

## Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από μακρά χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας Από τη μείωση της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης ως τη λιποδυστροφία

Οι πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της αντιμετώπισης της HIV-λοίμωξης με την ένταξη των αναστολέων της πρωτεάσης (PIs) στην αντιρετροϊκή αγωγή, άλλαξαν θεαματικά τη φυσική πορεία της νόσου, με σημαντική μείωση της θνητότητας σε παγκόσμιο επίπεδο. Όμως, παράλληλα, υπάρχει αυξημένη αναγνώριση και αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρονία λήψη της θεραπείας. Λόγω του μακρού χρόνου επιβίωσης των ασθενών με HIV-λοίμωξη, είναι λογικό η τοξικότητα μετά από χρονία χορήγηση των νουκλεοσιδικών αναλόγων (NRTIs) να είναι πιο εμφανής τα τελευταία χρόνια. Σε πειραματικό και κλινικό επίπεδο, η τοξικότητα αυτή είναι καλά χαρακτηρισμένη, όπως και ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός της, που φαίνεται να είναι κοινός στις πολυσυστηματικές εκδηλώσεις της τοξικότητας αυτής και να αφορά σε μειωμένη οξειδωτική φωσφορυλίωση των μιτοχονδρίων των ανθρώπινων κυττάρων. Όσον αφορά τη νεότερη ομάδα αντιρετροϊκών, τα μη νουκλεοσιδικά ανάλογα (NNRTIs) και το νεότερο NRTI abacavir, χαρακτηρίζονται από μια γενικευμένη αντίδραση υπερευαισθησίας, που αν και αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια που εκδηλώνεται άμεσα, περιγράφεται γιατί εμφανίζεται σε σχετικά μεγάλη αναλογία ασθενών και αποτελεί πολύ συχνή αιτία διακοπής της αγωγής. Επιπρόσθετα, ένα νέο σύνδρομο, που περιλαμβάνει μεταβολές σώματος, λόγω ανακατανομής συνολικού σωματικού λίπους, και μεταβολικές διαταραχές, πρόσφατα περιγράφεται με ομοιότητα αυξανόμενη συχνότητα σε HIV(+) ασθενείς, που στην πλειονότητα έχουν ανταποκριθεί καλά στην αγωγή. Υπάρχει η γενική παραδοχή ότι αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια των PIs, αν και η αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει τεκμηριωθεί. Οι πλέον εμφανείς αισθητικές μεταβολές του σώματος είναι η αύξηση της περιμέτρου της κοιλιάς και η λήπτυνση των άκρων, συχνά με προβολή των υποδόριων φλεβών. Απώλεια υποδόριου λίπους προσώπου, αυξημένη εναπόθεση λιπώδους ιστού στην αυχενική μοίρα, καθώς και αύξηση μεγέθους μαστών, σε γυναίκες, έχουν επίσης αναφερθεί. Αν και μεταβολικές διαταραχές έχουν περιγραφεί σε σχέση με τη HIV-λοίμωξη, ανεξάρτητα από τη λήψη αγωγής, το είδος των μεταβολικών διαταραχών που εμφανίζονται στους ασθενείς που λαμβάνουν PIs είναι διαφορετικό και περιλαμβάνει υπερλιπιδαιμία, αντοχή στην ινσουλίνη και σε μικρό ποσοστό νεοεμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη, υπογοναδισμό ή υπερουρικαιμία. Αν και μια ομολογία στην καταλυτική θέση του ενζύμου της HIV-πρωτεάσης με δύο πρωτεΐνες που παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι το σύνδρομο είναι αποτέλεσμα της αναστολής της δράσης των ενζύμων αυτών από τους PIs, υπάρχουν αναφορές ασθενών με στοιχεία του συνδρόμου, που δεν έχουν λάβει αγωγή με PI. Η ανεύρεση σαφούς ορισμού, η ακριβής επίπτωση, η δυνατότητα αναστρεψιμότητας, η συσχέτιση με συγκεκριμένο είδος φαρμάκου, η αιτιοπαθογένεια, η αντιμετώπιση και οι μακροχρόνιες επιπτώσεις, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, αποτελούν πεδία έρευνας. Μέχρι στιγμής υπάρχουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα και περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για τη διαλεύκανσή τους.

Ε. Σαμπατάκου,  
Π. Γαργαλιάνος

Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, ΠΓΝΑ  
«Γ. Γεννηματάς»

The long-term toxicity  
of potent antiretroviral treatment

*Abstract at the end of the article*

### Λέξεις ευρετηρίου

Ανεπιθύμητες ενέργειες  
Αντιρετροϊκή αγωγή  
HIV-λοίμωξη  
Λιποδυστροφία

“The stormy skies of antiretroviral therapy rained more unwelcome news of metabolic complications and primary and secondary resistance”

*David S. MacDougall*

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αναμφισβήτητα, το κλίμα ευφορίας της τελευταίας τριετίας στον τομέα της αντιρετροϊκής θεραπείας με την εισαγωγή της HAART, που είχε ως αποτέλεσμα τη θεαματική μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών με HIV-λοίμωξη/AIDS, έχει διαδεχθεί μια νέα εποχή σκεπτικισμού και έντονου προβληματισμού, περίοδος που χαρακτηρίζεται από την προσπάθεια υιοθέτησης νέων στρατηγικών θεραπείας και εφαρμογής “rescue” και “salvage” therapy, καθώς η ανάπτυξη αντοχής και η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, λόγω της εφαρμογής των αντιρετροϊκών φαρμάκων, είναι προεξάρχοντα θέματα σε διεθνές επίπεδο. Ο όρος εκρίζωση (eradication), αν και συνεχίζει να αποτελεί τον τελικό στόχο, χρησιμοποιείται ολοένα και σπανιότερα στις μεγάλες διεθνείς επιστημονικές συναντήσεις. Απορεί κανείς, μέσα από τους συνεχείς επαναπροσδιορισμούς και αναθεωρήσεις, αν τελικά οι Αλκυονίδες μέρες στην ιστορία της HIV-λοίμωξης έχουν έλθει τελικά ή αποτελούν προσδοκία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν, από τη έναρξη της ιστορίας της αντιρετροϊκής αγωγής, με την πρώτη ομάδα των νουκλεοσιδικών αναλόγων (NsRTIs), τη βασική αιτία της μη συμμόρφωσης των ασθενών, με κύρια συνέπεια την ανάπτυξη αντοχής και την αποτυχία της αγωγής. Πέρα από τις γνωστές από ετών και καλά χαρακτηρισμένες παθογενετικά ανεπιθύμητες ενέργειες των NsRTIs, ολοένα και νέες προστίθενται, όπως αυτές που αφορούν τη λιποδυστροφία και μεταβολικές διαταραχές, για τις οποίες διερευνάται σε βάθος αν υπάρχει πραγματική συσχέτιση με την αγωγή αυτή καθαυτή ή αν αποτελούν όψιμες εκδηλώσεις της ίδιας της HIV-λοίμωξης, που εμφανίζονται λόγω του μεγάλου προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών.

Είναι γνωστό ότι υπάρχει είδος τοξικότητας που αφορά συγκεκριμένη ομάδα αντιρετροϊκών, καθώς επίσης και τοξικότητα που χαρακτηρίζει συγκεκριμένο είδος αντιρετροϊκού φαρμάκου (πίνακες 1, 2).

## 2. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΝΟΥΚΛΕΟΣΙΔΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ

Είναι προφανές ότι ο όρος HAART παραπέμπει στους αναστολείς πρωτεασών (PIs), όμως δεν παύει η ομάδα των NsRTIs, με παλιότερο εκπρόσωπό της τη

**Πίνακας 1.** “Class-specific” τοξικότητα.

NsRTIs	Αναστολή DNA-πολυμεράσης μιτοχονδρίων
NtRTIs	Εγγύς νεφρική σωληναριακή δυσλειτουργία
NNsRTIs	Υπερευαισθησία
PIs	Λιποδυστροφία;

NsRTIs: Νουκλεοσιδικά ανάλογα, NtRTIs: Νουκλεοτιδικά ανάλογα, NNsRTIs: Mn νουκλεοσιδικά ανάλογα, PIs: Αναστολείς πρωτεάσης

**Πίνακας 2.** “Drug-specific” τοξικότητα.

ZDV	Υπέρχρωση/γαστρεντερικές διαταραχές
ddI	Γαστρεντερικές διαταραχές
ddC	Έλκη στομάχου
ABV	Αντίδραση υπερευαισθησίας
EFV	Τοξικότητα ΚΝΣ
RTV	Γαστρεντερικές διαταραχές/περιστοματική αιμοδία
IDV	Νεφρολιθίαση/αύξηση χολερυθρίνης
NLF	Διάρροια

ZDV: Zidovudine, ddI: Didanosine, ddC: Zalcitabine, ABV: Abacavir, E-FV: Efavirenz, RTV: Ritonavir, IDV: Indinavir, NLF: Nelfinavir, ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα

ζιδοβουδίνη, που είναι το πρώτο αντιρετροϊκό φάρμακο, να αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο και απαραίτητη βάση (“back bone”) οποιουδήποτε συνδυασμού HAART. Εμπειρία μεγαλύτερη των 10 ετών χορήγησης NsRTIs έχει καταστήσει σαφές το όφελος αλλά και τη συχνή ύπαρξη ανεπιθύμητων ενεργειών από την εφαρμογή τους, που ποικίλλουν σε φάσμα και σοβαρότητα από ήπια μυοπάθεια έως θανατηφόρου ενίοτε έκβασης εκδηλώσεις, όπως παγκρεατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και γαλακτική οξέωση. Η πλειονότητα αυτών των εκδηλώσεων βασίζεται στην ύπαρξη κοινού παθογενετικού μηχανισμού, που χαρακτηρίζεται από μείωση της οξειδωτικής φωσφορύλιωσης των μιτοχονδρίων των κυττάρων του ανθρώπου λόγω της τοξικής επίδρασης των νουκλεοσιδικών αναλόγων, που έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή ενέργειας, μείωση παραγωγής ATP, αντισταθμιστική αναερόβια γλυκόλυση, με παραγωγή όμως πολύ μικρότερου βαθμού ενέργειας μέσω του τελευταίου μηχανισμού σε σχέση με την οξειδωτική φωσφορύλιωση.<sup>1</sup> Όλα τα NsRTIs (ZDV, ddC, ddI, 3TC, d4T και abacavir) είναι διδεδοξυνουκλεοσίδια, που υπόκεινται σε ενδοκυττάρια φωσφορύλιωση από κινάση του κυττάρου-ξενιστή σε 2',3'-διδεδοξυ-ανάλογα (ddNTP). Με τη μορφή αυτή μπορούν να αναστείλουν όχι μόνο την ιική πολυμεράση (R-T), που χρησιμοποιεί RNA ως υπόστρωμα και αποτελεί το στόχο δράσης της ομάδας αυτής, αλλά επίσης την ανθρώπινη DNA-πολυμεράση. Είναι προφανές ότι η αναστολή της τελευταίας έχει ως συνέπεια εμφάνιση κυτταρικής δυσλειτουργίας, που εκφράζεται με την παρουσία πολυοργανικών εκδηλώσεων ως αποτέλεσμα της τοξικής δράσης των φαρμάκων. Όσον αφορά τις άλλες ομάδες αναστολέων της ανάστροφης τρανσκριπτάσης, αν και επαρκή

