

Dijagnostika lipodistrofije u bolesnika zaraženih virusom humane imunodeficijencije koji uzimaju kombinaciju antiretrovirusnih lijekova

**Klaudija VIŠKOVIC¹⁾, mr. sc., dr. med.,
specijalist radiolog
Ivan KROLO²⁾, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist radiolog
Josip BEGOVAC¹⁾, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog**

- ¹⁾ Klinika za infektivne bolesti
»Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb
²⁾ Klinički zavod za dijagnostičku i
intervencijsku radiologiju KB »Sestre
milosrdnice«, Zagreb

Ključne riječi

*sindrom lipodistrofije udružen s HIV-infekcijom
antiretrovirusno liječenje
HIV-infekcija
tjelesna distribucija masnog tkiva
ultrazvuk*

Key words

*HIV-associated lipodystrophy syndrome
antiretroviral therapy
HIV-infection
body fat distribution
ultrasound*

Primljeno: 2008–06–03

Received: 2008–06–03

Prihvaćeno: 2008–06–30

Accepted: 2008–06–30

Definicija sindroma lipodistrofije udruženog s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV)

Sindrom lipodistrofije u bolesnika zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV, od engl. *human immunodeficiency virus*) uključuje metaboličke komplikacije i alteriranu morfologiju masnog tkiva [1]. Obuhvaća gubitak potkožnog masnog tkiva ekstremiteta i lica (lipoatrofija) i nakupljanja masnog tkiva (lipohipertrofija) najčešće u abdomenu, na vratu i prsima [2]. Nije u cijelosti poznato radi li se o jedinstvenom sindromu ili o nekoliko »preklapajućih« sindroma [3]. Udružen je s rezistencijom

Pregledni članak

Liječenje kombinacijom antiretrovirusnih lijekova (ARL) u osoba zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV) značajno je produljilo duljinu života bolesnika te poboljšalo njihovu kvalitetu. Jedna od najznačajnijih nuspojava ARL je lipodistrofija, sindrom udružen s gubitkom potkožnog masnog tkiva u području lica i ekstremiteta (lipoatrofija) te nakupljanjem masnog tkiva najčešće u abdominalnoj regiji, na vratu i prsima (lipohipertrofija). Dijagnostičke metode koje su u uporabi obuhvaćaju ultrazvučnu metodu, kompjuteriziranu tomografiju, magnetsku rezonancu, denzitometriju i trodimenzionalno lasersko mjerenje. Cilj je ovih metoda objektivno i rano određivanje promjena u distribuciji masnog tkiva prije nego postanu klinički vidljive. Pomažu kliničarima u donošenju odluke o pravovremenoj promjeni terapijskog postupka. U Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu od 2006. godine u dijagnostici lipodistrofije u HIV-om zaraženih bolesnika rutinski se primjenjuje ultrazvučna metoda koje je jeftina, pristupačna i ne nosi rizik ionizirajućeg zračenja.

Diagnosis of Lipodystrophy in Human Immunodeficiency Virus- Infected Patients Taking Combination Antiretroviral Therapy

Review article

The advent of combination antiretroviral therapy (CART) for human immunodeficiency virus (HIV) infection has led to improvements in both quality of life and life expectancy for HIV-infected patients. The most prominent side effect of CART is lipodystrophy, a syndrome which is characterized by loss of fat (or lipoatrophy) in the face and limbs and increased fat (or lipohypertrophy) in intraabdominal, dorsocervical and breast areas. Diagnostic methods in use are: ultrasound, computerized tomography, magnetic resonance, dual-energy X-ray absorptiometry and trodimensional laser scan. The goal of those methods is objective and early assessment of fat distribution, before it is clinically apparent. They help clinicians to make decision about changing therapy. At the University Hospital for Infectious Diseases »Dr. Fran Mihaljević« in Zagreb, the ultrasound method is in routine use since 2006. This method is not expensive, it's readily accessible and possesses essentially no risk of ionizing radiation to the patient.

na inzulin i hiperlipidemijom. Prvi se put opisuje 1998. godine [4, 5].

Epidemiologija sindroma lipodistrofije

Prevalencija lipodistrofije u osoba zaraženim HIV-om u svijetu procjenjuje se između 2 % i 83 % prema novijim studijama, a takav široki raspon rezultat je različitih subjektivnih kriterija, uključujući osobnu procjenu ispitanika te različite metode i tehnike mjerenja [1, 2]. Postoje razlike u interpretaciji i odvojenom iznošenju rezultata periferne lipoatrofije i centralne lipohipertrofije [6, 7]. U tabli-

Tablica 1. Rezultati istraživanja HOPS i ALPS o prevalenciji lipodistrofije**Table 1.** Results of HOPS and ALPS studies on lipodystrophy prevalence

| Naziv i vrsta studije / Name and type of study | Godina / Year | Broj sudionika / Number of participants | Definicija / Definition | Prevalencija / Prevalence |
|---|------------------|--|---|---|
| HOPS ¹ [8] | 2001. | 1077 (85% muškaraca / men) | Presječna studija umjerene ili teške lipoatrofije i-ili lipohipertrofije / Cross-sectional study of mild or severe lipoatrophy and-or lipohypertrophy | Lipodistrofija / Lipodystrophy 49 % Lipoatrofija / Lipoatrophy 13 % Lipohipertrofija / Lipohypertrophy 13 % Miješani oblik / Mixed form 22 % |
| ALPS ² [9] | 2003. | 1348 (97% muškaraca / men) | Presječna studija lipoatrofije i lipohipertrofije / Cross-sectional study of lipoatrophy and lipohypertrophy | Lipodistrofija / Lipodystrophy 53 % Lipoatrofija / Lipoatrophy 16 % Lipoakumulacija / Lipoaccumulation 7 % Miješani oblik / Mixed form 29 % |

