

Mircea N. Bajdechi

**Riscul cardiovascular, ateroscleroza și
sindromul coronarian acut
la persoanele care trăiesc cu virusul
imunodeficienței umane**

Particularități

Prior.

București, 2025

Prior Media Group

Adresă: Str. Răspântiilor nr. 32,

Sector 2 București, 020548

Telefon: +4021 210 89 08

Fax: +4021 212 35 61

Email: office@prior.ro

Web: www.prior.ro; www.ebookshop.ro

Prior.

Riscul cardiovascular, ateroscleroza și sindromul coronarian acut la persoanele care trăiesc cu virusul imunodeficienței umane – Particularități

Mircea N. Bajdechi.

Copyright © 2025 Editura PRIOR, București, România.

Toate drepturile asupra acestei ediții aparțin Prior Media Group. Nici o parte a prezentei publicații nu poate fi reprodusă sau transmisă sub nici o formă, fie ea tipărită sau electronică, incluzând fotocopierea, înregistrarea sau vreo altă formă de stocare sau sustragere din sistem, fără acordul scris al editorilor.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

BAJDECHI, MIRCEA

Riscul cardiovascular, ateroscleroza și sindromul coronarian acut la persoanele care trăiesc cu virusul imunodeficienței umane : particularități / Mircea Bajdechi. - București : Prior, 2025

Conține bibliografie

ISBN 978-606-9666-42-5

616

Notă. Autorul și editorii nu își asumă responsabilitatea sau răspunderea legală pentru utilizarea greșită sau aplicarea defectuoasă a informațiilor din această publicație.

Editura nu își asumă răspunderea asupra autenticității textului.

Autor: Mircea N. Bajdechi, medic specialist, Cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Apostol Andrei”, Constanța

Editor: Ion Arzoiu

Redactare: Diana Cîmpeanu

Corectură: Diana Cîmpeanu, Teodora Slăvuică

Tehnoredactare și pregătire pentru tipar: Carmen Dumitrescu

Copertă: Carmen Dumitrescu

Cuvânt-înainte

În ciuda progreselor remarcabile realizate în cunoașterea, prevenirea și tratarea bolii, la peste 45 de ani de la identificarea primelor cazuri, infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) rămâne în continuare o problemă de sănătate publică. Mortalitatea se menține ridicată, mai ales în cazurile diagnosticate tardiv, prezentând comorbidități importante asociate imunodepresiei, cu persistența inflamației, cu îmbătrânirea accelerată și comorbiditățile asociate acesteia.

Afectarea cardiovasculară asociată infecției cu HIV s-a aflat în atenția clinicienilor încă din primii ani ai pandemiei HIV, devenind o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în cazul persoanelor ce trăiesc cu virusul imunodeficienței umane (PLWH). Terapia antiretrovirală care a revoluționat evoluția bolii, permițând supresia virală completă și susținută, a contribuit și la disfuncționalități, inclusiv de natură cardiovasculară, fie prin toxicitate, fie prin interferența răspunsului imunologic și persistența inflamației.

Evaluarea cardiovasculară face parte dintre obiectivele curente pentru monitorizarea pacienților cu infecție cu HIV și a terapiei antiretrovirale, interesul pentru supravegherea acestor date menținându-se în actualitate. Aprofundarea acesteia prin elaborarea unor criterii de evaluare a scorurilor de prognostic a permis corelarea gradului de alterare a acestor parametri cu riscul de deces.

Deși incidența cardiopatiei asociate HIV a scăzut în ultimii ani, PLWH prezintă un risc de 1,5-2 ori mai mare de a dezvolta disfuncție cardiacă clinic manifestă, anticipându-se că, în anul 2030, 78% dintre PLWH vor suferi de boli cardiovasculare. Afectarea coronariană este din ce în ce mai frecvent raportată în cazul acestor pacienți. Etiologia bolii coronariene este multifactorială și cuprinde creșterea prevalenței factorilor de risc cardiovascular tradiționali, dar și anumiți factori de risc particulari.