δεδομένα για πιθανή συγγένεια με ανθρώπινες DNA-πολυμεράσες δεν υπάρχουν, φαίνεται ότι τα μη νουκλεοσιδικά ανάλογα (NNsRTIs) δεν παρεμβαίνουν στη λειτουργία αυτών των πολυμερασών, ενώ για το διαθέσιμο νουκλεοσιδικό ανάλογο (NtRTI) adefovir υπάρχει πιθανώς ισχυρή συσχέτιση με τις DNA-πολυμεράσες β και γ.<sup>2</sup>

Από τους πέντε τύπους DNA-πολυμεράσης (α, β, γ, δ και ε), που υπάρχουν στα ευκαρυωτικά κύτταρα, μόνο η πολυμεράση γ συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό του μιτοχονδριακού DNA (mtDNA), έτσι ώστε η αναστολή από τα NsRTIs εκλεκτικά αυτού του ενζύμου να παρεμβαίνει στον πολλαπλασιασμό και τη λειτουργία των μιτοχονδρίων.<sup>3,4</sup> Συνέπεια της τοξικής δράσης των NsRTIs είναι επίσης η μείωση της αρχέγονης μορφής (wild type) του mtDNA και η αύξηση του «μεταλλαγμένου» mtDNA κατά τον πολλαπλασιασμό του. Κλινική έκφραση της κυτταρικής δυσλειτουργίας εμφανίζεται όταν το επίπεδο παραγωγής ενέργειας είναι μικρότερο από συγκεκριμένο ουδό του οργάνου, ένα φαινόμενο που καλείται “threshold expression”<sup>5</sup> και εξαρτάται από το βαθμό διαταραχής της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και τις ιδιαίτερες ανάγκες κάθε οργάνου για παραγωγή ενέργειας, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση πολυοργανικών εκδηλώσεων (όσο περισσότερη ενέργεια απαιτεί ένα όργανο για τη λειτουργία του, τόσο πιο ευαίσθητο είναι). Υπάρχουν αναφορές<sup>6-12</sup> για εκδηλώσεις από διάφορα όργανα, όταν η παραγωγή ενέργειας μειωθεί κάτω από το όριο των ενεργειακών αναγκών του, όπως από το ήπαρ, πάγκρεας, καρδιά, σκελετικούς μυς, νευρικό σύστημα, αιμοποιητικό σύστημα, έσω ους (πίν. 3). Σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, η ιστολογική βλάβη έχει συγκεκριμένους χαρακτήρες και μπορεί να τεκμηριώσει τη συσχέτιση της δυσλειτουργίας ενός οργάνου με την τοξική επίδραση του φαρμάκου.

Η τοξικότητα των νουκλεοσιδικών αναλόγων στα μιτοχόνδρια είχε αρχικά τεκμηριωθεί με *in vitro* μελέτες

**Πίνακας 3.** Εκδηλώσεις σε τοξικότητα μιτοχονδρίων από NsRTIs.

Όργανο	Κλινική εκδήλωση	Συχνότητα (%)	Φάρμακο
Μυελός οστών	Αναιμία, λευκοπενία	21	ZDV>d4T
Μύες	Μυοπάθεια	17	ZDV
Καρδιά	Μυοκαρδιοπάθεια	-	ZDV
Νευρικό σύστημα	Περιφερική νευροπάθεια	15	ddC>d4T= =ddl>3TC
Ήπαρ	Ηπατική στεάτωση	-	ddl, ddC, ZDV, d4T
Πάγκρεας	Παγκρεατίτιδα	6	ddl>3TC>d4T

ZDV: Zidovudine, d4T: Stavudine, ddC: Zalcitabine, 3TC: Lamivudine, ddl: Didanosine

και φάνηκε πως οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου που απαιτούνται για αναστολή της σύνθεσης του mtDNA ποικίλλουν μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων της ομάδας αυτής.<sup>4,13,14</sup>

Κύρια προβλήματα της τοξικότητας των NsRTIs είναι η όψιμη εμφάνισή τους (μετά από παρέλευση μηνών αγωγής) και συχνά η μη έγκαιρη αναγνώρισή τους, καθώς πολλές από τις εκδηλώσεις αυτής της τοξικότητας (μυοπάθεια, περιφερική νευρίτιδα) ερμηνεύονται ως συσχετιζόμενες με τη HIV-λοίμωξη αυτή καθαυτή (HIV related). Η αδυναμία έγκαιρης αναγνώρισής τους είναι πολλές φορές καθοριστική για την έκβαση, καθόσον δεν είναι πάντοτε αναστρέψιμες. Αξιοσημείωτο, εξάλλου, είναι το γεγονός ότι κάποια άτομα εμφανίζονται πιο επιρρεπή για εκδήλωση τοξικότητας από NsRTIs, ακόμη και μετά από σύντομο χρονικό διάστημα θεραπείας, που πιθανόν οφείλεται σε συγκεκριμένη γενετική προδιάθεση (εξατομικευμένος πολυμορφισμός της DNA-πολυμεράσης γ, που έχει ως αποτέλεσμα διαφορετική συγγένεια προς τα NsRTIs ή πολυμορφισμός του ίδιου του mtDNA. Επίσης, πιθανή γενετική διαφοροποίηση του συστήματος οξειδωτικής φωσφορυλίωσης). Ακόμα, κάποιοι ασθενείς αναπτύσσουν συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες με την επίδραση συγκεκριμένου φαρμάκου της ομάδας αυτής, ενώ άλλοι διαφορετικές. Πέραν της ειδικότητας των κλινικών εκδηλώσεων από την τοξική δράση συγκεκριμένου NsRTI μεταξύ των διαφόρων ατόμων, παρόμοια ειδικότητα υπάρχει και μεταξύ των διαφόρων ιστών (“tissue selectivity”).

Απαιτούνται επιπρόσθετες μελέτες, για να καθοριστούν οι παράγοντες που μπορεί να προδιαθέτουν στην εκδήλωση αυτής της τοξικότητας.

### 3. ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ – ΕΓΓΥΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Αν και δεν υπάρχουν αναφορές για νεφροτοξικότητα από NsRTIs ή NNsRTIs, ο μοναδικός εκπρόσωπος των NtRTIs σε κυκλοφορία, didanosine adefovir, έχει περιγραφεί ότι παρουσιάζει όψιμα, μετά παρέλευση χρονικού διαστήματος μεγαλύτερου των 48 εβδομάδων αγωγής, στο 1/3 περίπου των ασθενών, σωληνιακή οξέωση συνοδευόμενη συχνά από υποφωσφαταιμία.<sup>16</sup> Αν και η αιτιολογία αυτής της όψιμης εκδήλωσης τοξικότητας δεν είναι σαφής, πιθανόν να οφείλεται σε διαταραχή της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Συνήθως είναι αναστρέψιμη, με υπολειμματική ήπια αύξηση της κρεατινίνης του ορού (σπάνια >2 mg/dL). Μελέτες αποτελεσματικότητας καταδεικνύουν ότι χρησιμοποίηση ελαττωμένης δόσης, 60 mg ημερησίως, αντί της δόσης των 120 mg, που αρχικά είχε καθοριστεί, είναι εξίσου

αποτελεσματική και μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης της ως άνω τοξικότητας. Γλυκοζουρία, πρωτεϊνουρία και μείωση διπτανθρακικών ορού δυνατόν να συνυπάρχουν, αλλά δεν είναι ούτε ειδικοί ούτε ευαίσθητοι δείκτες για την εκδήλωση αυτού του φαρμακευτικού συνδρόμου.

#### 4. ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Αν και η εμφάνιση υπερευαισθησίας δεν αποτελεί όψιμη εκδήλωση της αντιρετροϊκής θεραπείας, αξίζει να αναφερθεί, λόγω της επικαιρότητάς της, με την πρόσφατη ένταξη των NNsRTIs και του νεότερου NsR-TI abacavir στη θεραπευτική μας φαρέτρα, που εμφανίζουν ως κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια την εκδήλωση συνδρόμου υπερευαισθησίας.

Είναι γνωστό ότι αντιδράσεις υπερευαισθησίας παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη. Για συγκεκριμένα φάρμακα, η συχνότητα εμφάνισης είναι έως και 100 φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Παράδειγμα τέτοιων ουσιών είναι η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξασόλη, παράγωγα σουλφοναμιδών, η πενταμιδίνη, η δαψόνη, τα αντιφυματικά σκήματα που περιλαμβάνουν ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη, η αμοξικιλίνη, το κλαβουλανικό οξύ και η κλινταμυκίνη. Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου υπερευαισθησίας περιλαμβάνουν δερματικές εκδηλώσεις (από περιορισμένης ή γενικευμένης έκτασης συρρέον κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα μέχρι, σπανιότερα, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμόλυση), συμμετοχή βλεννογόνων, ηπατική δυσλειτουργία και συστηματικές εκδηλώσεις (πυρετός).

Οι κυριότερες εκδηλώσεις υπερευαισθησίας από τα NNsRTIs και το abacavir και η συχνότητα εμφάνισής τους αναφέρονται στον πίνακα 4. Ειδικά, όσον αφορά τη nevirapine, σύμφωνα με τις αναφορές κλινικών μελετών, εξάνθημα εμφανίζεται σε ποσοστό 37%, ενώ βαθμού I-II τοξικότητα παρατηρείται στο 6% και διακοπή του φαρμάκου απαιτείται σε ποσοστό 7%. Στο 50% των ασθενών το εξάνθημα υποχωρεί εντός 2 εβδομάδων από τη διακοπή του φαρμάκου και στο 80% εντός ενός μήνα. Ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός της αντίδρασης υπερευαισθησίας από abacavir είναι άγνωστος. Ανάλυση 636 περιπτώσεων οδηγούν στο συμπέρασμα ότι στο 94% των ασθενών τα συμπτώματα της υπερευαισθησίας εκδηλώνονται εντός των πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της χορήγησης του abacavir. Πυρετός εκδηλώνεται περίπου στο 80% και εξάνθημα (κηλιδοβλατιδώδες ή ουρτικάρια) στο 70%. Άλλα μη ειδικά συμπτώματα περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές (περίπου 50%), όπως ναυτία, εμέτους,

**Πίνακας 4.** Κλινικά χαρακτηριστικά υπερευαισθησίας.

Φάρμακο	Συχνότητα (%)	Βαριά (%)	Διακοπή (%)	Εκδηλώσεις
NVP	37	6-8	7	Εξάνθημα, συμμετοχή βλεννογόνων, ηπατίτιδα
DLV	18	4	<5	Εξάνθημα
EFV	10	0,7	2	Εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα, εξάνθημα σπάνια
ABV	3	3	3	Πυρετός, κακουχία, κεφαλαλγία, μυαλγία, ναυτία, έμετος, διάρροια, εξάνθημα

NVP: Nevirapine, DLV: Delavirdine, EFV: Efavirenz, ABV: Abacavir

διάρροια, κοιλιακό άλγος, καθώς και λήθαργο ή κακουχία (40%).

Σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας, που μπορεί να περιλαμβάνει NNsRTI και abacavir, η δυσχέρεια συσχέτισης εκδήλωσης υπερευαισθησίας με συγκεκριμένο παράγοντα έχει πρακτική σημασία, καθόσον είναι διαφορετική η στρατηγική αντιμετώπισης σε κάθε περίπτωση. Σε υπερευαισθησία σε NNsRTI, επαναχορήγηση του φαρμάκου είναι δυνατό να επιχειρηθεί, ενώ σε εμφάνιση υπερευαισθησίας στο abacavir, με τη μορφή δερματικών ή και άλλων συστηματικών ή μη παθογνωμονικών εκδηλώσεων (πίν. 4), το φάρμακο δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί, γιατί στην περίπτωση αυτή τα συμπτώματα της υπερευαισθησίας επανεμφανίζονται συνήθως εντός ωρών και συχνά με πιο θορυβώδη εικόνα σε σχέση με την αρχική εκδήλωση. Έχουν αναφερθεί, σε επαναχορήγηση, επεισόδια σοβαρής υπότασης καθώς και θάνατοι. Μεμονωμένες αναφορές για συνέχιση αγωγής με abacavir με παράλληλη συχορήγηση αντιισταμινικών και κορτικοστεροειδών και εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο για στενή παρακολούθηση δεν μπορούν ασφαλώς να αποτελέσουν τη βάση για γενικευμένες συστάσεις. Ως προς τη στρατηγική αντιμετώπισης του συνδρόμου υπερευαισθησίας, αυτή περιγράφεται σχηματικά στον πίνακα 5.

#### 5. ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ – ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

##### 5.1. Ορισμός – Κλινικές εκδηλώσεις – Διαγνωστικά κριτήρια

Αν και οι αναστολείς των πρωτεασών, αναμφίβολα, άλλαξαν τη φυσική ιστορία της HIV-λοίμωξης, η χορήγησή τους συνοδεύτηκε από την αναγνώριση και αναφορά διαφόρων μεταβολικών διαταραχών και

**Πίνακας 5.** Αντιμετώπιση υπερρευαισθησίας.

---

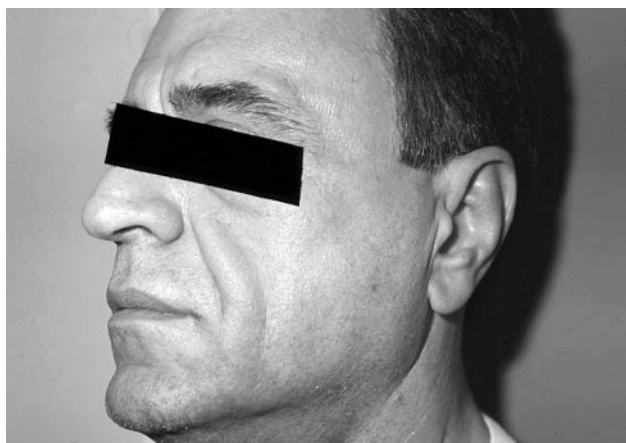
Βαθμιαία αύξηση δόσης (dose escalation): NVP 200 mg/24ωρο (επί 2 εβδομάδες) και στη συνέχεια 400 mg/24ωρο: Μείωση πιθανότητας εκδήλωσης υπερευαισθησίας από 40–50% σε 16%
Διακοπή αγωγής Σε συμμετοχή βλεννογόνων/ηπατίτιδα Σε αντίδραση σε abacavir
Συνέχιση αγωγής+αντισταμινικά Σε ήπιο εξάνθημα
Ο ρόλος των κορτικοστεροειδών/επανεναρξης/απευαισθητοποίησης/ εναλλακτικού NNsRTI: ασαφής

---

μεταβολών της εικόνας του σώματος. Ήδη από το καλοκαίρι του '97, μόλις ένα χρόνο μετά την έναρξη της HAART και την ευρεία εφαρμογή των αναστολέων της πρωτεάσης, ανέκδοτες αναφορές των ίδιων των ασθενών σε sites του Internet (www.pinkpage και www.body.com), με περιγραφές που αφορούσαν αύξηση της περιμέτρου της κοιλιάς (που πρώιμα ονομάστηκε "crix Belly", συσχετιζόμενη αρχικά με τη λήψη Crixivan) με υποκειμενικό αίσθημα «τάσης» και «πλήρωσης» της κοιλιακής χώρας, άρχισαν να κάνουν το γύρο του κόσμου. Παράλληλα, το πρόβλημα της λιποδυστροφίας, που αρχικά είχε το χαρακτήρα της «αισθητικής διαταραχής», με σοβαρή επίπτωση στο ψυχολογικό υπόστρωμα των ασθενών, απασχόλησε και τις μη κυβερνητικές οργανώσεις, που προσπάθησαν να προσεγγίσουν το πρόβλημα σε επιστημονικό επίπεδο με αξιοζήλευτο τρόπο, με αρκετά εμπειρισιασμένη και εκτενή δημοσίευση το καλοκαίρι του '98 σε τεύχος του EATN (European AIDS Treatment News), ενός διμηνιαίου περιοδικού που συντάσσεται από ομάδα ατόμων ("activists") από 15 Ευρωπαϊκές χώρες. Η πρώτη επίσημη αναφορά σε διεθνή επιστημονική εκδήλωση είναι εκείνη του P.J. Ruane.<sup>17</sup> Μέχρι και σήμερα, το πρόβλημα της λιποδυστροφίας ή λιποατροφίας, όπως τελευταία αποκαλείται, αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένων αναφορών και συζητήσεων σε διεθνείς επιστημονικές συναντήσεις, με πρόσφατη αυτή του Τρίτου Διεθνούς Συνεδρίου Διατροφής στη HIV-λοίμωξη (Κάννες, Γαλλία, 22–25 Απριλίου 1999), που είχε ως κύριο θέμα την ανασκόπηση του προβλήματος, όσον αφορά την παθογένεια, τη συσχέτιση με την αντιρετροϊκή αγωγή και την αντιμετώπιση. Οι αναφορές σε μεταβολές της σωματικής διάπλασης δεν αφορούν μόνο αύξηση της περιμέτρου της κοιλιάς ("protease raunch", "truncal obesity") λόγω αύξησης του σπλαχνικού λίπους, αλλά επίσης αυξημένη εναπόθεση υποδόριου λίπους στην αυχενική μοίρα (buffalo hump), στις μασχάλες (bilateral symmetrical lipomatosis), την υπερκλείδια χώρα, καθώς και απώλεια υποδόριου λίπους προσώπου



**Εικόνα 1.** Εναπόθεση σπλαχνικού λίπους κοιλιακής χώρας. Ασθενής υπό 2NsRTIs+IPI. Αρχείο ΜΕΛ, ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς».



**Εικόνα 2.** Λιποδυστροφία προσώπου. Ασθενής υπό 2NsRTIs. Αρχείο ΜΕΛ, ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς».

(κυρίως στις χειλοπαραριακές αύλακες άμφω με αυξημένη ρυτίδωση δέρματος), άνω και κάτω άκρων, με προβολή των υποδόριων φλεβών (εικόνες 1–6). Επίσης, παρατηρείται αύξηση του μεγέθους των μαστών, κυρίως



**Εικόνα 3.** Λιποδυστροφία προσώπου. Ασθενής υπό 2NsRTIs+1PI. Αρχείο ΜΕΛ, ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς».



**Εικόνα 4.** Απώλεια υποδόριου λίπους άνω άκρων με προβολή των υποδόριων φλεβών. Ασθενής της εικόνας 2. Αρχείο ΜΕΛ, ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς».

σε γυναίκες. Οι μεταβολές αυτές δεν είναι σταθερές και υπάρχει μεγάλη ετερογένεια εκδηλώσεων μεταξύ των διαφόρων ατόμων, που δεν είναι γνωστό αν οφείλεται σε διαφορετικό υποκείμενο παθογενετικό μηχανισμό. Αν και αρχικά η λιποδυστροφία φάνηκε να αποτελεί αισθητικό πρόβλημα, στην πορεία συσχετίστηκε με σειρά μεταβολικών διαταραχών, με άγνωστες μακροπρόθεσμες επιπτώσεις.

Ο κυριότερος λόγος δυσχέρειας κατανόησης του συνδρόμου της λιποδυστροφίας οφείλεται πρωταρχικά στην έλλειψη σαφούς ορισμού. Η τριάδα, όμως, που διεθνώς είναι αποδεκτή ως ταυτόσημη με το σύνδρομο της λιποδυστροφίας χαρακτηρίζεται από:

- α. Μεταβολές σώματος ⇒ Περιφερική απώλεια λίπους  
⇒ Κεντρική εναπόθεση λίπους



**Εικόνα 5.** Απώλεια υποδόριου λίπους κάτω άκρων με προβολή των υποδόριων φλεβών. Ασθενής της εικόνας 2. Αρχείο ΜΕΛ, ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς».



**Εικόνα 6.** Εναπόθεση υποδόριου λίπους στην αυχενική μοίρα (buffalo hump) ασθενούς υπό 2NsRTIs+1PI. Αρχείο ΜΕΛ, ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς».

## β. Υπερλιπιδαιμία

## γ. Αντοχή στην ινσουλίνη ± σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Όμως, πέραν των τριών αυτών παραμέτρων, που δεν συνυπάρχουν απαραίτητα, και άλλες διαταραχές, όπως υπερουρικήαιμία, υπέρταση, υπογοναδισμός (χαμηλή τεστοστερόνη ορού), αιμορραγική διάθεση λόγω αυξημένων αναγκών σε παράγοντα VIII σε αιμορροφιλικούς ασθενείς, εντάσσονται στο σύνδρομο της λιποδυστροφίας, καθιστώντας ακόμη δυσχερέστερο τον ορισμό του.