¹ HOPS, HIV Outpatient Study

² ALPS, Australian Lipodystrophy Prevalence Study

ci 1 prikazani su podaci o prevalenciji iz dviju velikih studija: prva je rađena u Sjedinjenim Američkim Državama, u kojoj su autori evaluirali 1077 bolesnika zaraženih HIV-om i utvrdili prevalenciju lipodistrofije od 49 % (HIV Out-patient Study, HOPS) [8], dok su u drugoj studiji autori iz Australije evaluirali 1348 bolesnika i utvrdili prevalenciju lipodistrofije od 53 % (Australia Lipodystrophy Prevalence Study, ALPS) [9].

Etiopatogeneza sindroma lipodistrofije

Uporaba kombinacije antiretrovirusnih lijekova (ARL) značajno je reducirala mortalitet i morbiditet HIV-om zaraženih bolesnika. Njome se postiže nemjerljiva količina virusne RNA u mililitru seruma (manje od 50 kopija/mL) u prethodno neliječeni bolesnika [10]. Danas se u liječenju koriste vrlo djelotvorne kombinacije antiretrovirusnih lijekova koje se dijele u četiri skupine, a imaju aditivan ili sinergistički učinak:

1. nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRT): zidovudin, stavudin, didanozin, zalcitabin, lamivudin, abakavir, emtricitabin;
2. nukleotidni analozi reverzne transkriptaze (NtRT): tenofovir;
3. nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRT): nevirapin, delavirdin, efavirenz i etravirin;
4. inhibitori proteaze (IP): sakvinavir, indinavir, ritonavir, amprenavir, lopinavir. tipranavir, darunavir.

Nedavno su odobreni za primjenu jedan inhibitor kemokinskog koreceptora CCR5 (maravirok) i inhibitor integraze (raltegravir).

Danas se češće primjenjuju sljedeće kombinacije NRT i NtRT: zidovudin + lamivudin, tenofovir + emtricitabin,

abakavir + lamivudin, lamivudin + didanozin te stavudin + lamivudin [11].

Metaboličke promjene koje su opisane tijekom zaraze HIV-om postaju sve veći problem i izraženije su tijekom ARL-a [12]. Povišene razine kolesterola i masti u krvi mogu biti povezane s morfološkim promjenama distribucije masnog tkiva u tijelu [13]. Neke od pridruženih metaboličkih karakteristika (reducirana vrijednost HDL-lipoproteina visoke gustoće, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, rezistencija na inzulin, diabetes mellitus tip II te laktična acidemija), povećavaju rizik kardiovaskularnih bolesti [7, 14–16]. U masnom tkivu zdrave osobe novi se adipociti stalno diferenciraju iz multipotentnih mezenhimalnih stanica [15]. Preadipociti imaju fazu eksponencijalnog rasta koja vodi k arestu staničnog ciklusa [17]. Hormonalnom indukcijom stanice ponovno ulaze u stanični ciklus i imaju limitiran broj staničnih podjela poznatih kao klonalna ekspanzija preadipocita [17]. Glavni regulatori terminalne diferencijacije su tri vrste faktora transkripcije: citidin-citidin-adenozin-adenozin-timidin (CCAAT) / vezujući proteini, peroksisomski proliferator – aktivirajući receptor (PPAR) i sterolni regulatorni element – vezujući protein 1c [17]. Aktivacija transkripcijskih faktora rezultira u potaknutoj ekspresiji gena koji karakteriziraju fenotip zrelih adipocita s masivnom akumulacijom triglicerida. Ti geni uključuju adipocidni vezujući lipidni protein, sintazu masnih kiselina, glukoza transportni protein 4 i inzulinski receptor [18, 19].

Masno tkivo nije samo inertno spremište energije, već ima i autokrinu ulogu u regulaciji metabolizma cijelog organizma. Ono se ne sastoji samo od adipocita već i ostalih funkcionalno aktivnih stanica kao što su makrofagi i stanice endotela. Lipoatrofija ne mijenja samo količinu masnog

tkiva već uzrokuje i njegovu disfunkciju, tj. reducira ekspresiju inzulinske osjetljivog hormona adiponektina [18, 19].

U novijim studijama prikazana je smanjena ekspresija nekih transkripcijskih faktora kod bolesnika s lipoatrofijom [20]. Ti su faktori važni za sazrijevanje adipocita. Također je prisutna pojačana ekspresija inflamatornih citokina, prisutne su inflamatorne stanice i vidljiva je apoptoza [21–23]. Deplecija mitohondrijske deoksiribonukleinske kiseline (DNA) u adipocitima lipoatrofičnih bolesnika translata se u poremećenu funkciju mitohondrijima kodiranih enzima [22].