Plecând de la premisa că boala coronariană devine cea mai importantă afecțiune cardiovasculară la PLWH în țările dezvoltate și că literatura medicală internațională oferă puține date, cu rezultate variate în privința caracteristicilor PLWH ce dezvoltă sindrom coronarian acut, autorul a ales ca principală țintă a cercetării sale doctorale intersecția acestor patologii, infecția cu HIV și sindromul coronarian acut. Apariția acestui volum, intitulat *Riscul cardiovascular, ateroscleroza și sindromul coronarian acut la persoanele care trăiesc cu virusul imunodeficienței umane – Particularități* reprezintă valorificarea firească și necesară a cercetării doctorale de excepție, efectuată de autor în acest domeniu. Lucrarea vine să completeze literatura de specialitate autohtonă, prin punerea la dispoziția specialiștilor implicați, a acestui instrument de abordare modernă a patologiei cardiovasculare în cazul pacienților care trăiesc cu virusul imuno-deficienței umane.

Având la bază analiza particularităților clinico-biologice ale pacienților infectați cu HIV care au dezvoltat sindrom coronarian acut, evidențierea riscului cardiovascular la PLWH, analizarea particularităților în afectarea coronariană a PLWH comparativ cu pacienți fără infecție HIV documentată, determinarea factorilor de prognostic la pacienții cu sindrom coronarian acut și infecție cu HIV față de pacienții cu sindrom coronarian acut fără infecție HIV documentată, precum și stabilirea de corelații privind statusul imun al PLWH și evoluția și prognosticul acestora după sindromul coronarian acut, lucrarea aduce date noi, multe dintre ele de mare valoare, în domeniul afecțării cardiovasculare în infecția cu HIV, cu reale implicații în practica medicală curentă.

Publicarea acestei lucrări oferă acces nemijlocit tuturor celor interesați, reprezentând o bună pledoarie pentru importanța abordării unei atitudini unitare la nivel național, cu privire la depistarea precoce a afecțării cardiovasculare în cazul pacienților care trăiesc cu HIV, cu optimizarea supravegherii, precum și stabilirea unei rate reale a frecvenței acesteia, care să constituie un argument major în vederea flexibilizării programelor de profilaxie, la situația specifică a țării noastre.

Prof. Univ. Dr. Emerit Sorin RUGINĂ
Universitatea „Ovidius”, Constanța

Cuprins

Cuvânt-înainte	3
Abrevieri utilizate în text	7
INTRODUCERE	11
1. Factori de risc cardiovascular tradiționali	15
1.1 Generalități	15
1.2 Fumatul și consumul de substanțe ilicite	15
1.3 Sindromul metabolic	16
1.4 Obezitatea	17
1.5 Lipodistrofia	18
1.6 Dislipidemia	20
1.7 Diabetul zaharat	22
1.8 Hipertensiunea arterială	24
2. Factori de risc cardiovascular particulari	26
2.1 Disfuncția endotelială.....	26
2.2 Inflamația	27
2.3 Activarea celulară.....	28
2.4 Anomalii de coagulare.....	29
2.5 Alți factori particulari asociați aterosclerozei	29
2.6 Aprecierea riscului cardiovascular	31
3. Afectarea aterosclerotică	32
3.1 Ateroscleroza subclinică.....	32
3.2 Boala coronariană	33
3.3 Boala arterială periferică	36

4. Evaluarea aparatului cardiovascular la persoanele care trăiesc cu virusul imunodeficienței umane	37
Introducere.....	37
4.1 Evaluarea clinică.....	37
4.2 Evaluarea paraclinică.....	40
4.2.1 Biomarkeri de laborator	40
4.2.2 Ecocardiografia convențională.....	41
4.2.3 Ecocardiografia specială.....	44
4.3 Coronarografia	46
4.3.1 Imagistica intracoronariană.....	48
 PARTICULARITĂȚI ÎN AFECTAREA CORONARIANĂ ȘI FACTORI DE PROGNOSTIC LA PACIENȚII CU SINDROM CORONARIAN ACUT ȘI INFECȚIE CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE	51
5. Metodologie generală.....	53
5.1 Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	53
5.2 Material și metodă generale.....	54
5.2.1 Statistica studiului	55
5.2.2 Descrierea lotului de pacienți cu sindrom coronarian acut și infecție cu HIV	55
 6. Studiu – Particularități în afectarea coronariană și factori de prognostic în cazul pacienților cu sindrom coronarian acut și infecție cu virusul imunodeficienței umane.....	82
6.1 Introducere	82
6.2 Ipoteza de lucru și obiective specifice	82
6.3 Material și metodă	83
6.4 Rezultate.....	84
6.5 Discuții	107
6.6 Concluzii	114
 Bibliografie	115

