmuje aktywność endokrynną tkanki tłuszczowej. Adipocyty produkują szereg białek o działaniu auto- lub parakrynnym, zwanych hormonami tkanki tłuszczowej lub adipokinami. Biorą one udział w procesie homeostazy metabolicznej organizmu, a nieprawidłowości w ich produkcji mogą doprowadzać do rozwoju miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych. Wśród adipokin biorących udział w przemianach lipidów i glukozy wymienia się; adiponektynę, leptynę, rezystynę, wisfatynę, apelinę oraz waspinę. Szeroko udokumentowane jest dobroczynne działanie adiponektyny jako czynnika przeciwzapalnego, przeciwzakrzepowego, antyoksydacyjnego oraz przeciwmiażdżycowego [50,51]. U pacjentów zakażonych HIV, zwłaszcza w grupie z rozpoznaniem ZL zależnym od cART, stwierdza się obniżenie poziomu adiponektyny, co związane jest z nieprawidłowym profilem metabolicznym (wzrostem insulinooporności, patologicznym lipidogramem) oraz zwiększeniem ryzyka rozwoju CHSN [50]. Przeciwnie do adiponektyny działanie prozapalne i promiażdżycowe wykazuje leptyna, której poziom u pacjentów zakażonych HIV oraz u osób zdrowych nie wykazuje istotnych różnic [51]. W przebiegu infekcji HIV, zwłaszcza w trakcie cART, stwierdzano podwyższony poziom rezystyny, białka biorącego udział w procesach patologicznych, takich jak: stan zapalny, dysfunkcja śródbłonna, procesy zakrzepowe oraz dysfunkcja mięśni gładkich, predysponujące do szybszego rozwoju miażdżycy [51]. Zmiany w wydzielaniu i aktywności nowych adipokin, takich, jak: wisfatyna, apelina oraz waspina, działających jako mediatory homeostazy glukozy, przyczyniają się do rozwoju insulinooporności, otyłości i cukrzycy typu 2 [50,51].

Jednym z poważniejszych składowych ZL są zaburzenia metabolizmu glukozy, występujące u ponad 60% pacjentów leczonych antyretrowirusowo [45]. Terapia inhibitorami proteazy uznawana jest przez wielu autorów za niezależny czynnik ryzyka rozwoju insulinooporności. Istnieje wiele teorii dotyczących etiologii insulinooporności u pacjentów poddanych cART – osłabienie wychwytu glukozy w mięśniach szkieletowych, upośledzenie powstawania insuliny z proinsuliny oraz osłabienie funkcji komórek beta trzustki [52]. Kolejnymi czynnikami przyczyniającymi się do spadku wrażliwości na insulinę jest związana z cART lipoatrofia obwodowa, akumulacja trzewnej tkanki tłuszczowej oraz hipertriglicydemia. Ponadto u pacjentów często występują tradycyjne czynniki ryzyka, jak: dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy, podwyższony BMI, palenie tytoniu oraz wiek [55]. Według niektórych badaczy sama infekcja HIV jest czynnikiem predysponującym do rozwoju nietolerancji glukozy i cukrzycy typu 2, zwłaszcza w przypadku równoczesnego zakażenia wirusem C zapalenia wątroby (HCV). W tej grupie pacjentów konieczne jest restrykcyjne monitorowanie w celu wczesnego wykrycia hiperglikemii [52]. Konsekwencją opisanych powyżej zaburzeń jest patologiczny profil metaboliczny pacjentów otrzymujących cART, w którym insulinooporności towarzyszy hiperinsulinemia, doprowadzające do rozwoju nieprawidłowej tolerancji glukozy oraz cukrzycy typu 2. Współistnienie insulinooporności i hiperlipidemii wiąże się z działaniem synergistycznym obu zaburzeń, zwiększając znamiennie ryzyko rozwoju CHSN [43].

Poza udziałem cART w mechanizmie rozwoju ZL, prawdopodobny jest również niekorzystny wpływ samego zakażenia HIV na powstanie zaburzeń metabolicznych. Dowodem na to jest występowanie ZL u pacjentów nieleczonych antyretrowirusowo. W ciągu ostatnich lat szczególną rolę przypisuje się takim czynnikom jak: przewlekła infekcja HIV, przewlekłe upośledzenie odporności oraz odbudowa układu immunologicznego. Coraz częściej opisuje się rozwój zespołu metabolicznego, związanego ze znacznym zaawansowaniem infekcji HIV. Poziom HIV RNA powyżej 100,000 kopii/ml, obniżenie liczby limfocytów T CD4+ poniżej 100 komórek/ $\mu$ l, podwyższony poziom CRP, a także przebyte choroby wskaźnikowe AIDS uznawane są za czynniki ryzyka wystąpienia zespołu metabolicznego i chorób sercowo-naczyniowych [53,54,55,56].

Wśród zaburzeń morfologicznych obserwowanych w obrazie klinicznym pacjentów z ZL wymienia się: lipoatrofię obwodową (zanik tkanki tłuszczowej podskórnej w zakresie twarzy, kończyn i pośladków) izolowaną lub z towarzyszącą lipoakumulacją (rozrost tkanki tłuszczowej w obrębie brzucha, tułowia, karku i szyi oraz rozrost tkanki tłuszczowej trzewnej). Lipoatrofię należy odróżnić od wyniszczenia i niedożywienia stwierdzanego w zaawansowanym stadium AIDS oraz w przebiegu przewlekłych infekcji towarzyszących zakażeniu HIV. Do zaburzeń metabolicznych zalicza się również: podwyższone stężenie triglicerydów w surowicy krwi, cholesterolu LDL i VLDL oraz apolipoproteiny B i E, obniżony poziom cholesterolu HDL, insulinooporność, nieprawidłową tolerancję glukozy oraz cukrzycę typu 2 [41,42,43,44].

Dotychczas nie sformułowano jednoznacznej, zaakceptowanej klasyfikacji ZL. Carr zaproponował definicję dla ZL związanego z inhibitorami proteazy, wg której do rozpoznania wystarczy stwierdzenie przynajmniej jednej cechy klinicznej oraz przynajmniej jednej nieprawidłowości metabolicznej przy jednoczesnym braku rozpoznania chorób wskaźnikowych AIDS oraz innych poważnych chorób, z wykluczeniem stosowania steroidów oraz środków immunomodulujących w ciągu ostatnich 3 miesięcy [23]. W roku 2004 opublikowano pierwszy system klasyfikacyjny lipodystrofii opracowany przez zespół Antiretroviral-Associated Lipodystrophy European Comparative Study Group (ALECS), przedstawiony w tabeli 4 [44,45].

Tabela 4. Klasyfikacja lipodystrofii wg ALECS [cyt. 44,45]

Typ	Objawy kliniczne	Podtyp
I	Lipoatrofia	a. bez zaniku w rejonie poduszek Bichat'a
		b. zaniki w obrębie poduszek Bichat'a
II	Rozrost tkanki tłuszczowej – lipoakumulacja	c. zmiany w pojedynczym regionie
		d. zmiany w kilku regionach
		e. tłuszczaki
III	Postać mieszana	a/b + c/d/e
IV	Izolowane zaburzenia metaboliczne	

Częstość występowania ZL wśród pacjentów leczonych inhibitorami proteazy HIV szacuje się na 64%, natomiast jedynie 3% w grupie leczonych schematami zawierającymi inne leki antyretrowirusowe [46]. W oparciu o wielośrodkowe badania kliniczne obserwuje się różny wpływ poszczególnych klas leków, leków w danej klasie lub terapii skojarzonych na poszczególne cechy ZL. PI silnie związane są z rozrostem trzewnej tkanki tłuszczowej oraz niekorzystnymi zmianami w profilu metabolicznym pacjentów (zwłaszcza rytonawir lub rytonawir+sakwinawir lub lopinawir). W rozwoju lipoatrofii obwodowej natomiast główną rolę odgrywa grupa nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI), którym w mniejszym stopniu przypisuje się zaburzenia metaboliczne [46]. Wśród NRTI lekiem ściśle związanym z nasileniem zmian atroficznych jest stawudyna, zwłaszcza w skojarzeniu z dydanozyną [57]. Zaburzenia lipidowe stwierdzone są częściej u pacjentów poddanych terapii skojarzonej. Wśród nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) na rozwój zespołu lipodystrofii w pewnym stopniu może mieć wpływ efawirenz. Pozostałe leki grupy NNRTI nie wykazują tego typu działań, albo dotychczasowe obserwacje są zbyt krótkie. Brak jest danych na temat wpływu na rozwój ZL takich leków jak inhibitory integrazy i inhibitory wejścia [47]. Terapia infekcji HIV, wpływając na wiele procesów metabolicznych, związana jest z licznymi uciążliwymi dla pacjentów powikłaniami, a dodatkowo poprzez rozwój ZL zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego i chorób sercowo-naczyniowych.

U pacjentów zakażonych HIV obserwuje się występowanie czynników ryzyka predysponujących do rozwoju zmian atroficznych bądź akumulacji [57].

Do czynników ryzyka lipoatrofii zalicza się:

- Stosowanie w leczeniu NRTI
- Wiek pacjenta
- Niski BMI przed cART
- Wcześniejsze rozpoznanie AIDS
- Niska liczba( nadir) limfocytów T CD4+
- czas trwania zakażenia HIV
- Biała rasa
- Płeć męska
- Stosowanie PI dłużej niż 2 lata



Wśród czynników ryzyka lipoakumulacji wymienia się:

- Wiek pacjenta
- Płeć żeńska
- Wysoki BMI
- Stosowanie w leczeniu PI
- Czas stosowania cART

W związku z zaburzeniami dystrybucji tkanki tłuszczowej w przebiegu ZL dochodzi do charakterystycznych zmian w wyglądzie pacjentów (ryc. 4). Obserwowane zmiany w zakresie twarzy – zapadnięte policzki i skronie, a także zmiana sylwetki chorych – szczupłe kończyny górne i dolne oraz powiększenie obwodu brzucha, zaliczane są do najbardziej typowych objawów ZL. Ponadto przerost tkanki tłuszczowej w niektórych okolicach ciała może wywoływać rozmaite dolegliwości, np. uczucie pełności i bóle brzucha w przypadku lipohipertofii trzewnej tkanki tłuszczowej. U pacjentów z rozrostem tkanki tłuszczowej w obrębie karku, określanym mianem byczego karku, poza niezaprzeczalnym defektem kosmetycznym, stwierdza się zaburzenia postawy i dolegliwości bólowe na tym tle. Powyżej opisane zmiany stają się źródłem znaczącego spadku jakości życia pacjentów w trakcie leczenia antyretrowirusowego i mogą być przyczyną braku motywacji do kontynuowania terapii. W przypadku znacznie zaawansowanych zmian dystroficznych, stygmatyzacja pacjentów prowadzi do obniżenia samooceny oraz problemów psychospołecznych. Nie istnieją dotychczas metody zapobiegania ani leczenia ZL, których zastosowanie miałyby udowodnioną skuteczność. Z tego powodu podejmowane są rozmaite próby leczenia dietetycznego, farmakologicznego a także chirurgicznego. Nadal jednak na pierwszym miejscu wymienia się modyfikację terapii antyretrowirusowej.



**A**



**B**



**C**

Rycina 4. Zanik podskórnej tkanki tłuszczowej w zakresie twarzy (A) oraz lipoakumulacja w zakresie szyi (A) i karku (B). Lipoatrofia obwodowa – zanik tkanki tłuszczowej podskórnej w zakresie pośladków i kończyn dolnych (C). Dzięki uprzejmości Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych.

W profilaktyce rozwoju zaburzeń metabolicznych i morfologicznych związanych z ZL, bardzo istotnym jest wczesne wykrywanie zmian. Umożliwia to jak najwcześniejszą modyfikację leczenia antyretrowirusowego w celu zapobiegania pogłębianiu się patologii. W diagnostyce ZL podstawową metodą jest badanie fizykalne z wykonaniem pomiarów antropometrycznych – pomiar masy ciała i wzrostu pacjenta z obliczeniem wskaźnika BMI (ang. body mass index), pomiar obwodu talii i bioder z wyliczeniem wskaźnika talia/biodra oraz rzadziej stosowany pomiar fałdu skórniego (ang. skinfold anthropometry) [57]. Ocena znacznie zaawansowanych zmian morfologicznych u pacjentów zakażonych HIV zazwyczaj nie budzi wątpliwości. Brak zatwierdzonych wytycznych dotyczących klasyfikacji opisywanych patologii uniemożliwia jednak obiektywną ocenę stwierdzanych zaburzeń. Z tego powodu trwają poszukiwania metody przyrządowej, która pozwalałaby na obiektywną ocenę obecności i nasilenia obserwowanych zaburzeń morfologicznych.

W literaturze opisywanych jest kilka metod badawczych wykorzystywanych w diagnostyce ZL: dwu-energetyczna absorpcjometria rentgenowska DXA (ang. Dual-Energy X-ray absorptiometry), bioimpedancja elektryczna BIA (ang. bioelectrical impedance analysis), a także sporadycznie stosowane: tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny [57]. Skanowanie całego ciała przy użyciu DXA jest uznawane za metodę referencyjną w diagnostyce ZL. Jest to metoda obiektywna, umożliwiająca precyzyjną ocenę takich parametrów jak: masa ciała beztłuszczowa (ang. fat-free mass - FFM), masa tłuszczowa (ang. fat mass - FM) oraz zawartość mineralna kości (ang. bone mineral content) [58,59]. Wadą opisywanej procedury jest jej wysoki koszt oraz mała dostępność do rutynowego stosowania.

Bioimpedancja elektryczna ze względu na niski koszt, łatwość przeprowadzenia oraz nieinwazyjność, staje się metodą o coraz szerszym zastosowaniu. Umożliwia ona wiarygodną analizę składu ciała u osób zdrowych, a także coraz częściej wykorzystywana jest w ocenie patologii związanych z zaburzeniami składu ciała pacjentów z otyłością czy wyniszczeniem. U podstaw tego badania leży pomiar całkowitego wypadkowego oporu elektrycznego ciała, stanowiącego pochodną rezystancji (oporu biernego) i reaktancji (oporu czynnego) przy zastosowaniu zestawu elektrod powierzchniowych połączonych z analizatorem komputerowym i przy użyciu prądu o danej częstotliwości i natężeniu (cyt 60).

Badanie BIA umożliwia dokładną ocenę następujących parametrów:

- Reaktancja bioelektryczna – opór elektryczny czynny ciała związany z pojemnością elektryczną błon komórkowych, jednostka - omy (ok. 10% wartości impedancji)
- Rezystancja bioelektryczna – opór elektryczny bierny ciała związany z oporem właściwym składników ciała, jednostka – omy (przeważająca część wartości impedancji)
- FFM (ang. fat-free body mass) beztłuszczowa masa ciała (masa mięśni i narządów wewnętrznych)
- FM (ang. body fat mass) masa tkanki tłuszczowej
- TBW (ang. total body water) całkowita ilość wody w organizmie (odzwierciedla głównie masę beztłuszczową FFM)
- ECW (ang. extracellular water) woda zewnątrzkomórkowa
- ICW (ang. intracellular water) woda wewnątrzkomórkowa (przede wszystkim w mięśniach i organach wewnętrznych, w małym stopniu w tkance tłuszczowej)
- BCM (ang. body cell mass) komórkowa masa ciała (głównie masa mięśni i narządów wewnętrznych z wyłączeniem tkanki tłuszczowej)
- MM (ang. muscle mass) masa mięśniowa
- Kąt fazowy – miara przesunięcia fazy prądu spowodowanego „opóźnieniem” wynikającym z oporu związanego z pojemnością elektryczną błon komórkowych, zawiera się w przedziale 0 – 90 stopni [cyt. 60]

W związku ze stwierdzanymi zaburzeniami dystrybucji tkanki tłuszczowej u pacjentów zakażonych HIV z zespołem lipodystrofii badanie BIA budzi nadzieję na możliwość obiektywizacji stwierdzanych patologii. Zwłaszcza wczesne wykrycie zmian dystroficznych u pacjentów leczonych antyretrowirusowo daje możliwość szybkiej reakcji i modyfikacji terapii w celu zahamowania dalszego rozwoju zaburzeń. W wielu opracowaniach klinicznych technika BIA uznana została za przydatną i obiektywną metodę badania pacjentów zakażonych HIV, a parametrami o szczególnym znaczeniu diagnostycznym w tych badaniach były FM i FFM [57,58,59]. W literaturze opisywane są badania pacjentów z ZL, w których dokonywano porównawczej oceny badania BIA i skanowania DXA. W badaniu Forrester i wsp. stwierdzono znaczną przydatność BIA w porównaniu z DXA w analizie składu ciała

pacjentów zakażonych HIV. Jednakże nie zalecano tej metody w diagnostyce pacjentów ekstremalnie otyłych lub wyniszczonych [59]. Znane są również badania, na podstawie których stwierdzano, iż BIA nie jest odpowiednią metodą do oceny redystrybucji tkanki tłuszczowej u pacjentów zakażonych HIV. W badaniu Schwenk i wsp. na podstawie porównania BIA i pomiarów antropometrycznych odrzucono ich przydatność w diagnostyce ZL. Jednocześnie uznano, iż badanie BIA z oceną FFM wymagałoby rekalkibracji w ocenie lipodystrofii w populacji pacjentów zakażonych HIV [61].

Niezwykle istotnym w aspekcie rozpoznania ZL jest stwierdzenie obecności zaburzeń metabolicznych. Na podstawie wykonanych podstawowych badań laboratoryjnych jak: lipidogram z oceną stężenia cholesterolu całkowitego, jego frakcji HDL i LDL oraz VLDL, możliwe jest rozpoznanie i leczenie dyslipidemii [4,5]. Dzięki oznaczeniu stężenia glukozy we krwi na czczo oraz w razie potrzeby po wykonaniu doustnego testu obciążenia glukozą rozpoznajemy nieprawidłową glikemię na czczo, nieprawidłową tolerancję glukozy lub cukrzycę. W oparciu o oznaczenie glikemii i insuliny na czczo możliwe jest obliczenie wskaźnika insulinooporności HOMA-IR.. Wśród badań laboratoryjnych rzadziej wykonywanych w codziennej praktyce, częściej wykorzystywanych w badaniach klinicznych wymienić można oznaczenie poziomu apolipoproteiny B i E, adiponektyny, rezystyny i innych adipokin, interleukin, czynnika TNF alfa i innych [44,45,50,51].

## 2. Cele pracy

Wraz z ciągłym rozwojem, szerokim zastosowaniem i wysoką skutecznością leczenia antyretrowirusowego, obserwuje się znaczące wydłużenie oczekiwanego czasu przeżycia osób żyjących z HIV. W związku z powyższym, coraz częściej podejmowany jest problem przyspieszonego rozwoju zmian miażdżycowych oraz zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów. Konieczność przewlekłego stosowania leków o różnych mechanizmach działania i interakcje między nimi, leżą u podłoża ich wielokierunkowych działań niepożądanych. Jednym z nich są zaburzenia dystrybucji tkanki tłuszczowej, którym towarzyszą zaburzenia metaboliczne i endokrynne określane wspólnym mianem zespołu lipodystrofii zależnej od cART. Podejmowane są próby ustalenia związku obserwowanych zaburzeń metabolicznych z rozwojem subklinicznych zmian miażdżycowych oraz określeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Jednocześnie poszukiwane są metody mogące służyć obiektywnej ocenie stwierdzanych zaburzeń.

Celem pracy było:

1. Ustalenie związku między cechami zespołu lipodystrofii i zaawansowaniem subklinicznej miażdżycy tętnic szyjnych ocenianej metodą pomiaru cIMT (intima media-thickness)
2. Określenie przydatności diagnostycznej bioimpedancji elektrycznej (BIA) w rozpoznawaniu lipodystrofii.
3. Ocena stężenia adiponektyny w zależności od zaawansowania zespołu lipodystrofii, statusu immunologicznego i miażdżycy tętnic szyjnych.

### 3. Materiał i metody

Badanie jest częścią projektu Wrovasc. Zostało zaplanowane jako badanie przekrojowe i było realizowane w latach 2008 – 2010. Autorzy projektu uzyskali zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej przy Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu Ośrodka Badawczo-Rozwojowym na jego realizację (zgoda nr KB/nr/10/2014). Wszyscy pacjenci oraz zdrowe osoby grupy kontrolnej, biorący udział w badaniu zostali poinformowani o założeniach, celach i procedurach badania, i otrzymali pisemną informację na ten temat. Do badań pacjentów i osób grupy kontrolnej przystępowano po podpisaniu przez nich świadomej zgody na uczestnictwo w badaniu. Wszystkie dane z wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego, wykonanych badań dodatkowych przyrządowych i laboratoryjnych wprowadzono do przygotowanego formularza danych pacjenta. Dokumenty badania zgromadzono w archiwum projektu Wrovasc.

Grupę badaną stanowili pacjenci zakażeni HIV. W oparciu o przyjęte kryteria włączenia do badania, zakwalifikowano 110 spośród biorących udział w projekcie badawczym 121 pacjentów, leczonych w Poradni Nabytych Zaburzeń Odpornościowych we Wrocławiu (mieszkańcy Dolnego Śląska). Wstępną kwalifikację pacjentów do badań ustalali lekarze Poradni w oparciu o wspólnie przyjęte kryteria włączenia, w całym projekcie kwalifikowani byli pacjenci zarówno leczeni jak i nieleczeni antyretrowirusowo.

Za kryterium włączenia przyjęto: udokumentowane zakażenie HIV oraz stosowanie leczenia antyretrowirusowego. Kryteriami wyłączenia były: aktualnie rozpoznane AIDS, ostry stan chorobowy (gorączka, cechy ostrej infekcji, zapalenia), stężenie kreatyniny w surowicy krwi powyżej 2mg% i ponad pięciokrotny wzrost aktywności aminotransferaz. Przyczyną wykluczenia danych 11 pacjentów z dalszych analiz był brak spełnienia kryterium włączenia do badania - ujemny wywiad dotyczący leczenia antyretrowirusowego.

Pacjenci, spełniający wyznaczone kryteria, którzy wyrazili zgodę na uczestnictwo w badaniu, kolejno zgłaszali się do Pracowni Nieinwazyjnych Badań Naczyniowych Oddziału Angiologicznego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego Ośrodka Badawczo-Rozwojowego we Wrocławiu. W momencie rozpoczęcia badań w Pracowni znane były następujące dane: aktualny stan wirusologiczny,

immunologiczny, dotychczasowy przebieg zakażenia i dane dotyczące koinfekcji wirusem zapalenia wątroby B i/lub C (tab. 6).

Tabela.5. Charakterystyka grupy badanej (GB) i grupy kontrolnej (GK)

Cecha	GB n=110	GK n=42	p-value
Wiek, (lata) (a,sd)	39,8+/-9,3 (20-62)	41+/-11,5 (20-58)	0,48
Płeć, (liczba mężczyzn) n (%)	70 (63,6)	26 (61,9)	0,99
BMI *	22,86 (21-25)	25,6 (24-27)	0,0001
Talia, (cm) *	82,75 (76,5 - 91)	86,75 (75 - 95)	
Biodra, (cm) *	94 (88 - 98)	100 (95 - 105)	
WHR *	0,9 (0,84 - 0,96)	0,89 (0,78 - 0,94)	0,055
Palenie papierosów, n (%)	46 (84,6)	28 (47,6)	0,0001
Paczko-lata *	18 (8,875 - 27,125)	13,375 (4 - 27,5)	0,33
ciMT, (mm) *	0,66 (0,58-0,78)	0,54 (0,46-0,62)	0,0001
ciMT meanmax, (mm) *	0,99 (0,84 - 1,18)	0,81 (0,67 - 0,99)	0,0001
Obecność blaszki miażdż., (n,%)	35 (31,8)	7 (16,7)	0,12
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	49 (44,5)	10 (23,8)	0,039
TC, (mg/dl) (a,sd)	195,3+/-45,4	212,67+/-38,7	0,03
Nie-HDL, (mg/dl)	139,2+/-42,4	150,41+/-35,7	0,13
LDL, (mg/dl) (a,sd)	110,13+/-38,1	126,34+/-31,7	0,016
HDL, (mg/dl) *	51 (40 - 64)	58,5 (47 - 71)	0,012
TG, (mg/dl) *	131,5 (93-189)	100,5 (68 - 137)	0,0077
Glukoza na czczo, mg% *	91 (86 - 96,5)	93,5 (87 - 101)	0,11
Insulina, (uj/ml)*	7,15 (5,2 - 10,4)	7 (4,4 - 10,9)	0,64
HOMA-IR *	1,63 (1,1 - 2,23)	1,48 (0,98 - 2,67)	0,9
Insulinooporność, (jakościowo, %)	21 (19,4)	11 (27,5)	0,55
CRP, (mg/l) *	0,62 (0,19-1,53)	0,72 (0,19-1,52)	0,89
Fibrynogen, (g/l) *	2,7 (2,3-3,2)	2,9 (2,6-3,3)	0,037
D-dimery, (ng/ml) *	216,6 (169 - 319)	245,7 (170 - 349)	0,78
Dodatni wywiad rodzinny, n (%)	35 (31,8)	5 (11,9)	0,022
Zespół metaboliczny, n (%)	22 (20)	5 (11,9)	0,35
Cukrzyca, n (%)	3 (2,7)	0 (0)	0,66
Otyłość/nadwaga/niedowaga, n (%)	6/21/7 (5,5/19,1/6,3)	5/23/0 (12/54,8/0)	0,0001
CHSN, n (%)	3 (2,7)	-	
Ryzyko SN – ATP III *	2 (1 - 6)	2 (1 - 5)	0,38

\*- (mediana, IQR), n (%) – liczba bezwzględna (odsetek), pozostałe dane – średnia arytmetyczna



Grupę kontrolną stanowiły 42 zdrowe osoby, pochodzące z dwóch praktyk lekarzy rodzinnych stolicy i z terenu regionu. Do badań zakwalifikowano łącznie 71 osób, 29 osób zostało zdyskwalifikowanych z powodu niespełnienia kryteriów włączenia. Grupę stanowiły osoby żyjące na Dolnym Śląsku, odpowiednio dostosowane do grupy badanej pod względem płci i wieku, z ujemnym wywiadem dotyczącym chorób przewlekłych oraz bez przebytych incydentów sercowo-naczyniowych (tab. 5). U wszystkich tych osób, stosując serologiczne testy laboratoryjne (przeciwciała anty-HIV, przeciwciała anty-HBc, przeciwciała anty-HCV), wykluczono również zakażenie HIV i zakażenia wirusem zapalenia wątroby B lub C.