Dvije temeljne vrste antiretrovirusnih lijekova, PI i NRT modificiraju metabolizam i mitohondrijsku funkciju te ravnotežu hormona (leptina, adiponektina) i citokina [24]. Patofiziologija je kompleksna, ali se različiti istraživači slažu u tome da je mehanizam djelovanja inhibitora proteaze i analoga inhibitora virusne transkriptaze različit iako je u oba slučaja ciljani organ masno tkivo. NRT, osobito analozi timidina (stavudin i zidovudin) imaju sposobnost indukcije mitohondrijske disfunkcije i modifikacije adipocitnog fenotipa te načina sekrecije citokina i ostalih adipokina, vjerojatno kroz produkciju reaktivnih oblika molekula kisika [25]. IP djeluju na adipocite tako da alteriraju njihovu diferencijaciju i osjetljivost na inzulin te također utječu na uzorak sekrecije adipokina iz masnog tkiva [18].

Ove hipoteze mogu objasniti mehanizam lipoatrofije dok je mehanizam lipohipertrofije i dalje spekulativan. Neki adipokini i slobodne masne kiseline koje se oslobađaju iz adipocita igraju važnu ulogu u kontroli osjetljivosti jetre i mišićnog tkiva na inzulin [17].

Metabolički poremećaji

Složeni metabolički poremećaji često su udruženi s opisanim tjelesnim promjenama. Obuhvaćaju: perifernu i hepatalnu rezistenciju na inzulin, intoleranciju glukoze, diabetes mellitus tip II, hipertrigliceridemiju i hiperkolesterolemiju, povećanu količinu slobodnih masnih kiselina i snižene vrijednosti lipoproteina visoke gustoće [17]. Hiperlipidemije su česta nuspojava ARL osobito u kombinacijama koje uključuju inhibitore proteaze [26].

Kolesterol je rasprostranjen u svim tkivima u organizmu. Sintetizira se iz acetyl-CoA, a eliminira putem žuči. Preteča je drugih steroida u organizmu. Trigliceridi ili neutralne masti sastoje se od alkohola i masnih kiselina. Dije se na egzogene i endogene. Egzogeni trigliceridi se resorbiraju iz crijeva, putem krvi dolaze u jetru i ostala tkiva. Endogeni trigliceridi se sintetiziraju u jetri iz ugljikohidrata [27].

Masne kiseline se dijele u dvije glavne skupine, na temelju zasićenosti ugljikovih lanaca: 1. zasićene (bez dvostrukih kovalentnih veza) i 2. nezasićene. Nezasićene mas-

ne kiseline mogu biti: jednostruko nezasićene (koje imaju samo jednu kovalentnu vezu) ili višestruko nezasićene (više od jedne nezasićene kovalentne veze). Lipoproteini su kompleksne makromolekule, okruglog oblika koje se sastoje od stotina molekula masti i bjelancevina. Posrednici su u transportu masti u plazmi. Na temelju gustoće klasificirani su u četiri skupine: 1. hilomikroni, potječu iz crijeva, nastaju nakon resorpcije masti i kolesterola, 2. lipoproteini vrlo niske gustoće (VLDL), potječu iz jetre, služe za transport triglicerida iz jetre u ostala tkiva, 3. lipoproteini niske gustoće (LDL) koji nastaju razgradnjom VLDL, a dijelom se proizvode u jetri, odlažu kolesterol u arterijski zid te izazivaju oštećenje endotela krvnih žila i aterosklerozu. Zasićene masne kiseline i kolesterol glavni su sastojci hrane koji podižu razinu LDL-a. Lipoproteini visoke gustoće (HDL) potječu iz jetre i crijeva, a služe za transport triglicerida iz crijeva u jetru. Također transportiraju kolesterol iz žila natrag u jetru [12].

Hipertrigliceridemije predstavljaju najčešću abnormalnost sa ili bez hiperkolesterolemije [28]. Nekoliko tjedana nakon inicijacije ili promjene terapije razine lipida dosižu vrhunac i zatim ostaju stabilne. Svi inhibitori proteaze vode ka hiperlipidemiji, ali je stupanj različit. Na primjer, atazanavir je najmanje povezan s dislipidemijom i rezistencijom na inzulin [24]. Nasuprot tome, ritonavir često uzrokuje hipertrigliceridemiju koja je ovisna o dozi [27].

U lijekovima induciranim dislipidemijama povećavaju se vrijednosti lipoproteina niske gustoće i trigliceridima bogatih lipoproteina vrlo niske gustoće. Također postoji povećanje vrijednosti apolipoproteina B, CIII i E. Blaža hiperkolesterolemija može se javiti tijekom terapije efavirenzom, ali nije tipična za terapiju nevirapinom [17]. Akumulacija preegzistirajućih i lijekovima povezanih faktora rizika zahtijeva veću kliničku pozornost jer smanjenje morbiditeta i mortaliteta kod HIV-om zaraženih bolesnika uvođenjem ARL povećava dodatne relevantne kardiovaskularne rizike [14].

Sindrom lipodistrofije i kardiovaskularni rizici

Kardiovaskularne bolesti su vrlo značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta među bolesnicima zaraženim HIV-om [29]. Uporaba PI je češće udružena s promjenama lipida u usporedbi s uporabom NNRTI-a, iako postoji individualna varijabilnost. Farmakoterapija dislipidemija reducira kardiovaskularne rizike u bolesnika koji nisu zaraženi HIV-om [30]. Farmakološko liječenje dislipidemija u bolesnika koji uzimaju ARL ograničeno je interakcijama lijekova te su utvrđene posebne smjernice za tretiranje dislipidemija u HIV-om zaraženih bolesnika [31]. Svakako se preporučuje prestanak pušenja, pojačana tjelesna aktivnost, redukcija prekomjerne tjelesne težine, edukacija o zdravom načinu prehrane kombinirana s uzimanjem statina i fibrata.

