

<sup>1</sup>Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

<sup>2</sup>Vojnomedicinska akademija, Beograd

<sup>3</sup>Klinika za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

# METABOLIČKI SINDROM I KOMBINOVANA VISOKO AKTIVNA ANTIRETROVIRUSNA TERAPIJA

## METABOLIC SYNDROME AND COMBINED HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY

Gordana Dragović<sup>1</sup>, Dragana Malović<sup>2</sup>, Đorđe Jevtović<sup>3</sup>

### Sažetak

Metaboličke komplikacije koje podrazumevaju pojavu dislipidemije, insulinske rezistencije i poremećaj distribucije telesnih masti, odnosno lipodistrofiju, koja se manifestuje perifernim gubitkom potkožnog masnog tkiva i centralnom gojaznošću, relativno su česte kod pacijenata inficiranih virusom humane imunodeficiencije (human immunodeficiency virus-HIV), koji se leče visokom aktivnom antiretrovirusnom terapijom (highly active antiretroviral therapy-HAART). Nastanak metaboličkih komplikacija doprinosi povećanju rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti (koronarna bolest, akutni infarkt miokarda) i cerebrovaskularnih oboljenja, sa povećanjem morbiditeta i mortaliteta. Metabolički sindrom je posledica dinamičkog odnosa virusa HIV-a i domaćina, na koji utiču karakteristike samog virusa, genetske karakteristike domaćina, faktori sredine, kao i sam HAART. Potencijal antiretrovirusnih lekova da indukuju pojavu metaboličkog sindroma se razlikuje među lekovima iste klase, kao i među različitim klasama lekova. Zato se pred lekare kao izazov postavlja razvoj algoritama za skrining, predviđanje, prevenciju i lečenje kardiovaskularnih bolesti sa HIV-om, što zahteva nova istraživanja u ovoj oblasti.

**KLjučne reči:** HIV, AIDS, visoko aktivna antiretrovirusna terapija, metabolički sindrom, kardiovaskularni rizik, akutni infarkt miokarda

### Summary

Metabolic complications, including dyslipidemia, insulin resistance, and altered fat distribution, (i.e. lipodistropy), which is manifested as a loss of subcutaneous fat and a relative increase in central fat, are common in adults infected with human immunodeficiency virus (HIV) who are receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). These metabolic complications increase the risk of cardiovascular disease (coronary disease, acute myocardial infarction) and cerebrovascular disease, increasing morbidity and mortality in this population. Metabolic syndrome is the consequence of the dynamic relationship between HIV virus and a host, which is influenced by the viral characteristics, genetic factors of a host, environmental factors, and the HAART. The potential to induce metabolic syndrome varies among antiretroviral drugs from of the same class, as well as between different classes of drugs. The development of algorithms for the screening, prediction, prevention and treatment of cardiovascular disease is the new challenge for the doctors and requires new studies in this area.

**Key words:** HIV, AIDS, highly active antiretroviral therapy, metabolic syndrome, cardiovascular risk, acute myocardial infarction.

## Uvod

Epidemija AIDS-a (*acquired immunodeficiency syndrome*) ima karakteristike svetske pandemije. Od 1981. godine, kada su registrovani prvi slučajevi do tada nepoznate bolesti, do kraja 2012. godine u svetu je registrovano 35.3 miliona ljudi inficiranih virusom HIV-a (*human immunodeficiency virus*) (1).

Ključna godina u lečenju AIDS-a je bila 1996, kada je započeta primena kombinovane visoko aktivne antiretrovirusne terapije (*highly active antiretroviral therapy*-HAART), odnosno primena kombinacije tri ili više antiretrovirusnih lekova različitog mehanizma dejstva (2-4). Do sada je u svetu registrovano ukupno 27 lekova, koji se klasifikuju u 5 grupa, na osnovu različitog mehanizma dejstva:

- 1. Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NIRT):** zidovudin (AZT), zalcitabin (ddC), didanozin (ddl), stavudin (d4T), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), emtricitabin (FTC) i tenofovir (TDF).
- 2. Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNIRT):** nevirapin (NVP), delavirdin (DLV), efavirenz (EFV), etravirin (TMC-125) i rilpivirin (TMC-278).
- 3. Proteazni inhibitori (PI):** sakvinavir (SQV), ritonavir (RTV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), amprenavir (APV), lopinavir (LPV), fosamprenavir (FOS), atazanavir (ATV), tipranavir (TPV) i darunavir (TMC-114).
- 4. Inhibitori fuzije HIV-a:** enfuvirtid (klasični inhibitor fuzije; peptid T-20) i maravirok (antagonista CCR5 receptora).