Ο όρος «περιφερική λιποδυστροφία», που διεθνώς χρησιμοποιείται, είναι αδόκιμος, καθόσον η απώλεια υποδόριου λίπους αφορά όλο το σώμα, με εξαίρεση την αυξημένη εναπόθεση υποδόριου λίπους στην αυχενική μοίρα και σπλαχνικού στην κοιλιά. Επιπλέον, δεν είναι γνωστό αν η ύπαρξη μεταβολικών διαταραχών αποτελεί προγνωστικό δείκτη και προδιαθεσικό παράγοντα για την εκδήλωση μεταβολών σώματος. Το γεγονός, άλλωστε, ότι κάποιες από αυτές τις μεταβολικές διαταραχές είχαν αναγνωριστεί από πολλών ετών ως συσχετιζόμενες με την ίδια τη HIV-λοίμωξη, ανεξάρτητα από τη χορήγηση οποιασδήποτε αγωγής, περιπλέκει ακόμη περισσότερο τα πράγματα.

Η τριάδα του συνδρόμου μπορεί να εμφανιστεί και στο γενικό πληθυσμό και χαρακτηρίζει το μεταβολικό σύνδρομο «X», το σύνδρομο Cushing και άλλα συγγενή και επίκτητα σύνδρομα. Η ιδιαιτερότητα του συνδρόμου όμως σε σχέση με τη HIV-λοίμωξη έγκειται στην αιφνίδια εμφάνισή του κατά την πορεία λοιμώδους νόσου και στην πιθανή συσχέτισή του με συγκεκριμένες ομάδες φαρμάκων.

Λόγω της έλλειψης σαφούς ορισμού αντικειμενικών, ποσοτικών κριτηρίων για τη διάγνωση του συνδρόμου και της μεγάλης ετερογένειας των εκδηλώσεων, αναφορές ως προς την επίπτωση εμφάνισης του συνδρόμου παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση, από 5–75%, μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασών. Το εύρος αυτό της διακύμανσης οφείλεται και στο γεγονός ότι οι περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποιούν διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια-μεθόδους, τα περισσότερα υποκειμενικά, καθώς και στο ότι η εκδήλωση λιποδυστροφίας είναι χρονοεξαρτώμενη και αναφορές σε ασθενείς με διαφορετικό χρόνο διαχρονικής παρακολούθησης από το χρόνο έναρξης της αγωγής παρουσιάζουν άλλο βαθμό επίπτωσης.

Για όλους τους προαναφερθέντες λόγους, είναι ίσως η μόνη περίπτωση που η αναφορά από τον ίδιο τον ασθενή, για μεταβολές στις αναλογίες του σώματός του (self-report), όπως αύξηση περιμέτρου, αίσθημα «τάσης»

και «πλήρωσης» της κοιλιάς, αν και υποκειμενικό, αποτελεί το πλέον αξιόπιστο και πρώιμο διαγνωστικό κριτήριο αξιολόγησης.

Στα πλαίσια της προσπάθειας ανεύρεσης αντικειμενικών κριτηρίων για την εκτίμηση της λιποδυστροφίας, διάφορες διαγνωστικές μέθοδοι έχουν υιοθετηθεί από διάφορους ερευνητές (CT scan, DEXA και άλλες σωματομετρικές μέθοδοι). Σε δύο μελέτες, σχετικά πρόσφατα δημοσιευμένες, στις οποίες συσχετίζεται το σύνδρομο της λιποδυστροφίας σε HIV(+) ασθενείς με τη χορήγηση αναστολέων της πρωτεάσης, έχουν περιγραφεί τεκμηριωμένες περιπτώσεις λιποδυστροφίας με τη χρησιμοποίηση αντικειμενικών κριτηρίων προσδιορισμού της. Η μια προέρχεται από την ομάδα του David Cooper,<sup>18</sup> που μεταξύ των πρώτων χρησιμοποίησε τον όρο «περιφερική λιποδυστροφία» και περιέγραψε σχετικές περιπτώσεις. Πρόκειται για την ίδια ομάδα που αναφέρθηκε και στον πιθανό παθογενετικό μηχανισμό εκδήλωσής της ως άμεσης συνέπειας της λήψης αναστολέων της πρωτεάσης. Στη μελέτη αυτή περιελήφθησαν τρεις ομάδες ατόμων: 116 HIV(+) ασθενείς, που ελάμβαναν τουλάχιστον 1 αναστολέα πρωτεάσης για μέσο χρονικό διάστημα 14 μήνες (1–39 μήνες), 32 HIV(+) ασθενείς που δεν είχαν λάβει αναστολέα πρωτεάσης και 47 υγιή άτομα ως ομάδα ελέγχου. Τα άτομα που μελετήθηκαν δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία, το βάρος και τη μάζα σώματος. Η διαγνωστική μέθοδος DEXA (dual X-ray absorptiometry) εφαρμόστηκε σε 61 HIV(+) ασθενείς και σε όλους τους υγιείς. Λιποδυστροφία εκδήλωσαν 74 από τους 116 (64%) HIV(+) ασθενείς που ελάμβαναν PIs και 1 (3%) από την ομάδα των ασθενών που δεν ελάμβανε PIs. Με τη μέθοδο αυτή διαπιστώθηκε απώλεια υποδόριου λίπους άνω και κάτω άκρων, όχι όμως μεταβολή του λίπους στην κοιλιακή χώρα. Το τελευταίο, πάντως, είναι αναληθές, γιατί με τη χρήση CT scan ή MRI, ως διαγνωστικής μεθόδου, έχει διαπιστωθεί απώλεια υποδόριου λίπους κοιλιάς με αντισταθμιστική αύξηση του σπλαχνικού (μεσεντέριο, περιτόναιο, πυελική χώρα). Γενικά, οι μεταβολές αφορούν ανακατανομή του λίπους και όχι μεταβολή της συνολικής ποσότητας αυτού. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκαν παράλληλα και μεταβολικές διαταραχές και, συγκεκριμένα, στους ασθενείς με λιποδυστροφία σημειώθηκαν υψηλότερες τιμές τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης, ινσουλίνης και C-πεπτιδίου και διαπιστώθηκε μεγαλύτερη αντοχή στην ινσουλίνη σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν PIs χωρίς εκδήλωση λιποδυστροφίας. Επιπλέον, τρεις (2%) ασθενείς ανέπτυξαν σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) ή παρουσίασαν επιδείνωση προϋπάρχοντος. Ειδικότερα, ένας ασθενής παρουσίασε επιδείνωση προϋπάρχοντος ΣΔ τύπου I με αύξηση αναγκών σε ινσουλίνη κατά 70%, ο δεύτερος εκδήλωσε νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ τύπου II, που

αντιμετωπίστηκε με χορήγηση ινσουλίνης μετά παρέλευση 4 εβδομάδων από την έναρξη αγωγής με indinavir, ενώ στον τρίτο ασθενή διαπιστώθηκε ασυμπτωματική υπεργλυκαιμία 4 εβδομάδες μετά από αλλαγή του indinavir σε saquinavir-ritonavir, για την οποία δεν χρειάστηκε θεραπευτική παρέμβαση. Ο μέσος χρόνος για την εκδήλωση λιποδυστροφίας ήταν 10 μήνες. Ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμό ritonavir/saquinavir παρουσίασαν μεγαλύτερη επίπτωση εκδήλωσης λιποδυστροφίας και σε συντομότερο χρονικό διάστημα από ό,τι οι ασθενείς που ελάμβαναν indinavir.

Σε μια άλλη μελέτη, που δημοσιεύθηκε το Μάρτιο του '98 από το NIH,<sup>19</sup> χρησιμοποιήθηκε CT scan για τον αντικειμενικό προσδιορισμό λιποδυστροφίας, που αποδόθηκε στη χορήγηση indinavir. Φυσιολογικά, πολύ περισσότερο λίπος ανευρίσκεται υποδόρια σε σύγκριση με την κοιλότητα των σπλάχνων. Στη συγκεκριμένη μελέτη, εκτιμήθηκε με μια τομή CT στο επίπεδο L 4/5 η εναπόθεση σπλαχνικού λίπους σε 30 HIV(+) ασθενείς και προσδιορίστηκε η αναλογία σπλαχνικού προς υποδόριο λίπος. Ειδικότερα, μελετήθηκαν 10 ασθενείς που ελάμβαναν indinavir και παρουσίασαν αύξηση περιμέτρου κοιλιάς και υποκειμενική συμπτωματολογία μετά παρέλευση τουλάχιστον 3μήνου από την έναρξη του indinavir χωρίς ιδιαίτερη αύξηση σωματικού βάρους (ομάδα Α), ενώ, παράλληλα, ως ομάδες ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 10 ασθενείς που ελάμβαναν indinavir χωρίς αναφορά συμπτωματολογίας λιποδυστροφίας (ομάδα Β), καθώς και 10 HIV(+) ασθενείς που δεν ελάμβαναν indinavir (ομάδα Γ). Η ανάλυση των απεικονιστικών ευρημάτων των 3 ομάδων που μελετήθηκαν, κατέδειξε αυξημένη εναπόθεση σπλαχνικού λίπους στους «συμπτωματικούς» και μέτρια εναπόθεση στους «ασυμπτωματικούς» ασθενείς που ελάμβαναν indinavir, ενώ φυσιολογική ποσότητα λιπώδους ιστού διαπιστώθηκε στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν αναστολέα πρωτεάσης. Μεγαλύτερη εναπόθεση σπλαχνικού λίπους σχετιζόταν με μεγαλύτερη διάρκεια χορήγησης indinavir και με ύπαρξη αυξημένων επιπέδων τριγλυκεριδίων. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός –και στις δύο προαναφερθείσες μελέτες– της σύμπτωσης της αναφοράς των ασθενών για μεταβολές του σώματος με τα αντικειμενικά ευρήματα λιποδυστροφίας με τη χρησιμοποίηση των διαγνωστικών μεθόδων. Όσον αφορά το είδος των ασθενών που «προσβάλλονται» από το σύνδρομο, φαίνεται να αφορά τόσο γυναίκες και παιδιά, όσο και άνδρες.

## 5.2. Παθογένεια

Αν και ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός των αισθητικών και μεταβολικών διαταραχών του συνδρόμου

της λιποδυστροφίας είναι άγνωστος, υπάρχουν υποθέσεις που επιχειρούν να ερμηνεύσουν την εκδήλωσή του. Οι υποθέσεις αυτές βασίζονται σε διαφορετικές αρχές, σύμφωνα με τις οποίες:

- α. Οι αλλαγές παριστούν ανεπιθύμητες ενέργειες των PIs και έχουν άμεση σχέση με τη χρήση τους.
- β. Οι μεταβολές αυτές μόνο έμμεσα σχετίζονται με τη θεραπεία και αποτελούν κατά κάποιον τρόπο όψιμη εκδήλωση της HIV-λοίμωξης και απλά αναγνωρίζονται σε μεγάλη έκταση στην εποχή της HAART, λόγω του μακρού χρόνου επιβίωσης των ασθενών σε σχέση με το παρελθόν.