Klinička slika lipodistrofije

Najprominentniji klinički znak lipodistrofije je gubitak potkožnog masnog tkiva na licu, osobito periorbitalno i temporalno (Slika 1) te na ekstremitetima [32]. Stupanj varira od blage do vrlo teške lipoatrofije i karakteriziran je naglašenim nazolabijalnim brazdama, protrudirajućom muskulaturom i osobito izraženim jagodičnim kostima. Ovakav izgled može dovesti do smanjenja kvalitete života bolesnika, niskog samopoštovanja i samopouzdanja, osjećaja depresije i stigmatizacije [24].



Slika 1. Bolesnica zaražena HIV-om, koja četiri godine koristi antiretrovirusne lijekove, s teškim oblikom lipoatrofije lica

Figure 1. HIV-infected female patient, four years exposed to combination antiretroviral therapy, with severe form of facial lipoatrophy

Akumulacija visceralne masti može uzrokovati blage gastrointestinalne simptome. Obično se ta akumulacija povećava u početku uvođenja terapije, a zatim ostaje stabilna [33]. Akumulacija masnog tkiva može se također manifestirati kao dorzocervikalna nakupina (»buffalo hump«), ali i unutar mišića i jetre. HIV-om zaražene bolesnice žale se i na bolno povećanje grudi [34, 35].

Metode u dijagnostici lipodistrofije u HIV-om zaraženih bolesnika

Postoji više metoda u dijagnostici lipodistrofije počevši od jednostavnih i jeftinih kao što su antropometrijska mjerenja pa do sofisticiranih i skupih kao što je mjerenje magnetskom rezonancom (MRI). Vlastita procjena bolesnika i procjena liječnika su ograničene subjektivnošću. Još se uvijek pokušava utvrditi optimalna objektivna metoda koja bi u sebi sjedinila sve pozitivne karakteristike: objektivnost, pristupačnost, pouzdanost i umjerenu cijenu.

Vlastita procjena bolesnika

Koriste se standardizirani upitnici s nizom pitanja o promjenama u raspodjeli masnog tkiva. Ako ispitanici

utvrde promjenu, određuju kojeg je stupnja prema unaprijed definiranim skalama [1].

Klinička procjena liječnika

Liječnik koji redovito prati bolesnika i ordinira terapiju bilježi periodički u poseban obrazac svoje zaključke o promjeni distribucije masnog tkiva bolesnika [1, 36]. Postoji usklađenost u skalama procjene koju donosi bolesnik i procjene koju donosi liječnik.

Antropometrijska mjerenja

Antropometrijska mjerenja su neškodljiva, lako prenosiva, jeftina i puno lakše izvediva od slikovnih tehnika. Mjeri se debljina kožnog nabora kaliperom, tjelesna težina, visina, opseg struka i opseg kukova. Iako su objektivnija od kliničke procjene i procjene samog bolesnika, limitirana su nedostatkom standardiziranih mjerenja potkožnog masnog tkiva na licu [1]. Nisu uporabljiva u mjerenju visceralnog i perirealnog masnog tkiva.

Mjerenja ultrazvukom, kompjuteriziranom tomografijom, denzitometrijom i magnetskom rezonancom

Ultrazvučna metoda je vrlo prihvatljiva zbog jednostavnosti primjene, niske cijene u usporedbi s ostalim metodama, ugodna je za ispitanika te ne nosi opasnosti od ionizirajućeg zračenja [37]. Osim potkožnog masnog tkiva pogodna je za mjerenje visceralne i perirealne masti [38]. Ne postoje pouzdani dokazi štetnih posljedica primjene dijagnostičkog ultrazvuka [39, 40].

Pri skeniranju kože i potkožja multifrekventnim linearnim sondama, možemo jasno razlikovati sloj kože, zatim potkožne masti, kao i sloj mišića ispod masti, te oštru i jasnu granicu između masnog i mišićnog tkiva. Elektronskim kaliperima precizno se mjeri debljina potkožnog masnog tkiva prema standardiziranim kriterijima [41]. Pri tome je značajno da se ne vrši pritisak sondom. Prilikom određivanja apsolutne vrijednosti debljine visceralne masti koristimo konveksnu sondu frekvencije od 3,5 do 5 MHz, ovisno o tjelesnoj građi ispitanika [42]. Ograničavajući faktori u objektivnoj procjeni debljine sloja visceralnog masnog tkiva su meteorizam i nedovoljna suradnja bolesnika, uslijed čega se nejasno vizualiziraju markirne točke-dorzalna površina lijevog režnja jetre i prednja kontura abdominalne aorte [42].

Vizualizacija perirealnog masnog tkiva je obično manje podložna opisanim ograničenjima, zbog samog položaja organa te korištenja kosih, aksijalnih i nešto manje longitudinalnih skenova [43]. Prilikom skeniranja važno je odabrati odgovarajuću snagu ultrazvučnog snopa (engl. *time gain compensation* i *overall gain*) [44]. Dinamički raspon (engl. *dynamic range*) se može prilagoditi prema želji, tako da se vidi dovoljan raspon sive skale na ekranu [44].