## 5. Inhibitori virusne integracije: raltegravir i dolutegravir.

Primenom HAART-a došlo je do značajnog smanjenja morbiditeta i mortaliteta kod osoba inficiranih HIV-om, zbog intenzivne supresije virusne replikacije i posledičnog oporavka imunskog sistema (5,6). Primenom HAART-a, AIDS je postao hronično infektivno oboljenje, koje se prati, leči i kontroliše dugi niz godina, veoma često i nekoliko decenija. Sa produženjem životnog veka pacijenata sa HIV infekcijom od značaja je postalo praćenje neželjenih efekata HAART-a, među kojima se posebno izdvajaju poremećaj metabolizma lipida, periferna lipoatrofija i visceralna lipohipertrofija, zajednički označene kao lipodistrofija i insulinska rezistencija. Dislipidemija, lipodistrofija i insulinska rezistencija zajedno čine metabolički sindrom, koji dodatno doprinosi povećanju koronarnog i kardiovaskularnog rizika, kao i rizika od pojave akutnog infarkta miokarda kod pacijenata sa HIV infekcijom.

Na nastanak i razvoj metaboličkih komplikacija ne utiče samo primena HAART-a (tabela 1). Sve više se utemeljuje mišljenje da je metabolički sindrom posledica dinamičkog odnosa virusa HIV-a i domaćina, na koji utiču karakteristike samog virusa, genetske karakteristike domaćina, faktori sredine, kao i sam HAART (7).

Američki nacionalni program za edukaciju o holesterolu (*The National Cholesterol Education Program*, NCEP)

Tabela 1. (Modifikovano prema: Anuurad, i sar., 2009 (7))

METABOLIČKI POREMEĆAJI KOJI SU U VEZI SA HIV INFEKCIJOM
1. Kaheksija/mršavljenje Gubitak telesne težine Hronična slabost Dijareja Povremeno ili konstantno povišenje telesne temperature
2. Dislipidemija Povišena koncentracija triglicerida Snižena koncentracija HDL holesterola Snižena koncentracija LDL ( <i>low density lipoprotein</i> ) holesterola Povišena koncentracija VLDL ( <i>very low density lipoprotein</i> ) holesterola
3. Povišena koncentracija TNF- $\alpha$ ( <i>tumor necrosis factor</i> )
4. Osteoporoza
5. Izmenjen metabolizam glukoze
6. Promene u imunom sistemu i izmenjena koncentracija citokina

je definisao metabolički sindrom (MS) na osnovu kliničkih, antropometrijskih i laboratorijskih parametara (8). Prema ovoj definiciji, MS se dijagnostikuje ako je prisutno tri od pet faktora rizika: obim struka veći od 88 cm kod žena i 102 cm kod muškaraca; koncentracija triglicerida u plazmi veća od 1,7 mmol/L; koncentracija HDL (*high density lipoprotein*) holesterola manja od 1,2 mmol/L kod žena ili manja od 1,0 mmol/L kod muškaraca; glikemija veća od 6,1 mmol/L ili vrednosti krvnog pritiska veće od 130/85 mmHg (8).

## Sindrom lipodistrofije

Sindrom lipodistrofije obuhvata klinička stanja koja se karakterišu poremećenom distribucijom telesnih masti. To su lipoatrofija (gubitak potkožnog masnog tkiva), lipohipertrofija (povećanje visceralnog masnog tkiva), i kombinacija ova dva stanja (9, 10).

Klinički, lipoatrofija je najuočljivija na licu, gde se produbljuju nazolabijalne brazde, na ekstremitetima i glutealnoj regiji. Lipohipertrofija se manifestuje značajnim uvećanjem visceralnog masnog tkiva, što za posledicu ima povećanje obima struka, dorzocervikalnog masnog tkiva (bizonska grba, "buffalo hump"), jedno-

stranom ili obostranom ginekomaštijom kod muškaraca i povećanjem grudi kod žena (11) (slika 1). Takođe se javljaju i mnogobrojni lipomi, uvećanje supraklavikularnih masnih jastučića i akumulacija masnog tkiva na prednjoj strani vrata (12).



a



b



c



d



e



f

**Slika 1.** Klinička slika lipodistrofije: 1a/1b facijalna lipoatrofija, 1c/1d visceralna lipohipertrofija, 1e bizona grba, 1f lipoatrofija na ekstremitetima  
**Picture 1.** Clinical features of lipodystrophy: 1a/1b facial lipoatrophy, 1c/1d visceral lipohypertrophy, 1e buffalo hump, 1f lipoatrophy of the extremities

U dosadašnjim studijama preseka učestalost lipodistrofije je iznosila 11-83%. Na pojavu lipodistrofije najčešće utiču karakteristike ispitanika (ženski pol, starost pacijenata preko 40 godina), vrsta i dužina primene antiretrovirusne terapije (13, 14).

Lipodistrofija je najčešće povezana sa primenom pojedinih klasa antiretrovirusnih lekova, pri čemu stepen lipodistrofije zavisi od vrste primenjenih lekova i dužine trajanja terapije (15). Nukleozidni inhibitori izazivaju lipodistrofiju mehanizmom mitohondrijske toksičnosti u čijoj osnovi je poremećaj strukture i/ili nivoa mitohondrijske dezoksiribonukleinske kiseline (mtDNK), usled inhibicije enzima mitohondrijske polimeraze-gama. Posledica toga je poremećena diferencijacija adipocita, njihova češća apoptoza i posledično smanjenje njihovog broja (16). Lekovi iz grupe PI onemogućavaju nor-

malan transport sterol regulatornog element-vezujućeg proteina 1 (*sterol regulatory enhancer-binding protein 1*, SREBP-1), iz jedra u citoplazmu, zbog čega izostaje njegovo dejstvo, što se odražava na normalnu diferencijaciju ćelija masnog tkiva (17). Na nastanak i razvoj lipodistrofije utiče i sama HIV infekcija, u toku koje dolazi do povećanja sinteze brojnih citokina, koji doprinose razvoju metaboličkih komplikacija. Među citokinima koji su povezani sa nastankom lipodistrofije izdvajaju se TNF- $\alpha$  i IL-6 (18). Za TNF- $\alpha$  je dokazano da inhibira lipogenezu i stimuliše lipolizu, što remeti ravnotežu između ova dva procesa i često uzrokuje poremećenu distribuciju telesnih masti.