Abrevieri utilizate în text

2D – două dimensiuni

3D – trei dimensiuni

ADN – acid dezoxiribonucleic

APP – antecedente personale patologice

ARN – acid ribonucleic

ATP III – *US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*

AVC – accident vascular cerebral

BAP – boală arterială periferică

BCR – boală cronică de rinichi

CABG – *coronary artery bypass graft* (bypass aortocoronarian)

CCR5 – *chemokine receptor type 5*

CCTA – angiografie coronariană prin tomografie computerizată

CD4 + – *cluster of differentiation 4*

CD8 + – *cluster of differentiation 8*

CHEM – concentrația medie de hemoglobină

CI – *confidence interval* (interval de confidență)

CK – creatinkinază

CKD-EPI – *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CKMB – creatinkinaza MB

CMV – citomegalovirus

CRABP-1 – *Cellular Retinoic Acid-Binding Protein Type 1*

CV – cardiovascular(ă)

D:A:D – *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*

DAPT – *Dual Antiplatelet Therapy*

DL – decilitru

DZ – diabet zaharat

EKG – electrocardiografie

ELISA – *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*

ESC – *European Society of Cardiology* (Societatea Europeană de Cardiologie)

EuroSCORE II – *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*

FE – fracție de ejeție

FFR – *fractional flow reserve* (rezervă fracționată de flux)

Fig. – figură

FL – femtolitru

FRCV – factori de risc cardiovascular

GDF – *growth differentiation factor*

GRACE – *Global Registry Of Acute Coronary Events*

HAMS – *HAART Associated Metabolic Syndrome*

HfmrEF – *Heart Failure with mid-range Ejection Fraction* (insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă)

HFpEF – *Heart Failure with preserved Ejection Fraction* (insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată)

HFrfEF – *Heart Failure with reduced Ejection Fraction* (insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă)

HHV – *human herpes virus* (virusul herpetic uman)

HIV – *human immunodeficiency virus* (virusul imunodeficienței umane)

HTA – hipertensiune arterială

HTAP – hipertensiune arterială pulmonară

HTP – hipertensiune pulmonară

IC – insuficiență cardiacă

ICAM-1 – *intercellular adhesion molecule 1*

IFR – *instantaneous wave-free ratio*

IL – interleukină

INNRT – inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază
INRT – inhibitori nucleozidici de revers-transcriptază
IP – inhibitori de protează
II – inhibitori de integrază
IQR – *interquartile range*
IRS-1 – *insulin receptor substrate-1*
IVUS – *intravascular ultrasound* (ultrasonografie intravasculară)
L – litru
HDL – *high-density lipoprotein*
LDL – *low-density lipoprotein*
LRP – *low density lipoprotein receptor-related protein*
M – media
MACE – *major adverse cardiovascular/cerebrovascular events*
MCH – *mean corpuscular hemoglobin*
MCP-1 – *monocyte chemoattractant protein-1*
Mg – miligrame
ml – mililitru
NAFLD – *nonalcoholic fatty liver disease*
NASH – *nonalcoholic steatohepatitis*
OCT – *optical coherence tomography* (tomografie computerizată în coerență optică)
OR – *odds ratio*
PAI-1 – plasminogen activator inhibitor
PCI – *percutaneous coronary intervention* (intervenție coronariană percutanată)
PCR – proteina C reactivă
PLWH – *people living with HIV* (persoane care trăiesc cu HIV)
PPAR-γ – *peroxisome-proliferator-activated receptor gamma*
PRECISE-DAPT – *PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy*
QTc – interval QT corectat