Iako ultrazvučna metoda ovisi o iskustvu ispitivača te je donekle time ograničena, do sada je uz trodimenzionalno površinsko lasersko mjerenje jedina metoda vjerodostojno ispitana u evaluaciji facijalne lipoatrofije [32, 45]. U sadašnjem trenutku najveći su dijagnostički problemi povezani s određivanjem facijalne lipoatrofije, koja je ujedno i vrlo teško prihvaćena kod bolesnika tako da može utjecati na njihovu odluku o prekidu ARL [46]. Otežavajući čimbenici su prirodan proces starenja, individualna kvaliteta kože i morfologija lica. Obzirom da se sve više bolesnika odlučuje na kirurške korekcije važno je posjedovati metodu kojom će se pratiti bolesnika, višestrukom evaluacijom u duljem vremenskom intervalu. Tu je osobito naglašena uloga ultrazvuka. Uz ultrazvuk sve je više u uporabi i trodimenzionalno lasersko mjerenje koje se inače koristi u kliničkoj praksi za stvaranje slika kontura lica u planiranju maksilofacijalnih operacija, mjerenju kranio-facijalnih deformiteta i planiranju radioterapije [47]. Radi se o relativno jeftinoj, pristupačnoj metodi kratkog trajanja (svega 2 minute), bez izlaganja ionizirajućem zračenju. Tijekom 12. konferencije o retrovirusima i oportunističkim infekcijama 2005. godine, Moyle i suradnici iznijeli su studiju o mogućnostima ultrazvučne dijagnostike malarnog potkožnog masnog tkiva u najdubljoj točki Bichatove bule na licu u bolesnika koji su promijenili antiretrovirusnu terapiju u manje toksičnu. Mjerenja su učinjena nakon šest mjeseci trajanja terapije i nisu bila registrirana kompjuteriziranom tomografijom (CT-om) [48]. Rezultati te studije daju ultrazvuku prednost pred CT-om [48].

U određivanju lipoatrofije ostalih regija u tijelu postoji više studija koje su uspoređivale ultrazvuk i CT, ultrazvuk i denzitometriju te su utvrdile signifikantnu korelaciju u mjerenju potkožnog tkiva abdomena i nadlaktice CT-om i ultrazvukom te denzitometrijom i ultrazvukom u intervalima od 6 i 12 mjeseci od početka uzimanja antiretrovirusne terapije [49]. Iz tih se studija zaključilo da je apsolutno mjerenje regionalne masti, bez obzira o kojoj se tehnici radi u boljoj korelaciji nego promjene tijekom vremena. CT i denzitometrija kao ni ultrazvučna dijagnostika još uvijek nisu u cijelosti standardizirane za evaluaciju lipoatrofije [37, 41, 49].

CT se smatra »zlatnim« standardom u procjeni potkožne i visceralne masti zbog niske varijabilnosti i visoke preciznosti [50, 51]. Princip njegovog rada temelji se na slabljenju (atenuaciji) rendgenskih zraka prolaskom kroz snimani dio tijela, do čega dolazi zbog apsorpcije i rasapa energije rendgenskih zraka [51]. Apsorpcijske vrijednosti gustoće pojedinih tkiva izražavaju se u Hounsfieldovim jedinicama (HU) [48]. Masno tkivo mjeri se sumacijom svih piksela s vrijednostima između -150 i -50 HU [51]. CT jednog sloja, u razini intervertebralnog prostora L4/L5 omogućuje mjerenje distribucije visceralne masti i potkožne masti u abdominalnoj regiji [50]. Ograničenja ove metode su slabija dostupnost, visoka cijena i štetnost ionizirajućeg zračenja [40, 48].

Denzitometrija mjeri tjelesnu mast s minimalnom ekspozicijom rendgenskim zrakama i jeftinija je od CT metode [52]. To je još uvijek najrasprostranjenija metoda u procjeni ukupne tjelesne masti [1], ali je podložna velikim pogreškama u mjerenju regionalne masti. Također, ne može razlikovati visceralnu i potkožnu mast [52].

MRI je izvrsna metoda za procjenu obujma potkožne i visceralne masti, ali je ograničena cijenom i relativnom nepristupačnošću [53]. Danas su u uporabi magneti snage 1,5 Tesla i 3 Tesla, a koriste se T-1 mjerene FLASH (engl. *gradient – echo fast low angle shot*) sekvence za procjenu obujma potkožnog i visceralnog masnog tkiva [54]. Početni sloj se učini na razini intervertebralnog prostora L4/L5 kralješka, a zatim se povlače slojevi debljine 10 mm u razmacima po 40 mm do razine stopala, s rukama ispruženim niz tijelo. Obujam pojedinih tkiva u prostoru između 2 sloja računa se matematičkim algoritmima [54].

Korelacija između CT i MRI je vrlo dobra, kao što su iznijeli Ohsuzu i suradnici 1998., te Yoon i suradnici 2008. godine [55, 56]. Prednost MRI tehnike je u tome što ne zrači bolesnike [56].

Liječenje i prevencija lipodistrofije

Do danas ne postoji primjereno liječenje lipodistrofije [57]. Navest ćemo neke mogućnosti koje primjenjujemo u naših bolesnika i koje mogu poboljšati metaboličke promjene i izgled bolesnika.

Promjena prehrambenih navika

Promjena prehrambenih navika prva je intervencija koja se poduzima u prevenciji i liječenju lipodistrofije. Bolesnicima se savjetuje restrikcija unosa ukupne količine masti na 25–35 % cjelokupnog unosa dnevnih kalorijskih potreba u kombinaciji s hipolipemijskim lijekovima [3, 58]. Bolesnicima s ekscesivnom hipertrigliceridemijom preporučuje se dijeta s vrlo malom količinom masnoća i potpunom apstinencijom od alkohola kako bi se reducirao rizik pankreatitisa. Preporučuje se i prestanak pušenja kako bi se reducirao kardiovaskularni rizik [16].