Osoby z grupy badanej i grupy kontrolnej nie różniły się istotnie pod względem wieku i rozkładu płci (tab. 5). Wśród istotnych różnic odnotowano: niższe BMI w grupie badanej oraz znaczące odchylenia w zakresie wartości stężeń lipidów krwi, gdzie obserwowane są wysokie stężenie triglicerydów i niskie stężenia wszystkich frakcji cholesterolu. W grupie badanej stwierdzono istotnie niższy obwód bioder, co wpływało na wyższą wartość WHR, przy czym różnica w WHR pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną była na granicy istotności statystycznej. Ponadto wśród czynników ryzyka CHSN w grupie badanej wyróżniały się: palenie papierosów, istotnie częściej występujące nadciśnienie tętnicze oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku CHSN, a także niższe stężenie fibrynogenu w tej grupie. U pacjentów grupy badanej stwierdzono istotnie częstsze występowanie prawidłowej masy ciała oraz niedowagi, istotnie rzadziej natomiast występuje nadwaga. Subkliniczna miażdżyca wyrażona za pomocą parametrów cIMT i cIMTmeanmax była bardziej zaawansowana u osób zakażonych HIV w porównaniu z osobami grupy kontrolnej, natomiast częstość występowania blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych nie wykazuje różnicy pomiędzy grupami.

W grupie badanej najczęstszą drogą transmisji zakażenia było dożylnie stosowanie środków odurzających. Wszyscy pacjenci zakażeni tą drogą byli w okresie badania wolni od nałogu, lub w trakcie terapii uzależnienia (leczenie metadonem) (tab. 6). U około 1/3 pacjentów rozpoznano w przeszłości epizod AIDS. Dominującą koinfekcją było zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). U większości pacjentów nie wykrywano w osoczu HIV RNA. Wszyscy pacjenci byli leczeni antyretrowirusowo przez okres od 2 do 8 lat, średnio 4 lata. Czas kumulatywnego leczenia preparatami wszystkich klas leków antyretrowirusowych wynosił od około 8 do 25 lat, średnio 16,6 lat, najdłuższy czas kumulatywnego

leczenia dotyczył nukleozydowych i nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy.

Tabela 6. Charakterystyka wirusologiczna i immunologiczna pacjentów grupy badanej. Dane dotyczące leczenia antyretrowirusowego

Zakażenie	Wynik
Droga zakażenia HET/IDU/MSM n (%)	31/51/28 (28,2/46,4/25,5)
Czas trwania zakażenia HIV, lata *	8 (3,4-12)
AIDS, n (%)	32 (29,1)
Zakażenie HCV, n (%)	59 (53,6)
Zakażenie HBV, n (%)	26 (23,6)
Limfocyty T CD4+, * kom/ $\mu$ l	515 (388-693)
Limfocyty T CD4+ nadir, * kom/ $\mu$ l	200 (66-280)
HIV RNA w chwili badania $\log_{10}$ , kopii/ml*	1,7 (1,6 - 1,7)
HIV RNA poniżej progu czułości metody, n (%)	93 (84,5%)
HIV RNA zenit $\log_{10}$ kopii/ml*, (n =84)	4,7 (3,6 - 5,3)
<b>Leczenie ARV</b>	
Czas leczenia ARV, lata *	4 (2-8)
Kumul. PI w latach *	3,79 (0,71 - 7,37)
Kumul. NNRTI w latach *	0 (0-1,6)
Kumul. NRTI w latach *	8,79 (4,03 - 13,98)
Kumul. leczenie ARV w latach *	16,6 (8,13 - 24,97)

\*- (mediana, IQR), n (%) – liczba bezwzględna (odsetek), pozostałe dane – średnia arytmetyczna, Kumul. - kumulatywne

## Metody badania

Protokół badania obejmował:

### Badanie podmiotowe (z uwzględnieniem danych pochodzących z dokumentacji medycznej)

- droga zakażenia HIV (IDU, HET, MSM)
- wywiad rodzinny dotyczący chorób sercowo-naczyniowych wg NCEP ATP III (rodzinne występowanie zawału serca, udaru mózgu i epizodów niedokrwienia kończyn dolnych u osób I stopnia pokrewieństwa – u kobiet do 55r.ż.; u mężczyzn do 45 r.ż.) [17]

- ocena czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu obecnie i w przeszłości oraz natężenie palenia z oceną paczko-lat (ang. pack-years), co liczone wg wzoru: liczba papierosów wypalanych dziennie x liczba lat palenia/ 20. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego była przeprowadzana w oparciu o kryteria NCEP ATP III z zastosowaniem kalkulatora dostępnego na stronie wytycznych [17]
- przebyte incydenty i/lub obecne objawy chorób sercowo-naczyniowych – zawał serca, dławica piersiowa, udar mózgu, przemijające niedokrwienie mózgu, napadowe zaniewidzenia, rozpoznane przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych
- stosowana farmakoterapia – leczenie hipotensyjne, hipolipemizujące, przeciwcukrzycowe i przeciwzakrzepowe
- dane dotyczące zakażenia, uzyskane z dokumentacji pacjentów i z wywiadu - czas od udokumentowanego rozpoznania zakażenia, czas trwania leczenia (w latach), kumulatywne leczenie nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI), kumulatywne leczenie nukleozydowymi lub nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI), kumulatywne leczenie inhibitorami proteazy (PI), aktualna liczba limfocytów T CD4+, nadir limfocytów T CD4, poziom HIV RNA i HIV RNA zenith. Kumulatywne leczenie lekami antyretrowirusowymi poszczególnych klas liczone w sposób przedstawiony na przykładzie leków z grupy inhibitorów proteazy (PI): liczba lat stosowania PI1 + liczba lat stosowania PI2 + liczba lat stosowania PI3 + itd. (PI1, PI2, PI3, itd.- różne leki grupy inhibitorów proteazy). Dodawano czas trwania leczenia w latach bez względu na to czy różne leki danej grupy były stosowane jednocześnie czy w różnym czasie (sekwencyjnie). Kumulatywne leczenie antyretrowirusowe obliczono dodając kumulatywne leczenie obliczone dla poszczególnych grup leków.

### **Badanie fizykalne i przyrządowe**

W Pracowni Nieinwazyjnych Badań Naczyniowych przeprowadzono następujące badania:

- Pomiar antropometryczny – masa ciała, wzrost, obwód pasa i bioder oraz standardowe obliczenie wartości wskaźnika masy ciała (BMI – ang. body mass

index) i współczynnika talia/biodra (WHR – ang. waist-hip ratio) – pomiar obwodu talii: bezpośrednio na skórze, pomiędzy dolnym brzegiem żebra a górnym brzegiem grzebienia biodrowego, w trakcie spokojnego oddychania, pomiar na końcu wydechu; pomiar obwodu bioder: bezpośrednio na skórze, na wysokości największego uwypuklenia mięśni pośladkowych [wg EHES, 62]

- Standardowy pomiar ciśnienia tętniczego krwi (dwukrotny pomiar w pozycji siedzącej, po 5 minutach odpoczynku). Nadciśnienie tętnicze stwierdzano przy zmierzonych dwukrotnie wartościach  $\geq 140/90$  mmHg (I stopień wg WHO), lub udokumentowanym nadciśnieniu tętniczym leczonym farmakologicznie
- Badanie angiologiczne (ocena stanu ukrwienia skóry kończyn i wypełnienia żył obwodowych, badanie tętna w zakresie kończyn dolnych, ocena obecności szmerów naczyniowych nad dużymi tętnicami, segmentarny pomiar ciśnień z obliczeniem wskaźnika kostka/ramię (ABI – ang. ankle brachial index) przy użyciu przepływomierza fali ciągłej Doppler SmartDop 45 firmy Hadeco
- Oceniano pacjenta pod kątem obecności zespołu metabolicznego, przyjmując kryteria IDF 2005r (z normami obwodów talii typowymi dla Europejczyków - u mężczyzn  $\geq 94$  cm, u kobiet  $\geq 80$  cm)
- Spoczynkowe badanie EKG – 12 odprowadzeniowe, przy użyciu elektrokardiografu M-TRACE firmy Merlin Medical

### **Ocena występowania cech lipodystrofii**

Ocenę występowania cech zespołu lipodystrofii (ZL) przeprowadzano w oparciu o metodykę badania HOPS (ang. HIV Outpatient Study), wieloośrodkowego badania klinicznego, obejmującego grupę ponad 4800 pacjentów badanych ambulatoryjnie w USA, latach 1992-1998 [63]. Cechy ZL oceniane były przez 2 badaczy – lekarzy, uwzględniając również opinię pacjenta. W trakcie badania fizykalnego oceniane były kończyny górne i dolne, pośladki i biodra oraz twarz pod kątem atrofii. Akumulacja tkanki tłuszczowej stwierdzana była w zakresie jamy brzusznej, tułowia i karku. Każdy z badaczy oceniał zmiany jakościowo oraz ilościowo za pomocą punktów - od 0 (brak zmian) do 3 punktów (najbardziej nasilone

zmiany). Maksymalna liczba punktów oceniających ilościowo lipodystrofię mogła wynieść 15. Ilościowy parametr dotyczący lipodystrofii wykorzystany został w analizach zależności między lipodystrofią a miażdżycą oraz lipodystrofią i adiponektyną.

Wszystkie zmiany klasyfikowane były w czterostopniowej skali punktowej odzwierciedlającej nasilenie zespołu lipodystrofii (ZL):

1. Brak cech ZL
2. Słabo nasilone zmiany - zauważalne tylko przy szczególnym zwróceniu na nie uwagi, nie wymagające od pacjenta zmiany rozmiaru odzieży (do 3 +)
3. Średnio nasilone zmiany - łatwo zauważalne przez lekarza i pacjenta, często wymagające zmiany rozmiaru odzieży (od 4 + do 7 +)
4. Bardzo zaawansowane zmiany - oczywiste dla przeciętnego obserwatora, konieczna zmiana rozmiaru odzieży (powyżej 7 +)

Wykorzystując metodę badania HOPS utworzono dwie główne podgrupy:

1. Pacjenci bez klinicznych cech zespołu lipodystrofii lub z niewielkim zaawansowaniem zmian (57 osób) – **ZL1**
2. Pacjenci ze zmianami średnio i bardzo zaawansowanymi (53 osoby) - **ZL2**

Podziału kohorty na 2 podgrupy z różnym zaawansowaniem zespołu lipodystrofii dokonano w celu porównania stanu wirusologicznego, immunologicznego oraz klinicznego, a także w celu oceny danych dotyczących leczenia ARV w obu podgrupach.

Ponadto w badanej grupie wyodrębniono podgrupy, przyjmując za kryterium rodzaj zaburzeń związanych z lipodystrofią. Były to:

1. Podgrupa z lipoatrofią (n = 34 )
2. Podgrupa z lipoakumulacją (n = 14)
3. Zmiany mieszane – współistnienie cech lipoatrofii i lipoakumulacji (n = 46)
4. Izolowane zmiany metaboliczne (n = 0)

W grupie kontrolnej u żadnej osoby nie stwierdzano obecności cech lipoatrofii czy lipodystrofii mieszanej, u 15 osób wykazano cechy otyłości brzusznej.

## Ocena zaawansowania subklinicznej miażdżycy tętnic szyjnych

Przyjętymi w pracy parametrami subklinicznej miażdżycy były: grubość kompleksu błona wewnętrzna – błona środkowa tętnic szyjnych cIMT (ang. carotid intima-media thickness), średnia maksymalna grubość kompleksu błona wewnętrzna – błona środkowa tętnic szyjnych (ang. cIMT meanmax) oraz obecność blaszek miażdżycowych.

Badanie ultrasonograficzne duplex-doppler tętnic szyjnych przeprowadzono za pomocą aparatu USG wysokiej rozdzielczości - LOGIQ 7 firmy GE. Używano sondy liniowej szerokopasmowej 6 – 12 MHz. Pięciokrotnie powiększone obrazy w prezentacji B zapisywano na twardym dysku aparatu USG, a następnie na elektronicznym nośniku (płyty DVD-R). U każdej badanej osoby uzyskiwano 4 serie obrazów w zakresie: tętnicy szyjnej wspólnej lewej (LCCA – ang. left carotid communis artery), tętnicy szyjnej wspólnej prawej (RCCA – ang. right carotid communis artery), opuszki lewej (LB – ang. left bulb), opuszki prawej (RB – ang. right bulb). Dla każdej serii zapisywano obrazy z 3 projekcji - przedniej, bocznej i tylnej.

Pomiarów cIMT w zakresie ściany dalszej dystalnego odcinka tętnic szyjnych wspólnych i opuszek dokonywano za pomocą autorskiego programu komputerowego. Dla każdej projekcji w danej serii manualnie przeprowadzono pomiar cIMT na długości 1cm – 10 punktów pomiarowych (sumarycznie 30 punktów pomiarowych dla serii, łącznie 120 punktów u każdego pacjenta). Końcowymi parametrami dla każdego pacjenta były: średnia wartość cIMT (średnia ze wszystkich 120 pomiarów) oraz cIMTmeanmax (średnia z maksymalnych pomiarów ze wszystkich serii w każdej projekcji). Blaszką miażdżycową definiowana była ogniskowe pogrubienie cIMT przekraczające 1,5mm - wg standardów Mannheim IMT Consensus [17].

Ponadto u wszystkich pacjentów przeprowadzono standardowe badanie echo-dopplerowskie z rejestracją spektrum przepływu i pomiarem prędkości końcowej skurczowej i końcowej rozkurczowej w tętnicach szyjnych wspólnych, wewnętrznych, zewnętrznych i kręgowych w celu wykrycia i oceny ich zwężeń. Dla tych celów przyjęto kryteria NASCET (ang. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) [64] i hemodynamiczne kryteria wg Blutha [65].

Oceny wpływu lipodystrofii oraz innych - tradycyjnych i potencjalnych czynników ryzyka na zaawansowanie subklinicznej miażdżycy dokonano za pomocą regresji wieloczynnikowej lub logistycznej.

### **Badanie bioimpedancji elektrycznej (BIA)**

Badanie bioimpedancji elektrycznej wykonywano przy pomocy analizatora impedancji bioelektrycznej Quantum II z zaciskami szczękowymi, z użyciem przeznaczonych do tego elektrod, na nieprzewodzącej kozetce do badania. Pacjent pozostawał w pozycji leżącej na plecach, bez kontaktu z jakimkolwiek metalem, bez ruchu, z odwiedzionymi kończynami górnymi rękami (odsuniętymi od ciała) pod kątem 30 stopni i rozstawionymi nogami. Badanie obejmowało prawą stronę ciała pacjenta. Po przygotowaniu skóry ręki i stopy (oczyszczenie i odtłuszczenie), przyklejano 2 elektrody (firmy Welch Allyn) do ręki prawej oraz 2 elektrody do stopy prawej, do elektrod przytwierdzano zaciski szczękowe. Następnie włączano analizator i uruchamiano tryb pomiaru rezystancji, a następnie reaktancji. Odczytane wartości zapisywano w ankiecie pacjenta. Uzyskane dane liczbowe poddawano interpretacji przy pomocy programu komputerowego BodyGram firmy Akern S.r.l. Analizowano poszczególne parametry przedstawione w rozdziale 1.d. Wszystkie parametry poddano analizie porównawczej między grupą badaną i grupą kontrolną, oraz między wyodrębnionymi podgrupami. Parametry istotnie dyskryminujące grupy i podgrupy poddano dalszym analizom takim jak korelacje z cechami antropometrycznymi, wykładnikami subklinicznej miażdżycy, leczeniem cART, oraz oceniono ich zachowania się u pacjentów z zespołem metabolicznym. Przeprowadzono również regresję logistyczną dotyczącą wpływu wybranych parametrów BIA na występowanie zaawansowanej lipodystrofii.

### **Metodyka badań laboratoryjnych**

Pacjenci zgłaszali się na badania na czczo, po 12-14 godzinnej przerwie w spożywaniu posiłków i piciu płynów. Materiał do badań stanowiła krew żylna pobierana z żyły okolicy dołu łokciowego. Oznaczenia laboratoryjne przeprowadzano w pełnej krwi, surowicy lub osoczu krwi (adiponektyna, TNF alfa). Próbkę osocza

przechowywano w zamrażarkach w temperaturze – 80 stopni Celsjusza. Badania stężenia adiponektyny i TNF alfa w osoczu krwi przeprowadzono w Laboratorium Naukowym Ośrodka Badawczo-Rozwojowego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu, kierownik: dr biologii Joanna Dubis, dane teleadresowe: [dubis@wssk.wroc.pl](mailto:dubis@wssk.wroc.pl). Pozostałe badania, których wyniki prezentowane są w pracy, wykonano w Dolnośląskim Centrum Diagnostyki Laboratoryjnej, Wrocław, ul. Kamieńskiego 73a, kierownik: mgr Beata Gorzkowska, dane teleadresowe: [laboratorium@dcdl.pl](mailto:laboratorium@dcdl.pl)

Analizowano następujące parametry laboratoryjne:

1. Cholesterol całkowity – TC (ang. total cholesterol) – metoda enzymatyczna, analizator chemiczny ADVIA 1200; jednostka - mg/dl
2. Cholesterol LDL – LDL C (ang. low density lipoprotein cholesterol) – wyliczono w oparciu o regułę Friedewalda; jednostka - mg/dl
3. Cholesterol HDL – HDL C (ang. high density lipoprotein cholesterol) – metoda eliminacji z katalazą, analizator chemiczny ADVIA 1200, jednostka - mg/dl
4. Triglicerydy – TG (ang. triglyceride) – metoda pomiarowa: GPO, reakcja Trindera bez próby ślepej surowicy, analizator chemiczny ADVIA 1200, jednostka - mg/dl
5. Cholesterol Non HDL - Non HDL C – wyliczono ze wzoru: TC – HDL; jednostka - mg/dl
6. Glukoza – metoda heksokinazowa, odczynnik heksokinaza/G-6-PDH firmy Abbott, analizator Architect firmy Abbott; jednostka – mg/dl
7. Insulina – metoda immunochemiczna z użyciem metody chemoluminescencji, zestaw Architect firmy Abbott. Oznaczenie stężenia insuliny (oraz obliczenie HOMA-IR przeprowadzono u 102 pacjentów).
8. Wskaźnik oceny modelu homeostazy oporności na insulinę HOMA-IR, (homeostasis model assessment of insulin resistance) – obliczano wg wzoru, opisanego przez Wallace I wsp. [66]. Insulinooporność rozpoznawano przy wartości HOMA-IR > 2,5
9. Białko wrCRP (ang. wide range C reactive protein) – metoda lateksowa wzmocniona immunoturbidymetrycznie, analizator chemiczny ADVIA 1200
10. Kreatynina - metoda Jaffe'go, z kwasem pikrynowym w środowisku zasadowym, kinetyczna z korekcją, analizator chemiczny ADVIA 1200
11. Aktywność aminotransferaz w surowicy krwi oznaczono metodą kinetyczną NADH przy użyciu testów firmy Abbott.



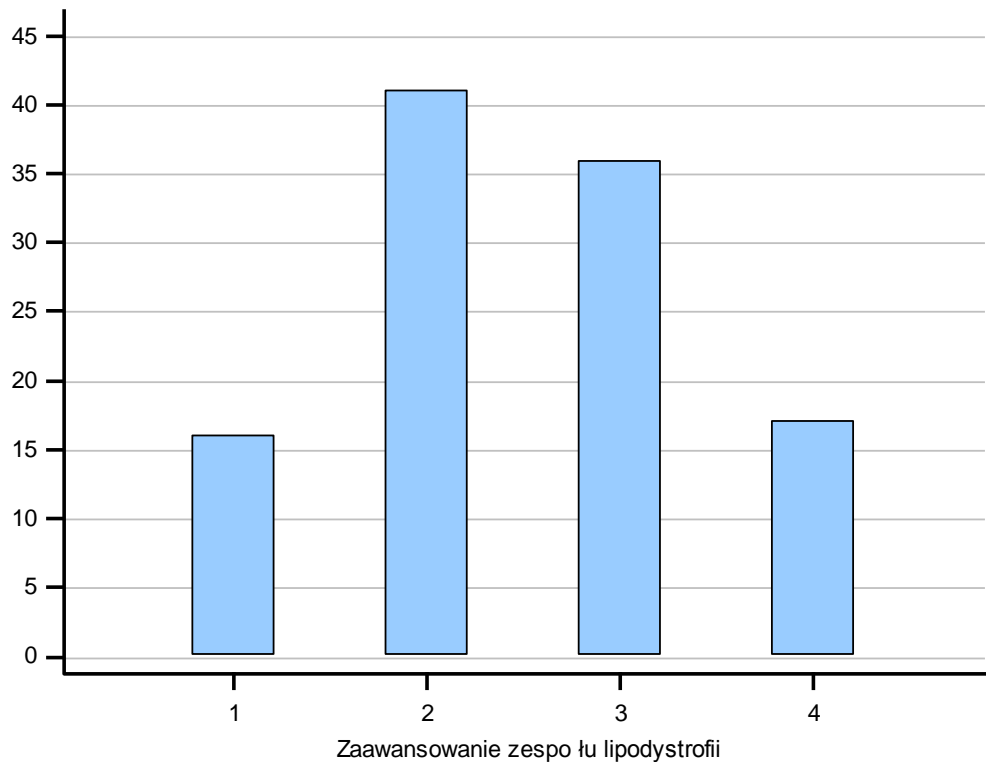
12. Fibrynogen – koagulometryczna, zmodyfikowana metoda Claussa, odczynnik – Multifibren U firmy Siemens, aparat BCS XP firmy Siemens; jednostka - g/l
13. D-dimery – metoda immunoturbidymetryczna wzmocniona cząsteczkami, przeznaczona do stosowania w analizatorach koagulologicznych, test INNOVANCE firmy Siemens, jednostka ng/ml
14. Limfocyty T CD4 – metoda cytometrii przepływowej FACScan (Becton-Dickinson); jednostka – kom/ul
15. HIV RNA – test Amplicor 1.0 standard assay formy Roche (próg detekcji 40 kopii/ml). Wartości HIV RNA ze względu na bardzo duży rozrzut danych i bardzo dużą skośność zostały przetransformowane przy pomocy logarytmu dziesiętnego.
16. HBV - Przeciwciała anti-HBc, anti-HBs, antygen HBs, - metoda immunochemiczna z użyciem mikrocząsteczek i znacznika chemiluminescencyjnego, przy użyciu analizatora AXSYM
17. HCV - metoda immunochemiczna z użyciem mikrocząsteczek i znacznika chemiluminescencyjnego, przy użyciu analizatora CENTAUR
18. Metodyka laboratoryjna badań przesiewowych w kierunku zakażeń wirusowych u osób zdrowych:
  - Przeciwciała anti HIV – metoda immunochemiczna z użyciem mikrocząsteczek i znacznika chemiluminescencyjnego, przy użyciu analizatora AXSYM
  - Przeciwciała anti HCV - metoda immunochemiczna z użyciem mikrocząsteczek i znacznika chemiluminescencyjnego, przy użyciu analizatora CENTAUR
  - Przeciwciała anti-HBc - metoda immunochemiczna z użyciem mikrocząsteczek i znacznika chemiluminescencyjnego, przy użyciu analizatora AXSYM
19. Adiponektyna – metoda immunoenzymatyczna, zestaw Human Adiponectin ELISA firmy BioVendor Research and Diagnostic Products. Oznaczenie wykonano u 107 pacjentów oraz u 38 osób grupy kontrolnej
20. TNF alfa - metoda immunoenzymatyczna, zestaw Human TNFalfa ELISA KIT firmy Diaclone. Oznaczenie wykonano u 107 pacjentów oraz u 38 osób grupy kontrolnej

## Analizy statystyczne

Normalność danych została zbadana przy pomocy testu D'agostino-Pearsona. Ze względu na brak normalności danych analizy wykonane zostały przy pomocy nieparametrycznych testów. Wyniki dla zmiennych ilościowych zostały przedstawione w postaci mediany i przedziału kwartylowego lub w przypadku cech jakościowych przy pomocy liczebności oraz procentów. Analiza różnic pomiędzy dwiema ilościowymi cechami została wykonana przy pomocy testu Manna-Whitney'a, lub testu Kruskalla-Wallis z analizą post-hoc w postaci wielokrotnych powtórzeń z poprawką Holma w przypadku większej ilości zmiennych. Analiza badająca związek pomiędzy dwiema jakościowymi cechami została zbadana przy pomocy testu Chi<sup>2</sup> (czyt. chi kwadrat) lub dokładnego testu Fishera w przypadku małej liczebności podgrup. Analiza korelacji pomiędzy cechami ilościowymi została zbadana przy pomocy współczynnika korelacji Spearmana. Analiza niezależnego wpływu zmiennych na adiponektynę i na parametry subklinicznej miażdżycy (cIMT, IMTmaxmean) została wykonana przy pomocy wieloczynnikowej analizy regresji. Analiza niezależnego wpływu zmiennych na ryzyko wystąpienia lipodystrofii oraz blaszki miażdżycowej została wykonana przy pomocy wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej. Dobór zmiennych w analizie regresji został podyktowany wynikami analiz jednoczynnikowych oraz zawierał tradycyjne czynniki ryzyka. Dodatkowo zastosowano metodę eliminacji zmiennych Stepwise. W uzasadnionych przypadkach, w celu pogłębienia analizy, przeprowadzono obliczenia z zastosowaniem jakościowych podziałów lipodystrofii na mniejsze grupy lub wykorzystując ilościową ocenę lipodystrofii, opierającą się na sumie przyznanych plusów dla każdej ocenianej lokalizacji zmian dystroficznych, Za poziom istotności przyjęliśmy  $p < 0,05$ . Analiza została wykonana w programie R for Windows (wersja 3.1.1) oraz MedCalc for Windows (wersja 14).

## 4. Wyniki badań i ich omówienie

W początkowym etapie prac wyodrębniono cztery grupy pacjentów z różnym stopniem zaawansowania lipodystrofii, od braku cech aż do dużego zaawansowania zaburzeń dystrybucji tkanki tłuszczowej. Najsilniej reprezentowanymi są podgrupy z lekkim i umiarkowanym zaawansowaniem zespołu lipodystrofii (wyk. 2).



Wykres 2. Podział grupy badanej na 4 podgrupy w zależności od stopnia zaawansowania ZL

Pacjenci bez cech lipodystrofii oraz z lekkim zaawansowaniem zmian zostali przydzieleni do badanej podgrupy ZL1, pacjenci z umiarkowanymi i bardzo zaawansowanymi zmianami do badanej podgrupy ZL2. W tabeli 7 przedstawiono i porównano cechy charakteryzujące dwie wyodrębnione podgrupy.