Lekovi čija primena najčešće dovodi do pojave lipodistrofije su timidinski analozi kao podgrupa NIRT-a, naročito primena stavudina (d4T) (19-21). Tenofovir i abakavir iz grupe NIRT-a

(22-25) i atazanavir iz grupe PI, imaju slabiji potencijal za nastanak lipodistrofije (26). Potencijal lekova iz grupe NNIRT za nastanak i razvoj lipodistrofije zavisi od drugih antiretrovirusnih lekova koji se primenjuju sa njima u protokolu (27). Primena novijih antiretrovirusnih lekova iz grupe inhibitora fuzije i inhibitora integraze, praćena je ređom pojavom lipodistrofije (28, 29).

Još uvek nema idealnog terapijskog tretmana za lečenje morfoloških promena prisutnih kod lipodistrofije. Do sada je ispitivano više terapijskih opcija poput vežbanja, promene načina ishrane, smanjenja izloženosti pojedinim antiretrovirusnim lekovima, primena specifičnih lekova i kozmetičkih tretmana, pri čemu je svaka od navedenih metoda pokazala različit stepen uspešnosti (27).

## Dislipidemije

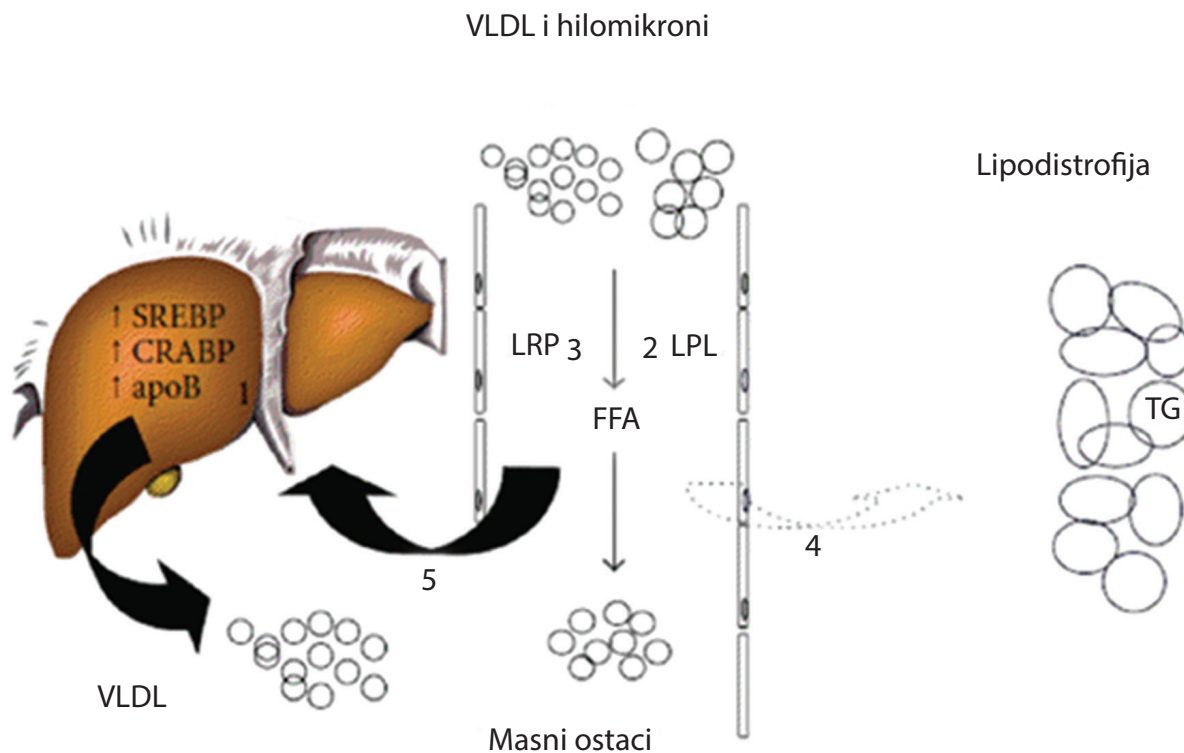
Metabolizam masti je značajno poremećen kod pacijenata sa HIV infekcijom, kako kod onih kod kojih još nije započeto lečenje, tako i kod onih na HAART-u (30). HIV-om inficirani pacijenti češće imaju snižene vrednosti ukupnog holesterola, LDL-a (low density lipoprotein) i HDL-a (highly density lipoprotein) i povišene vrednosti triglicerida, u odnosu na pacijente bez HIV infekcije (31). Kod pacijenata sa HIV-infekcijom lečenih HAART-om prisutna je povišena koncentracija ukupnog holesterola i LDL-a, snižena koncentracija HDL-a i hipertrigliceridemija.