Σύμφωνα με την πρώτη αρχή, οι PIs δεν έχουν ειδικότητα δράσης μόνο έναντι της πρωτεάσης του HIV-1, αλλά μπορούν να αναστείλουν και ανθρώπινες πρωτεΐνες που συμμετέχουν στο μεταβολισμό λιπιδίων και υδατανθράκων. Ο David Cooper και οι συνεργάτες του, από το St. Vincent Hospital της Αυστραλίας, ανακοίνωσαν στο 5ο Συνέδριο ρετροϊών στο Σικάγο τον περασμένο χειμώνα ότι ποσοστό 64% των ασθενών τους, που ελάμβαναν PIs, είχαν στοιχεία λιποδυστροφίας, ενώ στη Γενεύη, στο 12ο Παγκόσμιο Συνέδριο του AIDS, ο συνεργάτης του Andrew Carr ανέφερε επίπτωση λιποδυστροφίας >80% με βάση την αναφορά των ασθενών (LB8/abstr 12462). Η ίδια ερευνητική ομάδα δημοσίευσε αυτή την υπόθεση για την άμεση συσχέτιση της λιποδυστροφίας με τις PIs τον περασμένο Ιούνιο.<sup>20</sup> Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, η θέση της HIV-πρωτεάσης, με την οποία συνδέονται οι PIs, είναι δομικά ίδια με αντίστοιχες θέσεις σε δύο βασικές ανθρώπινες πρωτεΐνες που ρυθμίζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων, την LPR (low density lipoprotein receptor-related protein) και τη CRABP-1 (cytoplasmic retinoic acid binding protein type 1). Ανάλυση από τους ερευνητές της αλληλουχίας νουκλεοτιδίων της ως άνω καταλυτικής θέσης της HIV-πρωτεάσης έδειξε περίπου 60% ομολογία με τις αντίστοιχες θέσεις των προαναφερθεισών πρωτεϊνών. Η LPR είναι πρωτεΐνη της ηπατοκυτταρικής μεμβράνης, γνωστή ως υποδοχέας για απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων και κάθαρση των λιπιδίων. Η ίδια πρωτεΐνη βρίσκεται σε σχέση με τη λιποπρωτεϊκή λιπάση του ενδοθηλίου των τριχοειδών (LPL), μια άλλη θέση απομάκρυνσης των τριγλυκεριδίων από την κυκλοφορία. Η αναστολή, επομένως, της LPR και της LPL έχει προφανείς επιπτώσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Η CRABP-1 αποδίδει το ρετινοϊκό οξύ στο ισοένζυμο 3A του κυτοχρώματος P450, το οποίο, με τη σειρά του, παράγει τη cis-9 μορφή του ρετινοϊκού. Αναστολή παραγωγής του τελευταίου, μέσω αναστολής σύνδεσης με το CRABP-1 ή το P450 3A, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη διέγερση ειδικών υποδοχέων [retinoid X receptor (RXR) και peroxisome proliferator-activated receptor type gamma (PPAR-γ)],

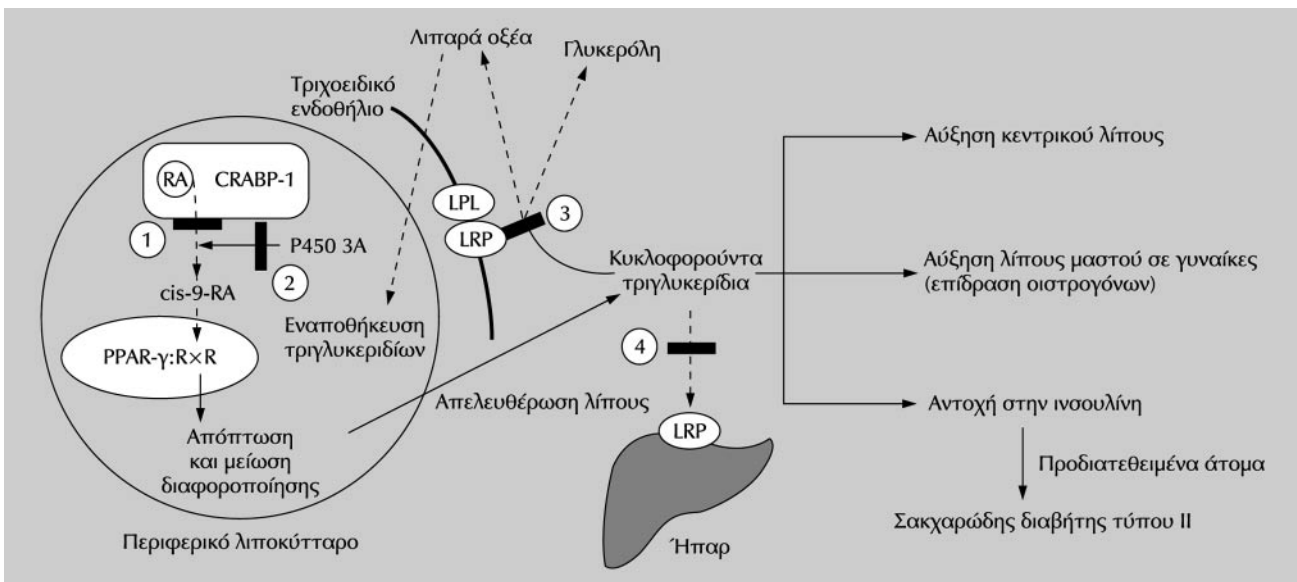


με επακόλουθο την απόπτωση και διαταραχή της διαφοροποίησης των περιφερικών λιποκυττάρων, με αύξηση τριγλυκεριδίων στην κυκλοφορία και μείωση της αποθήκευσης λιπιδίων. Η υπερλιπιδαιμία θα μπορούσε να οδηγήσει σε κάποια ανακατανομή του λίπους στην κοιλιά (και στους μαστούς παρουσία οιστρογόνων) και σε αντοχή στην ινσουλίνη με ανάπτυξη δευτερογενούς σακχαρώδους διαβήτη τύπου II σε άτομα με προδιάθεση (εικ. 7). Επίσης, καθώς το CYP 3A δεν εμφανίζει «ειδικότητα» δράσης και αναστέλλεται και από διάφορα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των PIs, σύνδεση του ενζύμου με τις PIs θα μπορούσε να οδηγήσει σε αναστολή σχηματισμού cis-9 ρετινοϊκού οξέος, με αποτέλεσμα εκδήλωση λιποδυστροφίας και εμφάνιση υπερλιπιδαιμίας. Σύμφωνα με αυτή την εκδοχή, το ritonavir, που αποτελεί τον ισχυρότερο αναστολέα του CYP 3A από την ομάδα των πρωτεασών, αναμένεται να συσχετίζεται με μεγαλύτερη επίπτωση λιποδυστροφίας, γεγονός που ενισχύεται από διάφορες σχετικές αναφορές.

Στον αντίποδα αυτής της θεωρίας βρίσκεται η δημοσιευμένη αναφορά ερευνητών<sup>21</sup> που περιέγραψαν “buffalo hump” σε 8 HIV(+) ασθενείς, από τους οποίους μόνο οι 4 ελάμβαναν PIs (για διάστημα 2–18 μηνών). Μέτρηση ελεύθερης κορτιζόλης σε ούρα 24ώρου, καθώς και δοκιμασία καταστολής με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης, απέκλεισε στους ασθενείς αυτούς σύνδρομο Cushing. Άλλη, πρόσφατα<sup>22</sup> δημοσιευμένη, μελέτη περιγράφει 9 περιπτώσεις λιποδυστροφίας σε

HIV(+) ασθενείς που δεν είχαν λάβει PIs, ενισχύοντας τη διαπίστωση της προηγούμενης μελέτης. Οι δύο πλέον συχνόι συνδυασμοί που είχαν χρησιμοποιηθεί στη μελέτη αυτή ήταν ZDV-3TC και D4T-3TC, με μέσο χρόνο χορήγησης πριν από την εκδήλωση της λιποδυστροφίας 19 μήνες (εύρος διακύμανσης 10–56 μήνες). Επιπλέον, ένας ασθενής ελάμβανε ZDV-3TC-abacavir ή placebo. Στις εκδηλώσεις της λιποδυστροφίας δεν περιλαμβανόταν εμφάνιση buffalo hump. Ο ορισμός της λιποδυστροφίας στους ασθενείς αυτούς, όμως, βασίστηκε στην κλινική εκτίμηση των συγγραφέων χωρίς εφαρμογή διαγνωστικών μεθόδων αντικειμενικής αξιολόγησης, ενώ, επιπλέον, δεν έγινε και ενδελεχής έλεγχος των μεταβολικών διαταραχών.

Στη Γενεύη, στο 12ο Παγκόσμιο Συνέδριο AIDS 1998, ο Dr Kotler παρουσίασε τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης 96 ασθενών (abstract 32173), που καταδεικνυαν διαταραχές κατανομής λίπους στην προ-HAART εποχή σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει PIs. Επιπρόσθετα, ο Donald Kotler, από το St Luke’s Roosevelt Hospital της Νέας Υόρκης, αντιπαραθέτει στην υπόθεση της αιτιοπαθογένειας της λιποδυστροφίας του Cooper τη θεωρία του συνδρόμου μετατραυματικού stress (post-traumatic stress syndrome), που έχει παρατηρηθεί σε επιζήσαντες από απειλητικές για τη ζωή νόσους, όπως παιδική λευχαιμία και καρκίνο μαστού, και στους οποίους εκδηλώθηκε ανάλογο σύνδρομο. Ο ερευνητής υποθέτει ότι η κορτιζόλη που παράγεται σε συνθήκες



**Εικόνα 7.** Υποθετικός μηχανισμός ερμηνείας του συνδρόμου λιποδυστροφίας σε σχέση με τη χορήγηση αναστολέων της πρωτεάσης.<sup>20</sup> RA: Retinoid acid (ρετινοϊκό οξύ), CRABP-1: Cytoplasmic retinoid acid binding protein type 1 (δεσμευτική πρωτεΐνη κυτταροπλασματικού ρετινοϊκού οξέος τύπου 1), LPL: LPR-lipoprotein lipase (LPR-λιποπρωτεϊνική λιπάση), RXR: Retinoid X receptor (υποδοχέας X ρετινοϊκού), LRP: Lipoprotein receptor-related protein (πρωτεΐνη σχετιζόμενη με τον υποδοχέα της λιποπρωτεΐνης).

stress από τον οργανισμό και επηρεάζει το μεταβολισμό του σακχάρου, των πρωτεϊνών και του λίπους, μπορεί να ευθύνεται για την εκδήλωση λιποδυστροφίας και προσπαθεί να τεκμηριώσει τη θεωρία του με την ερευνητική προσπάθεια ανίχνευσης διαταραχών των επιπέδων κορτιζόλης.

Η περαιτέρω διερεύνηση και κατανόηση της αιτιοπαθογένειας είναι επιβεβλημένη, γιατί η «αβίαστη» παραδοχή της συσχέτισης των διαταραχών με τη χορήγηση των PIs μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα και υιοθέτηση ανορθόδοξων στρατηγικών θεραπευτικής προσέγγισης του προβλήματος.

