



# ΗIV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Δρ. Μαρία Μουκταρούδη

Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ  
Δ' Παθολογική Κλινική  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ

[mmouktaroudi@yahoo.com](mailto:mmouktaroudi@yahoo.com)

# ΚΥΡΙΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

- Κεντρική Παχυσαρκία
- Υψηλή Αρτηριακή Πίεση
- Υψηλά Τριγλυκερίδια
- Χαμηλή HDL Χοληστερόλη
- Αντίσταση Ινσουλίνης

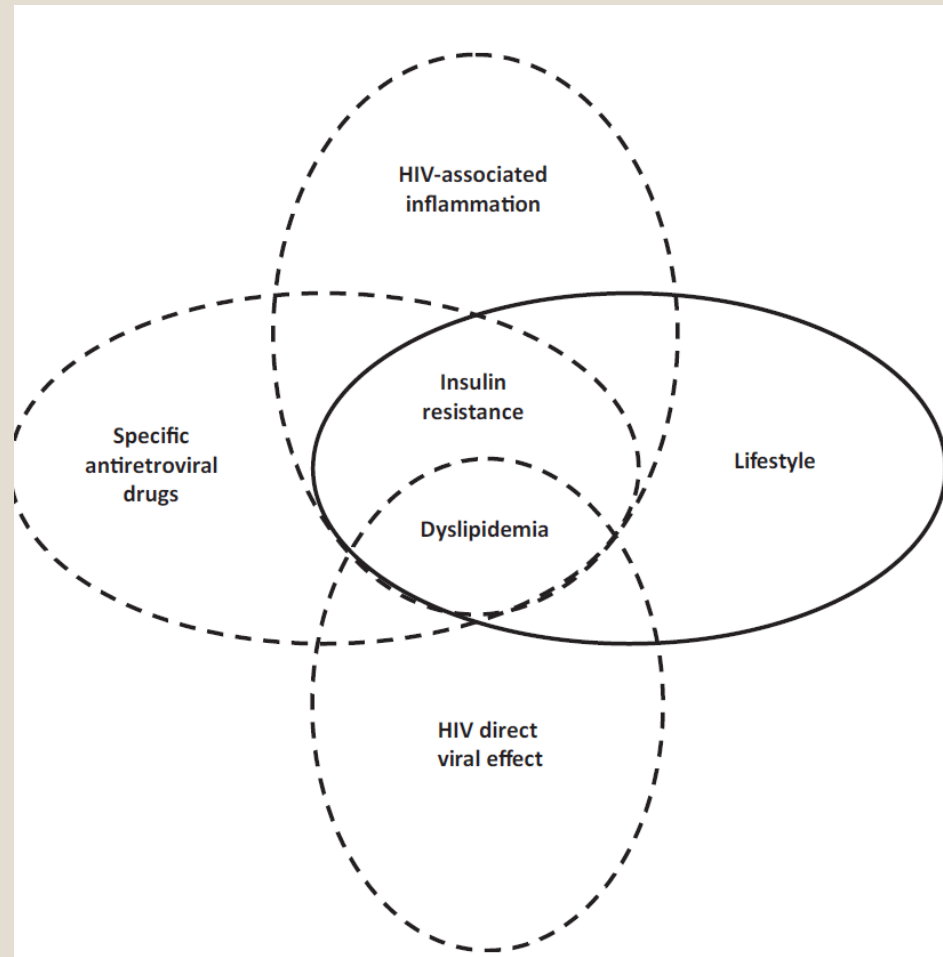


**Table 1.** Diagnostic criteria available for metabolic syndrome.

Criteria	WHO (1999)	NCEP (2001)	IDF (2005)	IDF (2009)
Required	Insulin resistance	Nil	Waist circumference $\geq 94$ cm in men, $\geq 80$ cm in women	Nil
Number of features	$\geq 2$ of:	$\geq 3$ of:	$\geq 2$ of:	$\geq 3$ of:
Obesity	Waist/hip ratio of $>0.9$ in men, $>0.85$ in women or BMI $\geq 30$	Waist circumference $\geq 102$ cm in men, $\geq 88$ cm in women		Waist circumference—population specific definitions
Triglycerides	$\geq 150$ mg/dL (1.7 mmol/L)	$\geq 150$ mg/dL (1.7 mmol/L)	$\geq 150$ mg/dL (1.7 mmol/L)	$\geq 150$ mg/dL (1.7 mmol/L)
HDL-cholesterol	$<40$ mg/dL (1 mmol/L) in men, $<50$ mg/dL (1.3 mmol/L) in women	$<40$ mg/dL (1 mmol/L) in men, $<50$ mg/dL (1.3 mmol/L) in women	$<40$ mg/dL (1 mmol/L) in men, $<50$ mg/dL (1.3 mmol/L) in women	$<40$ mg/dL (1 mmol/L) in men, $<50$ mg/dL (1.3 mmol/L) in women