Tako je prema rezultatima D:A:D (Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study) studije, učestalost hiperholesterolemije (>6,2 mmol/L), hipertrigliceridemije (>2,3 mmol/L) i niskog HDL-a (<0,9 mmol/L) iznosila je redom 10-27%, 23-40% i 15-27%, u zavisnosti od primenjenog antiretrovirusnog protokola (32).

U osnovi dislipidemije kod pacijenata sa HIV infekcijom na terapiji HAART-om nalazi se više patogenetskih mehanizama koji se prepliću i međusobno pojačavaju. Kao posledica sistemskog inflamatornog odgovora na perzistentnu virusnu infekciju, raste koncentracija interferona alfa (33), što uzrokuje smanjenje aktivnosti lipoproteinske i hepatičke lipaze i posledično smanjenje klirensa triglicerida iz plazme (34).

Lekovi iz grupe PI deluju različito na različita tkiva pri čemu indukuju pojavu dislipidemije. Tokom primene ovih lekova, protein SREBP-1, protein koji u mnogim tkivima reguliše ekspresiju gena odgovornih za metabolizam masti, ostaje unutar jedra, zbog izostanka njegovog premeštanja u citoplazmu (35). Jedna od predloženih pretpostavki o uticaju PI na nastanak dislipidemije se zasniva na strukturalnoj sličnosti između katalitičke regije HIV-1 proteaze, ključnog mesta dejstva ovih lekova, i dva homologna

proteina uključena u metabolizam lipida: citoplazmatični protein tipa 1 koji se vezuje za retinoičnu kiselinu (cytoplasmatic retinoic acid-binding protein type-1, CRABP-1) i protein niske gustine vezan za lipoproteinski receptor (low density lipoprotein-receptor related protein, LRP). CRABP-1 je izuzetno važan za normalno funkcionisanje procesa diferencijacije i proliferacije adipocita. Vezivanjem PI za CRABP-1 dolazi do inhibicije ovog proteina što onemogućava normalno funkcionisanje cele kaskade reakcija, što kao krajnji rezultat ima smanjenje broja adipocita, koje se morfološki manifestuje lipoatrofijom (36). Drugi protein, LRP, se u normalnim uslovima vezuje za lipoproteinsku lipazu (lipoprotein lipase, LPL) smeštenu na endotelu kapilara, uzrokujući hidrolizu slobodnih masnih kiselina (free fatty acids, FFA) od triglicerida i njihovo skladištenje u adipocitima. Vezivanje PI za protein niske gustine vezan za lipoproteinski receptor sprečava akumulaciju slobodnih masnih kise-



**Slika 2.** Šematski prikaz postprandijalnog metabolizma TG i FFA  
**Picture 2.** Schematic presentation of postprandial metabolism of TG and FFA

lina u adipocitima, zbog čega raste njihova serumska koncentracija, što dovodi do njihovog nagomilavanja u drugim tkivima, poput jetre, uzrokujući povećanje hepatičke lipogeneze i posledične hiperlipidemije (37).

Nastanak lipodistrofije i dislipidemije je povezan i međusobno uslovljen. Potkožno masno tkivo se može smatrati „metaboličkim odvodom“, koji sprečava akumulaciju štetne ektopične masti (38-40). Periferna lipodistrofija, često prisutna kod pacijenata sa HIV infekcijom, ima za posledicu smanjenje ukupnog skladišnog kapaciteta masnog tkiva, zbog čega se cirkulišuće masti, slobodne masne kiseline i trigliceridi, preusmeravaju na druga, „nemasna“ tkiva, poput jetre, skeletnih mišića, pankreasa i dr. Masno tkivo se može posmatrati i kao endokrini organ koji luči veliki broj citokina i bioaktivnih medijatora, često označavanih kao adipocitokini, koji utiču na homeostazu telesnih masti, inflamaciju i osetljivost na insulin (41, 42). Među adipocitokinima se po značaju izdvajaju adiponektin,

leptin, IL-6 i TNF- $\alpha$ . Smanjenje broja zrelih adipocita uzrokuje i smanjenje sekrecije adipocitokina.

U poslednje vreme se sve više utemeljuje mišljenje da na razvoj dislipidemije kod pacijenata sa HIV infekcijom veliki uticaj ima i postprandijalna lipemija. Šematski prikaz postprandijalnog metabolizma TG i FFA prikazan je na slici 2.