Tabela. 7. Charakterystyka kliniczna i laboratoryjna pacjentów podgrup ZL1 i ZL2

Cecha	ZL 1 n=57	ZL 2 n=53	p-value
Wiek (lata)	39 (31,75 - 43)	42 (35 - 48)	0,048
Płeć (liczba mężczyzn) n (%)	33 (57,9)	37 (69,8)	0,38
BMI *	23,9 (21,6-25,7)	22 (20,6-24)	0,015
Talia, (cm) *	81 (75,625 - 90)	84 (79 - 91,5)	0,29
Biodra, (cm) *	95 (90 - 100)	90,5 (87 - 95)	0,014
WHR *	0,88 (0,8 - 0,94)	0,93 (0,88 - 1)	0,0024
clMT, (mm) *	0,64 (0,56 - 0,76)	0,71 (0,61 - 0,82)	0,026
clMT meanmax, (mm) *	0,93(0,83 - 1,12)	1,06 (0,9 - 1,21)	0,076
Obecność blaszki miażdż., (n,%)	15 (26,3)	20 (37,7)	0,28
Palenie papierosów, n (%)	45 (79)	48 (90,6)	0,18
Paczko-lata *	12 (5,75 - 21,5)	23,375 (13,3 – 29,5)	0,0017
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	28 (50,9)	20 (37,7)	0,23
TC, (mg/dl) (a,sd)	204 (164 - 226)	187 (156 – 223)	0,82
Non HDL-C, (mg/dl)	143 (105 - 168,75)	128 (100,75 - 166)	0,71
LDL-C, (mg/dl) (a,sd)	114 (82,75 - 145,75)	101,8 (80 - 124,5)	0,36
HDL-C, (mg/dl) *	53 (40 - 62)	49 (40,5 - 68)	0,75
TG, (mg/dl) *	131 (95,25 - 183,25)	132 (91,5 - 196,75)	0,75
Glukoza na czczo, (mg%) *	91 (86 - 97,53)	91 (85,75 - 96)	0,71
Insulina, (UJ/ml)*	6,7 (5,45 - 8,93)	7,8 (4,8 - 11,43)	0,15
HOMA-IR *	1,46 (1,14 - 1,91)	1,91 (1,08 - 2,59)	0,13
Insulinooporność , n (%)	7 (12,7)	14 (26,4)	0,18
CRP, (mg/l) *	0,47 (0,18 - 1,4)	0,89 (0,2 - 2)	0,13
Fibrynogen, (g/l) *	2,61 (2,3 - 3,1)	2,71 (2,28 - 3,4)	0,47
D-dimery, (ng/ml) *	201,8 (169 - 316)	253,2 (171,78 - 331)	0,18
Dodatni wywiad rodzinny, n (%)	18 (31,6)	17 (32,1)	0,89
Zespół metaboliczny, n(%)	12 (21,1)	10 (18,9)	0,96
Cukrzyca, n(%)	1 (1,8)	2 (3,8)	0,94
Otyłość/nadwaga/niedowaga, n (%)	5/11/5 (8,8/19,3/8,8)	1/10/4 (1,9/18,9/7,5)	0,43
CHSN, n(%)	0 (0)	3 (5,7)	0,23
Ryzyko SN – ATP III *	2 (1 - 6)	2 (1 - 8)	0,45

\*- (mediana, IQR), n (%) – liczba bezwzględna (odsetek), pozostałe dane – średnia arytmetyczna

Pacjenci w podgrupie z zaawansowanym zespołem lipodystrofii byli istotnie starsi, wykazywali znamienne niższą masę ciała i mniejszy obwód bioder, co za tym idzie wyższą wartość WHR. W podgrupie tej stwierdzono również znamienne większe nasilenie subklinicznych zmian miażdżycowych wyrażone wyższymi wartościami cIMT. Każda z podgrup ZL1 i ZL2 miała istotnie wyższe wartości IMT<sub>meanmax</sub> w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród tradycyjnych czynników ryzyka zwraca uwagę bardzo duża różnica dotycząca palenia papierosów. Pacjentów z zaawansowaną lipodystrofią charakteryzowało bardzo duże obciążenie paleniem papierosów, określonym za pomocą liczby paczko-lat. W dodatkowych analizach porównujących podgrupy z grupą kontrolną, post hoc wykazano, że podgrupa ZL1 wykazywała istotnie częściej nadciśnienie tętnicze w porównaniu z grupą osób nie zakażonych (0,033). Obserwowano istotnie niższe stężenie cholesterolu LDL i wyższe stężenie triglicerydów u pacjentów ZL2 w porównaniu z grupą kontrolną (odp.  $p=0,015$ ,  $p=0,028$ ). Nie stwierdzono innych istotnych statystycznie różnic w podstawowych parametrach laboratoryjnych ani też w zakresie obciążenia czynnikami ryzyka CHSN między podgrupami (tab.7).

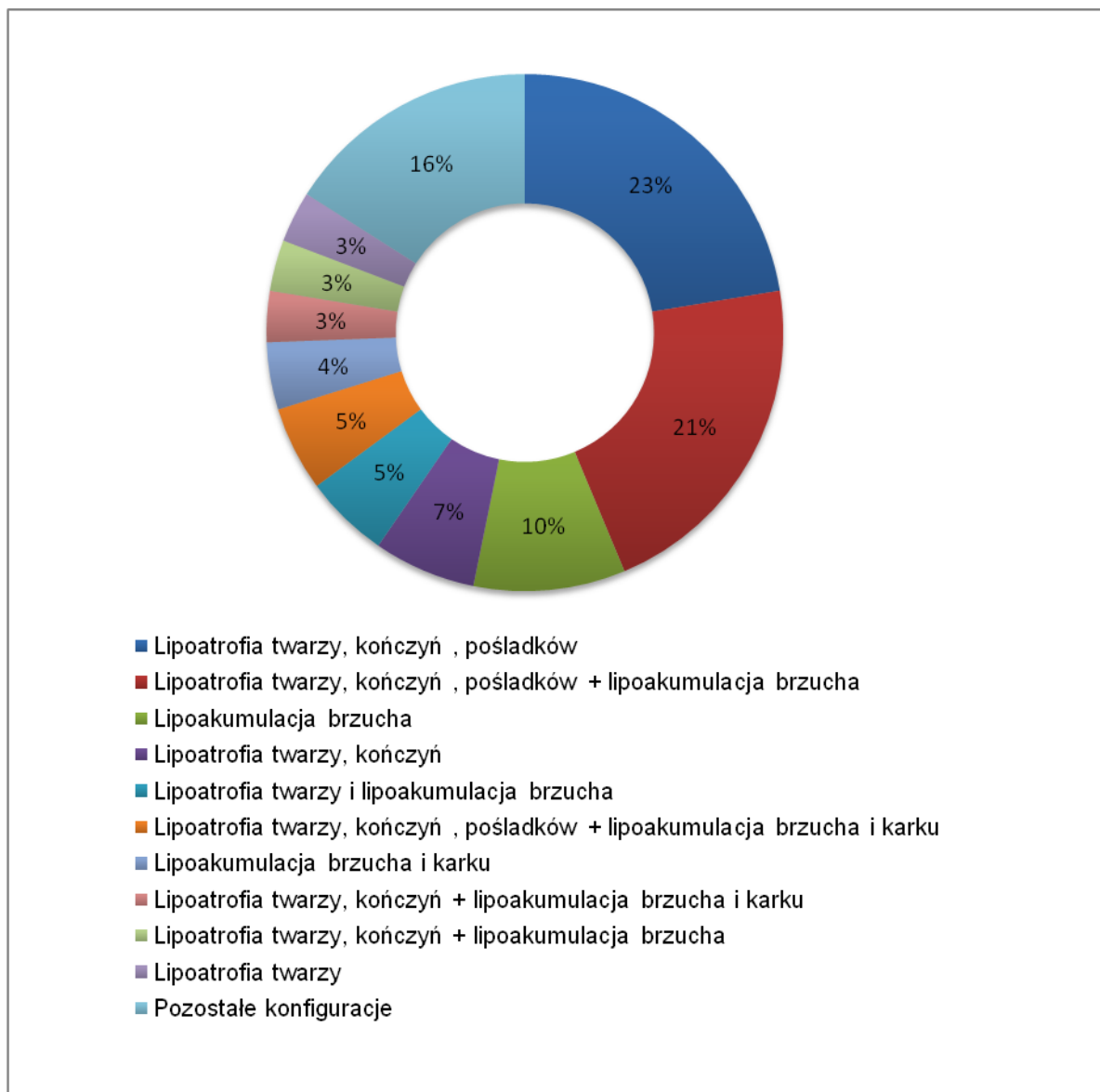
W podgrupie ZL2 stwierdzono znamienne dłuższy czas trwania udokumentowanego zakażenia HIV (tab.8). Ogólny czas trwania terapii antyretrowirusowej, kumulatywny czas leczenia antyretrowirusowego, w tym kumulatywny czas leczenia za pomocą inhibitorów proteazy oraz kumulatywny czas leczenia za pomocą nukleozydowych i nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy są znamienne dłuższe w grupie pacjentów z zaawansowanym zespołem lipodystrofii – ZL2. Zwracają uwagę wyniki pozostające na granicy istotności statystycznej, a wskazujące na wyższą aktualną liczbę limfocytów T CD4 i częstsze występowania zakażenia HCV u pacjentów z nasilonymi zmianami tkanki tłuszczowej.

Tabela 8. Cechy zakażenia w podgrupach ZL1 i ZL2

<b>Cechy zakażenia</b>	<b>ZL 1</b>	<b>ZL 2</b>	<b>p-value</b>
Droga zakażenia HET/IDU/MSM, n (%)	16/24/17 (28,1/42,1/29,8)	15/27/11 (28,3/50,9/20,8)	0,51
Czas trwania zakażenia HIV, (lata) *	4,5 (2,5 - 9)	11 (5,75 - 17)	<b>0,0003</b>
AIDS, n (%)	15 (26,3)	17 (32,1)	0,65
Zakażenie HCV, n (%)	25 (43,9)	34 (64,2)	0,071
Zakażenie HBV, n (%)	11 (19,3)	15 (28,3)	0,37
Limfocyty T CD4+ *	488 (386,5 - 632,25)	609 (400,75 - 760,25)	0,053
Limfocyty T CD4+ nadir *	200 (49 - 267,75)	198 (77,25 - 293)	0,68
HIV RNA w chwili badania log <sub>10</sub> , (kopii/ml)*	1,69 (1,6 - 1,7)	1,6 (1,6 - 1,7)	0,28
HIV RNA poniżej progu czułości, n (%)	45 (78,9)	48 (90,6)	0,21
HIV RNA zenit log <sub>10</sub> , kopii/ml* (n =84)	4,27 (3,31 - 5,13)	4,93 (4,06 - 5,38)	0,14
<b>Leczenie ARV</b>			
Czas leczenia ARV, (lata) *	3 (1 - 7)	6 (3 - 10)	<b>0,0007</b>
Kumul. PI, (lata) *	2,25 (0,1 - 5,67)	5,27 (2,14 - 8,44)	<b>0,01</b>
Kumul. NNRTI, (lata) *	0 (0 - 1,3)	0 (0 - 2,65)	0,42
Kumul. NRTI, (lata) *	6,22 (2,3 - 11,7)	10,59 (6 - 14,5)	<b>0,0049</b>
Kumul. leczenie ARV, (lata) *	12,43 (4,7 - 21,2)	19,92 (12,4 - 28)	<b>0,0021</b>

\*- (mediana, IQR), n (%) – liczba bezwzględna (odsetek), pozostałe dane – średnia arytmetyczna

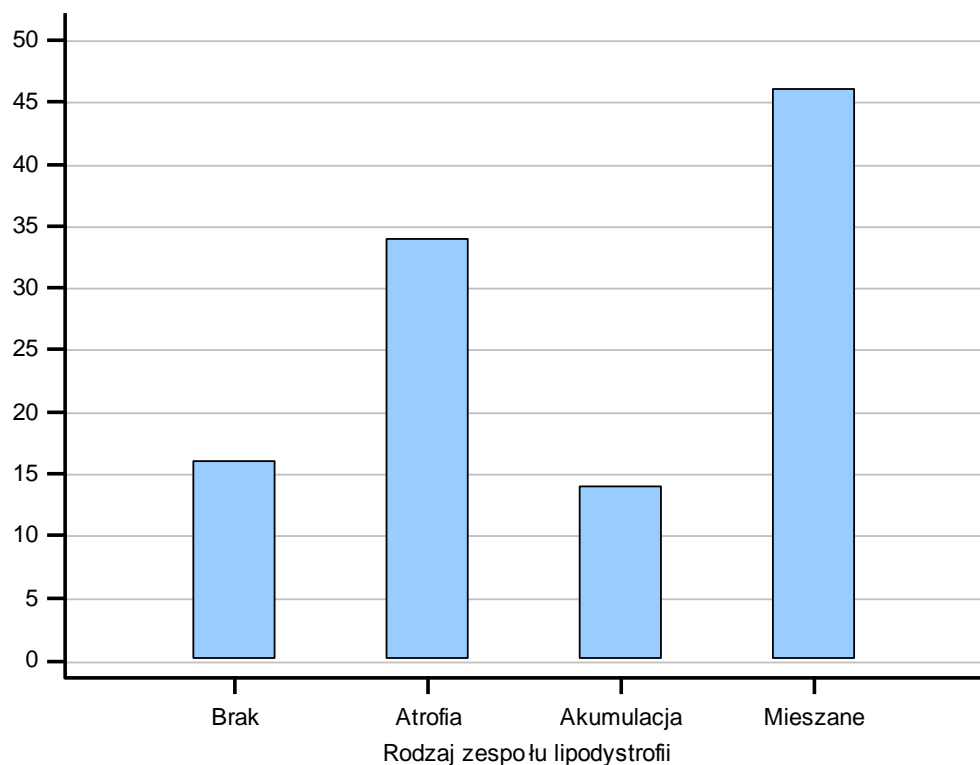
U pacjentów z zespołem lipodystrofii stwierdzano rozmaite konfiguracje zaburzeń dystrybucji tkanki tłuszczowej. Najczęściej występującą było współistnienie cech zaniku tkanki w tłuszczowej w obrębie twarzy, pasa biodrowego i kończyn (lipoatrofia), kolejną częstą było współwystępowanie uogólnionej lipoatrofii z lipoakumulacją w zakresie brzucha (mieszana lipodystrofia). Procentowy udział poszczególnych konfiguracji zmian przedstawiono na rycinie 5.



Ryc. 5. Konfiguracje zmian dystroficznych stwierdzanych u pacjentów z ZL

W całej grupie badanej obserwowano wszystkie rodzaje zmian dystroficznych: lipoatrofię (30,9%), lipoakumulację (12,7%) oraz najczęstsze - zmiany o charakterze mieszanym (41,7%).

Na wykresie 3 przedstawiono liczebność pacjentów w poszczególnych podgrupach wyodrębnionych według rodzaju zaburzeń, natomiast w tabeli 9 – cechy, którymi w sposób istotny statystycznie różnią się pacjenci z poszczególnymi rodzajami lipodystrofii.



Wykres 3. Liczebność pacjentów w podgrupach z różnym rodzajem zmian dystroficznych

Wśród istotnych różnic między podgrupami związanymi z rodzajem lipodystrofii uwagę zwracają wartości dotyczące pomiarów antropometrycznych: BMI jest istotnie wyższy w podgrupie z lipoakumulacją i ze zmianami mieszanymi w porównaniu z podgrupą z atrofią, obwód talii jest istotnie wyższy w podgrupie z akumulacją i ze zmianami mieszanymi w stosunku do pacjentów bez ZL i z atrofią. Obwód bioder jest znamienne niższy w grupie pacjentów z lipoatrofią w porównaniu z grupą z akumulacją i ze zmianami mieszanymi oraz największy w podgrupie z akumulacją w stosunku do podgrup ze zmianami mieszanymi i bez ZL (tab. 9). Wskaźnik WHR jest istotnie wyższy w podgrupie ze zmianami mieszanymi w porównaniu z podgrupą bez ZL i z atrofią. Pacjenci z typem mieszanym ZL byli istotnie starsi i stwierdzono u nich większe zaawansowanie zmian miażdżycowych - cIMTmeanmax w porównaniu z osobami bez ZL. Wartości cIMT oraz natężenie palenia papierosów pozostawały na granicy istotności statystycznej. Zespół metaboliczny rozpoznano wśród pacjentów z cechami akumulacji tkanki tłuszczowej oraz u tych ze zmianami mieszanymi.



Tabela 9. Charakterystyka istotnych statystycznie różnic w podgrupach w zależności od rodzaju ZL

Cecha	(0) Brak lipodystrofii n=16	(1) Atrofia n=34	(2) Akumulacja n=14	(3) Mieszane n=46	p-value	Post hoc
Wiek (lata) (a,sd)	33 (26,5 - 42,0)	40 (31,0 - 48,0)	33,5 (32,0 - 41,0)	41,5 (38,0 - 47,0)	0,015	0 vs 3 p = 0,052
BMI *	23,6 (20,9 - 25)	21,1 (19,4 - 23,0)	25,4 (24,2 - 28,1)	23,4 (21,6 - 25,3)	0,0001	1 vs 2 p = 0,0001 1 vs 3 p = 0,006
Talia, (cm) *	78 (73,5 - 85,5)	78,5 (74,0 - 86,0)	86 (81,0 - 101,0)	85 (80,5 - 95,0)	0,0001	0 vs 3 p = 0,023 1 vs 3 p = 0,003 1 vs 2 p = 0,042
Biodra, (cm) *	94,5 (88,5 - 1,0)	90 (84,0 - 94,0)	100,5 (98,0 - 103,0)	94 (88,0 - 98,0)	0,0001	1 vs 2 p = 0,0001 2 vs 3 p = 0,003 1 vs 3 p = 0,056 0 vs 2 p = 0,054
WHR *	0,846 (0,786 - 0,914)	0,882 (0,839 - 0,936)	0,886 (0,8 - 0,933)	0,944 (0,882 - 1,010)	0,001	0 vs 3 p=0,002 1 vs 3 p=0,033
Palenie papierosów, n (%)	15 (93,7)	32 (94,1)	12 (85,7)	34 (73,9)	0,06	
cIMT, (mm) *	0,613 (0,541 - 0,750)	0,657 (0,573 - 0,812)	0,631 (0,544 - 0,823)	0,7 (0,611 - 0,807)	0,099	
cIMT meanmax, (mm) *	0,859 (0,751 - 1,8)	0,96 0,843 - 1,262)	0,968 (0,829 - 1,256)	1,062 (0,912 - 1,190)	0,039	0 vs 3 p=0,029
Zespół metaboliczny,n(%)	2 (12,5)	0 (0)	5 (35,7)	15 (32,6)	0,001	1 vs 2 p=0,002 1 vs 3 p=0,002
Czas trwania zakażenia HIV, (lata) *	4 (2,050 - 8,0)	7 (3,0 - 12,0)	3 (1,0 - 9,0)	11 (5,0 - 17,0)	0,006	0 vs 3 p=0,027
Kumul. NRTI, (lata) *	2,49 (0,175 - 12,425)	8,54 (4,880 - 12,680)	4,41 (3,250 - 10,660)	11,045 5,730 - 14,250)	0,03	0 vs 3 p=0,05
Kumul. ARV, (lata)*	6,755 (2,285 - 21,340)	17,15 (9,580 - 21,990)	9,285 (6,440 - 22,540)	20,2 (11,170 - 27,970)	0,045	0 vs 3 p=0,073

\*- (mediana, IQR), n (%) – liczba bezwzględna (odsetek), pozostałe dane – średnia arytmetyczna. Analiza post hoc.

Podgrupy pacjentów wyróżnione według rodzaju lipodystrofii nie różniły się w zakresie: obecności blaszek miażdżycowych, wyników wykonanych badań laboratoryjnych (lipidogram, glukoza, insulina, CRP, fibrynogen, D-dimery), a także obecności takich czynników ryzyka jak CHSN, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dodatni wywiad rodzinny.

Czas trwania zakażenia HIV, kumulatywny czas leczenia NRTI oraz kumulatywny czas cART były istotnie dłuższe w podgrupie pacjentów ze zmianami o typie mieszanym w porównaniu z pacjentami bez ZL (tab. 9). W opisywanych podgrupach związanych z rodzajem lipodystrofii nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie drogi transmisji zakażenia, stanu immunologicznego ani wirusologicznego, także czas terapii antyretrowirusowej oraz sumaryczny czas leczenia PI i NNRTI były zbliżone.

Tabela 10. Wpływ różnych czynników na zaawansowanie lipodystrofii. Regresja logistyczna.

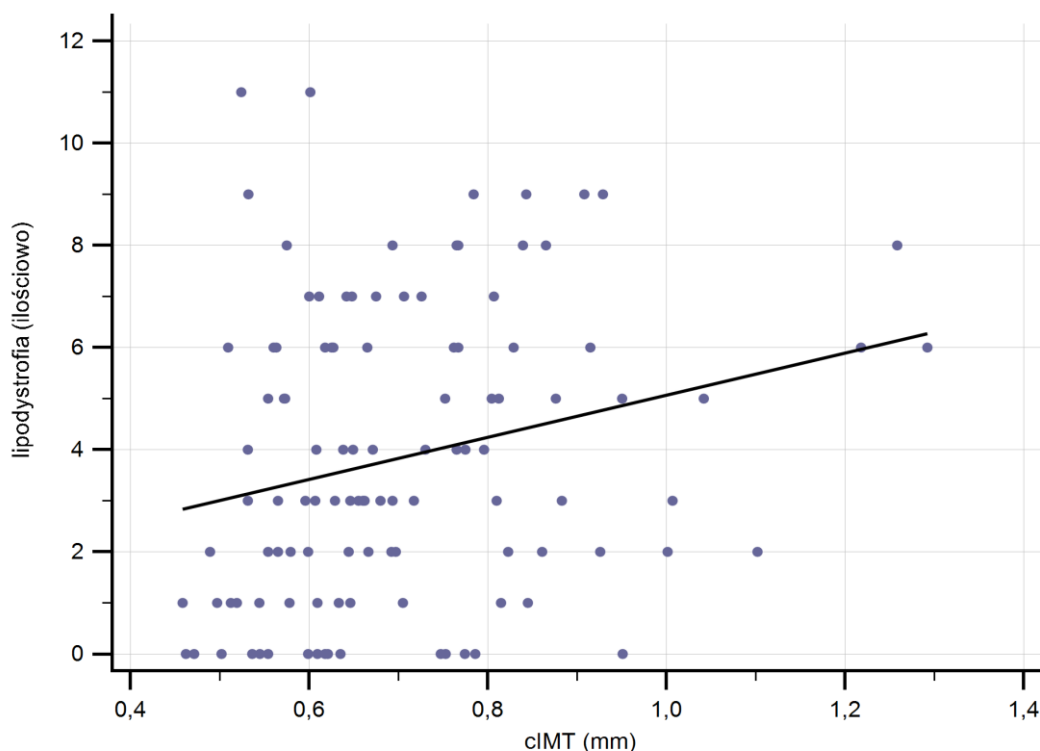
Zmienna	OR	95% CI	p	Zmienna	OR	95% CI	p
<b>MODEL 1</b>				<b>MODEL 2</b>			
<b>Wiek</b>	1,0479	0,9912 - 1,1078	0,099	<b>Wiek</b>	1,0518	0,9936 - 1,1134	0,08
<b>Płeć</b>	1,4816	0,5399 - 4,0658	0,45	<b>Płeć</b>	1,6447	0,5851 - 4,6234	0,35
<b>Paczko-lata</b>	1,0245	0,9908 - 1,0594	0,16	<b>Paczko-lata</b>	1,0247	0,9910 - 1,0595	0,15
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>	2,0866	0,7542 - 5,7732	0,16	<b>Nadciśnienie tętnicze</b>	1,9614	0,7019 - 5,4810	0,2
<b>HOMA - IR</b>	1,4392	0,9025 - 2,2952	0,13	<b>HOMA - IR</b>	1,3715	0,8629 - 2,1799	0,18
<b>HCV</b>	0,4784	0,1806 - 1,2678	0,14	<b>HCV</b>	0,4993	0,1868 - 1,3344	0,17
<b>Kumul. ARV</b>	1,0571	1,0128 - 1,1033	<b>0,011</b>	<b>Kumul. NRTI</b>	1,0856	1,0027 - 1,1754	<b>0,0428</b>
				<b>Kumul. PI</b>	1,094	0,9653 - 1,2398	0,16
<b>Stepwise</b>							
Zmienna	OR	95% CI	p	Zmienna	OR	95% CI	p
<b>Paczko lata</b>	1,0373	1,0066 - 1,0689	<b>0,0168</b>	<b>Paczko-lata</b>	1,0377	1,0072 - 1,0693	<b>0,0152</b>
<b>Kumul. ARV</b>	1,0628	1,0198 - 1,1076	<b>0,0039</b>	<b>Kumul. NRTI</b>	1,1148	1,0353 - 1,2003	<b>0,004</b>

Dodatni wpływ na zaawansowanie lipodystrofii miało kumulatywne leczenie ARV i nasilenie palenia papierosów (tab.10). W kolejnych modelach po usunięciu kumulatywnego leczenia ARV i uwzględnieniu kumulatywnego leczenia NRTI i PI, a potem NNRTI, wykazano, że to kumulatywne leczenie NRTI i natężenie palenia papierosów miały niezależny wpływ na wystąpienie zaawansowanej lipodystrofii (odp.  $p=0,004$  i  $p=0,0152$ ) (tab.10). Dodanie aktualnej liczby limfocytów T CD4+ do modelu nie zmieniło wyniku i pozostało bez wpływu na zaawansowanie lipodystrofii.

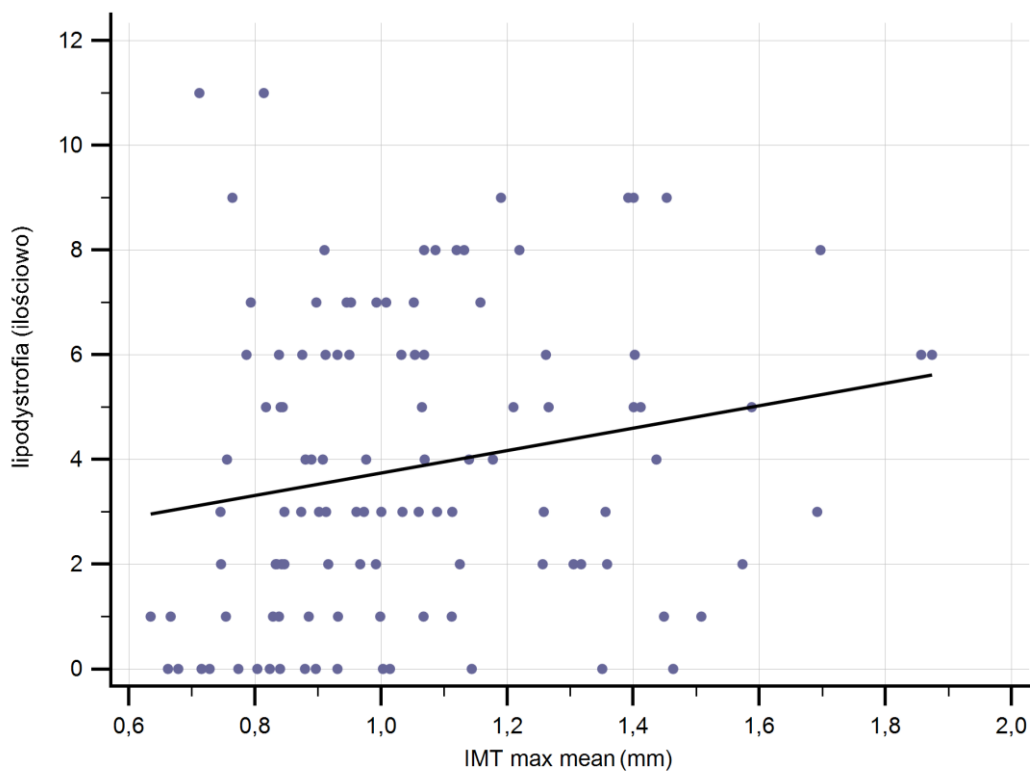
## Subkliniczna miażdżycza

W badaniu stwierdzono istotne statystycznie większe zaawansowanie subklinicznej miażdżycy u pacjentów grupy badanej w porównaniu z osobami grupy kontrolnej, co znalazło potwierdzenie w wartościach zarówno cIMT, jak i cIMTmeanmax ( $p<0,0001$ ).