### 5.3. Υπερλιπιδαιμία

Η υπερτριγλυκεριδαιμία, ως μόνη εκδήλωση, έχει αναγνωριστεί ως επιπλοκή της HIV-1-λοίμωξης, αυτής καθαυτής, πολύ πριν από τη διάθεση των PIs και ανεξάρτητα από την εφαρμογή οποιασδήποτε αντιρετροϊκής αγωγής, συσχετιζόμενη με την εξέλιξη της νόσου. Οι διαταραχές περιελάμβαναν αύξηση τριγλυκεριδίων ορού μετά από νηστεία, αύξηση συγκέντρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων, αύξηση *de novo* λιπογένεσης, αύξηση λιπόλυσης και διάθεσης λιπιδίων παρά την υπερτριγλυκεριδαιμία, καθώς και μείωση επιπέδων ολικής χοληστερόλης, HDL και LDL και μειωμένη κάθαρση τριγλυκεριδίων συνοδευόμενη με μειωμένη δραστηριότητα λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Η υπερτριγλυκεριδαιμία δεν συνοδεύεται με “wasting syndrome”, αλλά υπήρχε σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα α-ιντερφερόνης ορού. Αντίθετα, το φάσμα των μεταβολικών διαταραχών σε συσχέτιση με τη θεραπεία με PIs είναι σαφώς διαφορετικό από το προαναφερθέν. Η θεραπεία συσχετίζεται με αύξηση των τριγλυκεριδίων του ορού<sup>18,23</sup> και έχει αναφερθεί ως η μόνη μεταβολική διαταραχή σε θεραπεία με ritonavir πριν από την έγκριση και διάθεση των PIs στο εμπόριο. Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων προ θεραπείας παρουσιάζουν περαιτέρω αύξηση, ενώ άτομα με προηγούμενα φυσιολογικές τιμές μπορεί να αναπτύξουν υπερτριγλυκεριδαιμία. Όσον αφορά τη χοληστερόλη ορού,<sup>18</sup> σε αντίθεση με τις μεταβολές που συσχετίζονται με τη HIV-λοίμωξη, παρατηρείται αύξηση ολικής χοληστερόλης, καθώς και LDL και VLDL, αλλά όχι του κλάσματος της HDL (πίν. 6).

Σημαντικό ποσοστό ασθενών ακολουθούν τις οδηγίες του US National Cholesterol Intervention Program (NCEP) για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας.

**Πίνακας 6.** Υπερλιπιδαιμία.

	HIV-λοίμωξη	Σύνδρομο λιποδυστροφίας
Τριγλυκερίδια	Φυσιολογικά ή αυξημένα	Αυξημένα
Ολική χοληστερόλη	Μειωμένη	Αυξημένη
VLDL-Χοληστερόλη	Μειωμένη	Αυξημένη
LDL-Χοληστερόλη	Μειωμένη	Αυξημένη
HDL-Χοληστερόλη	Μειωμένη	Μειωμένη

### 5.4. Αντοχή στην ινσουλίνη – Σακχαρώδης διαβήτης

Το FDA έκανε την πρώτη αναφορά για εκδήλωση σακχαρώδους διαβήτη σχετιζόμενου με λήψη PI τον Ιούνιο του '97, με 83 περιπτώσεις πρωτοεμφανιζόμενου ΣΔ ή επιδείνωσης προϋπάρχοντος. Πρόκειται για σακχαρώδη διαβήτη τύπου II,<sup>24-26</sup> αν και περιπτώσεις επιδείνωσης προϋπάρχοντος ΣΔ τύπου I έχουν αναφερθεί.<sup>18</sup> Η επίπτωση κλινικού ΣΔ σε διάφορες αναφορές σε ασθενείς με λήψη PI είναι <5%,<sup>18,24,27,28</sup> ενώ ασυμπτωματική υπεργλυκαιμία έχει αναφερθεί σε τουλάχιστον 10% των ασθενών που βρίσκονται σε μακροχρόνια θεραπεία με PIs.<sup>23,29</sup> Παρά τη χαμηλή συχνότητα εμφάνισης, όταν εκδηλωθεί ΣΔ, η σοβαρότητά του ποικίλλει και μπορεί να συνοδεύεται από κετοξέωση και να απαιτηθεί η χορήγηση ινσουλίνης και αντιδιαβητικών δισκίων, ενώ έχει αναφερθεί και υποχώρησή του σε μερικούς ασθενείς με τη διακοπή του ενοχοποιούμενου φαρμάκου, αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να εδραιώσουν την αναστρεψιμότητά του.

Η αντοχή στην ινσουλίνη, που ορίζεται ως το ποσό της ινσουλίνης που απαιτείται για διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων σακχάρου αίματος, δεν συνοδεύεται στις περισσότερες περιπτώσεις με μη ανοχή στη γλυκόζη ή κλινικό ΣΔ. Αντοχή στην ινσουλίνη, ως άμεση συνέπεια της χορήγησης PIs σε HIV-λοίμωξη, έχει τεκμηριωθεί σε 2 δημοσιευμένες μελέτες, από τις οποίες η μία ήδη αναφέρθηκε.<sup>18</sup> Να σημειωθεί ότι η HIV-λοίμωξη, αυτή καθαυτή, σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η δεύτερη μελέτη, που διενεργήθηκε από ερευνητική ομάδα από τη Γερμανία,<sup>23</sup> περιελάμβανε 67 ασθενείς σε θεραπεία με PIs, 13 ασθενείς που δεν ελάμβαναν PIs και 18 HIV(-) άτομα χωρίς σημαντικές διαφορές σε ηλικία και σωματομετρικές παραμέτρους. Εκτιμήθηκε η ανταπόκρισή τους όσον αφορά την ανοχή στη γλυκόζη κατά την ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης (καθορίστηκε η μείωση των επιπέδων του σακχάρου αίματος μετά από χορήγηση ινσουλίνης· ο βαθμός μείωσης του σακχάρου ήταν αντανάκλαση της αντοχής στην ινσουλίνη). Μετά συνεχείς μετρήσεις για χρονική

διάρκεια μεγαλύτερη των 15 min, η ελάττωση του σακχάρου, ως απάντηση στη χορήγηση της ινσουλίνης, ήταν φυσιολογική στην ομάδα των ασθενών που δεν είχαν λάβει PIs, ενώ 61% από τους λαμβάνοντες PIs παρουσίασαν περιφερική ανοχή στην ινσουλίνη. Η ανοχή στη γλυκόζη εκτιμήθηκε σε 24 από τους 67 ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με PIs. Όλοι οι ασθενείς με παθολογική ανοχή στη γλυκόζη είχαν ανοχή στην ινσουλίνη. Όμως, το αντίστροφο δεν ίσχυε: κάποιοι είχαν ανοχή στην ινσουλίνη με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η ανοχή στην ινσουλίνη εμφανίζεται νωρίς, πριν από την εκδήλωση διαταραχών στην ανοχή στη γλυκόζη. Ως προς τη συσχέτιση με το είδος του PI, σημειώθηκε αυξημένο ποσοστό ανοχής στην ινσουλίνη στους ασθενείς που ελάμβαναν indinavir συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν nelfinavir ή saquinavir. Όμως, η διάρκεια λήψης indinavir ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τη διάρκεια λήψης των άλλων PIs και καθώς η εμφάνιση του συνδρόμου φαίνεται ότι είναι χρονοεξαρτώμενη, εμφανιζόμενη στα διάφορα άτομα σε διαφορετικό χρόνο, δεν είναι δυνατό να οδηγηθούμε σε ασφαλή συμπεράσματα συσχέτισης της διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων με το είδος του λαμβανόμενου PI.

Αν και ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός εκδήλωσης ΣΔ δεν είναι γνωστός και πρώιμα είχε αποδοθεί ακόμη και στη λήψη μεγεστρόλης, υποθέσεις όπως αυτή που προαναφέρθηκε στο κεφάλαιο 5.2, της παθογένειας της λιποδυστροφίας, επιχειρούν να δώσουν μια ερμηνεία. Σύμφωνα με άλλη υπόθεση,<sup>31</sup> οι αναστολείς της HIV-1-πρωτεάσης μπορούν επίσης να αναστείλουν και κάποιο από τα ένζυμα καταβολισμού της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα πρωτοπαθή υπερινσουλιναϊμία λόγω μειωμένου ηπατικού καταβολισμού της. Αρχικά, η υπερινσουλιναϊμία θα αυξήσει τη φυσιολογική δράση της ινσουλίνης, με αύξηση του λιπώδους ιστού και συσσώρευση σπλαχνικού λίπους κοιλίας, ως αποτέλεσμα αύξησης των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών, που ενεργοποιούν τη λιποπρωτεϊνική λιπάση στην περιοχή. Αργότερα, θα αναπτυχθεί ανοχή στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα αύξηση της λιπόλυσης (κυρίως υποδόρια) και αντισταθμιστική υπερέκκριση ινσουλίνης, που μπορεί να οδηγήσει σε ΣΔ τύπου II σε προδιαθετημένα άτομα. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι ανοχή στην ινσουλίνη αναπτύσσεται νωρίς στους περισσότερους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με PIs.

### 5.5. Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις

Εκτός από τις αμιγώς αισθητικές και μεταβολικές διαταραχές, το φάσμα και το είδος των επακόλουθων

μακροπρόθεσμων επιπτώσεων του συνδρόμου δεν είναι σαφή. Η κύρια ανησυχία αφορά την πιθανότητα ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου ως επακόλουθο των σωματικών μεταβολών και των μεταβολικών διαταραχών. Αυτό ενισχύεται και από υπάρχουσες δημοσιευμένες αναφορές για πρώιμη εκδήλωση στεφανιαίας νόσου, μεταξύ των οποίων και αυτής των Henry et al,<sup>32</sup> που παρουσίασαν 3 περιπτώσεις, αγγειογραφικά τεκμηριωμένες, συμπτωματικής στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς που ελάμβαναν PIs, ηλικίας 40 ετών ή λιγότερο. Δύο ασθενείς είχαν αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (χαμηλή HDL ο ένας από αυτούς) και τριγλυκεριδίων και παρουσίασαν έμφραγμα μυοκαρδίου.

Ανάλογο σύνδρομο με αυτό της λιποδυστροφίας είναι το σύνδρομο «X», που εμφανίζεται σε HIV(-) άτομα και παρουσιάζει κοινά χαρακτηριστικά: μεταβολές σώματος (truncal obesity) και μεταβολικές διαταραχές (διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, υπερλιπιδαιμία, ήπιου βαθμού αύξηση επιπέδων κορτιζόλης και χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης ορού), καθώς και υπέρταση.

Οι πολλές ομοιότητες μεταξύ των δύο συνδρόμων εγείρουν ανησυχία, γιατί, μεταξύ των άλλων, το σύνδρομο «X» συνοδεύεται και από μια ταχέως εξελισσόμενη καρδιαγγειακή νόσο.