RFR – *resting full-cycle ratio*

SCA-NSTE – sindrom coronarian acut fără supradenivelare persistentă de segment ST

SCA-STE – sindrom coronarian acut cu supradenivelare persistentă de segment ST

SD – *standard deviation* (deviație standard)

SGL – *strain* global longitudinal

SIDA – sindromul imunodeficienței umane dobândite

SM – sindrom metabolic

SREBP-1C – *steroid regulatory element binding protein type 1*

SUA – Statele Unite ale Americii

SYNTAX – *Synergy Between percutaneous coronary intervention With Taxus and coronary artery bypass surgery*

TARV – tratament antiretroviral

TIMI – *thrombolysis in myocardial infarction*

TNF – *tumor necrosis factor*

UI – unitate internațională

VCAM-1 – *vascular cell adhesion molecule 1*

VEM – volum eritrocitar mediu

VHB – virus hepatic B

VHC – virus hepatic C

VLDL – *very low-density lipoprotein*

TG – trigliceride

VS – ventricul stâng

VTDVS – volum telediastolic de ventricul stâng

VTSVS – volum telesistolic de ventricul stâng

INTRODUCERE

Introducere

Sindromul imunodeficienței umane dobândite (SIDA) a fost pentru prima dată recunoscut în Statele Unite ale Americii în anul 1981, când CDC (*U.S. Centers for Disease Control and Prevention*) a raportat apariția inexplicabilă a pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* la 5 bărbați homosexuali, aparent sănătoși anterior și, totodată, în rândul a 26 de pacienți din alte metropole, cu diverse infecții oportuniste și sarcom Kaposi. Ulterior, boala fost raportată și în cazul femeilor cu contacte sexuale cu bărbați care aveau SIDA, în cazul copiilor născuți din mame cu SIDA și în cazul bărbaților și al femeilor care consumau droguri intravenoase.¹ Virusul imunodeficienței umane (HIV) a fost prima dată izolat în 1983 în cazul unui pacient cu limfadenopatie, iar un an mai târziu s-a demonstrat că acesta reprezintă cauza inducerii SIDA. După 1985, dezvoltarea virusologiei și apariția testului ELISA au dus la o recunoaștere a epidemiei HIV, inițial în Statele Unite ale Americii și în alte state naționale dezvoltate, apoi în statele mai puțin dezvoltate din întreaga lume. Astfel, infecția HIV s-a răspândit pe întregul mapamond, marcând fundamental societatea, trezind lumii medicale un interes deosebit, mai ales în ceea ce privește găsirea tratamentului și a vaccinării profilactice.

Încă din anul 2005, Societatea Clinică Europeană SIDA (EACS – *European AIDS Clinical Society*) oferă recomandări general valabile legate de managementul infecției cu HIV, independente de regiunea geografică și nivelurile de îngrijire, ca urmare a sesizării lipsei de actualizare a ghidurilor și a protocoalelor la nivelul anumitor națiuni.²

În plus față de complicațiile specifice legate de HIV sau de terapia antiretrovirală, persoanele care trăiesc cu HIV (PLWH – *people living with HIV*) sunt mai predispușe la a fi afectate de boli legate de vârstă, comparativ cu persoanele neinfectate.³ Factorii de risc pentru comorbidități sunt legați de infecția cu HIV *per se* (prin translocare microbiană, inflamație, activarea sistemului imun, status procoagulant), coinfecții virale (virusuri hepatice, hepes-virusuri), precum

și de terapia antiretrovirală (toxicitate medicamentoasă, interacțiuni medicamentoase), la care se adaugă factorii de risc tradiționali.³