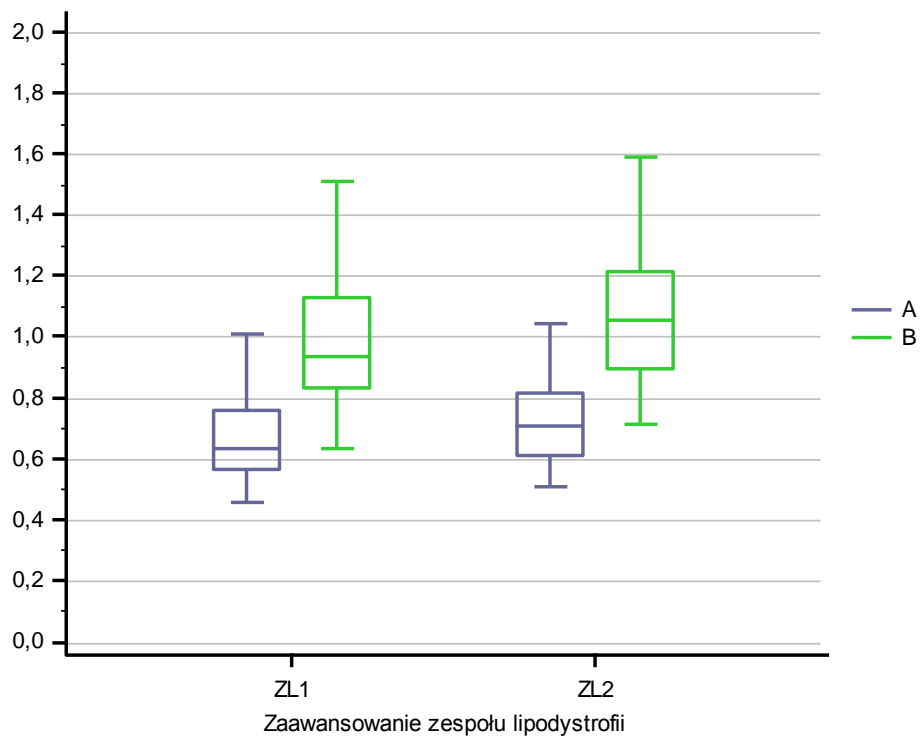
W grupie badanej zarówno cIMT jak i IMTmeanmax wykazują istotną słabą korelację z lipodystrofią wyrażoną ilościowo. Wykresy 4 i 5 wskazują na rosnącą tendencję wartości cIMT dla niskich wartości lipodystrofii (do 4 punktów), następnie sytuacja się stabilizuje.



Wykres 4. Zależność między cIMT i lipodystrofią wyrażoną ilościowo. Korelacja Spearmanna ( $\rho=0,265$ ,  $p=0,005$ )



Wykres 5. Zależność między IMTmeanmax i lipodystrofią wyrażoną ilościowo. Korelacja Spearmanna ( $\rho=0,242$ ,  $p=0,01$ )



Wykres 6. Nasilenie subklinicznej miażdżycy wyrażone wartością cIMT (A), cIMTmeanmax (B) w podgrupach ZL 1 i ZL2.

W zakresie grupy badanej zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych wyrażone parametrem cIMT były znamienne bardziej nasilone w podgrupie ZL2 niż ZL1 ( $p=0,026$ ), wartość cIMTmeanmax była wyższa w podgrupie ZL2 jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej ( $p=0,076$ ) (wyk. 6).

Analizując nasilenie subklinicznej miażdżycy w zależności od rodzaju lipodystrofii wykazano znamienne wyższe wartości cIMTmeanmax ( $p=0,029$ ) u pacjentów z mieszanym typem ZL w porównaniu z pacjentami bez zmian dystroficznych (tab.8). Nie odnotowano istotnych różnic w liczbie blaszek miażdżycowych w zakresie badanych podgrup.

W regresji wieloczynnikowej nie wykazano wpływu zaawansowania lipodystrofii na żaden z badanych parametrów miażdżycy (tab. 11-13).

W modelu regresji wieloczynnikowej z uwzględnieniem lipodystrofii jako jednego z czynników ryzyka, parametrem o niezależnym wpływie na wartości cIMT miały wiek i stężenie cholesterolu LDL (tab. 11) Niezależny wpływ na cIMTmeanmax wykazywały wiek, stężenie cholesterolu LDL i triglicerydów ( $p=0,0442$ ) (tab. 12). Wpływ na obecność blaszki miażdżycowej miał tylko wiek pacjentów (tab. 13). Nie wykazano niezależnego wpływu lipodystrofii na wartości cIMT, cIMTmeanmax. Nie stwierdzono również wpływu lipodystrofii na wystąpienie blaszki miażdżycowej.

Tabela 11. Wpływ różnych czynników ryzyka i lipodystrofii na cIMT. Regresja wieloczynnikowa.

Zmienne	b	SE	p-value
<b>Pełny model</b>			
<b>LIPODYSTROFIA</b>	0,029	0,026	0,27
<b>Wiek</b>	0,0096	0,0014	<0,0001
<b>Płeć</b>	-0,0038	0,029	0,89
<b>Paczko-lata</b>	0,0013	0,0009	0,11
<b>HA</b>	-0,0085	0,027	0,76
<b>LDL</b>	0,0006	0,0003	0,076
<b>HDL</b>	0,0005	0,0006	0,36
<b>TG</b>	0,0003	0,0002	0,09
<b>CRP</b>	-0,0002	0,0018	0,89
<b>Stepwise</b>			
<b>Wiek</b>	0,0111	0,0013	<0,0001
<b>LDL</b>	0,0007	0,0003	0,027

b- współczynnik regresji wieloczynnikowej

Tabela 12. Wpływ różnych czynników ryzyka i lipodystrofii na **cIMTmeanmax**. Regresja wieloczynnikowa.

Zmienne	b	SE	p-value
<b>Pełny model</b>			
<b>LIPODYSTROFIA</b>	0,028	0,043	0,5206
<b>Wiek</b>	0,014	0,0023	<0,0001
<b>Płeć</b>	-0,019	0,047	0,69
<b>Paczko-lata</b>	0,002	0,0014	0,16
<b>HA</b>	-0,031	0,044	0,49
<b>LDL</b>	0,0009	0,0005	0,103
<b>HDL</b>	0,0005	0,0009	0,63
<b>TG</b>	0,0007	0,0003	0,046
<b>CRP</b>	0,0001	0,0029	0,96
<b>Stepwise</b>			
<b>Wiek</b>	0,016	0,0021	<0,0001
<b>LDL</b>	0,0011	0,0005	0,048
<b>TG</b>	0,0006	0,0003	0,044

Tabela 13. Wpływ różnych czynników i lipodystrofii na **obecność blaszek miażdżycowych**. Regresja logistyczna.

Zmienne	OR	95% CI	p-value
<b>Pełny model</b>			
<b>LIPODYSTROFIA</b>	1,8167	0,6527 - 5,0562	0,25
<b>Wiek</b>	1,1202	1,0497 - 1,1954	0,0006
<b>Płeć męska</b>	0,3172	0,0978 - 1,0284	0,056
<b>Paczko-lata</b>	1,0178	0,9848 - 1,0519	0,29
<b>HA</b>	0,3743	0,1290 - 1,0856	0,071
<b>LDL</b>	1,0092	0,9960 - 1,0226	0,17
<b>HDL</b>	0,9913	0,9667 - 1,0165	0,49
<b>TG</b>	1,0011	0,9933 - 1,0089	0,79
<b>CRP</b>	0,9472	0,8103 - 1,1072	0,496
<b>Stepwise</b>			
<b>Wiek</b>	1,1239	1,0613 - 1,1901	0,0001

W dalszych analizach regresji wieloczynnikowej przedstawionej w modelu z uwzględnieniem stężenia adiponektyny wyniki wskazywały na niezależny dodatni wpływ wieku, nasilenia palenia papierosów (paczko-lata), cholesterolu nie-HDL i kumulatywnego leczenia ARV na cIMT (tab.14).

Tabela 14. Wpływ czynników ryzyka na wartość cIMT z uwzględnieniem wpływu adiponektyny i kumulatywnego leczenia ARV. Regresja wieloczynnikowa

Zmienne	b	SE	p-value
<b>Pełny model</b>			
<b>ADIPONEKTYNA</b>	-0,0011	0,0033	0,7389
<b>Wiek</b>	0,0098	0,0014	<0,0001
<b>Płeć męska</b>	0,0003	0,0295	0,9915
<b>Paczko-lata</b>	0,0015	0,0008	0,0726
<b>HA</b>	0,0028	0,0255	0,9127
<b>Nie-HDL</b>	0,0008	0,0003	0,0194
<b>TG</b>	7,1625	0,0002	0,665
<b>CRP</b>	0,0003	0,0017	0,8402
<b>Kumul. ARV</b>	0,0032	0,0010	0,0022
<b>Stepwise</b>			
<b>Wiek</b>	0,0098	0,0013	<0,0001
<b>Paczko-lata</b>	0,0015	0,0007	0,0462
<b>Nie-HDL</b>	0,0008	0,0003	0,0048
<b>Kumul. ARV</b>	0,0032	0,0009	0,0016

Po wyeliminowaniu kumulatywnego leczenia wszystkimi lekami antyretrowirusowymi i uwzględnieniu w kolejnym modelu PI, wykazano niezależny wpływ PI, wieku i cholesterolu nie-HDL (tab.15). Podobnie stwierdzono niezależny dodatni wpływ NRTI, wieku, cholesterolu nie-HDL i nasilenia palenia papierosów na wartość cIMT (tab. 16)

Tabela 15. Wpływ czynników ryzyka na wartość cIMT z uwzględnieniem wpływu adiponektyny i kumulatywnego leczenia PI

Zmienne	b	SE	p-value
<b>Pełny model</b>			
<b>ADIPONEKTYNA</b>	-0,0014	0,0033	0,6804
<b>Wiek</b>	0,0102	0,0014	<0,0001
<b>Płeć męska</b>	-0,0021	0,0302	0,9449
<b>Paczko-lata</b>	0,0014	0,0008	0,1048
<b>HA</b>	-0,0058	0,0260	0,8253
<b>Nie-HDL</b>	0,0006	0,0003	0,0727
<b>TG</b>	0,0001	0,0002	0,527
<b>CRP</b>	0,0002	0,0017	0,9105
<b>Kumul. PI</b>	0,0066	0,0030	0,031
<b>Stepwise</b>			
<b>Wiek</b>	0,0110	0,0013	<0,0001
<b>Nie-HDL</b>	0,0007	0,0003	0,0116
<b>Kumul. PI</b>	0,0063	0,0029	0,0364

Tabela 16. Wpływ czynników ryzyka na wartość cIMT z uwzględnieniem wpływu adiponektyny i kumulatywnego leczenia NRTI. Regresja wieloczynnikowa

Zmienne	b	SE	p-value
<b>Pełny model</b>			
<b>ADIPONEKTYNA</b>	-0,0008	0,0033	0,8075
<b>Wiek</b>	0,0099	0,0014	<0,0001
<b>Płeć męska</b>	0,0019	0,02961	0,9467
<b>Paczko-lata</b>	0,0015	0,0008	0,0605
<b>HA</b>	0,0004	0,0255	0,988
<b>Nie-HDL</b>	0,0007	0,0003	0,0315
<b>TG</b>	0,0001	0,0002	0,5368
<b>CRP</b>	0,0005	0,0017	0,7735
<b>Kumul. NRTI</b>	0,0049	0,0016	0,0032
<b>Stepwise</b>			
<b>Wiek</b>	0,0099	0,0013	<0,0001
<b>Paczko-lata</b>	0,0016	0,0008	0,0391
<b>Nie-HDL</b>	0,0008	0,0003	0,0073
<b>Kumul. NRTI</b>	0,0049	0,0016	0,0027

Analiza regresji wieloczynnikowej dla IMTmeanmax wskazuje na niezależny dodatni wpływ wieku, triglicerydów i kumulatywnego leczenia ARV na IMTmeanmax (tab.17).

Tabela 17. Wpływ czynników ryzyka na wartość IMTmeanmax z uwzględnieniem wpływu adiponektyny i kumulatywnego leczenia ARV. Regresja wieloczynnikowa

Zmienne	b	SE	p-value
<b>Pełny model</b>			
<b>ADIPONEKTYNA</b>	0,0003	0,0055	0,9518
<b>Wiek</b>	0,0144	0,0023	<0,0001
<b>Płeć męska</b>	-0,0066	0,0495	0,8935
<b>Paczko-lata</b>	0,0023	0,0014	0,0962
<b>HA</b>	-0,0177	0,0428	0,6794
<b>Nie-HDL</b>	0,0009	0,0005	0,1096
<b>TG</b>	0,0004	0,0003	0,1081
<b>CRP</b>	0,0007	0,0028	0,7942
<b>Kumul. ARV</b>	0,0040	0,0017	0,0215
<b>Stepwise</b>			
<b>Wiek</b>	0,0163	0,0021	<0,0001
<b>TG</b>	0,0006	0,0002	0,0125
<b>Kumul. ARV</b>	0,0035	0,0016	0,036



Po wyeliminowaniu kumulatywnego leczenia ARV i uwzględnieniu w kolejnych modelach poszczególnych klas leków, wykazano niezależny wpływ wieku, kumulatywnego leczenia NRTI, stężenia triglicerydów oraz nasilenia palenia papierosów (paczko-lata) na wartość IMT (tab. 18).

Tabela 18. Model 2. Wpływ czynników ryzyka na wartość  $IMT_{meanmax}$  z uwzględnieniem wpływu kumulatywnego leczenia NRTI. Regresja wieloczynnikowa

Zmienne	b	SE	p-value
<b>Pełny model</b>			
<b>ADIPONEKTYNA</b>	0,0007	0,0055	0,8984
<b>Wiek</b>	0,0145	0,0023	<0,0001
<b>Płeć męska</b>	-0,0041	0,0494	0,9343
<b>Paczkolata</b>	0,0024	0,0014	0,0815
<b>HA</b>	-0,0204	0,0427	0,6331
<b>Nie-HDL</b>	0,0008	0,0005	0,1378
<b>TG</b>	0,0005	0,0003	0,0804
<b>CRP</b>	0,0009	0,0028	0,7375
<b>Kumul. NRTI</b>	0,0065	0,0027	0,0177
<b>Stepwise</b>			
<b>Wiek</b>	0,0150	0,0022	<0,0001
<b>pack years</b>	0,0026	0,0013	0,0497
<b>TG</b>	0,0006	0,0002	0,0075
<b>Kumul.NRTI</b>	0,0060	0,0026	0,0245

Nie wykazano wpływu osoczowego stężenia adiponektyny na badane parametry subklinicznej miażdżycy.

### Analiza składu ciała

W zakresie analizy składu ciała za pomocą bioimpedancji, porównując grupę badaną z grupą kontrolną, stwierdzono istotnie wyższe wartości procentowe FFM (masa ciała beztłuszczowa), TBW (całkowita zawartość wody w organizmie) i MM (masa mięśniowa), (dla wszystkich parametrów  $p < 0,0001$ ). Odpowiednio wartość FM (masa ciała tłuszczowa), zarówno bezwzględna jak i procentowa, była znamienne niższa w grupie badanej ( $p < 0,0001$ ) (tab. 19). Pozostałe parametry bioimpedancji elektrycznej (FFM, TBW, ECW, BCM, MM, BCMI, kąt fazowy, wartości procentowe ECW, ICW, BCM) nie różnicowały obu grup.

Tabela 19. Porównanie parametrów bioimpedancji elektrycznej pomiędzy grupą badaną i kontrolną ( test Manna -Whitney'a )

Cecha	Grupa badana n=110	Grupa kontrolna n=42	p-value
<b>FM</b>	11,35 (7,2 - 16,4)	16,6 (14,6 - 22,5)	<0,0001
<b>FFM</b>	57,75 (49 - 64,9)	61,1 (48,4 - 66,7)	0,16
<b>TBW</b>	42,25 (36,2 - 47,5)	45,3 (37,7 - 48,8)	0,13
<b>ECW</b>	16,95 (14,9 - 19,5)	17,8 (16,1 - 19,2)	0,4
<b>BCM</b>	32,75 (27,5 - 38,8)	36,45 (29,4 - 42,1)	0,13
<b>MM</b>	39,85 (33,8 - 47,1)	44,3 (35,9 - 50,6)	0,13
<b>FM %</b>	17,15 (12,6 - 22,4)	22,75 (19,2 - 27,8)	<0,0001
<b>FFM %</b>	82,85 (77,6 - 87,4)	77,25 (72,2 - 80,8)	<0,0001
<b>TBW %</b>	60,65 (57,2 - 64,5)	56,75 (53,6 - 59,4)	<0,0001
<b>ECW %</b>	41,75 (39,3 - 43,9)	40,7 (39,3 - 42,8)	0,096
<b>BCM %</b>	58,15 (55,7 - 60,9)	59,25 (56,9 - 60,9)	0,099
<b>MM %</b>	58,1 (52,7 - 63,1)	55,45 (51,4 - 59,2)	0,014
<b>ICW %</b>	58,25 (56,1 - 60,7)	59,3 (57,2 - 60,7)	0,096
<b>Kąt fazowy</b>	6,95 (6,4 - 7,6)	7,2 (6,7 - 7,6)	0,11

Porównując parametry bioimpedancji między dwoma podgrupami ZL1 i ZL2, wykazano istotnie wyższe wartości FFM%, TBW% i MM% i jednocześnie znamienne niższe wartości FM bezwzględne jak i procentowe w podgrupie ZL2 (tab. 20). W dodatkowej analizie porównującej podgrupy ZL1 i ZL2 z grupą kontrolną wykazano istotnie wyższe wartości MM% u pacjentów zakażonych w podgrupie ZL2 w stosunku do osób niezakażonych (p=0,005). W zakresie pozostałych badanych parametrów analizy składu ciała nie wykazano istotnych różnic między podgrupami.

Tabela 20. Parametry bioimpedancji - porównanie istotnych statystycznie różnic między badanymi podgrupami ZL1 i ZL2 ( test Manna -Whitney'a )

Cecha	ZL 1	ZL2	p-value
<b>FM</b>	12,8 (8,8 - 18,1)	9,7 (7,1 - 13,6)	0,022
<b>FM %</b>	18,9 (13,2 - 25,6)	15,2 (11,9 - 20,2)	0,029
<b>FFM %</b>	81,1 (74,4 - 86,8)	84,8 (79,8 - 88,0)	0,029
<b>TBW %</b>	59,3 (54,7 - 63,6)	62 (58,8 - 65,4)	0,018
<b>MM %</b>	57,4 (51,5 - 62,2)	59,7 (54,9 - 64,1)	0,049

W analizach zachowania się parametrów BIA w zależności od rodzajów zaburzeń lipodystroficznych odnotowano różnice. Najistotniejsze zmiany zaobserwowano w wartościach masy tłuszczowej (FM). Najniższe wartości FM odnotowano w podgrupie pacjentów z lipoatrofią w porównaniu z pacjentów z lipoakumulacją ( $p < 0,0001$ ), ze zmianami mieszanymi ( $p = 0,011$ ) oraz bez ZL ( $p = 0,048$ ). Ponadto wartość FM jest istotnie wyższa u pacjentów z lipoakumulacją w porównaniu z pacjentami z typem mieszanym ZL ( $p = 0,037$ ). Podobne tendencje zaobserwowano również w wartości procentowej FM. Odpowiednio, wartości procentowe beztłuszczowej masy ciała (FFM) były najwyższe u pacjentów z lipoatrofią w porównaniu z pacjentami z podgrupy z lipoakumulacją ( $p < 0,0001$ ) i ze zmianami mieszanymi ( $p = 0,025$ ). Procentowa masa mięśniowa osiągnęła najwyższą wartość w podgrupie ze zmianami atroficznymi w stosunku do pacjentów z mieszanym typem ZL ( $p = 0,014$ ). Całkowita procentowa zawartość wody w organizmie osiągnęła najwyższą wartość u pacjentów ze zmianami atroficznymi w porównaniu z pozostałymi podgrupami pacjentów – z akumulacją, ze zmianami mieszanymi i bez ZL (odpowiednio  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,01$ ,  $p = 0,046$ ).

W tabeli 21 przedstawiono istotne statystycznie wyniki analizy korelacji wybranych parametrów BIA. Stwierdzono dodatnią korelację wartości FM% z BMI oraz z obwodem talii i bioder, nie odnotowano istotnej zależności od wskaźnika WHR. Wykazano ujemną korelację TBW% z BMI oraz z obwodem talii i bioder. Parametr MM% korelował ujemnie z BMI i obwodem bioder. Lipodystrofia jako zmienna ciągła wyrażona ilościowo wykazuje ujemną korelację z FM%, a także dodatnią korelację z TBW% i MM%. Nie odnotowano istotnej zależności parametrów bioimpedancji elektrycznej od statusu immunologicznego ani wirusologicznego pacjentów. Nie stwierdzono także związku badanych czynników z badanymi parametrami subklinicznej miażdżycy tętnic szyjnych pacjentów. Pacjenci z rozpoznaniem zespołem metabolicznym wykazują istotnie niższe wartości TBW % (odpowiednio  $p = 0,0017$ ,  $p = 0,0008$ ) oraz istotnie wyższą zawartość procentową tkanki tłuszczowej FM% ( $p = 0,0029$ ).

Tabela 21. Istotne zależności parametrów bioimpedancji elektrycznej od wybranych cech antropometrycznych, leczenia NRTI i lipodystrofii. Korelacja Spearmana.

Cecha		FM%	TBW%	MM%
<b>BMI</b>	rho	0,528	-0,54	-0,229
	p	<0,0001	<0,0001	0,0162
	n	110	110	110
<b>Obwód talii</b>	rho	0,226	-0,254	-0,007
	p	0,0178	0,0075	0,9408
	n	110	110	110
<b>Obwód bioder</b>	rho	0,535	-0,548	-0,282
	p	<0,0001	<0,0001	0,0028
	n	110	110	110
<b>WHR</b>	rho	-0,053	0,028	0,16
	p	0,5803	0,7742	0,0953
	n	110	110	110
<b>SUMA NRTI</b>	rho	-0,033	0,027	0,154
	p	0,7342	0,7814	0,1076
	n	110	110	110
<b>Lipodystrofia (ilościowo)</b>	rho	-0,257	0,267	0,202
	p	0,0067	0,0049	0,0342
	n	110	110	110

rho - współczynnik korelacji Spearmana

W dalszych analizach postanowiono zbadać wpływ tych parametrów BIA na wystąpienie zaawansowanej lipodystrofii, które wykazały największą istotność w analizach jednoczynnikowych - FM% i TBW% (parametr FFM% jest odzwierciedleniem parametru FM%, stąd nie został uwzględniony w analizie, MM% nie uwzględniono z powodu granicznej istotności w analizach jednoczynnikowych). Wartość FM% wyrażająca odsetkową zawartość tkanki tłuszczowej składu ciała była istotnym czynnikiem niezależnego wpływu na występowanie zaawansowanej lipodystrofii, dodatkowo wpływ ten wykazały: nasilenie palenia papierosów oraz kumulatywne leczenie ARV (tab. 22).

Tabela 22. Czynniki ryzyka i FM% jako zmienne w badaniu niezależnego wpływu na wystąpienie zaawansowanej lipodystrofii. Regresja logistyczna

Cecha	OR	95% CI	p-value
<b>Pełny model</b>			
<b>Wiek</b>	1,0598	0,9999 to 1,1232	0,0504
<b>Płeć M</b>	0,715	0,2069 to 2,4708	0,5959
<b>Pack- years</b>	1,0205	0,9876 to 1,0545	0,2258
<b>Nadciśnienie</b>	1,4134	0,4753 to 4,2036	0,5338
<b>HOMA_IR</b>	1,3987	0,8656 to 2,2600	0,1705
<b>HCV</b>	0,4345	0,1595 to 1,1836	0,103
<b>Kumul. ARV</b>	1,0599	1,0140 to 1,1079	<b>0,01</b>
<b>FM%</b>	0,9209	0,8498 to 0,9979	<b>0,0443</b>
<b>Stepwise</b>			
<b>Pack years</b>	1,0336	1,0031 to 1,0649	<b>0,0304</b>
<b>Kumul. ARV</b>	1,0672	1,0223 to 1,1141	<b>0,003</b>
<b>FM%</b>	0,9376	0,8817 to 0,9970	<b>0,0398</b>

Parametr TBW% był istotnym czynnikiem niezależnego wpływu na występowanie zaawansowanej lipodystrofii, dodatkowo wpływ ten posiadały nasilenie palenia papierosów oraz kumulatywne leczenie ARV (tab. 23).