U jednom od naših ranijih istraživanja našli smo povezanost lipoatrofije s pušenjem i nepridržavanjem mediteranske dijeta [59].

Modifikacija antiretrovirusne terapije i uporaba statina

Cilj modifikacije antiretrovirusne terapije je minimizacija toksičnog učinka ARL promjenom lijeka [60]. Nekoliko velikih kliničkih studija dokazalo je povećanu incidenciju i prevalenciju lipoatrofije kod bolesnika koji primaju stavudin [61, 62]. Stoga je većina studija koje se baziraju na promjeni terapije (engl. »switch-studies«) zamijenila stavudin (ili zidovudin u nekim studijama) manje toksičnim lijekovima kao što je tenofovir ili abacavir [63,

64]. Prema različitim studijama vrijeme oporavka varira od 48 do 104 tjedna od početka uzimanja abakavira, a rezultati su bolji ako je promjena lijeka učinjena što ranije, već kod prvih znakova lipoatrofije. Navedena promjena terapije je imunološki i virusološki sigurna, ali ne poboljšava ostale metaboličke parametre kao što su vrijednosti lipida ili glukoze niti reducira količinu visceralne masti [64]. Tenofovir i emtricitabin uzrokuju manji stupanj lipodistrofije nego stavudin kao dio inicijalne antiretrovirusne kombinacije [65, 66].

Mallon i suradnici su u svojoj studiji 2006. godine iznijeli značajno povećanje potkožnog masnog tkiva nakon dvanaest tjedana terapije pravastatinom [33]. Sutinen i kolege su 2007. god. u svom istraživanju prikazali da suplementacija uridina značajno povećava obujam potkožnog masnog tkiva u HIV-om zaraženih bolesnika, bez promjene ARL [67]. U »in vitro« pokusima uridin »poništava« toksično djelovanje analoga timidina u adipocitima. Potrebna su daljnja istraživanja navedenih farmaka na većem broju ispitanika u longitudinalnim studijama.

Rekonstruktivno liječenje lipodistrofije

U bolesnika s lokaliziranim nakupljanjem masnog tkiva, osobito u dorzo-cervikalnoj i abdominalnoj regiji, primjenjuje se liposukcija, iako su rezultati najčešće kratkotrajni jer dolazi do ponovne akumulacije masti nakon nekoliko mjeseci [68].

Facijalna se lipoatrofija može korigirati trajnim ili bio-razgradivim implantatima ili autolognim masnim tkivom [69]. Najčešće se opisuje tehnika uzimanja dermalnog grafta debljine 1 do 1,5 cm izdvojenog iz pubične ili lateralne glutealne regije. Graft se transferira u tzv. »malarne džepove« transoralnim pristupom. Tijekom sljedećih tri do pet mjeseci atrofično se područje jednom ili dvaput korigira kako bi se postigao željeni obujam [69].

Prevenција lipodistrofije

Obzirom da se analozi timidina (stavudin i zidovudin) povezuju s lipodistrofijom, nove preporuke o ARL u početnom liječenju daju prednost kombinacijama tenofovir + emtricitabin i abakavir + lamivudin. Čini se da se na taj način može spriječiti pojava lipoatrofije. Prevenција lipohipertrofije nije dovoljno definirana i može uključivati pravilnu prehranu, primjerenu tjelesnu aktivnost i moguću promjenu ARL.

Zaključak

Nuspojave ARL značajne su u dugoročnoj prognozi bolesnika zaraženih HIV-om, zato jer se radi o kroničnoj infekciji, koja se može terapijski kontrolirati, ali ne i izliječiti. Jedna od najvažnijih nuspojava ARL je sindrom lipodistrofije koji ima važan utjecaj na kvalitetu života bolesnika i uzrokuje tjelesne i psihološke probleme. U ra-

noj dijagnostici lipodistrofije i evaluaciji gubitka ili nago-milavanja potkožnog i visceralnog masnog tkiva koriste se ultrazvučna, denzitometrijska, CT, MRI i laserska metoda. Prednost je ultrazvučne metode njezina pristupačnost, jednostavnost, dostupnost, nedostatak ionizirajućeg zračenja i relativno niska cijena u usporedbi s ostalim metodama. Obzirom da je njezina preciznost i reproducibilnost u korelaciji s CT-om koji se smatra »zlatnim standardom« u procjeni obujma potkožnog i visceralnog masnog tkiva, u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« koristimo je u rutinskim pregledima HIV-om zaraženih bolesnika koji uzimaju kombinaciju antiretrovirusnih lijekova od 2006. godine. Ultrazvuk nam daje korisne podatke u isključivanju bolesnika s lipoatrofijom i lipohipertrofijom, a njime ujedno pratimo bolesnike na kontrolnim pregledima u evaluaciji uspjeha pojedinog terapijskog postupka.