Naime, trigliceridi i slobodne masne kiseline se uglavnom sintetišu u postprandijalnoj fazi. Endogeni lipoproteini bogati trigliceridima (*triglyceride-rich lipoproteins*, TRL) (VLDL (*very low density lipoprotein*) koji sadrži apoB100 kao strukturalni protein) i egzogeni lipoproteini bogati trigliceridima (hilomikroni koji sadrže apoB48 kao strukturalni protein) nadmeću se za eliminaciju lipoproteinskom lipazom, enzimom koji hidrolizuje trigliceride u glicerol i slobodne masne kiseline, pri čemu kao ostatak nastaju aterogenetske čestice (43). Pošto je količina lipoproteinske lipaze ograničena, u postprandijalnoj fazi dolazi do nagomilavanja lipoproteina bogatih tri-

gliceridima. Masno tkivo igra ključnu ulogu u regulaciji koncentracije slobodnih masnih kiselina u postprandijalnom periodu, što čini supresijom njihovog oslobađanja u krvotok i stimulacijom absorpcije slobodnih masnih kiselina koje lipoproteinska lipaza oslobađa iz lipoproteina bogatih trigliceridima. Ovaj proces je poznat i kao put adipocitnog zarobljavanja slobodnih masnih kiselina (44). Kod pacijenata sa HIV infekcijom i prisutnom lipodistrofijom, zbog nedostatka adipocitnog zarobljavanja slobodnih masnih kiselina (45). Zbog svega toga raste koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvi, što uzrokuje njihovo preusmeravanje na druga tkiva, sa svim već opisanim posledicama.

Tako lekovi iz grupe NIRT istim, već pomenutim mehanizmom mitohondrijske toksičnosti izazivaju dislipidemiju. Antiretrovirusni lekovi se međusobno razlikuju po tipu i stepenu ispoljene dislipidemije koju izazivaju (tabela 2).

Lečenje dislipidemije kod HIV-om inficiranih pacijenta, kao i u opštoj populaciji, podrazumeva vežbanje, primenu zdrave ishrane i terapiju lekovima za sniženje lipida, među kojima najznačajnije mesto zauzimaju statini, uz dodatni princip izmene

antiretrovirusne terapije, zamenom jednog antiretrovirusnog leka drugim (34).

Lečenje dislipidemije kod HIV-om inficiranih pacijenta, kao i u opštoj populaciji, podrazumeva vežbanje,

primenu zdrave ishrane i terapiju lekovima za sniženje lipida, među kojima najznačajnije mesto zauzimaju statini, uz dodatni princip izmene antiretrovirusne terapije, zamenom jednog antiretrovirusnog leka drugim (34).

**Tabela 2.** Efekat najvažnijih antiretrovirusnih lekova na lipidni status (Modifikovano prema: Feeney i Mallon, 2011 (35))  
**Table 2.** The effect of the most important antiretroviral drugs on lipid status (Modified accord: Feeney and Mallon, 2011 (35))

ANTIRETROVIRUSNI LEKOVI	UKUPAN HOLESTEROL	LDL HOLESTEROL	HDL HOLESTEROL	TRIGLICERIDI
<b>PI + booster RTV</b>				
Lopinavir	↑↑	↑↑	↔/↓	↑↑↑
Atazanavir	↑	↔/↑	↔/↓	↔
Fosamprenavir	↑	↑	↔/↓	↑↑
Sakvinavir	↑↑	↑↑	↔/↓	↑
Darunavir	↑	↑	↔/↓	↑
Tipranavir	↑↑	↑↑	↔/↓	↑↑↑
<b>NNIRT</b>				
Efavirenz	↑	↑	↑	↑
Nevirapin	↑	↑	↑↑	↔/↑
<b>NIRT</b>				
Tenofovir	↔/↑	↔/↑	↔/↑	
Abakavir	↔/↑	↑	↑	↑
Lamivudin	↔	↔	↔	↔
Zidovudin	↑	↑	↑	↑↑
Stavudin	↑↑	↑↑	↑	↑↑
<b>CCR5 INHIBITORI</b>				
Maravirok	↔	↔	↔/↑	↔
<b>INHIBITORI INTEGRAZE</b>				
Raltegravir	↔/↑	↔/↑	↔/↑	↔

Lekovi koji su preporučeni kao prva terapijska linija su u crnom polju. ↑ povećavaju koncentraciju masti u serumu, ↔ ne utiču na koncentraciju masti u serumu, ↓ smanjuju koncentraciju masti u serumu. RTV- ritonavir.

Drugs which have been recommended as a first line therapy are in black field. ↑ increasing the serum concentration of lipids, ↔ do not affect the serum concentration of lipids, ↓ decreasing the serum concentration of lipids. RTV- ritonavir.

## Insulinska rezistencija/dijabetes melitus tip 2

Poremećen metabolizam glukoze koji se manifestuje pojavom insulinske rezistencije, posledičnom hiperglikemijom i mogućim razvojem dijabetes melitusa tipa 2 (DMT2) se viđa kod pacijenata inficiranih HIV-om lečenih HAART-om (15).

Učestalost insulinske rezistencije kod pacijenata sa HIV infekcijom ne terapiji HAART-om iznosi čak i do 60% (46, 13).