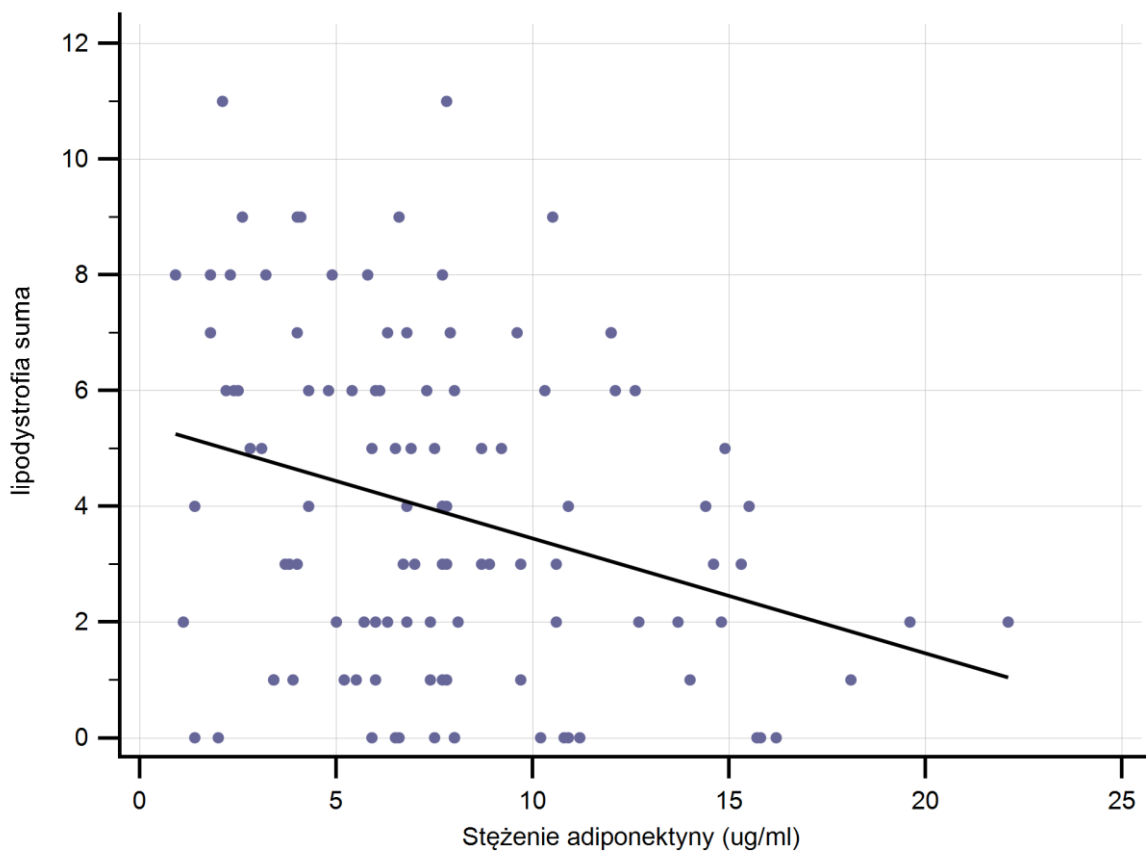
Tabela 23. Czynniki ryzyka i parametr TBW% jako zmienne w badaniu niezależnego wpływu na wystąpienie zaawansowanej lipodystrofii. Regresja logistyczna.

Cecha	OR	95% CI	p-value
<b>Pełny model</b>			
<b>Wiek</b>	1,0522	0,9938 to 1,1139	0,0805
<b>Płeć M</b>	0,7801	0,2348 to 2,5914	0,6852
<b>Pack - years</b>	1,0206	0,9878 to 1,0545	0,2206
<b>Nadciśnienie</b>	1,4581	0,4950 to 4,2954	0,4938
<b>HOMA_IR</b>	1,3892	0,8631 to 2,2361	0,1759
<b>HCV</b>	0,4207	0,1540 to 1,1491	0,0912
<b>Kumul. ARV</b>	1,0613	1,0153 to 1,1093	<b>0,0084</b>
<b>TBW%</b>	1,1104	1,0014 to 1,2313	<b>0,0469</b>
<b>Stepwise</b>			
<b>Pack- years</b>	1,0323	1,0019 to 1,0637	<b>0,0371</b>
<b>Kumul. ARV</b>	1,0685	1,0231 to 1,1159	<b>0,0028</b>
<b>TBW%</b>	1,0957	1,0087 to 1,1902	<b>0,0304</b>

## Adiponektyna

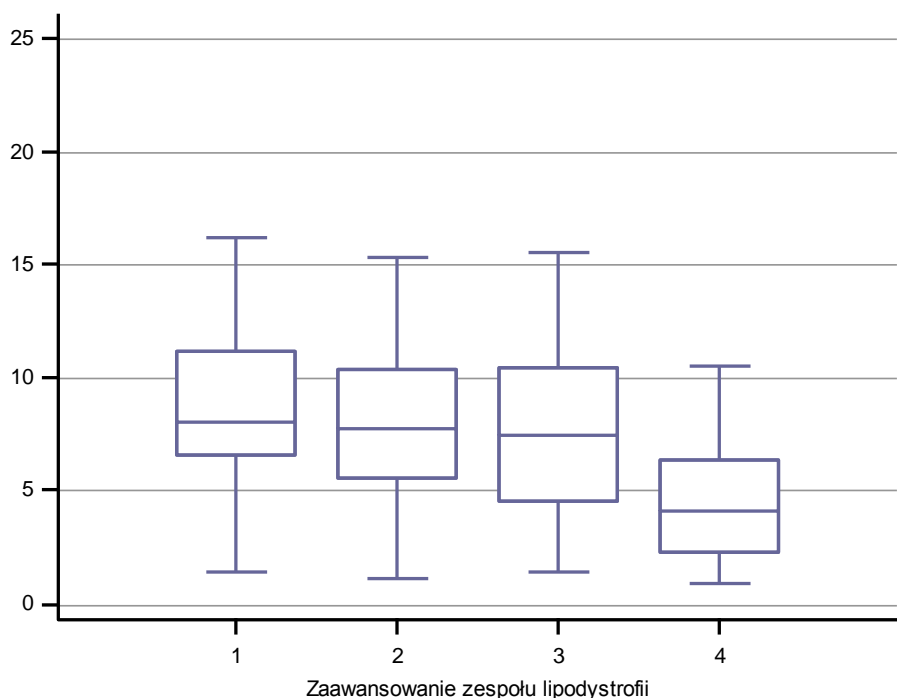
W badaniu oceniano stężenie hormonu tkanki tłuszczowej - adiponektyny i jego związek z zaawansowaniem ZL i subklinicznej miażdżycy. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stężeniu adiponektyny pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną (odp. mediana 7,3 (4,425 - 10,275) vs 7 (7,25 - 8,325),  $p=0,93$ ).

Analiza korelacji Spearmana pomiędzy stężeniem adiponektyny i zaawansowaniem lipodystrofii przedstawianej jako zmienna ciągła wykazuje słabą istotną ujemną zależność ( $\rho = -0,278$ ,  $p = 0,0038$ ) (wyk. 7).



Wykres 7. Korelacja między stężeniem adiponektyny i zaawansowaniem lipodystrofii (korelacja Spearmana)

Odnotowano znamienne niższe stężenie tego białka w podgrupie pacjentów ZL2 ( $p=0,022$ ). Zachowanie stężenia adiponektyny w osoczu krwi w zależności od zaawansowania ZL przedstawiono na wykresie 8. Najniższe stężenie adiponektyny stwierdzono w podgrupie pacjentów z najbardziej zaawansowanymi cechami ZL (4) w porównaniu z podgrupą bez ZL (1,  $p=0,006$ ), w stosunku do podgrupy ze słabo zaawansowanymi zmianami (2,  $p=0,006$ ), a nawet porównując z pacjentami ze średnim stopniem ZL (3,  $p=0,027$ ). Nie stwierdzono natomiast istotnej zależności pomiędzy poziomem adiponektyny a rodzajem ZL.



Wykres 8. Stężenie adiponektyny w zależności od zaawansowania zespołu lipodystrofii

W tabeli 24 przedstawiono czynniki, które istotnie ujemnie korelowały ze stężeniem adiponektyny - stężenie triglicerydów, CRP, insuliny i wskaźnika HOMA-IR, obwód w pasie i wskaźnik WHR. Stężenie adiponektyny było dodatnio skorelowane z wysokim stężeniem HDL ( $p<0,0001$ ). Nie stwierdzono natomiast związku stężenia adiponektyny ze stężeniem cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL. W badanej grupie nie wykazano związku stężenia adiponektyny z parametrami dotyczącymi stanu wirusologicznego, immunologicznego ani korelacji z leczeniem antyretrowirusowym. Nie stwierdzono także związku ze stężeniem glukozy, fibrynogenu, D-dimerów ani TNF alfa. Nie wykazano związku stężenia adiponektyny

z zaawansowaniem subklinicznej miażdżycy (cIMT, cIMTmeanmax, obecność blaszek miażdżycowych).

Tabela 24. Cechy wpływające na stężenie adiponektyny w korelacji Spearmana

Zmienna	rho	p-value	n
Obwód pasa	-0,423	<0,0001	107
WHR	-0,519	<0,0001	107
Stężenie triglicerydów	-0,337	0,0004	107
Stężenie insuliny	-0,267	0,0067	102
HOMA-IR	-0,285	0,0037	102
Stężenie CRP	-0,218	0,0238	107
Stężenie HDL	0,433	<0,0001	107

rho-współczynnik korelacji Spearmanna

W teście Kruskal-Wallisa udowodniono związek obniżonego stężenia adiponektyny z badanymi jakościowymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Zespół metaboliczny, insulinooporność i cukrzyca oraz z rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa wiązały się istotnie niższymi stężeniami badanego białka (odp.  $p < 0,003$ ,  $p < 0,004$ ,  $p < 0,024$ ,  $p < 0,023$ ). W badanej grupie kobiety miały znamienne wyższe stężenie adiponektyny niż mężczyźni ( $p < 0,0001$ ), nie stwierdzono natomiast związku z wiekiem, ani ze wskaźnikiem BMI.

W analizie regresji wieloczynnikowej wskaźnik WHR, stężenie cholesterolu HDL oraz kumulatywne leczenie PI były niezależnymi czynnikami wpływającymi na stężenie adiponektyny (tab. 25).

W modelach regresji wieloczynnikowej z zastosowaniem jako zmiennej kumulatywnego leczenia ARV lub kumulatywnego leczenia za pomocą NRTI, nie wykazano wpływu tych parametrów na stężenie adiponektyny.



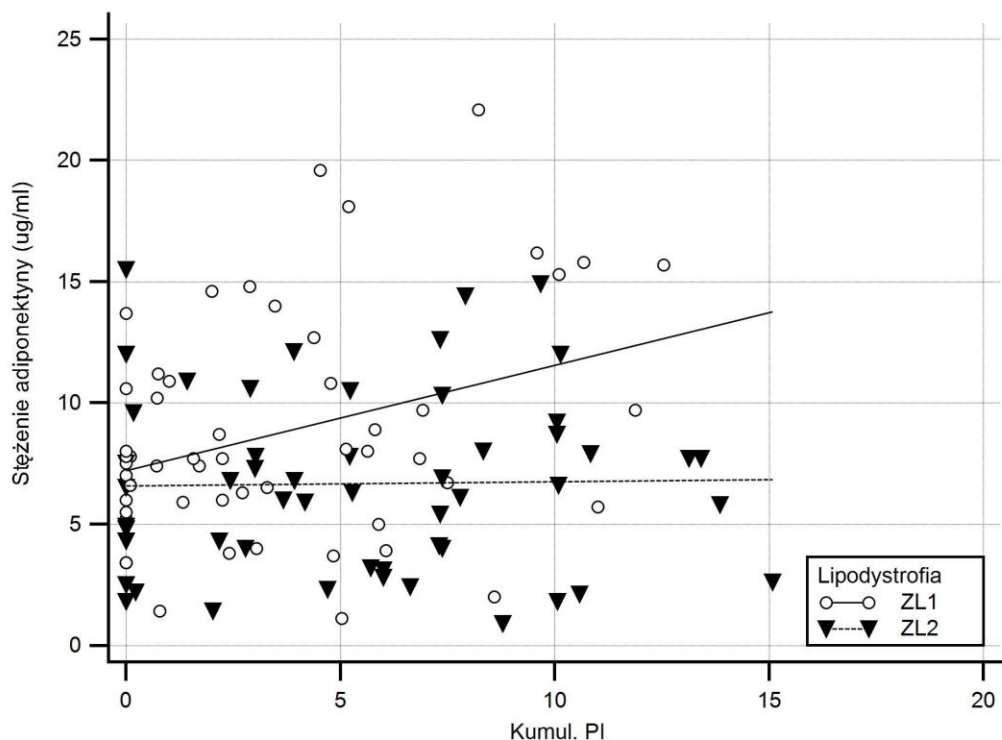
Tabela 25. Wpływ różnych czynników na stężenie adiponektyny.  
Regresja wieloczynnikowa.

Zmienne	b	SE	p-value
<b>Pełny model</b>			
<b>WHR</b>	-19,8017	5,1028	<b>0,0002</b>
<b>HDL</b>	0,0580	0,0155	<b>0,0003</b>
<b>HOMA-IR</b>	-0,0571	0,2089	0,7852
<b>CRP</b>	-0,0202	0,0480	0,6747
<b>Płeć</b>	-1,3223	0,9408	0,1632
<b>TNF alfa</b>	0,0495	0,0520	0,3437
<b>Kumul. PI</b>	0,1522	0,0862	0,0810
<b>Stepwise</b>			
<b>WHR</b>	-24,5874	3,9014	<b>&lt;0,0001</b>
<b>HDL</b>	0,0643	0,0146	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Kumul. PI</b>	0,1740	0,0851	<b>0,0436</b>

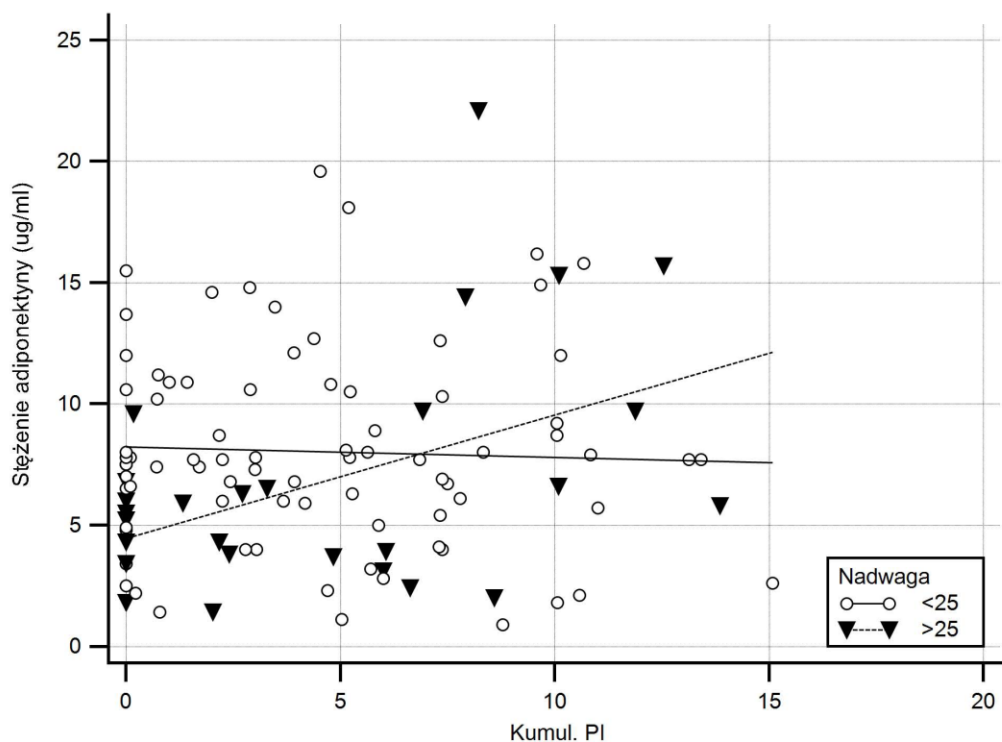
W dalszych analizach przeprowadzono jednoczynnikową regresję przy podziale modelu wpływu PI na adiponektynę względem podanych dodatkowych czynników (tzw. stratyfikacja). Korelacja między adiponektyną a sumą PI występowała tylko w przypadku grupy ZL1. Dla ZL1 stwierdzono istotny wpływ PI na stężenie adiponektyny ( $B=0,4339$ ,  $SE=0,1695$ ,  $p=0,013$ ) (wyk. 9), a dla ZL2 wpływ ten nie był obserwowany.

Podobną zależność stwierdzono dla pacjentów z BMI równym lub większym niż 25, nie obserwowano związku między kumulatywnym leczeniem PI i stężeniem adiponektyny u osób z  $BMI < 25$  (wyk.10).

Nie wykazano wpływu insulinooporności lub rodzaju lipodystrofii na tę zależność.



Wykres 9. Regresja – zależność stężenia adiponektyny od czasu kumulatywnego leczenia inhibitorami proteazy w odniesieniu do zaawansowania lipodystrofii, dla ZL1:  $B=0,4339$ ,  $SE=0,1695$ ,  $p=0,013$



Wykres 10. Regresja – zależność stężenia adiponektyny od czasu kumulatywnego leczenia inhibitorami proteazy w odniesieniu do BMI, dla nadwagi i otyłości ( $BMI>25$ ):  $B=0,5089$ ,  $SE=0,1973$ ,  $p=0,016$ .

## 5.Podsumowanie wyników i dyskusja

### Zespół lipodystrofii

Najważniejszymi wynikami badania dotyczącego analizy zespołu lipodystrofii u pacjentów zakażonych HIV, leczonych antyretrowirusowo są:

W badanej grupie przeważająca większość pacjentów (85%) wykazuje cechy zespołu lipodystrofii, w tym około połowa z nich – znaczne zaawansowanie zmian. Obserwowano wszystkie rodzaje zmian dystroficznych. Najczęściej występowały zmiany o charakterze mieszanym (41,7%), w dalszej kolejności: lipoatrofia (30,9%) oraz lipoakumulacja (12,7%).

Pacjenci z zaawansowanym ZL są starsi, czas trwania udokumentowanego zakażenia i leczenia antyretrowirusowego, w tym kumulatywnego czasu leczenia NRTI oraz PI są dłuższe.

Wpływ na rodzaj i zaawansowanie zespołu lipodystrofii ma kumulatywne leczenie antyretrowirusowe. Wśród badanych grup leków istotne znaczenie ma kumulatywne leczenie nukleotydowymi i nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy. Zaawansowane formy lipodystrofii wiążą się również z leczeniem inhibitorami proteazy.

Natężenie palenia papierosów (paczko-lata) wykazuje niezależny niekorzystny wpływ na zaawansowanie redystrybucji tkanki tłuszczowej.

„Lipodystrofie są heterogenną grupą rzadkich schorzeń charakteryzujących się uogólnionym lub ograniczonym do niektórych części ciała zanikiem tkanki tłuszczowej, którym towarzyszą zaburzenia metaboliczne jak: insulinooporność, cukrzyca, zaburzenia lipidowe i stłuszczenie wątroby [cyt. 67].” Zaburzenia te mogą być uwarunkowane genetycznie, częściej są schorzeniami nabytymi. Do grupy lipodystrofii nabytych zaliczany jest zespół lipodystrofii u pacjentów zakażonych HIV, który jest obecnie najczęściej rozpoznawanym wśród schorzeń tej grupy [67,68]. Zespół lipodystrofii u pacjentów zakażonych HIV definiuje się jako współistnienie zaburzeń dystrybucji tkanki tłuszczowej z towarzyszącymi zmianami metabolicznymi i endokrynnymi, rozwijających się pod wpływem HAART. Początkowo rozwój ZL wiązano z leczeniem inhibitorami proteazy, jednak późniejsze badania udowodniły

również wpływ innych leków antyretrowirusowych, zwłaszcza NRTI, jak również patologiczny wpływ samego zakażenia HIV.

Częstość występowania ZL u pacjentów zakażonych HIV jest zróżnicowana w różnych badaniach, waha się od 8 – 84% i uzależniona jest zwykle od projektu badania, kryteriów doboru pacjentów badanej populacji oraz długości obserwacji [68]. W opisywanym badaniu wśród 110 pacjentów zakażonych HIV leczonych antyretrowirusowo, cechy ZL stwierdzono u 94 pacjentów, co stanowiło 85% grupy badanej. Jest to wysoki odsetek w porównaniu z wynikami innych badaczy, chociaż w literaturze nie brakuje podobnych doniesień. Zbliżony odsetek pacjentów z cechami ZL w grupach badanych leczonych HAART uzyskali: Rozenbaum i wsp. – 84% oraz Carr i wsp. – 83% [43,69]. Opisywane są także grupy pacjentów, w których rozpoznanie ZL było znacznie rzadsze. W badaniach pacjentów leczonych antyretrowirusowo Martinez i wsp. rozpoznali ZL u 17%, natomiast Mercie i wsp. – u 26% pacjentów [70,71]. W niniejszym badaniu obserwowano wszystkie rodzaje zmian dystroficznych, jednak najczęściej stwierdzano zmiany o charakterze mieszanym (41,7%), następnie lipoatrofię (30,9%) i najrzadziej lipoakumulację (12,7%). Podobne obserwacje odnotowano w badaniu HOPS, w którym ZL rozpoznano u 49% pacjentów, z największą częstością zmian mieszanych (22,7%) i podobną częstością lipoatrofii (13,3%) oraz lipoakumulacji (13,2%) [63]. Odmienne doniesienia prezentują we francuskiej kohorcie Thiebaut i wsp., w której mieszane cechy ZL stwierdzane były najrzadziej (10%), najczęściej natomiast obserwowano lipoatrofię (16%), izolowana lipoakumulacja występowała u 12% z 38% chorych z rozpoznaniem ZL [72]. Wysoką częstość lipoakumulacji – 46% i lipoatrofii – 53,2% odnotowali Trevisol i wsp. w grupie pacjentów zakażonych HIV, w której ZL rozpoznano u 53,2% osób [73].

W badanej kohorcie stwierdzono istotne różnice w zakresie pomiarów antropometrycznych w zależności od rodzaju i zaawansowania ZL. Odnotowano związek niskiego BMI oraz podwyższonego WHR z większym zaawansowaniem ZL. Wyższy wskaźnik WHR wynikał z wpływu istotnie mniejszego obwodu bioder, wynikającego z zaniku tkanki tłuszczowej tej okolicy. W podgrupie pacjentów z lipoakumulacją i ze zmianami mieszanymi odnotowano wyższą wartość BMI oraz obwód talii. U pacjentów z lipoatrofią natomiast stwierdzono znamienne niższy obwód bioder. W podgrupie pacjentów ze zmianami mieszanymi zaobserwowano istotnie wyższy wskaźnik WHR w porównaniu z podgrupą bez ZL i z atrofią. Thiebaut

i wsp. badali zależności stwierdzanych zmian dystroficznych od cech antropometrycznych. Wśród pacjentów leczonych HAART częstość lipoatrofii wzrastała z wiekiem i związana była z płcią męską i BMI niższym lub równym 25. Lipoakumulacja skorelowana była ze wzrostem BMI i WHR, nie stwierdzono jednak istotnego związku tych zmian z wiekiem pacjentów. Częstość rozpoznawania zmian mieszanych wzrastała wraz z wiekiem pacjentów oraz związana była z wyższym wskaźnikiem WHR [72]. Alencastro i wsp. w porównaniu pacjentów leczonych i nieleczonych HAART odnotowali odmienne zależności między rodzajem zmian dystroficznych i wiekiem czy wartością BMI. Pacjenci leczeni antyretrowirusowo byli starsi oraz stwierdzono u nich istotnie wyższą wartość BMI. W podgrupach pacjentów z lipodystrofią i lipohipertrofią uwidoczniono wpływ wieku i BMI, natomiast w podgrupie z lipoatrofią odnotowano związek z BMI, bez istotnego wpływu wieku pacjentów [74]. Mercie i wsp. w badanej kohorcie zaobserwowali istotnie wyższy wiek pacjentów z rozpoznaniem ZL oraz znamienne niższą wartość BMI i liczbę limfocytów T CD4+ w odniesieniu do pacjentów leczonych HAART bez ZL [71].

W przeważającej większości doniesień cechy ZL stwierdzane są u pacjentów leczonych antyretrowirusowo. W przedstawianej kohorcie jednym z głównych kryteriów kwalifikacji do badania było leczenie antyretrowirusowe, którego istotny wpływ na rozwój ZL odnotowano zwłaszcza w podgrupie pacjentów ze znacznym zaawansowaniem ZL. W badaniu stwierdzono wpływ zarówno ogólnego jak i kumulatywnego czasu trwania HAART na zaawansowanie oraz rodzaje ZL. Kumulatywne leczenie inhibitorami proteazy wiązało się z większym zaawansowaniem lipodystrofii, ale nie z jej rodzajem. Grupą leków o istotnym znaczeniu w rozwoju ZL były leki z grupy NRTI, kumulatywny czas leczenia lekami z tej grupy był czynnikiem ryzyka zaawansowania lipodystrofii jak również wystąpienia zmian mieszanych. Wpływ czasu trwania HAART na rozwój ZL i związek z poszczególnymi rodzajami lipodystrofii stwierdzany był w wielu badaniach klinicznych [63,68,70,72,75,76]. Thiebaut i wsp. poza wpływem czasu trwania HAART na zaawansowanie i rodzaje ZL, nie stwierdzili istotnej zależności ZL od poszczególnych grup leków antyretrowirusowych [72]. W wielu badaniach klinicznych obserwowano wpływ różnych grup leków antyretrowirusowych, a także poszczególnych preparatów na rozwój ZL u pacjentów zakażonych HIV. Od momentu wprowadzenia terapii antyretrowirusowej, grupa PI była pierwszą, której działania niepożądane opisywane były szeroko jako zespół lipodystrofii. W piśmiennictwie dobrze udokumentowany jest

związek stosowania leków tej grupy, poszczególnych preparatów, a także czasu trwania leczenia PI na rozwój i zaawansowanie ZL [41,43,68,70,74]. Już w 1999 roku w jednym z pierwszych badań na temat ZL Carr i wsp. stwierdzali w ponad dwudziestomiesięcznej obserwacji zaburzenia w dystrybucji tkanki tłuszczowej u pacjentów leczonych PI w porównaniu z osobami zakażonymi, ale nieleczonymi [43]. PI silnie związane są z rozrostem trzewnej tkanki tłuszczowej i niekorzystnymi zmianami w profilu metabolicznym pacjentów. W związku z obserwacją ZL u pacjentów nigdy nieleczonych PI, badania kolejnych lat udowodniły również niekorzystny wpływ innych grup leków antyretrowirusowych na rozwój ZL [68,76]. W rozwoju lipoatrofii obwodowej główną rolę odgrywają leki grupy NRTI, którym w mniejszym stopniu przypisuje się zaburzenia metaboliczne. Wśród NRTI lekiem ściśle związanym z nasileniem zmian atroficznych jest stawudyna, zwłaszcza w skojarzeniu z dydanozyną [21]. Podobnie jak w opisywanym badaniu Mallal i wsp. udowodnili niezależny wpływ leczenia NRTI na rozwój lipoatrofii, ponadto autorzy ci wykazali związek czasu trwania tego leczenia oraz zastosowania dwóch leków tej grupy ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ZL. W przytaczanym badaniu australijskiej kohorty pacjentów zakażonych HIV, stwierdzono niezaprzeczalny wpływ PI na przyśpieszenie tempa rozwoju zmian atroficznych, indukowanych przez NRTI, nawet w porównaniu z leczeniem dwoma preparatami NRTI bez PI. Badacze ci wysunęli wnioski o powolnym rozwoju lipoatrofii u pacjentów leczonych NRTI oraz znacznej progresji rozwoju zmian atroficznych przy zastosowaniu terapii łączonej NRTI z PI [76]. Wpływ terapii złożonej na częstość ZL oceniał van der Valk i wsp. W badaniu tym, ZL częściej stwierdzano u pacjentów leczonych PI i NRTI w porównaniu z grupą leczoną tylko PI [75]. Lichtenstein i wsp. odnotowali ścisły związek stosowanego leczenia z rodzajem stwierdzanych zmian dystroficznych. W badaniu tym leczenie stawudyną i indynawirem związane było ze zwiększonym ryzykiem rozwoju lipodystrofii, zwłaszcza u pacjentów leczonych przez okres dłuższy niż 2 lata. U pacjentów z lipoakumulacją odnotowano natomiast wpływ czasu trwania leczenia antyretrowirusowego, głównie lekami z grupy NRTI [63]. Sporadycznie w literaturze spotykane są doniesienia dotyczące występowania ZL u pacjentów nieleczonych antyretrowirusowo. Alencastro i wsp. w grupie 1240 pacjentów zakażonych HIV stwierdzili obecność cech ZL u 25% pacjentów leczonych HAART i 17% pacjentów nieleczonych. W grupie pacjentów nieleczonych stwierdzono zarówno lipoatrofię (44%), jak i lipoakumulację (38%) [74]. Informacje te potwierdzają związek zaburzeń

dystrybucji tkanki tłuszczowej i zaburzeń metabolicznych z toczącym się w organizmie pacjentów procesem zapalnym w przebiegu infekcji HIV. W opisywanej kohorcie u pacjentów z bardziej zaawansowanym ZL oraz w podgrupie ze zmianami o typie mieszanym stwierdzono znamienne dłuższy czas trwania udokumentowanego zakażenia HIV. Jednocześnie byli to pacjenci starsi. Większość publikowanych doniesień potwierdza powyższe obserwacje. Niezaprzeczalny jest związek czasu trwania zakażenia HIV, ciężkości jego przebiegu oraz wzrastającego wieku pacjentów z częstością rozwoju zmian dystroficznych tkanki tłuszczowej, a także większym ich zaawansowaniem [63,70,74]. Mercie i wsp. w podgrupie istotnie starszych pacjentów z rozpoznaniem ZL stwierdzili znamienne niższą liczbę limfocytów T CD4+ w porównaniu z podgrupą bez ZL [71]. W badaniu 1240 pacjentów Alencastro i wsp. odnotowali związek ZL i leczenia HAART z dłuższym czasem od momentu rozpoznania zakażenia HIV, starszym wiekiem pacjentów oraz liczbą limfocytów T CD4+ poniżej 350 kom/ $\mu$ l [74].