Afectarea cardiovasculară a devenit o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în cazul persoanelor care trăiesc cu HIV. Deși incidența cardiomiopatiei asociate HIV a scăzut în ultimii ani, PLWH prezintă un risc de 1,5-2 ori mai mare de a dezvolta disfuncție cardiacă clinic manifestă.⁴ Incidența bolii coronariene este în continuă creștere în țările cu acces larg la terapie antiretrovirală, devenind una dintre cele mai importante etiologii ale afectării structurale cardiace. Pe lângă prevalența crescută a factorilor de risc cardiovascular tradiționali, persoanele ce trăiesc cu HIV prezintă o multitudine de factori de risc specifici, cum ar fi disfuncția endotelială, inflamația, activarea celulară, anomalii de coagulare, coinfecții virale, deficite nutriționale și, nu în ultimul rând, terapia antiretrovirală. Dintre antiretrovirale, inhibitorii de proteaze pot crește riscul cardiovascular prin tulburările de metabolism produse, în special prin afectarea profilului lipidic. Anumite preparate din clasa inhibitorilor nucleozidici de revers-transcriptază pot fi răspunzătoare de agravarea procesului de ateroscleroză și de producerea evenimentelor acute coronariene prin mecanism direct asupra endoteliului, putând exacerba leziunea celulelor musculare netede vasculare, ducând mai departe la destabilizarea plăcii de aterom și, mai mult, pot induce hiperplazie neointimală la pacienții revascularizați prin angioplastie percutanată cu stent, crescând astfel riscul de recurență a sindromului coronarian.

Analiza plăcilor de aterom de la nivelul arterelor coronare, atât prin tehnici neinvazive de tipul angio-CT coronarian, cât și prin investigarea intracoronariană prin ultrasonografie intravasculară (IVUS) sau prin tomografie computerizată în coerență optică (OCT), a arătat că acești pacienți prezintă plăci de aterom necalcificate, moi, bogate în conținut lipidic, cu risc crescut de instabilitate. În ceea ce privește extensia bolii coronariene și prognosticul PLWH post-sindrom coronarian acut, datele raportate de literatura de specialitate sunt puține și foarte variate.

Managementul PLWH care dezvoltă afectare cardiacă este unul complex, atât din perspectiva fiziopatogeniei infecției, cât și din cauza comorbidităților asociate și necesită o abordare multidisciplinară.

1 Factori de risc cardiovascular tradiționali

1.1 Generalități

Încă din anul 2015, s-a anticipat că în 2030, 73% dintre persoanele care trăiesc cu virusul imunodeficienței umane (PLWH – *people living with HIV*) vor avea vârsta de peste 50 de ani, iar 78% dintre acestea vor suferi de boli cardiovasculare.⁷ Infecția cu virusul imunodeficienței umane este asociată cu dezvoltarea accelerată a aterosclerozei, pacienții având un risc crescut de boală coronariană și de boală arterială periferică mai mare față de populația generală cu aceiași factori de risc tradiționali. Riscul cardiovascular depinde și de stadiul infecției cu HIV. Astfel, pacienții cu status imun mai scăzut, cu un număr de celule CD4+ <200/mm³ prezintă un risc de a dezvolta boli cardiovasculare de două ori mai mare decât pacienții cu un număr de celule CD4+ ≥500/mm³.⁸

Acest lucru poate reprezenta consecința îmbătrânirii acestei populații și a creșterii riscului cardiovascular. Dintre factorii de risc tradiționali, cu prevalență crescută la această populație, cei mai frecvenți sunt fumatul și consumul de substanțe ilicite, dislipidemia, hiperglicemia și hipertensiunea arterială.

1.2 Fumatul și consumul de substanțe ilicite

Fumatul de țigarete are o prevalență mult mai mare la PLWH față de populația generală. Datele diferă în funcție de studii. Într-un studiu nord-american ce a inclus peste 4.000 de pacienți infectați cu HIV, frecvența fumătorilor a fost de 42%, de două ori mai mare decât la populația generală.⁹ La fel ca în populația generală, fumatul constituie un factor de risc cardiovascular major și se asociază cu creșterea mortalității în cazul acestor pacienți. Fumătorii HIV-pozitivi ar trebui să conștientizeze beneficiile substanțiale ale renunțării la tutun, care includ reducerea patologiilor și încetinirea progresului bolilor existente legate de acesta, îmbunătățind speranța de viață cu o medie de 10 ani.²