Literatura

- [1] Tien PC, Benson C, Zolopa AR, Sidney S, Osmond D, Grunfeld C. The study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM): methods, design, and sample characteristics. *Am J Epidemiol* 2006;163:860–9.
- [2] Tien P, Grunfeld C. What is HIV-associated lipodystrophy? Defining fat distribution changes in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:27–32.
- [3] Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, i sur. Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:121–31.
- [4] Massip P, Marchou B, Bonnet E, Cuzin L, Montastruc JL. Lipodystrophia with protease inhibitors in HIV patients. *Therapie* 1997;52:615.
- [5] Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS* 1998;12:F37–9.
- [6] Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998;351:871–5.
- [7] Baril JG, Junod P, Leblanc R, i sur. HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:233–43.
- [8] Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, i sur. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001;15:1389–98.
- [9] Miller J, Carr A, Emery S, i sur. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med* 2003;4:293–301.
- [10] Waters L, Nelson M. Long-term complications of antiretroviral therapy: lipoatrophy. *Int J Clin Pract* 2007;61:999–1014.
- [11] Waters L, John L, Nelson M. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review. *Int J Clin Pract* 2007;61:105–18.
- [12] Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2007;7:787–96.
- [13] Batterham MJ, Garsia R, Greenop PA. Dietary intake, serum lipids, insulin resistance and body composition in the era of highly active antiretroviral therapy »Diet FRS Study«. *AIDS* 2000;14:1839–43.
- [14] Samaras K. Metabolic consequences and therapeutic options in highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-1 infection. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:238–45.

- [15] Sutinen J. Interventions for managing antiretroviral therapy-associated lipatrophy. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:25–33.
- [16] Sabin CA, Worm SW, Weber R, i sur. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:1417–26.
- [17] Kosmiski LA, Bacchetti P, Kotler DP, i sur. Relationship of fat distribution with adipokines in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:216–24.
- [18] Gkrania-Klotsas E, Klotsas AE. HIV and HIV treatment: effects on fats, glucose and lipids. *Br Med Bull* 2007;84:49–68.
- [19] Torriani M, Thomas BJ, Barlow RB, Librizzi J, Dolan S, Grinspoon S. Increased intramyocellular lipid accumulation in HIV-infected women with fat redistribution. *J Appl Physiol* 2006;100:609–14.
- [20] Lichtenstein KA, Lichtenstein K, Balasubramanyam A, Sekhar R, Freedland E. Redefining lipodystrophy syndrome: risks and impact on clinical decision making HIV-associated adipose redistribution syndrome (HARS): definition, epidemiology and clinical impact. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:395–400.
- [21] Hammond E, Nolan D, James I, Metcalf C, Mallal S. Reduction of mitochondrial DNA content and respiratory chain activity occurs in adipocytes within 6–12 months of commencing nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS* 2004;18:815–7.
- [22] Kannisto K, Sutinen J, Korshennikova E, i sur. Expression of adipogenic transcription factors, peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1, IL-6 and CD45 in subcutaneous adipose tissue in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:1753–62.
- [23] Nolan D, Hammond E, James I, McKinnon E, Mallal S. Contribution of nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitor therapy to lipatrophy from the population to the cellular level. *Antivir Ther* 2003;8:617–26.
- [24] Wierzbicki AS, Purdon SD, Hardman TC, Kulasegaram R, Peters BS. HIV lipodystrophy and its metabolic consequences: implications for clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2008;24:609–24.
- [25] Esser S, Helbig D, Hillen U, Dissemmond J, Grabbe S. Side effects of HIV therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:745–54.
- [26] von Hentig N. Atazanavir/ritonavir: A review of its use in HIV therapy. *Drugs Today (Barc)* 2008;44:103–32.
- [27] Lichtenstein K, Balasubramanyam A, Sekhar R, Freedland E. HIV-associated adipose redistribution syndrome (HARS): etiology and pathophysiological mechanisms. *AIDS Res Ther* 2007;4:14.
- [28] Tymchuk CN, Currier JS. The safety of antiretroviral drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:1–4.
- [29] Stein JH, Hadigan CM, Brown TT, i sur. Prevention Strategies for Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients. *Circulation* 2008;
- [30] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, i sur. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–39.
- [31] Dube MP, Stein JH, Aberg JA, i sur. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37:613–27.
- [32] Paton NI, Yang Y, Tha NO, Sitoh YY. Changes in facial fat in HIV-related lipatrophy, wasting, and weight gain measured by magnetic resonance imaging. *HIV Clin Trials* 2007;8:227–34.
- [33] Mallon P. MJ, Cooper D., 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.
- [34] Liu KH, Chan YL, Chan WB, Kong WL, Kong MO, Chan JC. Sonographic measurement of mesenteric fat thickness is a good correlate with cardiovascular risk factors: comparison with subcutaneous and preperitoneal fat thickness, magnetic resonance imaging and anthropometric indexes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1267–73.
- [35] Tien PC, Barron Y, Justman JE, i sur. Antiretroviral therapies associated with lipatrophy in HIV-infected women. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21:297–305.
- [36] Reingold JS, Wanke C, Kotler DP, i sur. Association of HIV Infection and HIV/HCV Coinfection With C-Reactive Protein Levels: The Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM) Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008.
- [37] Gulizia R, Brunetti E, Gervasoni C, Galli M, Filice C. Sonographic assessment of lipodystrophy in HIV-infected patients: some open questions. *Clin Infect Dis* 2005;40:323–4; author reply 4–5.
- [38] Guldiken S. Okten O, Arikan A, i sur. Visceral fat thickness determined using ultrasonography is associated with antropometric and clinical parametars of metabolic syndrome. *J Clin Pract* 2006;60:1576–81.
- [39] Jankovic S. Zaštita od neionizirajućih zračenja u medicinskoj dijagnostici. U: Eterović D., Janković S., ur. Fiziikalne osnove i klinički aspekti medicinske dijagnostike. Medicinska naklada, Zagreb; 2002:
- [40] Behrens GM. Treatment options for lipodystrophy in HIV-positive patients. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:39–52.
- [41] Carey D, Wand H, Martin A, i sur. Evaluation of ultrasound for assessing facial lipatrophy in a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS* 2005;19:1325–7.
- [42] Martinez E, Bianchi L, Garcia-Viejo M, Bru C. Sonographic assessment of regional fat in HIV-1 infected people. *Lancet* 2000; 356:1412–13.
- [43] Asensi V, Martin-Roces E, Carton JA, i sur. Perirenal fat diameter measured by echography could be an early predictor of lipodystrophy in HIV type 1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:240–7.
- [44] Kim SK, Kim HJ, Hur KY, i sur. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. *Am J Clin Nutr* 2004;79:593–9.
- [45] Yang Y, Sitoh Y. Facial fat volume in HIV-infected patients with lipatrophy. *Antivir Ther* 2005;10:575–81.
- [46] Ascher B, Katz P. Facial lipatrophy and the place of ultrasound. *Dermatol Surg* 2006;32:698–708.
- [47] Yang Y, Paton NI. Laser scanning as a tool for assessment of HIV-related facial lipatrophy: evaluation of accuracy and reproducibility. *HIV Med* 2005;6:321–5.
- [48] Gulizia R, Vercelli A, Gervasoni C, i sur.. Comparability of Echographic and Tomographic Assessments of Body Fat Changes Related to the HIV Associated Adipose Redistribution Syndrome (HARS) in Antiretroviral Treated Patients. *Ultrasound Med Biol* 2008.
- [49] Martinez E, Milinkovic A, Bianchi L, Gatell JM. Considerations about the value of sonography for the measurement of regional body fat. *Aids* 2006;20:465–6.
- [50] Padilla S, Gallego JA, Masia M, Guitierrez F. Single-slice computed tomography and anthropometric skinfold analysis for evalua-