Profil lipidowy w badanej grupie pacjentów zakażonych HIV różni się zasadniczo od profilu grupy kontrolnej. Stężenie całkowitego cholesterolu i jego frakcji LDL oraz HDL było istotnie niższe, a stężenie triglicerydów znamienne wyższe u osób zakażonych. Stężenie LDL cholesterolu było istotnie niższe w grupie pacjentów z zaawansowaną lipodystrofią (ZL2) w stosunku do grupy kontrolnej, natomiast stężenie TG u pacjentów z większym zaawansowaniem ZL było znacząco wyższe w porównaniu do osób zdrowych. Przeważająca większość autorów opisujących zaburzenia lipidowe u pacjentów zakażonych HIV, również obserwuje hipertiglicydemię [23,68,71,72,77]. Mercie i wsp. także odnotowali znamienne wyższe stężenie TG u pacjentów z ZL w porównaniu z podgrupą bez cech ZL [71]. Hsue i wsp. stwierdzili ponadto związek wysokiego stężenia TG z leczeniem inhibitorami proteazy [23]. Kolejnym zaburzeniem metabolicznym często obserwowanym u pacjentów zakażonych HIV jest, przeciwnie do przedstawianego badania, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego [71,72,77]. Badanie Mercie i wsp. potwierdziło zależność wyższego stężenia TC od rozpoznania ZL [71]. Hsue i wsp. nie stwierdzili istotnych różnic w stężeniu TC pomiędzy grupą pacjentów zakażonych HIV w osobami zdrowymi. Odnotowali oni jednak istotnie niższe stężenie cholesterolu HDL w porównaniu z grupą osób zdrowych, co było również obserwowane w badaniach innych autorów oraz w przedstawianym opracowaniu [23, 71,72,78]. Mercie i wsp. poza niskim stężeniem cholesterolu HDL stwierdzili wysokie

stężenie cholesterolu całkowitego i LDL, co jest interpretowane jako czynnik ryzyka miażdżycy i CHSN, zwłaszcza w grupie pacjentów z ZL [71].

### **Subkliniczna miażdżycza tętnic szyjnych**

Istotnymi wynikami badania, dotyczącego wpływu lipodystrofii na rozwój subklinicznej miażdżycy u pacjentów zakażonych HIV, leczonych antyretrowirusowo są:

Pacjenci zakażeni HIV bez względu na zaawansowanie lipodystrofii wykazują istotnie wyższe wartości cIMT i cIMTmeanmax w porównaniu z osobami niezakażonymi. Parametry subklinicznej miażdżycy korelują dodatnio z zaawansowaniem lipodystrofii. Występowanie cech zaawansowanej lipodystrofii wiąże się z większym zaawansowaniem subklinicznych zmian miażdżycowych.

W analizach wieloczynnikowych nie wykazano wpływu ocenianej klinicznie lipodystrofii na wartość cIMT, IMTmeanmax czy występowanie blaszki miażdżycowej.

Niezależny wpływ na wartość cIMT wykazują następujące czynniki: wiek, stężenie cholesterolu LDL i nie-HDL, triglicerydy, nasilenie palenia papierosów, kumulatywne leczenie ARV oraz kumulatywne leczenie PI i NRTI.

Miażdżycza tętnic szyjnych wyrażona wartością IMTmeanmax jest bardziej nasiloną u pacjentów z mieszanym typem lipodystrofii w porównaniu z pacjentami zakażonymi bez cech lipodystrofii. Stwierdzono niezależny wpływ wieku, stężenia cholesterolu LDL i triglicerydów, nasilenia palenia papierosów, kumulatywnego leczenia ARV oraz kumulatywnego leczenia NRTI na wartość IMT meanmax.

Nie wykazano istotnego związku osoczowego stężenia adiponektyny z subklinicznymi zmianami miażdżycowymi tętnic szyjnych.

Zagadnienie rozwoju miażdżycy w przebiegu zakażenia HIV nurtuje od lat środowiska medyczne zajmujące się chorymi zakażonymi. Infekcja, przewlekły stan zapalny, koinfekcje, leczenie antyretrowirusowe, starzenie się i tradycyjne czynniki ryzyka budują „orkiestrę” niekorzystnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Istnieje niezależny od innych czynników związek miażdżycy z zakażeniem HIV per se i niską liczbą limfocytów T CD4+. Niszczenie i przyspieszona proliferacja limfocytów T CD4+ wpływa na pobudzenie układu immunologicznego i wzrost stężenia markerów zapalenia. Nawet u osób leczonych skutecznie



antyretrowirusowo, utrzymuje się, choć na niskim poziomie, przewlekły stan aktywacji immunologicznej [79]. Wiadomo, że przetrwałe pobudzenie układu immunologicznego, tak charakterystyczne dla zakażenia HIV, przyspiesza rozwój miażdżycy. W badaniu D'Abramo i wsp. stwierdzili związek wysokiego cIMT ze wzmożoną aktywacją układu immunologicznego [80]. Działanie aterogenne obserwuje się zarówno w przebiegu deficytu immunologicznego, jak również związanego z leczeniem antyretrowirusowym - pobudzenia układu immunologicznego [79,81,82].

W badanej kohorcie osób zakażonych HIV w porównaniu z odpowiednio dobraną grupą osób zdrowych, wykazano, podobnie w innych pracach, znamienne większe nasilenie subklinicznych zmian miażdżycowych w obrębie tętnic szyjnych, ocenianych za pomocą pomiaru cIMT [83,84,85,86,87]. Analiza regresji wieloczynnikowej wykazała silny wpływ wieku, cholesterolu nie-HDL nasilenia palenia papierosów i kumulatywnego czasu leczenia antyretrowirusowego. Interesujący jest wpływ cholesterolu nie-HDL, który odzwierciedla najbardziej aterogenne frakcje cholesterolu (LDL, IDL, VLDL, lipoproteina (a) i remnanty chylomikronów). Chociaż w grupie zakażonych HIV stężenie nie-HDL cholesterolu jest znamienne niższe niż w grupie kontrolnej (podobnie jak inne frakcje cholesterolu), parametr ten wydaje się być silnym nietradycyjnym czynnikiem ryzyka rozwoju subklinicznej miażdżycy wśród zakażonych HIV. Badiou i wsp. wykazali związek cIMT z cholesterolem nie-HDL u osób zakażonych HIV, ale tylko w analizie regresji jednoczynnikowej [88]. Kwiatkowska i wsp. wykazali w zakresie części przedstawianej grupy osób zakażonych HIV (badanie obejmowało 2/3 grupy) wpływ cholesterolu nie-HDL na wartość cIMT w analizach wieloczynnikowych [2]. Wykazano także wpływ cholesterolu nie-HDL na progresję cIMT [89]. Freitas i wsp. odnotowali silny związek cIMT z wiekiem i stężeniem cholesterolu nie-HDL, jednak nie stwierdzili zależności z leczeniem ARV [86]. Obserwacje dotyczące niezależnego wpływu cholesterolu nie-HDL wskazują na potrzebę zastosowania tego parametru w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, oraz w leczeniu - jako wtórnego celu w powiązaniu z cholesterolem LDL [17]. Obserwacja ta ma również aspekt praktyczny, bowiem u wielu pacjentów zakażonych HIV, leczonych antyretrowirusowo często występuje hipertriglicydemia przekraczająca 400mg%, co uniemożliwia wykorzystanie reguły Friedewalda do obliczenia stężenia cholesterolu LDL. W tych sytuacjach można posłużyć się wyliczaną wartością cholesterolu nie-HDL. Wpływ tych frakcji cholesterolu na cIMT i

jej progresję przedstawiają inni autorzy [84,89]. Natężenie palenia papierosów wyrażone parametrem paczko-lata jest również niezależnym czynnikiem ryzyka nasilenia badanych parametrów związanych z cIMT. Palenie papierosów jest jednym z głównych tradycyjnych i silnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji ogólnej [17]. W badanej grupie osób zakażonych HIV palenie papierosów obecne lub w przeszłości jest mocno reprezentowane wśród czynników ryzyka (84,6%). W populacji dorosłych Polaków w wieku od 18 do 59 roku życia odsetek palaczy wynosi ok. 38%. Ten tradycyjny czynnik ryzyka podnoszony jest w wielu pracach dotyczących zakażonych HIV, najczęściej odsetek palących jest podobny do przedstawionego, w warszawskiej kohorcie zakażonych HIV jest bardzo wysoki i sięga 90% [84,86,87,90,91]. Ilościowa ocena palenia za pomocą paczko-lat wskazuje na zależność cIMT od intensywności palenia w czasie – im bardziej intensywne i dłużej trwające było dotychczasowe palenie, tym większe jest zaawansowanie subklinicznej miażdżycy, którą to zależność raportował także Hsue [84]. Bardzo interesującą obserwacją jest istotnie wyższe stężenie triglicerydów w grupie badanej i ich niezależny wpływ na wartość cIMT meanmax. Taki profil lipidowy, wysokie stężenie triglicerydów i niskie stężenia frakcji cholesterolu, szczególnie HDL są obserwowane u pacjentów zakażonych HIV leczonych antyretrowirusowo [2,78]. Ich wysokie stężenie wiąże się z obecnością niskiego stężenia cholesterolu HDL, obecnością we krwi małych, gęstych cząsteczek LDL, remnantów lipoprotein. Profil ten jest typowy dla rodzinnych hiperlipoproteinemii przebiegających z aterogenną dyslipidemią, dla cukrzycy typu 2, otyłości, lipodystrofii i zespołu metabolicznego [93]. Triglicerydom przypisuje się drugoplanową rolę w indukowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, jednak w wielu badaniach wykazano ich wpływ na rozwój zarówno subkliczniczych zmian miażdżycowych i niestabilnych blaszek miażdżycowych [92]. Udokumentowano predykcyjne znaczenie triglicerydów w rokowaniu dotyczącym wystąpienia miażdżycy, jej zaawansowania, progresji czy ryzyka sercowo-naczyniowego. Triglicerydy podobnie jak cząsteczki LDL mogą przenikać do przestrzeni podśródbłonkowej i tam być deponowane. Są one pobierane przez makrofagi bez poprzedzającej modyfikacji. Ich uboczne, aterogenne produkty hydrolizy - RLPs (ang. remnant lipoprotein particles) mogą być pobierane przez makrofagi w mechanizmie podobnym do pobierania LDL [92, 93].

Wiek jest bardzo silnym, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy tętnic szyjnych, jego wpływ rozciąga się od średniej cIMT poprzez średnią maksymalną cIMT do blaszki miażdżycowej, gdzie staje się jedynym czynnikiem ryzyka jej wystąpienia. Wiek i starzenie się są dobrze ugruntowanym, uznanym czynnikiem ryzyka nie tylko subklinicznych zmian miażdżycowych ale również chorób sercowo-naczyniowych (NCEP ATP III).

W prezentowanym badaniu stwierdzono niezależny związek obu parametrów cIMT i cIMT<sub>meanmax</sub>, z kumulatywnym leczeniem antyretrowirusowym oraz kumulatywnym leczeniem PI i NRTI. Występowanie blaszki miażdżycowej nie wiązało się ogólnie z leczeniem antyretrowirusowym, ani z leczeniem poszczególnymi klasami leków. Obserwacje wielu badaczy wskazują, że leczenie antyretrowirusowe, zwłaszcza z udziałem PI, oraz czas trwania tej terapii wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju miażdżycy i CHSN. Wg Jerico i wsp. HAART jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju subklinicznej miażdżycy (badanej na podstawie pomiaru cIMT), niezależnie od czynników ryzyka CHNS [91]. W oparciu o wiele badań klinicznych (ANRS, SMART, STEAL) udowodniono wpływ poszczególnych leków z grup PI i NRTI na zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego lub CHSN [34,35,36]. W piśmiennictwie dostępne są również doniesienia, nie potwierdzające powyższych obserwacji. Brak związku subklinicznej miażdżycy lub ryzyka CHSN z leczeniem HAART lub poszczególnymi klasami leków raportowali między innymi: Freitas i wsp. i Hsue i wsp [84,94]. Proaterogenne działania leków antyretrowirusowych przedstawiono w rozdziale 1.

W badaniu pacjentów zakażonych HIV w analizach jednoczynnikowych odnotowano korelację parametrów subklinicznej miażdżycy – cIMT oraz cIMT<sub>meanmax</sub>, z lipodystrofią. Ponadto zaobserwowano istotnie wyższe wartości cIMT w podgrupie pacjentów z większym zaawansowaniem ZL. W analizach wieloczynnikowych nie wykazano jednak niezależnego wpływu lipodystrofii na wartość któregośkolwiek z badanych parametrów miażdżycy. Lipodystrofia jest pojęciem bardzo szerokim, odzwierciedla nie tylko obserwowane zmiany w budowie ciała, ale działające na zasadzie klastru zaburzenia metaboliczne, które każde z osobna może mieć wpływ na miażdżycę, jak np. wykazany wpływ cholesterolu HDL, LDL, triglicerydów, itp. Jej zaawansowanie jest także związane z wiekiem, co udokumentowano w analizie jednoczynnikowej, wiek z kolei jest najbardziej stałym i najsilniejszym czynnikiem rozwoju zmian miażdżycowych, zarówno cIMT,

IMT<sub>meanmax</sub>, jak i wystąpienia blaszki miażdżycowej. Podobnie można tłumaczyć brak wpływu obniżonego stężenia adiponektyny na badaną miażdżycę, gdyż zaburzenia stężenia tej proteiny wiążą się z szeregiem współistniejących proaterogennych zaburzeń jak np. obniżeniem stężenia HDL, hipertriglicydemią, insulinoopornością itp.

W badaniach wielu autorów spotykane są zbliżone obserwacje [90,94,95]. Freitas i wsp., a także Coll i wsp. w porównaniu dwóch podgrup pacjentów zakażonych HIV – z zespołem lipodystrofii i bez cech dystroficznych, stwierdzili istotnie wyższe wartości cIMT u pacjentów z rozpoznaniem ZL [90,94]. Podobnie jak w prezentowanym badaniu, Mercie i wsp. z kolei odnotowali związek podwyższonego cIMT z wieloma czynnikami, między innymi z lipodystrofią i leczeniem HAART, z wiekiem, płcią męską, stężeniem cholesterolu całkowitego, wysokimi wskaźnikami BMI oraz WHR, a także paleniem papierosów [95]. Natomiast w analizie wieloczynnikowej, podobnie jak w przedstawionej analizie, nie potwierdzono wpływu lipodystrofii ani HAART, na korzyść wpływu tradycyjnych czynników ryzyka CHSN [95].

### **Analiza składu ciała**

W zakresie analizy składu ciała badanej za pomocą bioimpedancji elektrycznej, najważniejszymi wynikami są:

W grupie pacjentów zakażonych HIV stwierdzono istotnie wyższe wartości procentowe FFM, TBW, MM niż u osób grupy kontrolnej. Odpowiednio wartość FM, zarówno bezwzględna jak i procentowa, były znamienne niższe w grupie badanej.

Wykazano liniową zależność wartości FM%, FFM%, TBW% i MM% od zaawansowania zespołu lipodystrofii u pacjentów zakażonych HIV.

W podgrupie pacjentów ZL2 wykazano istotnie wyższe wartości FFM%, TBW% i MM% i jednocześnie znamienne niższe wartości FM bezwzględne jak i procentowe w porównaniu z podgrupą ZL1.

Niezależny wpływ na występowanie zaawansowanej klinicznie lipodystrofii, mają procentowa zawartość tkanki tłuszczowej wyrażona paramterem FM% oraz odsetek zawartości wody w organizmie – TBW%

Odnotowano zależność wartości parametrów BIA od rodzaju zmian dystroficznych. Najistotniejsze zmiany stwierdzono u pacjentów z lipoatrofią -

najniższe wartości bezwzględne i procentowe FM oraz jednocześnie najwyższe wartości FFM%, MM% i TBW%.

Parametry antropometryczne takie jak BMI i obwód bioder wysoce dodatnio korelują z procentową zawartością tkanki tłuszczowej (FM%) oraz ujemnie z FFM% i TBW%. Ponadto BMI i obwód bioder słabo ujemnie korelują z MM%. Obwód talii słabiej niż obwód bioder koreluje z FM%, FFM% i TBW%.

Pacjenci zakażeni HIV i z zespołem metabolicznym wykazują wyższą wartość FM% i niższe TBW% w porównaniu z osobami zakażonymi bez zespołu metabolicznego.

Badanie analizy składu ciała przy użyciu bioimpedancji elektrycznej jest uznawane za metodę bezpieczną, nieinwazyjną i wiarygodną, z wysoką powtarzalnością wyników. Znajduje zastosowanie w opiece nad pacjentami z chorobami przewlekłymi prowadzącymi do zaburzeń składu ciała z towarzyszącymi anomaliami metabolicznymi, a także u osób zdrowych [60]. U pacjentów zakażonych HIV, jak opisano powyżej, stwierdza się rozmaite zaburzenia w budowie ciała, które są związane z różnymi czynnikami jak: infekcja HIV i towarzyszący jej przewlekły stan zapalny, działania niepożądane leków antyretrowirusowych, lipodystrofia, a także niedożywienie i wyniszczenie. Opisane powyżej zmiany oceniane są w praktyce klinicznej na podstawie badania fizykalnego. Dlatego cennym byłoby wprowadzenie do codziennej praktyki lekarskiej nieinwazyjnej metody mogącej zobiektywizować ocenę stwierdzanych zmian, która byłaby jednocześnie łatwo dostępna i niedroga.

W przedstawianym badaniu odnotowano istotne statystycznie różnice w parametrach BIA pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną. W grupie badanej stwierdzono wyższe wartości FFM%, TBW% i MM% i odpowiednio niższe FM i FM%. Ponadto dokładniejsze analizy porównawcze w zakresie poszczególnych podgrup pacjentów zakażonych HIV ujawniły dalsze różnice w zakresie wymienionych parametrów w zależności od zaawansowania i rodzaju ZL. Przeważająca większość dostępnych publikacji prezentuje podobne konkluzje dotyczące przydatności metody BIA w ocenie składu ciała u pacjentów zakażonych HIV, chociaż badacze opisują wykorzystanie różnych parametrów BIA, w zależności od projektu badania i doboru grupy badanej [96,97,98,99]. W wielośrodkowym badaniu osób ogólnej populacji w wieku 12-94 lat, obu płci i dwóch ras (białej – 1474 osoby i czarnej – 355 osób) Sun i

wsp. ocenili użyteczność wybranych parametrów FFM i TBW, jako użytecznych dla dużych epidemiologicznych badań, po uwzględnieniu specyficznych równań odpowiednich dla wieku, płci i rasy [100].

W przekrojowym badaniu pacjentów zakażonych HIV i osób zdrowych Kotler i wsp. poszukiwali odpowiednich równań predykcyjnych dla parametrów BIA, mogących służyć do oceny stanu odżywienia i nawodnienia pacjentów zakażonych. Stwierdzono, że BIA jest metodą dobrze odzwierciedlającą zmiany w składzie ciała. Przy pomocy BIA możliwe było odnotowanie zmian w FFM i TBW o więcej niż 5% u przeważającej większości badanych osób. Wyniki badania potwierdziły użyteczność parametrów FFM, TBW i BCM zmierzonych przy pomocy BIA jako dokładnie oszacowanych i precyzyjnych w ocenie i monitorowaniu stanu odżywienia pacjentów zakażonych HIV [96]. W innym badaniu Kotler i wsp. stwierdzili znaczącą redukcję BCM (masy komórkowej ciała) u pacjentów z AIDS, jako parametru związanego z niedożywieniem. Autorzy stosowali pojęcie wyczerpania BCM, które świadczyło o terminalnym wyniszczeniu i było złym czynnikiem prognostycznym mimo obserwowanych okresów stabilizacji stanu klinicznego chorych [97]. W ocenie niedożywienia u pacjentów zakażonych HIV Ott i wsp. oceniali następujące parametry: TBW (całkowita zawartość wody w organizmie), BCM (komórkowa masa ciała), ECM (zewnątrzkomórkowa masa ciała, ang. extracellular mass) oraz wskaźnik ECM/BCM i porównywali je z grupą kontrolną osób zdrowych. Stwierdzili oni znaczącą redukcję BCM, wzrost ECM i jednocześnie wyższe wartości wskaźnika ECM/BCM u pacjentów badanej grupy. Parametry te cechowały się znacznie większą czułością w porównaniu z oceną masy ciała i BMI. Ponadto zaobserwowano ewidentny związek spadku wartości BCM z zaawansowanym niedożywieniem u pacjentów zakażonych HIV [98].

W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest publikacji dotyczących wykorzystania bioimpedancji elektrycznej w diagnostyce zespołu lipodystrofii. Schwenk i wsp. podjęli ten temat porównując badanie BIA z pomiarami antropometrycznymi i liniową skalą kliniczną do oceny zaawansowania ZL. U pacjentów ze zmianami dystroficznymi odnotowano wyższe wartości zewnątrz- i wewnątrzkomórkowej wody, które skorelowane były z BMI i płcią. Wzdłużne porównanie parametrów BIA po 2 latach wykazało znamienne wzrost tych parametrów zarówno u pacjentów z ZL jak i bez dystrofii. Ponadto wyniki badania BIA nie różniły istotnie podgrup pacjentów z odmiennymi rodzajami zmian

dystroficznych. Parametrem związanym z leczeniem HAART był wzrost FFM u pacjentów z ZL, jednak istotność statystyczna tego wyniku była niska. Badacze nie stwierdzili istotnego znaczenia zarówno BIA, pomiarów antropometrycznych ani klinicznej skali liniowej w diagnostyce ZL ze względu na brak dostępnych punktów odcięcia i definicji niezbędnych do rozpoznania [101].

W wielu badaniach pacjentów zakażonych HIV autorzy dokonują porównania różnych metod diagnostycznych służących ocenie zmian dystroficznych. Złotym standardem w diagnostyce ZL jest DXA (dwu-energetyczna absorpcjometria rentgenowska, ang. Dual-Energy X-ray absorptiometry) [99]. Innymi metodami badawczymi są: pomiary antropometryczne, pomiar fałdu skórnoo oraz BIA. Batterham i wsp. w australijskiej populacji pacjentów zakażonych HIV dokonali porównania powyższych trzech metod. Wykazali oni znamienne korelację BIA z DXA dla wartości FFM i FM, uznając metodę BIA za właściwą w badaniu pacjentów z HIV/AIDS. W badaniu tym, metoda pomiaru fałdu skórnoo zawiżyła wartości FFM i odpowiednio zaniżyła FM [99]. Vassimon i wsp. stwierdzili wysoką wartość parametrów FM i FFM, jako precyzyjnych w ocenie ZL u pacjentów zakażonych HIV oraz wysoki stopień korelacji z wynikami badania DXA. Jednocześnie stwierdzono brak przydatności badania fałdu skórnoo u pacjentów z ZL [102]. Forrester i wsp. porównali wartości FM i FFM oceniane metodą BIA i DXA w grupach zakażonych i niezakażonych HIV kobiet i mężczyzn, wykazując zgodność wyników badań DXA i FFM u mężczyzn, natomiast w podgrupach kobiet odnotowano zawiżone wartości FFM w badaniu BIA w stosunku do DXA. Na podstawie tego badania wysunięto wniosek, że BIA, jako metoda o większej dostępności i niższym koszcie w porównaniu do DXA, może być wykorzystywana do analizy składu ciała z akceptowalnym poziomem błędu w badanej populacji [103]. Co prawda, w przedstawionym badaniu, wartości parametrów BIA odniesiono do metody wykorzystywanej w badaniach klinicznych – subiektywnej lekarskiej oceny zaawansowania lipodystrofii, jednak i tutaj uzyskano znamienne wyniki analiz jedno- i wieloczynnikowych, wskazujących na związek określonych parametrów BIA z nasileniem objawów lipodystrofii.

Przytoczone powyżej doniesienia oraz wyniki przedstawianego badania przemawiają za potencjalną użytecznością BIA jako metody diagnostycznej w zespole lipodystrofii. Parametry takie jak FM%, FFM%, TBW% i w mniejszym stopniu MM% mogą służyć do oceny zaawansowania lipodystrofii. Jednakże wciąż brak jest

jednoznacznie sformułowanych kryteriów i definicji potrzebnych do rozpoznania ZL w populacji osób zakażonych HIV. Parametry dostępne w badaniu BIA wymagają zwiększenia badanej populacji i kontynuacji badań w celu opracowania kryteriów diagnostycznych ZL.