Na nastanak i razvoj insulinske rezistencije i/ili dijabetes melitusa, utiče sama HIV infekcija, zbog direktnog

dejstva virusa, kao i individualne karakteristike pacijenta (godine, pol, genetska predispozicija i dr.), ali i sami antiretrovirusni lekovi svojim direktnim i/ili indirektnim dejstvom na metabolizam glukoze (47). Lekovi iz grupe NIRT izazivaju insulinsku rezistenciju već pomenutim i objašnjenim mehanizmom mitohondrijske toksičnosti. Nekoliko *in vitro* studija je utvrdilo prisustvo mutacija u pojedinim genima u mišićnim ćelijama pacijenata sa poremećenim metabolizmom glukoze i prisutnim dijabetes melitusom. To su geni koji kodiraju proteine koji

učestvuju u procesu oksidativne fosforilacije u mitohondrijama (48, 49). Lekovi iz grupe PI uzrokuju insulinsku rezistenciju remeteći normalan transport glukoze preko GLUT 4 (*glucose transporter 4*) transportnog proteina, pri čemu ne utiču na postreceptorski prenos signala (50).

Kod nekih pacijenata sa prisutnim DMT2 primena HAART-a je dovela do izlečenja DMT2, što može biti indirektan dokaz o direktnom dejstvu virusa na pankreas i sekreciju insulina (51, 52).

Rezultati D:A:D studije su pokazali da se novonastali DMT2 najčešće javlja pri lečenju stavudinom, lekom iz grupe NIRT. Terapija zidovudinom i didanozinom takođe dovodi do povećanja učestalosti dijabetesa, dok je

s druge strane, lečenje nevirapinom i ritonaviro, lekovima iz grupe PI, povezano sa ređom pojavom dijabetesa (46). Osim za navedenih pet lekova, studija nija pokazala značajniju povezanost između pojave dijabetesa

i ostalih antiretrovirusnih lekova (46). Za lečenje insulinske rezistencije i/ili dijabetesa melitusa tip 2 kod pacijenata sa HIV infekcijom najčešće se koriste bigvanidi i tiazolidini.

## Kardiovaskularni rizik

Uspesna primena HAART-a u lečenju pacijenata sa HIV infekcijom doprinelo je produženju njihovog životnog veka. S druge strane, kod ovih pacijenata je istovremeno uočena učestala pojava koronarne bolesti (32), a kardiovaskularne bolesti su postale jedan od najvažnijih uzroka morbiditeta i mortaliteta kod ovih pacijenata (53).

Rezultati brojnih kliničkih studija su doprineli donošenju generalnog zaključka da je kod pacijenata sa HIV infekcijom značajno povećan rizik od nastanka i razvoja kardiovaskularnih bolesti. Retrospektivne kohortne studije i studije koje su analizirale registre obolelih, a koje su pored pacijenata sa HIV infekcijom uključivale i zdrave kontrolne grupe, došle su do zaključka da je prosečno za 1,5-2 puta češći nastanak koronarne bolesti u grupi pacijenata sa HIV infekcijom u odnosu na opštu populaciju (kontrolnu grupu) (54, 55).

Povećan kardiovaskularni rizik kod pacijenata sa HIV infekcijom može biti posledica prisustva i uticaja tradicionalnih i netradicionalnih faktora rizika. Među tradicionalnim faktorima rizika, po značaju se izdvajaju životna dob, pušenje, pojava dislipidemija, poremećen metabolizam glukoze, insulinska rezistencija, dijabetes melitus tip 2 i porodična istorija kardiovaskularnih bolesti (15, 32).

Netradicionalni faktori rizika su oni koji su karakteristični za populaciju pacijenata sa HIV infekcijom koji se leče antiretrovirusnim lekovima. Ovi faktori rizika su posledica direktnog uticaja HIV-a, inflamatorne reakcije koja je u osnovi HIV infekcije i pojedinih antiretrovirusnih lekova (15, 32).

Infekcija virusom HIV-a i antiretrovirusni lekovi koji se koriste u njenom lečenju, mogu značajno uticati na srce i krvne sudove (15). Pretpostavlja se da virus HIV-a ima direktan uticaj na srce i krvne sudove, ali su dokazi koji potvrđuju ovu pretpostavku oskudni (56). Makrofagi i druge ćelije inficirane virusom HIV-a kompromituju normalno funkcionisanje srca i krvnih sudova putem parakrinog i sistemskog oslobađanja inflamatornih citokina. Takođe, poremećaj metabolizma lipida sa istovremenim porastom koncentracija lipida u serumu, doprinosi formiranju aterosklerotskih plakova (15). I drugi metabolički poremećaji, insulinska rezistencija i lipodistrofija, utiču na endotelnu i miokardnu funkciju (15).

Potencijal za nastanak i razvoj koronarne bolesti se razlikuje ne samo među različitim klasama antiretrovirusnih lekova, već i među lekovima unutar iste klase. Rezultati D:A:D studije su pokazali da je primena indinavira i lopinavira zajedno sa bo-

oster dozom ritonavira, povezana sa češćim i izraženijim metaboličkim poremećajima, koji su u vezi sa statistički značajno povećanim relativnim rizikom od infarkta miokarda, dok nije zabeleženo povećanje relativnog rizika za nastanak infarkta pri primeni nevirapina i efavirenza. Među lekovima iz grupe NIRT, didanozin i abakavir su povezani sa statistički značajnim povećanjem relativnog rizika od infarkta miokarda, kako pri trenutnoj tako i pri njihovoj ranijoj primeni u terapiji (57).