- tion of facial lipoatrophy in HIV-infected patients *Clin Infect Dis* 2004;39:1848–51.
- [51] Padilla S, Gallego JA, Masia M, Gutierrez F. Techniques for measuring regional body fat: computed tomography may be suitable for evaluation of facial lipoatrophy. *AIDS* 2006;20:2237.
- [52] Aghdassi E, Arendt B, Salit IE, Allard JP. Estimation of body fat mass using dual-energy x-ray absorptiometry, bioelectric impedance analysis, and anthropometry in HIV-positive male subjects receiving highly active antiretroviral therapy. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2007;31:135–41.
- [53] Valsamakis G, Jones A, Chetty R, i sur. MRI total sagittal abdominal diameter as a predictor of metabolic syndrome compared to visceral fat at L4-L5 level. *Curr Med Res Opin* 2008.
- [54] Bickel M, Eisen J, Stephan C, i sur. A standardized, comprehensive magnetic resonance imaging protocol for rapid and precise quantification of HIV-1-associated lipodystrophy. *HIV Med* 2007;8:413–9.
- [55] Ohsuzu F, Kosuda S, Takayama E, i sur. Imaging techniques for measuring adipose-tissue distribution in the abdomen: a comparison between computed tomography and 1.5-tesla magnetic resonance spin-echo imaging. *Radiat Med* 1998;16:99–107.
- [56] Yoon DY, Moon JH, Kim HK, i sur. Comparison of low-dose CT and MR for measurement of intra-abdominal adipose tissue: a phantom and human study. *Acad Radiol* 2008;15:62–70.
- [57] Milinkovic A. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *Coll Antropol* 2006;30 Suppl 2:59–62.
- [58] Schambelan M, Benson CA, Carr A, i sur. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:257–75.
- [59] Turcinov D, Rutherford G, Novotny TE, Begovac J. Adherence to a modified Mediterranean diet is associated with a lower risk of body-shape changes in Croatian patients treated with highly active antiretroviral therapy. In: XVI International AIDS Conference. Toronto; 2006.
- [60] del Mar Gutierrez M, Mateo G, Domingo P. Strategies in the treatment of HIV-1-associated adipose redistribution syndromes. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1871–84.
- [61] Mauss S, Corzilius M, Wolf E, i sur. Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Med* 2002;3:49–55.
- [62] Saves M, Raffi F, Capeau J, i sur. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;34:1396–405.
- [63] Hansen BR, Haugaard SB, Iversen J, Nielsen JO, Andersen O. Impact of switching antiretroviral therapy on lipodystrophy and other metabolic complications: a review. *Scand J Infect Dis* 2004;36:244–53.
- [64] Martin AS, Don E, Carr A, i sur. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004;18:1029–36.
- [65] Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, i sur. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292:191–201.
- [66] Saag MS, Cahn P, Raffi F, i sur. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:180–9.
- [67] Sutinen J, Walker UA, Sevastianova K, i sur. Uridine supplementation for the treatment of antiretroviral therapy-associated lipoatrophy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther* 2007;12:97–105.
- [68] Hultman CS, McPhail LE, Donaldson JH, Wohl DA. Surgical management of HIV-associated lipodystrophy: role of ultrasonic-assisted liposuction and suction-assisted lipectomy in the treatment of lipohypertrophy. *Ann Plast Surg* 2007;58:255–63.
- [69] Strauch B, Baum T, Robbins N. Treatment of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy with dermal fat graft transfer to the malar area. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:363–70; discussion 71–2.