Hypertension	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 135/85$ mmHg	$\geq 135/85$ mmHg	$\geq 135/85$ mmHg
Glucose		110 mg/dL (6.1 mmol/L)	100 mg/dL (5.6 mmol/L)	100 mg/dL (5.6 mmol/L)
Microalbuminuria	Albumin/creatinine ratio $> 30$ mg/g; albumin excretion rate $> 20$ mcg/min			

WHO, World Health Organisation; NCEP, National Cholesterol Education Program; IDF, international diabetes federation.

# Η «ΖΩΗ» ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ (Non LR, et al. *Transl Res* 2017, 183: 41)



# ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΕ PLWH

- Ο ιός HIV-1 (γονότυπος, μεταλλάξεις)
- Είδος ART
- Ηλικία
- Τρόπος ζωής

# Δυσλιπιδιαμία και HIV

- Ανεξέλεγκτη λοίμωξη: ↑ TG, VLDL
- ↓TC, LDL, HDL
- Λοίμωξη με ART : ↑ TG, TC, LDL
- ↓HDL

# Ο ΙΟΣ ΗΙV ΩΣ ΚΑΘΟΡΙΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

- Μεταβολική δυσλειτουργία ανεξάρτητα με την ART
- MACS (Multicenter AIDS Cohort Study): μεγαλύτερος βαθμός ινσουλινοαντοχής στους οροθετικούς, από τους μη
- Διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης, διαταραχή αντιποκινών (προ- αντιφλεγμονώδεις)
- ↑ αντιπονεκτίνη, διαλυτός υποδοχέας-1 TNF
- ↓ λεπτίνη
- Διαταραχές στα T λεμφοκύτταρα (CD4+, CD8+) καταστρέφουν τη γλυκόλυση
- Διαταραχή στην κατανομή του λίπους (↑ SAT στον κορμό, μείωση στα άκρα, ↑ 2h Σακχάρου, ↓ BAT) λυποδυστροφία





# ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

(Lagathu C, et al. *Exp Opin Drug Saf* 2019, 18: 829)