U prevenciji kardiovaskularnih bolesti, kao i kod pacijenata bez HIV infekcije, posebna pažnja se posvećuje prekidu pušenja, prevenciji i lečenju hipertenzije, lečenju dislipidemija i insulinske rezistencije/dijabetesa melitusa tip 2. Pri lečenju pacijenata sa HIV infekcijom, kad god je moguće treba izbegavati primenu antiretrovirusnih lekova sa dokazanim uticajem na povećanje kardiovaskularnog rizika, naročito kada su već prisutni faktori rizika od koronarne bolesti. Ne treba zaboraviti da je primarni cilj lečenja uspostavljanje kontrole nad HIV infekcijom, sa smanjenjem viremije i normalizacijom imunoloških parametara. Strategije prevencije ne smeju nikad da ugroze ostvarenje ovog glavnog cilja.

## Zaključak

Kod pacijenata sa HIV infekcijom, primena HAART-a povezana je sa promenama u telesnom sastavu, redistribucijom masnog tkiva, dislipidemijom i insulinskom rezistencijom. Poremećena distribucija adipoznog tkiva i izmenjena sekrecija adipocito-

kina može imati ključnu ulogu u razvoju hipertrigliceridemije i insulinske rezistencije. Pretpostavlja se da i HIV infekcija i HAART mogu dovesti do povećanja kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa HIV infekcijom. Kardiovaskularni rizik, kao neželjeni

efekat HAART-a, treba posmatrati iz perspektive velikog smanjenja mortaliteta od AIDS-a, ali ga je istovremeno moguće određenim intervencijama redukovati.