Consumul de canabis, cocaină ori metamfetamină s-a asociat cu creșterea riscului cardiovascular și a evenimentelor cardiovasculare în populația generală. Un studiu efectuat pe 558 de bărbați infectați cu HIV, având vârste cuprinse între 40 și 60 de ani, mari consumatori de marijuana, a arătat o creștere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare în rândul acestora.¹⁰ Dintre cei 165 de afro-americieni incluși într-un astfel de studiu, 15% au avut stenoze coronariene de peste 50%, evidențiate prin angio-CT coronariană. Astfel, ar fi benefice studii noi care să cuantifice impactul hemodinamic al leziunilor coronariene moderate, evidențiate prin metode moderne de tipul măsurării rezervei de flux. Tot acest studiu a constatat că, în rândul consumatorilor de lungă durată (>15 ani), leziunile coronariene critice au fost mai frecvente.¹¹

Metamfetamina poate duce la cardiomiopatie prin eliberarea de catecolamine. Mai mult, accentuarea imunosupresiei dată de aceasta crește suplimentar riscul cardiovascular. Metamfetamina este un cofactor al imunopatogenezei infecției cu HIV, prin creșterea activității revers-transcriptazei din macrofagele umane, prin reglarea coreceptorului CCR5 de intrare a HIV.¹²

1.3 Sindromul metabolic

Prevalența sindromului metabolic la PLWH variază între 7% și 45%, depinzând de factori precum arealul geografic sau definiția aplicată (IDF – *International Diabetes Federation-IDF* ori ATP III – *US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*). Un studiu realizat de Samaras et al.¹⁵ a demonstrat că prevalența sindromului metabolic în rândul PLWH, conform definițiilor clasice, este de două ori mai mică decât în populația generală. Totuși, 57% dintre pacienții din acest studiu au avut lipodistrofie asociată cu dislipidemie, insulinorezistență și diabet zaharat.

Majoritatea studiilor au raportat creșteri ale trigliceridelor și valori scăzute ale colesterolului HDL la acești pacienți, față de studiile din populația generală, unde cea mai frecventă componentă a sindromului metabolic a fost creșterea circumferinței abdominale. Cauzele tulburărilor metabolice în cazul acestor pacienți pot fi: stilul de viață, dieta, inflamația cronică sau terapia antiretrovirală. În ceea ce privește terapia antiretrovirală, aceasta este responsabilă de cele mai multe tulburări metabolice precum lipodistrofia, insulinorezistența, dislipidemia.

Particularitățile metabolice identificate la PLWH pun în dificultate stabilirea sindromului metabolic, fiind necesară stabilirea unei noi definiții în rândul acestora.

1.4 Obezitatea

Obezitatea poate fi definită prin valoarea indicelui de masă corporală peste 30 kg/m^2 sau printr-un procentaj de grăsime corporală peste 25% la bărbați ori peste 33% la femei. Circumferința taliei este un indicator al grăsimii abdominale și s-a dovedit a fi un factor predictiv bun în apariția bolilor cardiometabolice. *Cut-off*-urile ce indică un risc metabolic crescut sunt valorile de peste 88 cm în cazul femeilor și de peste 102 cm în cazul bărbaților. De asemenea, o suprafață a grăsimii viscerale mai mare de 130 cm^2 reprezintă un prag validat pentru creșterea riscului cardiometabolic.²

Consecințele obezității nu sunt numai de ordin cosmetic. Aceasta este strâns legată de multiple complicații și riscuri în diferitele patologii asociate. Este binecunoscut faptul că obezitatea crește riscul de diabet zaharat, hipertensiune și de apnee în somn, deci se corelează cu dezvoltarea bolilor cardiovasculare, dar este strâns legată și de creșterea riscului anumitor cancere, a disfuncției erectile, a osteoartritei și, nu în ultimul rând, a depresiei.