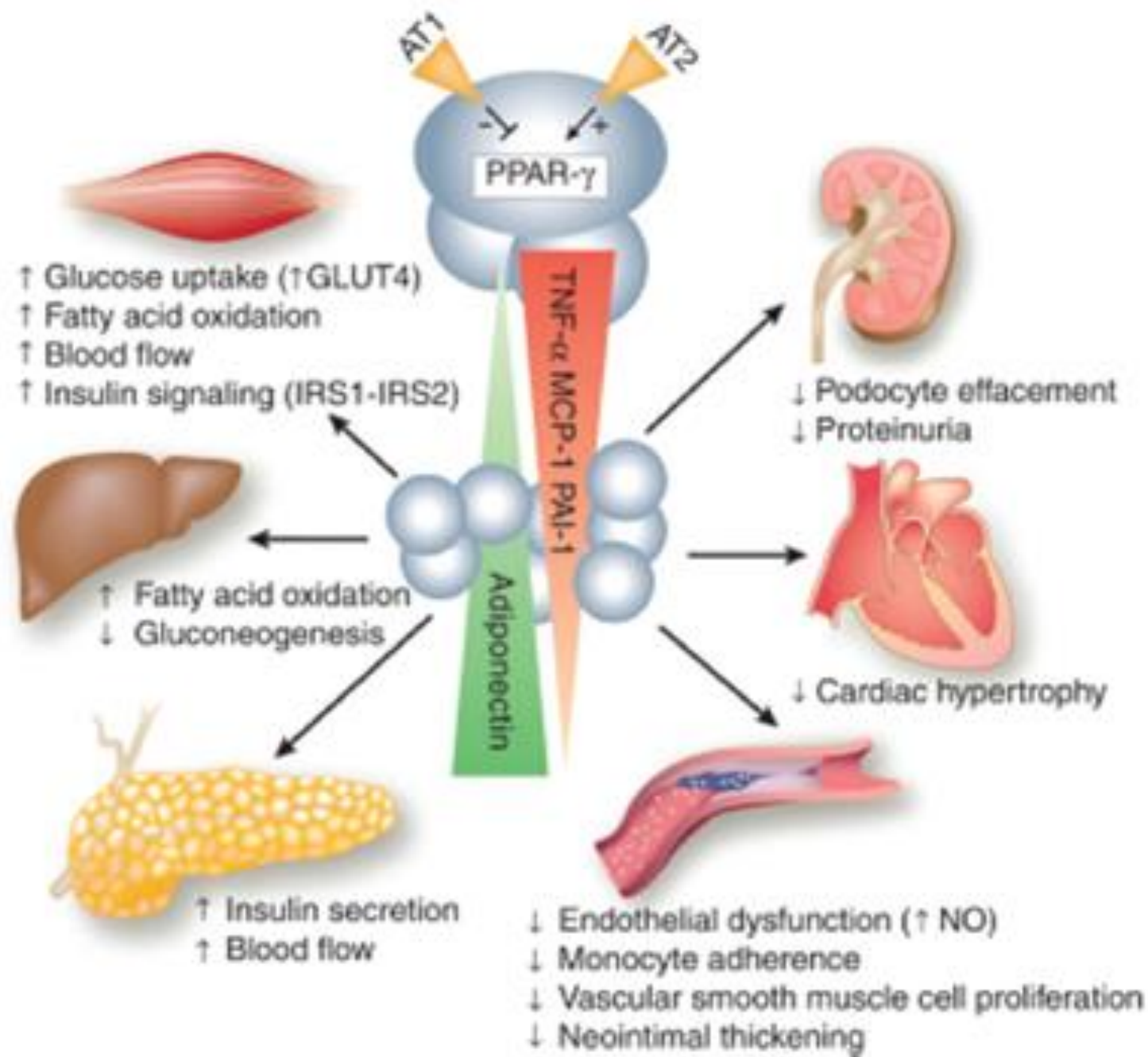
- Ο λιπώδης ιστός «στόχος» του HIV.
- Έκκριση από τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος πρωτεϊνών του ιού
- Καταστροφή πρόωρων και πρόδρομων λιποκυττάρων
- Πρωτεΐνες Nef και Tat, ιός → δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού, αύξηση ίνωσης, αύξηση φλεγμονής

# ART

- Μελέτη σε υγιείς εθελοντές : ART
- Τροποποίηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μετά από 2-4 εβδομάδες

# ART

- Παλαιά σχήματα (PIs) : λιποδυστροφία, (χαρακτηριστική εικόνα)  
→ δυσλιπιδιμία ινσουλινοαντοχή, ΣΔ
- Ρόλος του dicer gene
- (NRTIs) (thymidine analog zidovudine, stavoudine)  
μιτοχονδριακή τοξικότητα, αναστολή μιτοχονδριακής  
πολυμεράσης, λιποατροφία, εναπόθεση λίπους στον κορμό,  
ινσουλινοαντοχή
- Νέα σχήματα: μείωση της λιποατροφίας, απουσίας  
μιτοχονδριακής τοξικότητας
- Παραμονή της μεταβολικής διαταραχής



# ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΟΥ ΛΙΠΟΥΣ

Name of ART	Abbreviation	Lipoatrophy	Peripheral fat gain	Central fat gain	References
stavudine	D4T	+++		++	[1,22]
zidovudine	ZDV, AZT	++		+	[1,22]
didanosine	DDI	±		±	[1,22]
lamivudine	3TC	0		0	[22]
abacavir★	ABC	0		0	[22]
tenofovir★	TDF	0		0	[22]
emtricitabine★	FTC	0		0	[22]
tenofovir alafenamide★	TAF	0		0	[22]
efavirenz	EFV	±	±	+	[22,94]
nevirapine	NPV	0		0	[22]
rilpivirine	RPV	0	±	0	[94]
etravirine	ETR				
indinavir	IDV	±		+	[22]
ritonavir	RTV	±		+	[22]
lopinavir/ritonavir	LPV/r	±		+	[22]
atazanavir/ritonavir★	ATV/r	0	+	++	[6,7,22]
darunavir/ritonavir★	DRV/r	0	+	++	[6,22]
maraviroc	MVC				
raltegravir★	RAL	0	+	++	[6,8,11,14–16]
dolutegravir★	DTG	0	+ (+?)	++ (+?)	[10,11,14,16,64]
elvitegravir/cobicistat★	EVG/COBI	0	+	+	[11,16]

0: absence of an effect, empty cases when no information is available.

# ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΑ ΛΙΠΙΔΙΑ/ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ

Name Of Art	Abbreviation	TC	LDL	HDL	TG	HOMA-IR	Diabetes	References
stavudine	D4T	++	++		++	++	++	[22,43,52,67,70,71]
zidovudine	ZDV, AZT	+	+		++	++	++	[22,43,52,67,70,71]
didanosine	DDI					+	++	[22,70,71]
lamivudine	3TC	0	0	0	0	0		[22,43,52,70]
abacavir ★	ABC	+	+		+	0		[22,43,52]
tenofovir	TDF	-	-	-	-	0	- -	[22,43,48-50,70,71]
emtricitabine ★	FTC	0	0	0		0	-/0	[48,52,70,71]
tenofovir alafenamide ★	TAF	0	0	0		0		[49,50]
efavirenz	EFV	++	++	+	++	+	+	[22,43,52,70,94-96]
nevirapine	NPV	+	+	++		0	-	[22,43,70,97]
rilpivirine	RPV	±	±	±	+			[94]
etravirine	ETR	±	±	±	+			[15,96]
indinavir	IDV	+	+		+	+++	++	[22,67,70]
ritonavir	RTV	+	+	-	++	++	+	[22,51,66,70]
lopinavir/ritonavir	LPV/r	++	++	-	+++	++		[22,43,52]
atazanavir/ritonavir	ATV/r	±	±	±	0	±	+	[22,43,52,58,70,97]
darunavir/ritonavir ★	DRV/r	+	+	-	+	±		[22,43,52,58,95]
maraviroc	MVC	0	0	0	0	0		[22,43]
raltegravir ★	RAL	0	0	0	0	±	±	[15,22,41,43,58,65,95]
dolutegravir ★	DTG	0	0	0	0	±		[95]
elvitegravir/cobicistat ★	EVG/COBI	0	0	0	0			[97]

0: absence of an effect, empty cases when no information is available.

# ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ (Lake JE, et al. *Clin Infect Dis* 2017, 64: 1422)

McComsey et al ACTG 5224s [39]	ATV/r or EFV + ABC/3TC or TDF/FTC	269	96	Greater increase CT VAT area ATV/r (26%) vs EFV (12%); not statistically significant
Martinez et al ATADAR [50]	ATV/r or DRV/r + TDF/FTC	178	96	Greater increase DXA trunk fat ATV/r vs DRV/r; no significant VAT difference
McComsey et al ACTG 5260s [38].	RAL, DRV/r or ATV/r + TDF/FTC	330	96	Similar increase CT VAT area (RAL, 29% DRV/r, 21%; ATV/r, 16%)
Moyle et al [49]. CASTLE	ATV/r or LPV/r + TDF/FTC	224	96	Greater increase DXA trunk fat ATV/r vs LPV/r; no significant VAT difference
Vrouenraets et al [48].	ATV/r or SQV/r + TDF/FTC	86	48	Greater increase DXA trunk fat and VAT ATV/r vs SQV/r; not statistically significant