## Literatura

1. United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2013; 4.
2. BHIVA Guidelines Co-ordinating Committee. British HIV association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 1997; 349:1086-1092.
3. BHIVA Executive Committee. British HIV association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy. *HIV Med* 2012; 2:1-85.
4. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF et al. Antiretroviral therapy of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA* 2012; 308(4):387-402.
5. Lok JJ, Bosch RJ, Benson CA et al. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *AIDS* 2010; 24(12):1867-1876.
6. Jevtović Dj, Salemović D, Ranin J, Pešić-Pavlović I, Korać M, Djurković-Djaković O. The prognosis of patients with dissociated virological and immunological response to HAART. *Biomed&Pharmacother* 2010; 10:692-6.
7. Anurad E, Semrad A, Berglund. Human Immunodeficiency Virus and Highly Active Antiretroviral Therapy- Associated Metabolic Disorders and Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7(5):401-409.
8. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III), final report? *Circulation* 2002; 106(25):3143-3421.
9. Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(3):137-50.
10. Shlay JC, Sharma S, Peng G, Gybert LC, Grunfeld C. The effect of individual antiretroviral drugs on body composition in HIV-infected persons initiating highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51(3):298-304.
11. Meerkotter D. Gynaecomastia associated with highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Radiol Case Rep* 2010; 4(7):34-40.
12. Domingo P, Estrada V, Lopez-Aldeguer J, Villaroya F, Martinez E. Fat redistribution syndromes associated with HIV-1 infection and combination antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2012; 14(2):112-23.
13. 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.
14. Cabrero E, Griffa L, Burgos A. Prevalence and impact of body physical changes in HIV patients treated with highly active antiretroviral therapy: results from a study on patient and physician perception. *AIDS Patient Care STDS* 2010; 24(1):5-13.
15. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular Risk and Body-Fat Abnormalities in HIV-Infected Adults. *N Engl J Med* 2005; 353:48-62.
16. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354(9184):1112-5.
17. Bastard JP, Caron M, Vidal H, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1 infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002; 359:1026-31.
18. Johnson JA, Albu JB, Engelson ES, et al. Increased systemic and adipose tissue cytokines in patients with HIV-associated lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286:E261-E271.
19. Domingo P, Cabeza MC, Pruvost A, et al. Relationship between HIV/Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)-Associated Lipodystrophy Syndrome and Stavudine-Triphosphate Intracellular Levels in Patients with Stavudine-Based Antiretroviral Regimens. *Clin Infect Dis* 2010; 50(7):1033-40.
20. van der Valk M, Casula M, Weverlingz GJ, et al. Prevalence of lipotrophy and mitochondrial DNA content of blood and subcutaneous fat in HIV-1-infected patients randomly allocated to zidovudine- or stavudine-based therapy. *Antivir Ther* 2004; 9:385-393.
21. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1 infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17:971-9.
22. Ribera E, Paradoineiro JC, Curran A, et al. Improvements in Subcutaneous Fat, Lipid Profile, and Parameters of Mitochondrial Toxicity in Patients with Peripheral Lipotrophy When Stavudine is Switched to Tenofovir (LIPOTEST Study). *HIV Clin Trials* 2008; 9(6):407-417.
23. Ribera E, Larrousse M, Curran A, et al. Impact of switching from zidovudine/lamivudine to tenofovir/emtricitabine on lipotrophy: the RECOMB study. *HIV Med* 2013; 14(6):327-36.
24. McComsey GA, O'Riordan M, Choi J, et al. Mitochondrial function, inflammation, fat and bone in HIV lipotrophy: randomized study of uridine supplementation or switch to tenofovir. *Antivir Ther* 2012; 17(2):347-53.
25. Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, non-nucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; 23(9):1109-18.
26. Minami R, Yamamoto M, Takahama S, Ando H, Miyamura M, Suematsu E. Comparison of the influence of four classes of HIV antiretrovirals on adipogenic differentiation: the minimal effect of raltegravir and atazanavir. *J Infect Chemother* 2011; 17(2):183-8.
27. Domingo P, Estrada V, Lopez-Aldeguer J, Villaroya F, Martinez E. Fat redistribution syndromes associated with HIV-1 infection and combination antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2012; 14(2):112-23.
28. Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, et al. Raltegravir-based versus efavirenz-based regimens in treatment-naïve HIV-1 infected patients: efficacy, durability, subgroup, safety and metabolic analyses through 96 weeks of follow-up. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55:39-48.
29. Cooper DA, Cordery DV, Reiss P, et al. The effects of enfuvirtide therapy on body composition and metabolic parameters over 48 weeks in the TORO body imaging substudy. *HIV Med* 2011; 12(1):31-9.
30. Estrada V, Portilla J. Dyslipidemia related to antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2011; 13(1):49-56.
31. Anastos K, Lu D, Shi Y, et al. Association of serum lipid levels with HIV serostatus, specific antiretroviral agents, and treatment regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:34-42.
32. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from D:A:D study. *AIDS (London, England)* 2003; 17:1179-1193.
33. Grunfeld C, Dinarello CA, Feingold KR. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1, and interferon alpha stimulate triglyceride synthesis in HepG2 cells. *Metabolism* 1991; 40:894-8.
34. Feeney ER, Mallon PW. HIV and HAART-associated Dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med* 2011; 5:49-63.
35. Bengoechea-Alonso MT, Ericsson J. SREBP in signal transduction: cholesterol metabolism and beyond. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19:215-22.
36. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351(9119):1881-1883.
37. den Boer MA, Berbee JF, Reiss P, et al. Ritonavir impairs lipoprotein lipase-mediated lipolysis and decrease uptake of fatty acids in adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:124-9.
38. Simha V, Garg A. Lipodystrophy: lessons in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17(2):162-169.
39. Garg A. Acquired and Inherited Lipodystrophies. *New Engl J Med* 2004; 350(12):1220-34.
40. Simha V, Garg A. Inherited lipodystrophies and hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20(4):300-8.
41. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Wals K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2):85-97.
42. Mathieu P, Lemieux I, Despres JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87(4):407-416.
43. Alipour A, Elte JW, van Zaanen HC, Rietveld AP, Castro Cabezas M. Novel aspects of postprandial lipemia in relation to atherosclerosis. *Atheroscler* 2008; Suppl 9(2):39-44.
44. Hannukainen JC, Kalliokoski KK, Borra RJ, et al. Higher free fatty acids in visceral than in abdominal subcutaneous fat tissue in men. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:261-265.
45. van Wijk JP, Castro Cabezas M, de Koning EJP, Rabelink TJ, van der Geest, Hoepelman IM. In vivo evidence of impaired peripheral fatty acids trapping in patients with human immunodeficiency virus associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3575-3582.
46. De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al. Incidence and Risk Factors for New-Onset Diabetes in HIV-Infected Patients: The Data Collections on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *Diabetes Care* 2008; 31(6):1224-1229.
47. Butt AA, McGinnis K, Rodriguez-Barradas MC, et al. HIV Infection and the Risk of Diabetes Mellitus. *AIDS* 2009; 23(10):1227-1234.
48. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Gardar R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350:664-671.
49. Hojlund K, Yi Z, Lefort N, et al. Human ATP synthase beta is phosphorylated at multiple sites and shows abnormal phosphorylation at specific sites in insulin-resistant muscles. *Diabetologia* 2010; 53(3):541-51.
50. Hresko RC, Hruz PW. HIV protease inhibitors act as competitive inhibitors of the cytoplasmic glucose binding site of GLUTs with differing affinities for GLUT1 and GLUT4. *PLoS One* 2011; 6(9):e25237.
51. Press NM, Maontaner JS, Bondy G. Resolution of diabetes after initiation of antiretroviral therapy in two human immunodeficiency virus-infected patients. *Endocr Pract* 2004; 10:199-202.
52. Koeppe J, Kosmiski L. Apparent resolution of type 2 diabetes mellitus after initiation of potent antiretroviral therapy in a man from Africa with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2006; 42:e79-81.
53. Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010; 24(10):1537-48.
54. Klein D, Leyden W, Xu L, et al. Program and abstracts of the 18<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Boston, MA). Alexandria, VA: CROI; 2011. Contribution of immunodeficiency to CHD: cohort study of HIV+ and HIV- Kaiser Permanent members.
55. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to general population. *AIDS* 2010; 24:1228-30.
56. Maloberti A, Giannattasio C, Dozio D, et al. Metabolic syndrome in human immunodeficiency virus-positive subjects: prevalence, phenotype, and related alterations in arterial structure and function. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; 11(6):403-11.
57. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010; 201:318-330.