## **Adiponektyna**

Najważniejszymi wynikami badania dotyczącego stężenia adiponektyny w osoczu krwi u pacjentów zakażonych HIV, leczonych antyretrowirusowo, poddanych ocenie zaawansowania zespołu lipodystrofii, są:

Stężenie adiponektyny jest istotnie niższe u pacjentów z zaawansowanym zespołem lipodystrofii, związanym z leczeniem antyretrowirusowym i wykazuje podobne jak w populacji ogólnej zależność od płci, otyłości wisceralnej, insulinooporności, stężenia cholesterolu HDL i triglicerydów. W analizie wieloczynnikowej niezależny wpływ na stężenie adiponektyny mają stężenie cholesterolu HDL oraz współczynnik WHR.

Stężenie CRP wykazuje istotny związek ze stężeniem adiponektyny, nie wykazano podobnego związku z TNF alfa.

Chociaż wzrost ilościowych parametrów subklinicznej miażdżycy wiąże się z malejącym stężeniem adiponektyny, jednak w analizie wieloczynnikowej nie wykazano wpływu badanego białka na wartość cIMT, IMTmeanmax czy występowanie blaszki miażdżycowej.

Nie stwierdzono istotnego związku stężenia adiponektyny z parametrami immunologicznymi i wirusologicznymi zakażenia HIV. Kumulatywne leczenie inhibitorami proteazy wykazuje niezależny dodatni wpływ na stężenie adiponektyn, zależność ta dotyczy tylko pacjentów bez lub z minimalnymi cechami lipodystrofii i z BMI równym lub wyższym niż 25.

Adiponektyna zaliczana do grupy adipocytokin, zwanych także hormonami tkanki tłuszczowej, jest białkiem produkowanym i obficie wydzielanym do krwi przez komórki tłuszczowe. Podobnie jak inne hormony wykazuje wielokierunkowe działanie, wśród których podkreślana jest jej rola w metabolizmie glukozy i kwasów tłuszczowych, co przyczynia się do zmian w insulinooporności. Zarówno w badaniach in vitro jak i in vivo wykazano jej działanie obniżające stężenie glukozy i zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę, a także działanie przeciwzapalne,



przeciwzakrzepowe, antyoksydacyjne i przeciwmiażdżycowe. Zaburzenia stężenia adiponektyny obserwowane są w przebiegu rozmaitych schorzeń. Hipoadiponektynemia towarzyszy zaburzeniom metabolicznym w przebiegu cukrzycy typu 2, miażdżycy, zespołu metabolicznego i nadciśnienia tętniczego, związana jest z insulinoopornością, dyslipidemią i hiperurykemią. Z drugiej strony hiperadiponektynemia obserwowana jest w chorobach serca, płuc i nerek. W wielu pracach rozpatrywano potencjalną rolę adiponektyny jako biomarkera chorób związanych z otyłością [104].

W przedstawianym badaniu, stężenie adiponektyny było zbliżone w grupie badanej i grupie kontrolnej pomimo wyraźnych różnic w profilu metabolicznym obu grup. Obserwowano jednak większe rozproszenie wartości w grupie badanej. Podział kohorty w zależności od zaawansowania ZL i porównawcze analizy stężenia adiponektyny w podgrupach pozwoliły zaobserwować, że u pacjentów z zaawansowanymi zmianami dystroficznymi obserwuje się znaczące obniżenie stężenia adiponektyny. Veloso i wsp., Bezante i wsp. oraz Sutinen i wsp. wykazali niższe stężenia adiponektyny u pacjentów seropozytywnych leczonych HAART z objawami zaawansowanej lipodystrofii w porównaniu z osobami bez lipodystrofii [105,106,107]. Ponadto w badaniu Bezante i wsp. stężenie adiponektyny było istotnie niższe u pacjentów zakażonych HIV leczonych HAART w porównaniu z grupą osób niezakażonych [106], w badaniu Veloso i wsp. – nie wykazano istotnej różnicy między całą badaną kohortą i grupą kontrolną, podobnie jak w opisywanym badaniu [105]. Ponadto autorzy ci wykazali niższe stężenie adiponektyny u osób zakażonych HIV z lipodystrofią w porównaniu z grupą kontrolną osób niezakażonych. W prezentowanym badaniu różnica ta występuje, ale jest tuż powyżej istotności statystycznej. W badanej kohorcie stwierdzono wyższe stężenia adiponektyny u kobiet, podobnie jak w badaniu Veloso i wsp. [105]. Występowanie wyższego stężenia adiponektyny u kobiet jest dobrze udokumentowane, wykazano zależność stężenia tego białka od płci w wielu badaniach populacji ogólnej [108,109,110,111], co tłumaczone jest wpływem hormonów płciowych na stężenie adiponektyny. Wykazano z jednej strony obniżający wpływ testosteronu u mężczyzn i z drugiej - brak wpływu estrogenu na stężenie adiponektyny we krwi [111]. W innych badaniach wiązano niskie stężenia adiponektyny z wyższym stężeniem testosteronu i niższym stężeniem estradiolu, co dotyczyło obu płci i było niezależne od wieku, otyłości, insulinooporności, spożycia alkoholu, czy stężenia lipoprotein [112]. Przyczyna

ustalonych różnic w stężeniu adiponektyny między kobietami i mężczyznami oraz wpływ hormonów płciowych na jej stężenie pozostają wciąż niejasne.

Związek hipoadiponektydemii z zaawansowaniem zespołu lipodystrofii i towarzyszącymi jemu zaburzeniami metabolicznymi jest często opisywanym zjawiskiem. W badanej grupie osób zakażonych HIV obserwowano pozytywny związek stężenia adiponektyny z cholesterolem HDL oraz ujemny – ze stężeniem triglicerydów. Podobne wyniki badań w populacji ogólnej oraz populacjach osób zakażonych HIV uzyskali inni autorzy [105,112,113,114]. Stwierdzili oni pozytywną korelację stężenia adiponektyny z poziomem cholesterolu HDL, jak również negatywną korelację ze stężeniem triglicerydów zarówno u pacjentów z ZL jak i bez cech lipodystrofii [105,113,114]. Podobne zależności z lipidami osocza obserwowane są u osób otyłych w ogólnej populacji, co wynika z udokumentowanego już udziału adiponektyny w metabolizmie lipidów [104]. W badaniach na modelowych transgenicznym myszach z hiperadiponektynią wykazano, że adiponektyna obniża stężenie osoczowych triglicerydów poprzez zwiększenie ekspresji lipazy lipoproteinowej, zwiększenie aktywności receptora VLDL (very low lipoproteins) w mięśniach szkieletowych i zwiększenie katabolizmu VLDL w tkankach obwodowych [115]. Związek adiponektyny z cholesterolem HDL wykazano u osób chorujących i nie chorujących na cukrzycę. Wydaje się, że adiponektyna może mieć niezależny od otyłości, insulinooporności, czy triglicerydów wpływ na katabolizm HDL, co w badaniach kinetycznych dotyczących Apo-AI, głównej apolipoproteiny cząsteczek HDL, wykazali Verge's i wp. [116].

W badanej kohorcie, podobnie jak w hiszpańskiej, nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy stężeniem adiponektyny i cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL [105]. Leszczyszyn-Pynka i wsp. oceniając wpływ leczenia antyretrowirusowego na zmiany w profilu metabolicznym pacjentów, stwierdzili ujemną korelację stężenia adiponektyny ze stężeniem cholesterolu całkowitego i LDL u pacjentów poddanych cART. Nie stwierdzili natomiast korelacji ze stężeniem triglicerydów u pacjentów leczonych ani też istotnej zależności stężenia badanych adipocytokin z poziomem lipidów u pacjentów nieleczonych [117].

Zaburzeniem metabolicznym ocenianym w badaniu była insulinooporność. Wśród osób zakażonych HIV częstość występowania oporności na insulinę jest wysoka, sięga nawet 35-47% pacjentów i jest ściśle związana ze stosowanym leczeniem antyretrowirusowym [118]. W badanej grupie częstość ta wynosiła 19,4%.

Chociaż wśród pacjentów było niewiele osób chorych na cukrzycę, jednak stwierdzono u nich istotny spadek stężenia adiponektyny. Również wzrost stężenia insuliny, wzrost wartości wskaźnika insulinooporności HOMA wiązały się z istotnym spadkiem adiponektyny. Nie wykazano zależności między glikemią na czczo i stężeniem adiponektyny. Przeważająca większość publikowanych badań uwidacznia związek hipoadiponektynemii z rozwojem insulinooporności i cukrzycy typu 2 [104,105]. Deloumeaux i wsp. odnotowali zależność adiponektyny z cukrzycą typu 2 i wzrostem insulinooporności, zwłaszcza wyraźną u kobiet [118]. Z kolei Addy i wsp. udowodnili związek niskiego stężenia adiponektyny i wzrostu wskaźnika HOMA-IR ze stosowanym leczeniem NRTI [114]. Adiponektyna zwiększa wrażliwość na insulinę. Jej główne mechanizmy działania w tym kierunku to zwiększenie transportu i oksydacji kwasów tłuszczowych, obniżenie stężenia glukozy we krwi poprzez hamowanie glukoneogenezy wątrobowej, wpływ na receptorowe i pozareceptorowe drogi sygnałowe insuliny [104].

Wśród badanych cech antropometrycznych stwierdzono negatywną korelację stężenia adiponektyny z obwodem pasa i z WHR, co wskazuje na związek cech otyłości wisceralnej z niskim stężeniem adiponektyny. Występowanie wyższej niż u osób nie zakażonych wartości WHR było głównie zależne od mniejszego obwodu bioder, wynikającego z zaniku tkanki tłuszczowej pośladków, jednak to nie obwód bioder a obwód talii, wykazywał związek ze stężeniem adiponektyny. Nie uwidoczniono natomiast zależności ze wskaźnikiem BMI. W populacji ogólnej dobrze udokumentowane jest występowanie niższego stężenia adiponektyny u otyłych osób z wysokim BMI, z dużym obszarem tkanki tłuszczowej wisceralnej i brzusznej podskórnej, ale stężenie adiponektyny koreluje u nich odwrotnie z objętością tkanki tłuszczowej wisceralnej, a nie koreluje z wartością BMI i wielkością podskórnej brzusznej tkanki tłuszczowej [119,120,121,122]. Podkreślić należy, że w badanej grupie pacjenci z otyłością mieli dwukrotnie niższe stężenie adiponektyny, zależność między nim i BMI była ujemna, a istotność korelacji wynosiła 0,07. Ponadto otyłość występowała tylko u 5,5% pacjentów całej grupy, stąd spodziewając się wpływu otyłości na obniżenie stężenia adiponektyny, wydaje się, że analiza statystyczna w omawianym zakresie mogła nie osiągnąć odpowiedniej siły. Podobne wyniki uzyskano w badaniu innej polskiej kohorty pacjentów zakażonych HIV leczonych cART, u których nie stwierdzono istotnej korelacji stężenia adiponektyny z BMI [117].

Veloso i wsp. odnotowali negatywną korelację stężenia adiponektyny ze wskaźnikami zarówno BMI jak i WHR [105].

Znamiennie niższe stężenie adiponektyny stwierdzono u pacjentów z rozpoznanym zespołem metabolicznym, insulinoopornością i cukrzycą typu 2 oraz z rozpoznanymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Przeważająca większość publikacji potwierdza obserwacje niskiego stężenia adiponektyny u pacjentów zakażonych HIV z czynnikami ryzyka CHSN [104]. Obniżone stężenie adiponektyny, zwłaszcza u pacjentów leczonych HAART z cechami lipodystrofii, ściśle związane jest z zaburzeniami metabolicznymi jak insulinooporność czy dyslipidemia [104,105]. W tym kontekście hipoadiponektynemia może być rozważana jako nowy czynnik ryzyka CHSN zarówno u pacjentów zakażonych HIV jak i w ogólnej populacji. Również doniesienia dotyczące niskiego stężenia opisywanej adipocytokiny u pacjentów zakażonych HIV z zespołem metabolicznym, zwłaszcza z towarzyszącą otyłością centralną, potwierdzają związek adiponektyny z rozwojem CHSN [123]. W badaniu kobiet zakażonych HIV, Dolan i wsp. oceniając obecność tradycyjnych i nietradycyjnych czynników ryzyka, stwierdzili zwiększone ryzyko CHSN w grupie pacjentek, w której odnotowali podwyższone stężenie CRP, IL-6, triglicerydów i insuliny oraz obniżone stężenie cholesterolu HDL i adiponektyny w porównaniu z grupą zdrowych kobiet [123]. Bezante i wsp. udokumentowali związek niskiego stężenia adiponektyny z pogorszeniem rezerwy wieńcowej u pacjentów leczonych antyretrowirusowo z ZL. Wyszuli oni wniosek, że hipoadiponektynemia jest ściśle związana z wczesną dysfunkcją układu sercowo-naczyniowego, jednakże jej rola jako metabolicznego czynnika ryzyka CHSN pozostaje nadal kontrowersyjna [106]. W przeciwieństwie do opisanych powyżej doniesień Sattar i wsp. w meta-analizie dotyczącej ogólnej populacji nie potwierdzili istotnej zależności stężenia adiponektyny z cukrzycą typu 2, ani też znaczącego wpływu badanej adipocytokiny na ryzyko chorób serca [124]. W przedstawianym badaniu tylko 3 osoby przebyły epizody sercowo-naczyniowe, średnie stężenie adiponektyny było u nich bardzo niskie. W dostępnych publikacjach opisujących powyższe zależności w grupach pacjentów zakażonych HIV, stwierdza się istotny związek stężenia adiponektyny z czynnikami ryzyka CHSN. Nie ma natomiast doniesień, które zaprzeczałyby takim zależnościom w populacjach pacjentów zakażonych HIV, wręcz przeciwnie – obserwacje w populacji ogólnej znajdują również potwierdzenie w populacjach osób zakażonych HIV. W większości badań hipoadiponektynemia i jej związek z CHSN,

obserwowane były u pacjentów leczonych antyretrowirusowo, zwłaszcza w grupach z cechami ZL.

Przedstawiane badanie obejmowało grupę pacjentów leczonych antyretrowirusowo, w której uwidoczniło się istotne powiązanie stężenia adiponektyny z zaawansowaniem ZL. Nie stwierdzono jednak istotnego związku z parametrami immunologicznymi i wirusologicznymi zakażenia. W zakresie leczenia antyretrowirusowego wykazano niezależny, dodatni wpływ kumulatywnego leczenia inhibitorami proteazy na stężenie adiponektyny, wynik ten może wskazywać na podwyższenie stężenia adiponektyny przez inhibitory proteazy. Korelacja między adiponektyną a sumą PI występowała tylko w przypadku grupy ZL1 oraz u pacjentów z BMI równym lub powyżej 25. Wpływ ten w małym stopniu jest zgodny z większością doniesień związanych z badaniami na hodowlach komórkowych, zwierzętach i badaniach przeprowadzonych w badanych grupach osób niezakażonych i zakażonych pacjentów. Lee i wsp. przedstawili wyniki badań nad zachowaniem się adiponektyny u zdrowych, niezakażonych mężczyzn leczonych przez 4 tygodnie indynawirem lub lopinawirem/rytonawirem. Pomimo różnych efektów metabolicznych: indynawir indukował insulinooporność bez zaburzeń lipidowych, lopinawir/rotinawir powodowały w większym stopniu zaburzenia lipidowe, w obu przypadkach stwierdzono podwyższone stężenie adiponektyny, które nie wiązało się z istotnymi zaburzeniami lipodystroficznymi [125]. Obserwacja ta skłoniła autorów do wysunięcia wniosku, że zmiany składu ciała u osób zakażonych HIV leczonych inhibitorami proteazy per se mogą stanowić przyczynę obniżonego stężenia adiponektyny u pacjentów z lipodystrofią, chociaż nie wykluczają wpływu innych leków antyretrowirusowych [125]. Wpływ leczenia PI na wzrost osoczowego stężenia adiponektyny u pacjentów bez lub z minimalnymi cechami lipodystrofii czy pacjentów z wysokim BMI (byli to zwykle pacjenci z ZL1) w przedstawianym studium wydają się potwierdzać wnioski Lee i wsp. Inhibitory proteazy różnią się siłą wpływu na zmiany metaboliczne, w tym na stężenie adiponektyny [126,127].

Sutinen i wsp. w badaniu porównującym dwie grupy pacjentów leczonych antyretrowirusowo – z cechami i bez cech lipodystrofii stwierdzili znamienne niższe stężenie adiponektyny w grupie pacjentów z ZL, jednak nie odnotowali istotnych różnic w poziomie wirēmii, liczbie limfocytów T CD4+ ani odmienności stosowanego leczenia. Na podstawie wyników tego badania, wysunięto wnioski, że spadek stężenia adiponektyny spowodowany był zaburzeniami w przebiegu ZL bardziej niż

infekcją HIV i jej leczeniem [107]. W literaturze opisywane są liczne doniesienia na temat związku hipoadiponektydemii z HAART. Addy i wsp. stwierdzili związek obniżonego stężenia adiponektyny z leczeniem NRTI i z pogorszeniem profilu metabolicznego pacjentów, wyrażonym wzrostem insulinooporności [114]. Podobnie Vigouroux i wsp. w grupie pacjentów leczonych PI (indynawir, nelfinawir, rytonawir i sakwinawir) w połączeniu z NRTI (głównie stawudyna) odnotowali znamienne obniżenie stężenia adiponektyny [128]. W piśmiennictwie znacznie rzadziej spotyka się doniesienia, w których hipoadiponektydemia nie miała związku z leczeniem antyretrowirusowym i stwierdzana była u pacjentów przed zastosowaniem HAART. Li i wsp. w grupie pacjentów zakażonych HIV nieleczonych HAART odnotowali znamienne hipoadiponektynię w stosunku do grupy kontrolnej [129]. Das i wsp. w porównaniu trzech grup pacjentów zakażonych HIV: nieleczonych, leczonych PI i leczonych NNRTI stwierdzili istotnie niższe stężenie adiponektyny we wszystkich trzech grupach pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych osób. Wyniki opisanych powyżej badań, oprócz ewidentnej i dobrze udokumentowanej zależności badanej adipocytokiny z HAART, wskazują na prawdopodobny związek stężenia adiponektyny z infekcją HIV [113].

Adiponektyna wykazuje podobieństwo strukturalne do TNF alfa, jednak obie cytokiny wykazują przeciwstawne działanie, przy czym TNF alfa ma hamujący wpływ na syntezę adiponektyny w adipocytach. Odwrotna zależność adiponektyny i TNF alfa jest dobrze poznana i obserwowana zarówno w ogólnej populacji jak i u pacjentów zakażonych HIV. W związku z powyższym zwiększonej ekspresji TNF alfa w tkance tłuszczowej towarzyszy hipoadiponektydemia. U pacjentów zakażonych HIV leczonych antyretrowirusowo stwierdza się podwyższone stężenie TNF alfa co wpływa na obniżenie stężenia adiponektyny [107]. Podobne obserwacje opublikowali Vigouroux i wsp., którzy poza znacznym podwyższeniem stężenia TNF alfa, zwłaszcza w grupie pacjentów z głęboką immunosupresją i zaawansowanym ZL, odnotowali związek stężenia TNF alfa i hsCRP oraz znamienne hipoadiponektynię [128]. Powyższych obserwacji dotyczących TNF alfa nie potwierdzono w badaniu. Stężenie TNF alfa było zbliżone u pacjentów grupy badanej i osób grupy kontrolnej, nie odnotowano zależności z zaawansowaniem ani rodzajem zespołu lipodystrofii. W przeciwieństwie do przeważającej większości doniesień, w opisywanym badaniu nie zaobserwowano istotnej korelacji pomiędzy TNF alfa a stężeniem adiponektyny. Obserwowano natomiast ujemną słabą korelację między stężeniem adiponektyny i

CRP, które chociaż nie różnicowało grup ani podgrup, jego wartości były bardziej różnorodne w porównaniu z TNF alfa. Adiponektyna może obniżać stężenie białka C-reaktywnego [130]. W badaniach na transgenicznym myszom pozbawionym genu adiponektyny podanie adiponektyny powodowało obniżenie TNF alfa mRNA w tkance tłuszczowej i obniżenie stężenia TNF alfa w osoczu [131]. Wykazano odwrotne zależności między adiponektyną i markerami zapalenia, takimi jak TNF alfa, IL-6 i CRP [126,127].

## 6. Wnioski:

1. U pacjentów zakażonych HIV leczonych antyretrowirusowo parametry subklinicznej miażdżycy tętnic szyjnych wiążą się z występowaniem zespołu lipodystrofii; większemu zaawansowaniu cech lipodystrofii towarzyszą bardziej nasilone bezobjawowe zmiany miażdżycowe.

2. Bioimpedancja elektryczna jest potencjalnie użyteczną metodą diagnostyczną, służącą do obiektywnej oceny zaburzeń składu ciała u pacjentów zakażonych HIV ze zmianami lipodystroficznymi. Wartości takich parametrów jak FM% i TBW% odzwierciedlają zaawansowanie niekorzystnych zmian, zachodzących w obszarze tkanki tłuszczowej. Metoda ta wymaga kontynuacji i rozszerzenia badań w celu opracowania kryteriów nasilenia zespołu lipodystrofii.

3. U pacjentów zakażonych HIV stężenie adiponektyny jest związane z zaawansowaniem zespołu lipodystrofii i z leczeniem antyretrowirusowym, a ponadto wykazuje, podobnie jak w populacji ogólnej, zależność od płci i określonych zaburzeń metabolicznych. Parametry stanu immunologicznego i wirusologicznego nie wykazują istotnego związku z adiponektyną. Wśród klas leków antyretrowirusowych – inhibitory proteazy podwyższają stężenie adiponektyny u pacjentów zakażonych HIV bez lipodystrofii lub z minimalnymi zmianami dystroficznymi. W badanej kohorcie osób zakażonych HIV nie obserwuje się zależności między stężeniem adiponektyny i subkliniczną miażdżycą tętnic szyjnych.



## 7. Streszczenie

Wraz z ciągłym rozwojem, szerokim zastosowaniem i wysoką skutecznością leczenia antyretrowirusowego, obserwuje się znaczące wydłużenie oczekiwanego czasu przeżycia osób żyjących z HIV. W związku z powyższym, coraz częściej podejmowany jest problem przyspieszonego rozwoju zmian miażdżycowych oraz zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów. Konieczność przewlekłego stosowania leków o różnych mechanizmach działania i interakcje między nimi, leżą u podłoża ich wielokierunkowych działań niepożądanych. Jednym z nich są zaburzenia dystrybucji tkanki tłuszczowej, którym towarzyszą zaburzenia metaboliczne i endokrynne określane wspólnym mianem zespołu lipodystrofii (ZL). Podejmowane są próby ustalenia związku obserwowanych zaburzeń metabolicznych z ryzykiem sercowo-naczyniowym i rozwojem subklinicznych zmian miażdżycowych. Jednocześnie poszukiwane są metody mogące służyć obiektywnej ocenie stwierdzanych zaburzeń.

Celem pracy było ustalenie związku między cechami ZL i zaawansowaniem subklinicznej miażdżycy tętnic szyjnych ocenianej metodą pomiaru cIMT (intima media-thickness). Oceniano również stężenie adiponektyny w zależności od zaawansowania ZL, statusu immunologicznego i miażdżycy tętnic szyjnych. Ponadto podjęto próbę określenia przydatności diagnostycznej bioimpedancji elektrycznej w rozpoznawaniu zmian dystroficznych.

Do badania zakwalifikowano 110 pacjentów zakażonych HIV, leczonych antyretrowirusowo, ze znanym statusem immunologicznym, wirusologicznym i przebiegiem leczenia. Grupę kontrolną stanowiły 42 zdrowe osoby, mieszkańcy tego samego regionu, odpowiednio dobrane pod względem wieku i płci, ogólnie sprawne, bez przebytych incydentów sercowo-naczyniowych.

Metodyka badania obejmowała ocenę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz danych dotyczących zakażenia i leczenia. U wszystkich osób grupy badanej i kontrolnej przeprowadzono lekarskie badanie podmiotowe i przedmiotowe z elementami badania angiologicznego, oraz pomiary antropometryczne. Pacjentów zakażonych HIV oceniano pod kątem obecności, zaawansowania i rodzaju zmian dystroficznych. Wyłoniono dwie podgrupy – pierwsza podgrupa bez zmian lub z minimalnymi klinicznymi cechami ZL i druga – z zaawansowanymi zmianami dystroficznymi. Na podstawie cech jakościowych ZL

wyodrębniono 3 podgrupy – z lipoatrofią, lipoakumulacją i ze zmianami mieszanymi. U wszystkich badanych osób wykonywano badanie USG tętnic szyjnych z pomiarem grubości kompleksu cIMT. Subkliniczna miażdżyca oceniana była w oparciu o wyliczenia wskaźników cIMT, IMT<sub>meanmax</sub> oraz obecność blaszek miażdżycowych. Analizę składu ciała wykonywano przy użyciu metody BIA. W zakresie diagnostyki laboratoryjnej poza typowymi badaniami służącymi do oceny metabolicznej pacjentów, oznaczono stężenie adiponektyny i TNF alfa w osoczu krwi.

W badanej kohorcie 85% pacjentów wykazuje cechy ZL, w tym około połowa z nich – znaczne zaawansowanie zmian. Stwierdzono wpływ leczenia antyretrowirusowego, zwłaszcza lekami z grupy NRTI i PI, na rodzaj i zaawansowanie ZL. Natężenie palenia papierosów wykazuje niezależny niekorzystny wpływ na zaawansowanie redystrybucji tkanki tłuszczowej. Cechy ZL wiążą się z zaawansowaniem subklinicznej miażdżycy tętnic szyjnych. W grupie badanej stwierdzono istotnie wyższe wartości cIMT i IMT<sub>meanmax</sub> w porównaniu z osobami niezakażonymi, bez względu na zaawansowanie lipodystrofii. Nasilenie subklinicznej miażdżycy koreluje dodatnio z zaawansowaniem ZL. Niezależny wpływ na wartość cIMT wykazują następujące czynniki: wiek, stężenie cholesterolu LDL i nie-HDL, nasilenie palenia papierosów, kumulatywne leczenie antyretrowirusowe oraz kumulatywne leczenie PI i NRTI, natomiast na IMT<sub>meanmax</sub> - wiek, stężenie cholesterolu LDL i triglicerydów, nasilenie palenia papierosów, kumulatywne leczenia antyretrowirusowe, w tym kumulatywne leczenie NRTI.

W zakresie analizy składu ciała badanej za pomocą BIA stwierdzono istotnie wyższe wartości FFM%, TBW%, MM% i odpowiednio niższe wartości FM i FM% w grupie pacjentów zakażonych HIV w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano liniową zależność powyższych parametrów od zaawansowania ZL. Ponadto odnotowano zależność wartości parametrów BIA od rodzaju zmian dystroficznych, a także korelacje z niektórymi pomiarami antropometrycznymi. Dwa parametry - TBW% i FM% wykazują niezależny wpływ na ryzyko wystąpienia zaawansowanej lipodystrofii. Na podstawie powyższych obserwacji stwierdzono, iż BIA może być potencjalnie użyteczną metodą diagnostyczną, służącą do obiektywnej oceny zaburzeń składu ciała u pacjentów zakażonych HIV z ZL. Jako metoda nieinwazyjna, łatwo dostępna i niedroga może być stosowana w codziennej praktyce lekarskiej.