Abbreviations: 3TC, lamivudine; ABC, abacavir; ACTG, AIDS Clinical Trials Group; ATV/r, ritonavir-boosted atazanavir; AZT, zidovudine; CT, computed tomography; d4T, stavudine; DRV/r, ritonavir-boosted darunavir; DXA, dual x-ray absorptiometry; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabine; LPV/r, ritonavir-boosted lopinavir; MRI, magnetic resonance imaging; NVP, nevirapine; PI/r, ritonavir-boosted protease inhibitor; RAL, raltegravir; SAT, subcutaneous adipose tissue; SQV, saquinavir; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; VAT, visceral adipose tissue.



# ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ (Lake JE, et al. *Clin Infect Dis* 2017, 64: 1422)

Moyle et al [S167]	PI ->EFV	25	52	CT VAT area decreased 10%
Bickel et al PROTRA1 Study [S168]	PI ->EFV	23	48	No change CT VAT area
Tebas et al [S169]	PI ->NVP	40	24	No significant body composition changes DXA or MRI subset
Moyle et al [S170]	PI ->ABC	27	48	No change CT VAT area
McComsey et al [S171] TARHEEL Study	d4T -> ABC or AZT	118	48	CT VAT area decreased 4%; CT SAT area decreased 32%
Moyle et al [S172]	d4T or AZT-> TDF or ABC	105	104	TDF and ABC modest increases DXA SAT; no significant VAT changes
Tebas et al [S173] ACTG A5110	d4T or AZT-> ABC, LPV/r + NVP or delayed switch	101	48	Both arms: increased CT SAT area and decreased VAT-to-total fat ratio Switch to ABC reduced CT VAT area
Curran et al [S174] SPIRAL-LIP Study	PI/r ->RAL or continued PI/r	74	48	RAL: no significant CT VAT or SAT change PI/r: increased CT total abdominal fat and VAT area
Lake et al [S175] WI-Fat Study	PI or NNRTI -> RAL or delayed switch	37	48	No significant CT SAT or VAT area changes
John et al [S176]	d4T or AZT + 3TC + PI -> AZT + 3TC + ABC or continue current	37	48	Increased DXA SAT; no change in CT VAT area
Stanley et al [S177]	LPV/r ->ATV/r	14	24	Significant decrease in CT VAT area

Abbreviations: 3TC, lamivudine; ABC, abacavir; ACTG, AIDS Clinical Trials Group; ATV/r, ritonavir-boosted atazanavir; AZT, zidovudine; CT, computed tomography; d4T, stavudine; DRV/r, ritonavir-boosted darunavir; DXA, dual x-ray absorptiometry; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabine; LPV/r, ritonavir-boosted lopinavir; MRI, magnetic resonance imaging; NVP, nevirapine; PI/r, ritonavir-boosted protease inhibitor; RAL, raltegravir; SAT, subcutaneous adipose tissue; SQV, saquinavir; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; VAT, visceral adipose tissue.



# ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΙΚΩΝ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

(Lake JE, et al. *Clin Infect Dis* 2017, 64: 1422)