### 5.6. Αντιμετώπιση

Η δυσχέρεια αντιμετώπισης προέρχεται, όπως ήδη αναφέρθηκε, από την έλλειψη σαφούς ορισμού και τεκμηριωμένης παθογένειας, που αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για την υιοθέτηση στρατηγικών αντιμετώπισης του συνδρόμου.

Σίγουρα υπάρχουν πολλά ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν για την αντιμετώπιση του προβλήματος και είναι προφανές ότι τα ερωτηματικά είναι σαφώς περισσότερα από τις απαντήσεις. Όμως, το πρακτικό ερώτημα είναι: τι κάνουμε τώρα, σε απουσία ειδικής γνώσης;

Ως προς τις μεταβολές του σώματος, τις οφειλόμενες στην ανακατανομή του λίπους, δεν υπάρχουν συστάσεις για «ειδική θεραπεία», αν και έχουν εφαρμοστεί διάφορες μέθοδοι αντιμετώπισης (πίν. 7), καθόσον το φάσμα των ψυχολογικών επιπτώσεων στους ασθενείς από την εκδήλωση των μεταβολών αυτών είναι ευρύ. Πλαστική χειρουργική και λιπαναρρόφηση έχουν εφαρμοστεί σε λιποδυστροφία προσώπου και σε buffalo hump, ενώ λιπαναρρόφηση σε αύξηση της περιμέτρου κοιλίας δεν αντενδείκνυται απλώς, αλλά δυνατόν να αποβεί και επικίνδυνη (τρώση εντέρου), καθόσον η αύξηση αφορά σπλαχνικό και όχι υποδόριο λίπος. Κάποιοι συστήνουν χορήγηση αναβολικών (τεστο-

**Πίνακας 7.** Αντιμετώπιση λιποδυστροφίας.

<i>Αισθητικές διαταραχές</i>
Π्लाστική χειρουργική(;)
Λιπαναρρόφηση(;)
Ανασυνδασμένη ανθρώπινη αυξητική ορμόνη(;)
Αναβολικά στεροειδή(;)
Διακοπή/αλλαγή αγωγής(;)
<i>Μεταβολικές διαταραχές</i>
Υπερλιπιδαιμία
– Δίαιτα
– Άσκηση
– Στατίνες (atorvastatin)
– Φιβράτες (gemfibrozil)
– Διεγέρτες PPAR-γ, υποδοχέων retinoid-Χ (τρογλιταζόνη)
Σακχαρώδης διαβήτης
– Δίαιτα
– Αντιδιαβητικά δισκία
– Ινσουλίνη
– Σε αντοχή στην ινσουλίνη δεν υπάρχει αγωγή*
Παράγοντες για καρδιαγγειακή νόσο
– Αποφυγή καπνίσματος
– Σε υπέρταση, αντιυπερτασική αγωγή

\* Δεν υπάρχει ακόμη έγκριση του FDA για τη συγκεκριμένη ένδειξη

στερόνη, νανδρολόνη, οξανδρολόνη), όμως η σύσταση δεν βασίζεται σε δεδομένα κλινικής εμπειρίας. Όσον αφορά τη χορήγηση ανασυνδασμένης ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης (recombinant human growth hormone, HGH), που έχει εγκριθεί από το FDA για το wasting syndrome, η εφαρμογή της σε λιποδυστροφία βασίζεται στην παρατήρηση του Gabriel Toires από τη Ν. Υόρκη ότι κατά τη θεραπεία ενός ασθενούς για wasting syndrome παρατηρήθηκε μείωση του buffalo hump, που είχε ο ίδιος ασθενής. Με βάση αυτή την τυχαία διαπίστωση, στη συνέχεια χορήγησε HGH (5–6 mg/ημέρα) σε άλλους 4 ασθενείς με buffalo hump και παρουσίασε τα αποτελέσματά του στο 12ο Παγκόσμιο Συνέδριο AIDS στη Γενεύη. Και οι 5 ασθενείς εμφάνισαν μείωση buffalo hump και κεντρικής εναπόθεσης λίπους κορμού κυμαινόμενη από 25–100%. Όμως, δεν διαπιστώθηκε παράλληλη μείωση τιμών χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων. Τα αποτελέσματα αυτά οφείλονται πιθανόν στην ιδιότητα της HGH να προάγει τη λιπόλυση, δεν παύουν όμως να αποτελούν προσωπικές εκτιμήσεις. Άλλωστε, το αν η δυνατότητα μείωσης του σπλαχνικού λίπους μπορεί να επηρεάσει και τις μεταβολικές διαταραχές με τη χορήγηση HGH παραμένει άγνωστο. Επιπρόσθετα, το υψηλό κόστος της HGH (≈18.000 δολάρια για αγωγή 3 μηνών) και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνοδεύουν συχνά τη χορήγησή της, μεταξύ των οποίων η αύξηση του σακχάρου αίματος και η αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων, δεν συνιστούν την ευρεία εφαρμογή της με την ένδειξη της λιποδυστροφίας. Επομένως, σε ασθενείς

με ήδη αυξημένα επίπεδα σακχάρου η χορήγηση HGH αντενδείκνυται.

Όσον αφορά διακοπή των PIs ή αλλαγή θεραπείας (αλλαγή PIs σε NNsRTIs ή indinavir, ritonavir σε nelfinavir), έχουν αναφερθεί βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα και σχετική βελτίωση μεταβολικών διαταραχών, όμως η μακροπρόθεσμη επίπτωση στο σύνδρομο, αλλά παράλληλα και στην ιολογική κατάσταση των ασθενών, είναι άγνωστη. Σε ασθενείς με καλή ανταπόκριση στην HAART, η εμφάνιση σημείων του συνδρόμου δεν αποτελεί λόγο γενικευμένης σύστασης για διακοπή/αλλαγή της αγωγής. Στην περίπτωση που το όφελος από τη χορήγηση συνδυασμού με PI είναι άγνωστο, όπως σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με βραδείας εξέλιξης νόσο, συνδυασμοί που δεν περιλαμβάνουν PIs, όπως NNsRTIs, ίσως ενδείκνυται ως πρώτη επιλογής θεραπεία.

Όσον αφορά το ΣΔ, αυτός θα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως στο γενικό πληθυσμό. Αντίθετα, στην περίπτωση της αντοχής στην ινσουλίνη, αν και υπάρχει σχετική αγωγή, δεν έχει λάβει έγκριση για χορήγηση με αυτή την ένδειξη.

Από τους υπολιπιδαιμικούς παράγοντες έχουν χορηγηθεί φιβράτες (gemfibrozil) και στατίνες (atorvastatin), με αναφερόμενη μέτρια μείωση τιμών χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, αν και η πιθανότητα αλλαγής της φυσικής ιστορίας της λιποδυστροφίας με τη χορήγηση αυτών των παραγόντων είναι άγνωστη. Επιπλέον, διεγέρτες PPAR-γ και υποδοχέων του ρετινοϊκού Χ βρίσκονται στο στάδιο της διερεύνησης και θα μπορούσαν να αποβούν χρήσιμοι, αν και η χορήγηση τρογλιταζόνης, που ανήκει στην προαναφερθείσα ομάδα, έχει μάλλον περιορισμένη ένδειξη εξαιτίας της πιθανότητας εκδήλωσης σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας.

Τέλος, η σωματική άσκηση, η δίαιτα και η αποφυγή καπνίσματος δεν αποτελούν ειδικά μέτρα αντιμετώπισης του συνδρόμου, αλλά εντάσσονται στα γενικά μέτρα καλής υγείας.

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Το πρόβλημα των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής αποτελεί βασική αιτία για μη συμμόρφωση των ασθενών και ανάπτυξη αντοχής στα φάρμακα.

Ειδικότερα, όσον αφορά τα νουκλεοσιδικά ανάλογα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και έχουν μελετηθεί σε βάθος και έκταση, σε κλινικό και πειραματικό επίπεδο, συχνά υποεκτιμώνται και υποδιαγιγνώσκονται, κυρίως λόγω της όψιμης εκδήλωσης και της εσφαλμένης εκτίμησής τους ως εκδηλώσεων της ίδιας της HIV-λοίμωξης.

Η ομάδα των μη νουκλεοσιδικών αναλόγων χαρακτηρίζεται κυρίως από αντιδράσεις υπερευαισθησίας, που αποτελούν πρώιμες εκδηλώσεις.

Ως προς την ομάδα των αναστολέων της πρωτεάσης, αν και χαρακτηρίζονται από διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες, κάποιες από τις οποίες είναι χαρακτηριστικές για κάθε φάρμακο της ομάδας αυτής, το διεθνές ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στο κλινικό σύνδρομο της λιποδυστροφίας, που αν και έχει συσχετιστεί με τη χορήγηση των PIs, έχει προκαλέσει πολλά ερωτηματικά, όπως:

- Ποιος είναι ο σαφής ορισμός του συνδρόμου, καθόσον η κατάσταση συνεχώς περιπλέκεται με την ένταξη σ' αυτό και άλλων παραμέτρων, όπως η εξωδερματική δυσπλασία, η ξηροδερμία, τα «ρωγμώδη» χείλη, η απώλεια τριχών σώματος, η είσφρηση ούχων;
- Αποτελεί ένα σύνδρομο ή εκδηλώσεις διαφορετικών συνδρόμων με άλλη παθογενετική βάση και για το λόγο αυτό διαπιστώνεται και η ετερογένεια των εκδηλώσεων μεταξύ των διαφόρων ασθενών;
- Υπάρχει τελικά άμεση συσχέτιση με την ομάδα των PIs (πίν. 8) ή με άλλο είδος αντιρετροϊκών ή αποτελεί εκδήλωση της ίδιας της HIV-λοίμωξης, η οποία απλά αποκαλύπτεται μέσω της ιικής καταστολής και της ανοσιακής απάντησης που επιτυγχάνονται με τη θεραπευτική παρέμβαση;
- Υπάρχουν σαφή διαγνωστικά κριτήρια που καθορίζουν το σύνδρομο;
- Τι διαφεύγει και πρέπει να διερευνηθεί, όσον αφορά την παθογένεια, καθόσον η γνώση αυτής αποτελεί προϋπόθεση για τη θεραπευτική αντιμετώπιση;
- Είναι αναστρέψιμη, όταν εκδηλωθεί, η λιποδυστροφία με διακοπή ή αλλαγή θεραπείας;
- Υπάρχουν προγνωστικά σημεία έγκαιρης διάγνωσης;
- Ποιες είναι τελικά οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις και πόσο είναι σοβαρές;

Σίγουρα, παρά την «ενοχοποίηση» της HAART, και άλλοι παράγοντες φαίνεται να παίζουν ρόλο για την εκδήλωση της λιποδυστροφίας, γιατί κάθε ασθενής που λαμβάνει PIs δεν εμφανίζει τις ίδιες μεταβολικές διαταραχές και μεταβολές σώματος ούτε και τις εκδηλώ-