Obezitatea de tip central se asociază cu scăderea sensibilității la insulină, alterarea toleranței la glucoză, anomalii lipidice, disfuncție endotelială și risc trombotic prin deficit de fibrinoliză. Obezitatea poate fi însoțită de o creștere a lipidelor intramiocelulare și a grăsimilor hepatice ce duc la scăderea sensibilității la insulină. Obezitatea centrală, în cazul PLWH, s-a asociat mai frecvent cu sexul feminin, vârsta înaintată, utilizarea de antiretrovirale și cu încărcătura virală mică.¹⁶

Lipohipertrofia este frecvent întâlnită la PLWH. Obezitatea produce inflamație prin eliberarea de citokine și chemokine, modificând profilul celulelor imunitare din țesutul adipos. Excesul de substanțe nutritive duce la moartea apoptotică și necrotică a adipocitelor și la scăderea vascularizației.

În populația generală, obezitatea este asociată cu inflamația cronică și poate determina hipertensiune, diabet, boli cardiovasculare și neoplazii. Infecția cu HIV, asociată de asemenea cu inflamația cronică, poate duce la complicații similare. Așadar, asocierea celor două entități crește riscul de comorbidități, înrăutățind prognosticul și calitatea vieții pentru acești pacienți.

Totuși, prevalența obezității de tip central, criteriu principal în definirea sindromului metabolic, este mai mică la PLWH decât la populația generală. Un studiu francez condus de G. Pourcher¹⁷ a arătat o prevalență a obezității de 15% în rândul femeilor și de 5% în rândul bărbaților infectați cu HIV. Despre prevalența obezității la pacienții cu HIV din România, nu au fost găsite date.

Obezitatea poate influența și răspunsul la tratament. Crum-Cinaflone et al.¹⁸ au observat un beneficiu mai redus privind creșterea numărului de celule CD4+ după administrarea terapiei antiretrovirale la pacienții obezi față de cei normoponderali.

Ghidul european elaborat de *European AIDS Clinical Society* propune stabilirea obiectivului inițial de scădere în greutate de aproximativ 5%, iar ca management, pe lângă măsurile legate de schimbarea stilului de viață (exerciții fizice, corectarea dietei), propune și administrarea unor medicamente aprobate pentru tratarea obezității (de ex., orlistat, fentermină/topiramă, lorcaserin, naltrexonă/bupropion), dar numai la recomandarea unui endocrinolog sau a unui expert în obezitate. Nu în ultimul rând, preparate din clasa agoniștilor receptorului GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) ar putea fi o opțiune terapeutică pentru acești pacienți, cu beneficiu suplimentar în cazul celor cu afectare cardiovasculară. De asemenea, chirurgia bariatrică poate fi o soluție pentru persoanele cu un indice de masă corporală peste 40 kg/m² sau peste 35 kg/m², care prezintă comorbidități legate de obezitate refractară la încercări succesive de modificare a stilului de viață sau a altor terapii specifice.²

1.5 Lipodistrofia

Prevalența lipodistrofiei la PLWH variază foarte mult în studii, estimările fiind cuprinse între 10% și 80%.²⁰ Această variabilitate mare are mai multe explicații, printre care se numără vârsta, factorii genetici, stilul de viață, aria geografică, coinfecțiile virale, regimul diferit de antiretrovirale. De asemenea, lipsa unei definiții exacte poate fi o explicație a prevalenței atât de variate.

Principalii factori determinanți în patogeneza modificărilor metabolice sunt reprezentați de anumite defecte ale funcției adipocitelor. Pe lângă faptul că este o sursă de depozit, țesutul adipos secretă activ numeroase substanțe care afectează metabolismul.

După descoperirea rolului leptinei, alte adipokine, cum ar fi adiponectina, rezistina, visfatina, apelina, omentina și vaspina, au prezentat interes pentru

elucidarea tulburărilor metabolice date de țesutul adipos. Se pare că toate aceste adipokine au rol în patogeniza sindromului metabolic asociat cu HIV-1. Adiponectina este un hormon polipeptidic secretat de adipocite și are efect antiinflamator, antiaterogenetic, cardioprotector și controlează sensibilitatea la insulină.²⁰ Există dovezi că adiponectina și un produs proteic de pe gena apM1 joacă un rol important în lipodistrofia asociată cu HIV.²¹ Factorii determinanți ai lipodistrofiei sunt vârsta, rasa, replicarea virală HIV-1 și statusul imun.²²