U pacjentów zakażonych HIV z zaawansowanym ZL stwierdzono istotnie niższe stężenie adiponektyny, zależne podobnie jak w populacji ogólnej od płci, otyłości wisceralnej, insulinooporności, stężenia cholesterolu HDL i triglicerydów. Chociaż wzrost ilościowych parametrów subklinicznej miażdżycy wiąże się z malejącym stężeniem adiponektyny, nie wykazano jej istotnego związku z subklinicznymi zmianami miażdżycowymi tętnic szyjnych. Nie stwierdzono istotnej zależności stężenia adiponektyny z parametrami immunologicznymi i wirusologicznymi zakażenia HIV. Kumulatywne leczenie PI wykazuje niezależny dodatni wpływ na stężenie adiponektyny, ale tylko u pacjentów bez lub z minimalnymi cechami lipodystrofii.

## 8. Abstract

Along with the continuous development, wide application and high effectiveness of antiretroviral therapy, significant life expectancy of HIV-infected patients is being observed. Consequently, the problem of accelerated atherosclerosis and increased risk of cardiovascular diseases in this group of patients is taken up more increasingly. The need for chronic use of drugs with different mechanisms of action and various interactions, underlie their multidirectional adverse effect. One of them is abnormal fat distribution, accompanied by metabolic and endocrine disorders known collectively as lipodystrophy syndrome (LS). Attempts are being made to establish a link with the observed metabolic cardiovascular risk and the development of subclinical atherosclerosis. Concurrently, methods that could be used for objective assessment of ascertained disorders are sought.

The aim of this study was to evaluate the relationship between the characteristics of LS and the progression of subclinical carotid atherosclerosis as assessed by measurement of cIMT (carotid intima-media thickness). The concentration of adiponectin was also assessed depending on the progress of LS, the immune status and atherosclerosis. In addition, an attempt was made to determine the diagnostic usefulness of bioelectrical impedance analysis to identify dystrophic changes.

The study enrolled 110 HIV-infected patients, treated with antiretroviral drugs, with a known virological and immunological status as well as the course of treatment. The control group consisted of 42 healthy people, the inhabitants of the same region, respectively matched in terms of age and gender, without past cardiovascular events.

Methodology of the study included an assessment of cardiovascular risk factors and data on infection and treatment. Medical examination was performed with all of the participants of the cohort and control group, with the elements of angiological examination and anthropometric measurements. HIV infected patients were evaluated for the presence, severity and type of lipodystrophy syndrome. Two groups emerged - the first subgroup without changes or with minimal clinical symptoms of LS and the second with advanced dystrophic changes. On the basis of the qualitative characteristics of LS, 3 subgroups were distinguished: with lipoatrophy, lipoaccumulation and mixed changes. Carotid artery ultrasound was performed in all the subjects with measurement of cIMT. Subclinical atherosclerosis

was assessed based on the calculation of the indicators cIMT, IMT<sub>mean-max</sub> and atherosclerotic plaques. Body composition analysis was performed using the bioelectrical impedance analysis (BIA). Apart from the usual tests, such as estimating metabolic assessments of patients, the laboratory diagnosis estimated adiponectin and TNF alpha concentrations.

85% of patients exhibit characteristics of LS, and half of them showed a significant changes. The influence of antiretroviral treatment was ascertained, especially NRTIs and PIs, the type and severity of LS. The intensity of smoking shows an independent adverse effect on the severity of fat redistribution. LS characteristics are associated with subclinical atherosclerosis. HIV-infected patients had significantly higher cIMT and IMT<sub>meanmax</sub> compared with non-infected, regardless of the severity of lipodystrophy. The severity of subclinical atherosclerosis correlates positively with the severity of LS. The independent influence on the value cIMT demonstrate the following factors: age, LDL cholesterol and non-HDL, the severity of smoking, cumulative antiretroviral therapy and cumulative PI and NRTI treatment, while IMT<sub>meanmax</sub> - age, LDL cholesterol and triglycerides, the severity of smoking, cumulative antiretroviral therapy, including cumulative NRTI therapy.

Within the scope of body composition analysis tested using the BIA a significantly higher FFM%, TBW%, MM% and correspondingly lower values of the FM and FM% among HIV-infected patients were established compared to the control group. Linear dependence of these parameters has been demonstrated on the severity of LS. Moreover, interrelation of the values of BIA with dystrophic changes and correlations with certain anthropometric measurements has been noted. Two parameters, TBW% and FM%, have an independent effect on the risk of advanced lipodystrophy. On the basis of these observations, it was found that the BIA may be a potentially useful diagnostic method used to objectively assess the body composition abnormalities in HIV infected patients. As a non-invasive, available and inexpensive method, it can be used in everyday medical practice.

HIV-infected patients with advanced LS were ascertained with significantly lower adiponectin concentration, which is dependent, like on the general population, of gender, visceral obesity, insulin, HDL cholesterol and triglycerides. Although quantitative growth parameters of subclinical atherosclerosis is associated with decreasing concentration of adiponectin, vital connection with subclinical atherosclerotic changes has not been demonstrated. There was no significant

correlation between adiponectin concentration and immunological and virological status of HIV-infected patients. Cumulative treatment of PI has an independent positive effects on adiponectin concentration, but only in patients without or with minimal characteristics of lipodystrophy.

## 9. Piśmiennictwo:

1. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013; 382: 1525-33
2. Kwiatkowska W, Knysz B, Drelichowska-Durawa J, Czarnecki M, Gąsiorowski J, Biłyk E, Karczewski M, Witkiewicz W. Subclinical carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients. *Postępow Hig Med Dosw* 2011; 65:770-783
3. Kwiatkowska W, Knysz B, Drelichowska-Durawa J, Czarnecki M, Gąsiorowski J, Biłyk E, Karczewski M, Witkiewicz W. Overweight, Obesity and Underweight in HIV Infected Patients. *Przegl Lek* 2012; 69:11
4. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S i wsp. Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) *Science, New Series*, 1983; 220 (4599):868-871
5. Juszczak J, Gładysz A. *AIDS Epidemiologia, Patogeneza, Klinika, Leczenie, Zapobieganie, Poradnictwo. Volumed 1992*
6. Krajowe Centrum ds. AIDS, [www.aids.gov.pl](http://www.aids.gov.pl)
7. Halota W. *Zakażenie HIV i AIDS w praktyce lekarskiej*. ISBN 83-7041-118-5, 1998
8. Gładysz A. *Zakażenia HIV/AIDS poradnik dla lekarzy praktyków*. Continuo 2007
9. UNAIDS, [www.unaids.org](http://www.unaids.org)
10. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH), [www.pzh.gov.pl](http://www.pzh.gov.pl)
11. Rosińska M. Wzrost liczby zakażeń HIV w Polsce – niekorzystne tendencje wśród mężczyzn utrzymujących kontakty seksualne z mężczyznami. *Kontra* 2011, 1(51), 2-3
12. Ministerstwo Zdrowia. [www.mz.gov.pl](http://www.mz.gov.pl)
13. World Health Organization. [www.who.int](http://www.who.int)
14. Undas A, Szczeklik A. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna* 2013; s.162
15. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1998; 340: 115-126

16. Jawień J. Nowe, immunologiczne spojrzenie na patogenezę miażdżycy. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2008; 118(3): 1-5
17. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). The guidelines 2004. National Heart Lung and Blood Institute. Available: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.html> 15.05.2014.
18. Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract*, 2008;62, 8, 1246-1254
19. Castellon X, Bogdanova V. Screening for subclinical atherosclerosis by noninvasive methods in asymptomatic patients with risk factors. *Clinical Interventions in Aging*, 2013; 8: 573-580
20. Davies JR, Rudd JH, Weissberg PL. Molecular and metabolic imaging of atherosclerosis. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2004; vol 45, no 11: 1898-1907
21. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, i wsp. Mannheim intima-media thickness consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis*, 2007; 23: 75-80
22. Pręgoska-Chwała B, Pręgoski J, Januszewicz A. Związek między grubością błony wewnętrznej i środkowej (IMT) tętnicy szyjnej a powikłaniami w układzie sercowo-naczyniowym. *Nadciśnienie tętnicze*, 2008, 12, 6: 454-463
23. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, Waters DD. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid Intima-Media Thickness in patients with HIV infection. *Circulation*, 2004 ; 109: 1603-1608
24. Boccara F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Krause MM, Costagliola D, Capeau J, Cohen A. HIV and coronary heart disease, time for a better understanding. *Journal of American College of Cardiology*, 2013; 61: 511-523
25. Skowrya A, Zdziechowicz I, Mięka T, Wiercińska-Drapało A. Endothelial dysfunction – an important factor in the progression of atherosclerosis In HIV-infected persons. *HIV & AIDS Review*, 2012; 11: 57-60
26. Cerrato E, D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Omede P, Moretti C, Cicalini S, i wsp. Acute coronary syndrome in HIV patients: from pathophysiology to clinical practice. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2012; 2(1): 50-55
27. Mangili A, Polak JF, Quach LA, Gerrior J, Wanke ChA. Markers of atherosclerosis and inflammation and mortality in patients with HIV infection. *Atherosclerosis*, 2011; 214: 468-473
28. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 787-96



29. Rogowska-Szadkowska D. Historia leczenia antyretrowirusowego. 2013. <http://www.cd4.com.pl/>
30. Pulik P, Horban A. Leczenie antyretrowirusowe – monitorowanie i rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego. Zasady opieki nad osobami zakażonym HIV, zalecenia PTN AIDS 2014.
31. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
32. Hawkins T. Understanding and managing the adverse effects of antiretroviral therapy. *Antiviral research* 2010; 85: 201-209
33. Strong K, Mathers C, Leeder S, Beaglehole R. Preventing chronic diseases. *Lancet* 2005; 366:1578-1582
34. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M i wsp. ANRS study of the relationship between Antiretrovirals and MI. 2009. In: 16<sup>th</sup> CROI, Montreal, Canada, February 8-11, Abstract 43 LB.
35. Lundgren JD, D.A.D. Study Group. 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; 1417-1426
36. Cooper DA, Bloch M, Humphries A, Amin J, Baker D i wsp. Simplification with fixed-dose tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in adults with suppressed HIV replication: the STEAL study. 2009. In: 16<sup>th</sup> CROI, Montreal, Canada, February 8-11, Abstract 576
37. Hill A, Sawyer W, Gazzard B. Effects of first-line use of nucleoside analogues, efavirenz, and ritonavir-boosted protease inhibitors on lipid levels. *HIV Clinical Trials* 2009; 10(1): 1-12.
38. Srinivasa S, Grinspoon SK. Metabolic and Body Composition Effects of Newer Antiretrovirals In HIV-Infected Patients. *European Journal of Endocrinology* 2014: 1-59.
39. Currier JS, Lundgren JD, Carr A i wsp. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation* 2008; 118: e29
40. van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F. Nevirapine and Efavirenz Elicit Different Changes In Lipid Profiles In Antiretroviral-Therapy-Naive Patients Infected with HIV-1. 2004; [www.plosmedicine.org](http://www.plosmedicine.org)
41. Carr A, Samaras K, Burton S. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance due to protease inhibitors. *AIDS* 1998;12 F:51-58

42. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;351:1881-1883
43. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093–9
44. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:10-14
45. Olczak A, Znaczenie zaburzeń metabolicznych podczas terapii antyretrowirusowej HAART. *Przegl epidemiol* 2007; 61:639 – 646
46. Alter KT. The protease inhibitors. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2001;8:59-64
47. Rossouw TM, Botes ME, Conradie F. Overview of HIV-related lipodystrophy. *S Afr J HIV Med* 2013; 14, No 1
48. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hiperlipidemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Ag* 2003; 22:89-99
49. Carr A, Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356:1423-30
50. Palios J, Kadoglou PE, Lampropoulos S. The pathophysiology of HIV/HAART-Related Metabolic Syndrome Leading to Cardiovascular Disorders: The Emerging Role of Adipokines. *Exp Diabetes Res* 2012; 103063
51. Tsiodras S, Perelas A, Wanke C, Mantzoros CS. The HIV-1/HAART associated metabolic syndrome – Novel adipokines, molecular associations and therapeutic implications. *J Infection* 2010; 61:101-113
52. Norris A, Dreher M. Lipodystrophy syndrome: the morphologic and metabolic effects of antiretroviral therapy in HIV infection. *J assoc nurses AIDS care* 2004; 15:46-64
53. Sobieszczyk ME, Hoover DR, Anastos K, Mulligan K, Tan T, Shi Q. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among HIV-Infected and HIV-Uninfected women in the Women's Interagency HIV study. *J Acq Immun Def Synd* 2008; 48:272–280
54. Palacios R, Santos J, Gonzalez M, et al. Incidence and prevalence of the metabolic syndrome in a cohort of naive HIV-infected patients: prospective analysis at 48 weeks of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD & AIDS* 2007; 18: 184–187

55. Avotedu K, Ekpebegh C, Longo-Mbenza B, Iputo J. Prevalence of metabolic syndrome assessed by IDF and NCEP ATP 111 criteria and determinants of insulin resistance among HIV patients in the Eastern Cape Province of South Africa. *Diabetes Met Syn Clin Res Rev* 2010; 4(4):210-214
56. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of Metabolic Syndrome in HIV- Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria. Associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007; 30:113-119
57. Omolayo O, Sealy PL. HIV Lipodystrophy syndrome. *Hospital Physician*, May 2008; 7-14.
58. Batterham MJ, Garsia R, Greenop P. Measurement of body composition in people with HIV/AIDS: A comparison of bioelectrical impedance and skinfold anthropometry with dual-energy x-ray absorptiometry. *J of the American dietetic association*, 1999; 99(9): 1109-1111
59. Forrester JE, Sheehan HMB, Joffe TH. A validation study of body composition by bioelectrical impedance analysis in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative hispanic men and woman. *J of the American dietetic association* 2008; 108 (3): 534-538
60. Lewitt A, Mądro E, Krupienicz A. Podstawy teoretyczne i zastosowania analizy impedancji bioelektrycznej (BIA). *Endokrynologia, Otyłość, zaburzenia Przemiany Materii* 2007; 3 (4): 79-84
61. Schwenk A, Breuer P, Kremer G, Ward L. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy syndrome: Bioelectrical impedance analysis, anthropometry and clinical scores. *Clinical Nutrition* 2001; 20(3): 243-249
62. European Health Examination Survey (EHES) – Measuring the health of Europeans. [www.EHES.pl](http://www.EHES.pl)
63. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001; 15(11): 1389-1397
64. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee. Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* 1991; 22: 711-720
65. Bluth EI, Stavros AT, Marich KW, Aufrichtig D, Baker JD. Carotid duplex sonography: a multicenter recommendation for standardized imaging and Doppler criteria. *RadioGraphics* 1988; 8: 487-506

66. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and Abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27, 1487-1495.
67. Oświęcimska J, Ziara K, Dyduch A. Lipodystrofia nabyta i wrodzona. *Endokrynologia, Otyłość i zaburzenia Przemiany Materii* 2006; 2 (1): 22-29
68. Chen D, Misra A, Garg A. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(11): 4845-4856
69. Rozenbaum W, Gharakhanian S, Salhi Y, Adda N, Nguyen T i in. Clinical and laboratory characteristics of lipodystrophy in a French cohort of HIV-infected patients treated with protease inhibitors (Abstract 12). *First International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV*, San Diego, CA, 1999; p.20
70. Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, Perez-Cuevas JB, Blanco JL. Risk of lipodystrophy In HIV-1-infected patients treated with pro tease inhibitors: a prospective kohort study. *Lancet* 2001; 357 (9256):592-8
71. Mercie P, Tchamgoue S, Thiebaut R, Villard JF, Faure I. Atherogenic lipid profile in HIV-1-infected patients with lipodystrophy syndrome. *European Journal of Internal Medicine* 2000; 11: 257-263
72. Thiebaut R, Daucourt V, Mercie P, Ekouevi DK, Malvy D i wsp. Lipodystrophy, metabolic disorders and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1482-7
73. Trevisol FS, Alencastro PR, Ribeiro PAB, Wolf FH, Ikeda MLR i wsp. Association of physical activity with lipodystrophy syndrome in HIV-infected patients. *J AIDS Clinic Res* 2012; 3:8
74. Alencastro PR, Wolff FH, Schuelter-Trevisol F, Ikeda ML, Brandao ABM, Barcellos NT, Fuchs SC. Characteristics associated to lipodystrophy syndrome among HIV-infected patients naïve and on antiretroviral treatment. *J AIDS Clinic Res* 2012; 3(9)
75. van der Valk M, Gisolf EH, Reiss P, Wit FW, Japour A i wsp. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS* 2001; 15(7): 847-55
76. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous FAT casting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14(10): 1309-16

77. Rakotoambinina B, Medioni J, Rabian C, Jubault V, Jais JP i wsp. Lipodystrophic syndromes and hyperlipidemia in a cohort of HIV-1-infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. *J Acquired Immune Defic Syndr* 2001; 27: 443-449
78. Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, Staszewski S, Buehler A i wsp. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196:720-6
79. Hunt PW. Th17, gut, and HIV: therapeutic implications. *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5 (2): 189-93.
80. D'Abramo A, Zingaropoli MS, Oliva A, et al. HIV infection and atherosclerosis: role of immune activation, immunosenescence and osteoprotegerin. ICAAC 2014. September 5-9, 2014. Washington, DC. Abstract H-1645.
81. Ho JE, Deeks SG, Hecht FM, Xie Y, Schnell A i wsp. Initiation of antiretroviral therapy at higher nadir CD4+ T-cell counts is associated with reduced arterial stiffness in HIV-infected individuals. *AIDS* 2010, 24, 12, 1897-1905
82. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R i wsp. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2009, 23, 9, 1059-67.
83. Mangili A, Gerrior J, Tang AM, O'Leary DH, Polak JK i wsp. Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: a study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. *Clin Infect Dis* 2006, 43, 11, 1482-9.
84. Hsue PY, Giri K., Erickson S, MacGregor JS, Younes N I wsp. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation* 2004, 109, 3, 316-9.
85. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, Currier JS, Scherzer R i wsp. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima – medial thickness measurements from the Fram study. *AIDS* 2009, 23, 14, 1841-9
86. Seminari E, Pan A, Voltini G, Carnevale G, Maserati R i wsp. Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors. *Atherosclerosis* 2002, 162, 2, 433-8.
87. Oliviero U, Bonadies G, Apuzzi V, Foggia M, Bosso G i wsp. Human immunodeficiency virus per se exerts atherogenic effects. *Atherosclerosis* 2009, 204, 586-589

88. Badiou S, Thiebaut R, Aurillac-Lavignolle V, Dabis F, Laporte F i wsp. Groupe d'Epidemiologie Clinique du Sida an Aquitaine (GECSA): Association of non-HDL cholesterol with subclinical atherosclerosis in HIV-positive patients. *J Infection* 2008;57 (1):47-54
89. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, Henry WK, Alston-Smith B i wsp. AACTG 5078 Study Team: Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005, 19, 9, 927-33.
90. Coll B, Parra S, Alonso-Villaverde C, de Groot E, Aragonés G, HIV-infected patients with lipodystrophy have higher rates of carotid atherosclerosis: the role of monocyte chemoattractant protein-1. *Cytokine*. 2006;34(1-2):51-5.
91. Jericó C, Knobel H, Calvo N, Sorli ML, Guelar A i wsp. Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients: role of combination antiretroviral therapy. *Stroke* 2006, 37, 3, 812-7
92. Grønholdt MML, Børge G, Nordestgaard BG, Wiebe BM, Wilhjelm JE, Sillesen H. Echo-Lucency of Computerized Ultrasound Images of Carotid Atherosclerotic Plaques Are Associated With Increased Levels of Triglyceride-Rich Lipoproteins as Well as Increased Plaque Lipid Content Circulation. 1998; 97: 34-40
93. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*.2011;123:2292-2333.
94. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Madureira AJ, Martinez E i wsp. Carotid intima media thickness is associated with body fat abnormalities in HIV-infected patients. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 348.
95. Mercié P, Thiébaut R, Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med*. 2002;34(1):55-63.
96. Kotler DP, Burastero S, Wang J, Pierson RN Jr. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. *Am J Clin Nutr* 1996;6-1(suppl):4S9S-97S
97. Kotler DP, Wang J, Pierson RN. Body composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr*; 1985: 1255-1265
98. Ott M, Lembcke B, Fischer H, Jager R, Polat H i wsp. Early changes of body composition in human immunodeficiency virus-infected patients: tetrapolar body impedance analysis indicates significant malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 15-9

99. Batterham MJ, Garsia R, Greenop P. Measurement of body composition in people with HIV/AIDS: A comparison of bioelectrical impedance and skinfold antropometry with dual-energy X-ray absorptiometry. *J Am Diet Assoc* 1999; 99(9): 1109-1111
100. Sun SS, Chumlea WC, Heymsfield SB, Lukaski HC, Schoeller D i wsp. Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiologic surveys. *Am J Clin Nutr* 2003;77:331–40
101. Schwenk A, Breuer P, Kremer G, Ward L. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy syndrome: bioelectrical impedance analysis, antropometry and clinical stores. *Clin Nutr* 2001; 20(3):243-249
102. Vassimon H, Machado AA, Paula FJA, Monteiro JP, Jordao AA. Bioelectrical impedancje as a tool to assess body composition in HIV infected men with lipodystrophy syndrome. Poster presentation PP351, S:160
103. Forrester JE, Sheehan HMB, Joffe TH. A validation study of body composition by bioelectrical impedance analysis in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative hispanic men and woman. *J Am Diet Assoc* 2008; 108:534-538
104. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; 28: 119-130.
105. Veloso S, Escote X, Ceperuelo-Mallafre V, Lopez-Dupla M, Peraire J, Vilades C. Leptin and adiponectin, but not IL 18, are related with insulin resistance in treated HIV-1-infected patients with lipodystrophy. *Cytokine* 2012; 58:253-260.
106. Bezante GP, Briatore L, Rollando D, Maggi D, Setti M, Ghio M. Hypoadiponectinemia in lipodystrophic HIV individuals: A metabolic marker of subclinical cardiac damage. *Nutrition, Metabolism & cardiovascular Diseases* 2009; 19: 277-282.
107. Sutinen J, Korshennikova E, Funahashi T, Matsuzawa Y, Nyman T. Circulating concentration of adiponectin and its expression in subcutaneous adipose tissue in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *The Journal of Clin. Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(4): 1907-1910
108. Sparks LM, Pasarica M, Sereda O, deJonge L et al. Metabolic flexibility is the ability to transition between fat ...Effect of adipose tissue on the sexual dimorphism in metabolic flexibility. *Metabolism* 2009, 58(11):1564-71

109. Zhang J, Holt RIG, Wild SH, RB Poole et al. Plasma Adiponectin Concentrations Are Independently Predicted by Fat Insulin Sensitivity in Women and by Muscle Insulin Sensitivity in Men Plasma Adiponectin Concentrations Are Independently Predicted by Fat Insulin Sensitivity in Women and by Muscle Insulin Sensitivity in Men - *Diabetes Care* 2005; 28(3) 755-756
110. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomito M et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population *Clinical Science* 2002; 103,137–142
111. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N et al., Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*. 2002;51(9):2734-41
112. Laughlin GA, Barrett – Connor E, May S, Sex-specific determinants of serum adiponectin in older adults: the role of endogenous sex hormones. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(3):457-65
113. Das S, Shahmanesh M, Stolinski M, Shojaee-Moradie F, Jefferson W, Jackson NC, In treatment-naïve and antiretroviral-treated subjects with HIV, reduced plasma adiponectin is associated with a reduced fractional clearance rate of VLDL, IDL and LDL apolipoprotein B-100. *Diabetologia* 2006; 49(3):538-42
114. Addy CL, Gavrilu A, Tsiodras S, Brodovicz K, Karchmer AW, Mantzoros CS. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb;88(2):627-36.
115. Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, Shao J, Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism, *Diabetes*. 2008;57(7):1824-33
116. Vergès B, Petit JM, Duvillard L, Dautin G, Florentin E et al. Adiponectin Is an Important Determinant of ApoA-I Catabolism, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1364-1369
117. Leszczyszyn-Pynka M, Pynka S, Boroń-Kaczmarek A, Pilarska K. Stężenia leptyny i adiponektyny w surowicy chorych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) leczonych antyretrowirusowo. *Endokrynologia Polska* 2005; 56: 19-24.
118. Deloumeaux J, Maachi M, Sow-Goerger MT, Lamaury I, Velayoudom FL, Cheret A. Adiponectin and leptin in Afro-Caribbean men and woman with HIV infection: Association with insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism* 2011; 37:98-104



119. Paruthi J, Gill N, Mantzoros ChS. Adipokines in the HIV/HAART-associated lipodystrophy syndrome. *Metabolism clinical and experimental* 2013; 62: 1199-1205.
120. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Circ J. et.al, Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. 2004;68(11):975-81
121. Okauchi Y, Kishida K, Funahashi T, Noguchi M et.al, Changes in serum adiponectin concentrations correlate with changes in BMI, waist circumference, and estimated visceral fat area in middle-aged general population. *Diabetes Care*. 2009;32(10):122
122. Kishida K, Kim KK, Funahashi T, Matsuzawa Y, J Atheroscler Thromb et al. Relationships between circulating adiponectin levels and fat distribution in obese subjects. 2011;18(7):592-5
123. Dolan SE, Hadigan C, Killilea KM, Sullivan MP et al. Increased cardiovascular risk indices in HIV-infected women . Poster Exhibition: The XV International AIDS Conference: Abstract no. WePeB5869
124. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L. Adiponectin and Coronary Heart Disease. A prospective study meta-analysis. *Circulation* 2006; 114: 623-9.
125. Lee GA, Mafong D D. Noor M A. MD; Lo J C. Mulligan K. Et al. HIV Protease Inhibitors Increase Adiponectin Levels in HIV-Negative Men. *JAIDS*, 2004, 36, 645-647
126. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K., Hartwig F et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*.2003;52:942-947.
127. Matsubara M, Namioka K, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with low-grade C-reactive protein elevation. *Eur J Endocrinol*.2003;148:657-662.
128. Vigouroux C, Gharakhanian S, Salhi Y, et al. Adverse metabolic disorders during highly active antiretroviral treatments (HAART) of HIV disease. *Diabetes Metab*. 1999;25:383–92.
129. Li L, Chen J, Sun FY, Liu L, Zhang RF, Zheng YF, Lu HZ. Markers of endothelial injury and plasma adipocytokine in antiretroviral-naive HIV patients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2011; 50(2):136-9.
130. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N e al. Plasma Adiponectin Levels and Risk of Myocardial Infarction in Men. *Jama*, 2004; 291, 1730-1737
131. Maeda N, Shimomura I, Kishida K., Nishizawa H. et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*.2002;8:731-737