#### Πίνακας 8. Συσχέτιση λιποδυστροφίας με PIs.

##### Υπέρ

- Αυξημένη επίπτωση στη μετα-HAART εποχή
- Συσχέτιση με όλους τους PIs
- Διαφορές επίπτωσης μεταξύ ομάδων μαρτύρων-PIs
- Συσχέτιση με τη διάρκεια της θεραπείας με PIs
- Παθογενετικοί μηχανισμοί που συνηγορούν

##### Κατά

- Είχε αναγνωριστεί και πριν από την εφαρμογή των PIs
- Συσχέτιση λιποδυστροφίας με το βαθμό ιικής καταστολής και ανοσολογικής «ανάληψης»
- Παθογένεια μη τεκμηριωμένη

νει μετά από την παρέλευση του ίδιου χρονικού διαστήματος από την έναρξη των PIs. Απαιτούνται προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδες ελέγχου για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και για την απάντηση στα διάφορα ερωτήματα που αφορούν το σύνδρομο. Είναι πάντως σαφές ότι τουλάχιστον σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με μικρή πιθανότητα για ταχεία εξέλιξη της νόσου τους, το όφελος από την πρώιμη χορήγηση HAART δεν είναι γνωστό αν υπερτερεί του κινδύνου ανάπτυξης ανοτοχής και ανεπιθύμητων ενεργειών και η χρησιμοποίηση σε πρώτη φάση συνδυασμών αντιρετροϊκής αγωγής που δεν περιλαμβάνουν PIs (PI-sparing regimens) ίσως να αποτελεί ορθολογική λύση, μέχρι να εκτιμηθεί η συμμετοχή των PIs στην εκδήλωση των προαναφερθεισών διαταραχών.

Η εποχή που διανύουμε στην αντιρετροϊκή αγωγή χαρακτηρίζεται από νέες, πιο συντηρητικές πρακτικές, λόγω των προβλημάτων της ανοτοχής και των ανεπιθύμητων ενεργειών και το "hit hard and early", που καθοδηγούσε τη θεραπευτική μας προσέγγιση στη HIV-λοίμωξη στην αρχική περίοδο της HAART, τείνει να υποκατασταθεί από το "hit adequately and individually" στην πορεία μας στο δύσβατο δρόμο προς τον τελικό στόχο, που εξακολουθεί να είναι η πλήρης ίαση.

#### ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

*Ευχαριστούμε τον Επιμελητή του Α' Παθολογικού Τμήματος κ. Γιώργο Αδάμη για τη φωτογράφιση των περιστατικών.*

#### ABSTRACT

#### **The long-term toxicity of potent antiretroviral treatment**

H. SAMBATAKOU, P. GARGALIANOS

*Special Infections Unit, General Hospital of Athens "G. Gennimatas", Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 1999, 16(5):437-451*

Recent advances in the treatment of HIV infection after the introduction of protease inhibitors (PIs) as part of potent antiretroviral therapy (PAT) have dramatically changed the natural history of HIV infection, lead-

ing to a reduction of death rates worldwide. However there is an increasing recognition and concern for adverse events (AEs) following long-term exposure to PAT. With today's increasing survival rates, it is obvious that nucleoside analogues (NsRTIs) have a long-term toxicity profile which is well described *in vitro* and *in vivo*. The underlying mechanism of such toxicity is a reduction of mitochondrial oxidative phosphorylation. The non nucleosides analogues (NNsRTIs) and the new NsRTI abacavir are characterized by a generalized hypersensitivity reaction which occurs in a relatively high proportion of patients and is the most common reason for discontinuation of therapy. An unexpected syndrome consisting of changes in body shape due to redistribution of body fat and metabolic alterations has been recently reported with increased frequency in HIV-1 infected patients who are otherwise responding well to therapy. This is widely believed to be a side effect of PI therapy, although a causal relationship has not been established. The most obvious changes in body shape are truncal obesity and thinning of the extremities, often with prominence of the veins. Facial changes, an increased dorsocervical fat pad (buffalo hump) and breast enlargement in women have also been noted. Although metabolic abnormalities have been described in HIV infection regardless of therapy, the pattern of metabolic disorders in patients on PI therapy is different, including hyperlipidemia, insulin resistance and more rarely new-onset diabetes mellitus, hypogonadism or gout. Although homology of the catalytic region of the HIV protease enzyme to regions within two proteins which regulate lipid metabolism has led to the hypothesis that the syndrome is caused by inhibition of these enzymes by PIs, there are reports of patients with elements of this syndrome who have never received PIs. The case definition, precise incidence, relationship with antiretroviral therapy, the pathogenesis, management, probability of reversal and the long-term consequences of this syndrome, such as cardiovascular disease, are areas for further investigation.

**Key words:** Adverse reactions, Antiretroviral treatment, HIV-infection, Lipodystrophy

## Βιβλιογραφία

- BRINKMAN K, TER HOFSTEDE HJM, BURGER DM, SMEITINK JAM, KOOPMANS PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998, 12: 1735-1744
- CHERRINTON JM, ALLEN SJW, BISCHOFBERGER N, CHEN MS. Kinetic interaction of the diphosphates of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl) adenine and other anti-HIV active purine congeners with HIV reverse transcriptase and human DNA polymerases  $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$ . *Antiviral Chem Chemother* 1995, 6:217-221
- LEWIS W, DALAKAS MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med* 1995, 1:417-422
- CHEN CH, VAZQUEZ PADUA M, CHENG YC. Effect of anti-human immunodeficiency virus nucleoside analogs on mitochondrial DNA and its implication for implication for delayed toxicity. *Mol Pharmacol* 1991, 39:625-628
- WALLACE DC. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases. *Science* 1992, 256:628-632
- ARNANMDO E, DALAKAS M, SHANSKE S, MORAES CT, DI MAURO S, SCHON EA. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 1991, 337: 508-510
- MOORE RD, FORTGANG I, KERULY J, CHAISSON RE. Adverse events from drug therapy for human immunodeficiency virus diseases. *Am J Med* 1996, 101:34-40
- FREIMAN JP, HELFERT KE, HAMRELL MR, STEIN DS. Hepatomegaly with severe steatosis in HIV-seropositive patients. *AIDS* 1993, 7:379-385
- LENZO NP, GARAS BA, FRENCH MA. Hepatic steatosis and lactic acidosis associated with stavudine treatment in a HIV patient: a case report (letter). *AIDS* 1997, 11:1294-1296
- LAI KK, GAND DL, ZAWACKI JK, COOLEY TP. Fulminant hepatic failure associated with 2,3-dideoxyinosine (ddl). *Ann Intern Med* 1991, 115:283-284
- DORNSIFE RE, AVERETT DR. *In vitro* potency of inhibition by antiviral drugs of hematopoietic progenitor colony formation correlates with exposure to hemotoxic levels in human immunodeficiency virus-positive humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1996, 40:514-519
- HERSKOWITZ A, WILLOUGHBY SB, BAUGHMAN KL, SCHULMAN SP, BARTLETT JD. Cardiomyopathy associated with antiretroviral therapy in patient with HIV infection: a report of six cases. *Ann Intern Med* 1992, 116:311-313
- MEDINA DJ, TSAI CH, HSIUNG GD, CHENG YC. Comparison of mitochondrial morphology, mitochondrial DNA content and cell viability in cultured cells treated with three anti-human immunodeficiency virus dideoxynucleosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, 38:1824-1828
- CUI L, LOCATELLI L, XIE MY, SOMMADOSSI JP. Effect of nucleoside analogs on neurite regeneration and mitochondrial DNA synthesis in PC-12 cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, 280:1228-1234
- CHEN CH, CHENG YC. Delayed cytotoxicity and selective loss of mitochondrial DNA in cells treated with the anti-human im-

- munodeficiency virus compound 2',3'-dideoxycytidine. *J Biol Chem* 1989, 264:11934-11937
16. BARRIERE S, WINSLOW D, CROAKLEY D, ROONEY J. Safety of adefovir dipivoxil in the treatment of HIV infection. 12th World Conference, Geneva, 1998 (Abstract 12386)
  17. RUANE PJ. A typical accumulation of fatty tissue. 37th Inter-science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto Orrio, Canada, 1997:1-185
  18. CARR A, SAMARAS K, BURTON S, LAW M, FREUND J, CHISHOLM DJ ET AL. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998, 12:F51-F58
  19. MILLER DK, JONES E, YANOVSKI JA, SHANKA R, FEUERSTEIN I, FALLOON J. Visceral abdominal fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998, 351:871-875
  20. CARR A, SAMARAS K, CHISHOLM DJ, COOPER DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitors associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet* 1998, 351:1881-1883
  21. LO JC, MULLIGAN K, TAI VW, ALGREN H, SCHAMBELAN M. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998, 351:867-870
  22. MADGE S, KINLOCH-DE-LOES S, MERCEY D, JOHNSON MA, WELLER IVD. Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1999, 13:735-737
  23. WALLI R, HERFORT O, MICHL GM, DEMANT T, JAGER H, DIETERLE C ET AL. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1998, 12:F167-F173
  24. DUBE MP, JOHNSON DL, CURRIER JS, LEEDOM JM. Protease inhibitor associated hyperglycaemia. *Lancet* 1997, 350:713-714
  25. VISNEGARWALA F, KRAUSE KL, MUSER DM. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1997, 127:947
  26. EASTONE JA, DECKER CF. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann Intern Med* 1997, 127:948
  27. KERULY JC, CHAISSON RE, MOORE RD. Diabetes and hyperglycaemia in patients receiving protease inhibitors. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, Illinois, 1998 (Abstract 415)
  28. DONG BJ, GRUTA C, LEGG J, BALLANO K, GOLDSCHMIT. Diabetes and use of protease inhibitors. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, Illinois, 1998 (Abstract 416)
  29. BERNASCONI E, CAROTA A, MAGENTA L, PONS M, RUSSOTTI M, MOC-CETTI T. Metabolic changes in HIV-infected patients treated with protease inhibitors. 12th World AIDS Conference, Geneva, 1998 (Abstract 12375)
  30. CALDWELL R, ROTHSTEIN A, ALLMON C, MONTOYA JG, ZOLOPA A. Evaluation of protease inhibitor-associated hyperglycaemia in university-based HIV clinic. 12th World Conference on AIDS, Geneva, 1998 (Abstract 12395)
  31. MARTINEZ E, GATELL J. Metabolic abnormalities and use of HIV-1 protease inhibitors. *Lancet* 1998, 352:821-822
  32. HENRY K, MELROE H, HUEBSCH J, HERMUNDSON J, LEVINE C, SWENSEN L ET AL. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998, 351:1328

*Corresponding author:*

H. Sambatakou, Special Infections Unit, General Hospital of Athens "G. Gennimatas", 154-156 Mesogion Ave., Athens, Greece

---