Medication	Maximum Dose <sup>a</sup>	Mechanism of Action	Side Effects	ART Interactions
Orlistat	120 mg TID	Pancreatic/gastric lipase inhibitor	↓ fat-soluble vitamin absorption, steatorrhea, fecal incontinence	<b>Avoid:</b> Loss of virologic control reported in patients taking ATV/r or EFV [S178, S179].
Phentermine/Topiramate	7.5 mg/46 mg QD	Norepinephrine releasing agent/ GABA receptor modulation	Insomnia, dry mouth, constipation, paraesthesia, dizziness, dysgeusia	<b>Caution:</b> Topiramate is a mild CYP3A4 inducer, but clinical relevance is unlikely [S180].
Lorcaserin	10 mg BID	5HT <sub>2c</sub> receptor agonist	Headache, nausea, dry mouth, dizziness, fatigue, constipation <b>Caution if also taking:</b> SSRI, SNRI/ MAOI, St. John's wort, triptans, bupropion, dextromethorphan	None
Naltrexone/ Bupropion	8 mg/90 mg, 2 tabs BID	Dopamine/norepinephrine reuptake inhibitor/opioid antagonist	Nausea, constipation, headache, vomiting, dizziness	<b>Caution:</b> Bupropion CYP2B6 metabolized [S181]. EFV or RTV use may decrease concentrations. Clinical monitoring and standard bupropion doses recommended.
Liraglutide	3 mg daily	GLP-1 agonist	Nausea, vomiting, pancreatitis	None

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; ATV/r, ritonavir-boosted atazanavir; BID, twice daily; CYP2B6, cytochrome P450 2B6; CYP3A4, cytochrome P450 3A4; EFV, efavirenz; GABA, gamma-aminobutyric acid; GLP-1, glucagon-like peptide-1; MAOI, monoamine oxidase inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; QD, once daily; RTV, ritonavir; SNRI, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TID, three times daily.

<sup>a</sup>Please see prescribing information for specific details including starting dose and dose titration.

# Τρόπος ζωής

## Δίαιτα

- Γυναίκες HIV και μη σε δίαιτα και απώλεια βάρους. Ανισομερές αποτέλεσμα στη βελτίωση του μεταβολισμού του λίπους και της ινσουλινοαντίστασης
- Συσχέτιση του μικροβιακού πληθυσμού του εντέρου με ευαισθησία στην ινσουλίνη
- Χορήγηση προβιοτικών στους PLWH → αποκατάσταση μικροβιακής χλωρίδας → πιθανή βελτίωση μεταβολισμού (λίπους-γλυκόζης) Probio-HIV
- Ανάγκη για περισσότερες μελέτες (είδος διαίτας, είδος προβιοτικών/πρεβιοτικών)

## Άσκηση

- Αερόβια και αντίστασης: βελτίωση: CD4+, μάζα σώματος, καρδιαγγειακό, τριγλυκερίδια και ευαισθησία στην ινσουλίνη

# Ηλικία

- Η ηλικία συνδέεται με μεταβολικές διαταραχές στον πληθυσμό
- Οι PLWH μεγαλώνουν
- Επιγενετικές μεταβολές παρουσία του ιού. Αυξημένη μεθυλίωση DNA, αίμα-εγκέφαλο, επιταχυνόμενη γήρανση (ή όχι)
- ↑CRP, sCD14, IL-6
- ↑CMV
- HCV
- Κάπνισμα
- Αλκοόλ

# Άλλοι παράγοντες

- Φάρμακα
- Στατίνες: ↓ LDL, ↓ δείκτες T λεμφοκυττάρων ↓ ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και φλεγμονωδών κυτταροκινών
- Μετφορμίνη: ↑ ευαισθησία στην ινσουλίνη. ↓ VAT
- TESAMORELIN: GHRH ανάλογο, εγκεκριμένο από FDA για μείωση του σπλαχνικού λίπους

# Συμπερασματικά

- Χωρίς ART δε θα είχαμε την ευκαιρία να δούμε διαταραχές μη συνδεόμενες με τον ιό
- Φαινόμενο ART : «επιστροφή» στην υγεία
- Η επίπτωση του ΣΔ στους ασθενείς με HIV όπως και στο γενικό πληθυσμό
- Η ίδια η λοίμωξη επεμβαίνει στη λειτουργία των μιτοχονδρίων, του λιπώδους ιστού και στις φλεγμονώδεις οδούς ανεξάρτητα από τη λήψη ART και έχει αυξημένες συνέπειες με την ηλικία

# Θεραπεία

- Σύσταση για εξέταση για σάκχαρο νηστείας
- 1-3 μήνες μετά την έναρξη ART και κάθε 6-12 μήνες
- Δίαιτα, άσκηση
- Μετφορμίνη
- Στατίνες