Particularitatea lipodistrofiei la PLWH o reprezintă faptul că depozitele de grăsime viscerală pot fi însoțite de țesut adipos subcutanat normal sau redus. Pierderea grăsoasă periferică este observată la pacienții infectați cu HIV-1, pacienți ce au o creștere a conversiei cortizonului în cortizol la nivelul țesutului adipos, efect pus pe seama 11 beta-hidroxisteroid-dehidrogenazei de tip I, protează întâlnită mai frecvent la aceștia.²³ Această enzimă este stimulată de niveluri crescute de TNF-alfa, iar activitatea sa este mai mare în grăsimea viscerală decât în cea subcutanată.²⁴ Terapia antiretrovirală este implicată direct în patogeniza lipodistrofiei.

Mecanismele prin care inhibitorii nucleozidici de revers-transcriptază (INRT) sunt implicați în patogeniza lipodistrofiei sunt următoarele:

- Efecte adverse asupra funcției mitocondriale și a replicării ADN.²⁴
- Efectul de *down-reglare* privind PPAR- γ (*peroxisome-proliferator-activated receptor gamma*) și SREBP-1C (*steroid regulatory element binding protein type*).²⁵
- Proteinele codificate de HIV, cum ar fi Nef-1 și Vpr, care interferează cu factorul transcripțional al adipogenezei.²⁶

Lipodistrofia a fost descrisă în trecut cu o frecvență mai mare în rândul pacienților tratați cu stavudine și a fost corelată cu durata expunerii la acest medicament, iar înlocuirea cu abacavir a îmbunătățit indicii mitocondriali și apoptoza grăsimilor din zona de lipodistrofie.²¹ Recomandările actuale ale ghidurilor europene de bună practică sunt de a evita atât stavudine, cât și zidovudina. Lipodistrofia poate contribui la creșterea riscului de dislipidemie și insulinorezistență, deci la creșterea suplimentară a riscului cardiovascular.²⁷

Ca urmare a implicațiilor psihosociale date de lipodistrofia secundară anumitor preparate antiretrovirale, pacienții devin necomplianți și, în final, pot dezvolta multirezistență la aceste preparate, rezultând eșecul terapeutic ulterior.

1.6 Dislipidemia

Mecanismul prin care se produc tulburări ale profilului lipidic la PLWH nu este complet elucidat. Nu s-a stabilit precis dacă dislipidemia reprezintă numai consecința terapiei antiretrovirale în cazul acestor pacienți. Se pare că interacțiunea antiretrovirelor cu multipli factori suplimentari, cum ar fi predispoziția genetică, dieta, sedentarismul sau reacția gazdei la infecția cu HIV, ar fi procesul prin care acești pacienți prezintă tulburări ale profilului lipidic.

Cele mai multe studii arată o prevalență crescută a dislipidemiei în rândul PLWH, cu sau fără terapie antiretrovirală. Anomalii ale metabolismului lipidic au fost raportate la pacienți în stadiu avansat de boală, înainte de apariția terapiei antiretrovirale. Un posibil mecanism prin care HIV duce la aceste tulburări ale metabolismului lipidic ar fi prin inhibarea efluxului de colesterol din macrofage.²⁸

Efectele terapiei antiretrovirale asupra profilului lipidic

Dislipidemia asociată terapiei antiretrovirale combinate este caracterizată de creșteri mari ale trigliceridelor serice, VLDL, LDL, precum și de niveluri scăzute de HDL. Anumite antiretrovirale au însă efecte benefice asupra lipidogramei. Cert este că prevalența dislipidemiei la PLWH a crescut odată cu introducerea terapiei antiretrovirale și variază în funcție de tipul de preparat ori de combinația utilizată.

a). Inhibitorii de protează

Inhibitorii de protează reprezintă cea mai frecventă cauză în ceea ce privește anomaliile profilului lipidic. Încă de la începutul studierii efectelor ritonavirului, s-a evidențiat că tulburarea cea mai frecventă a lipidogramei este hipertrigliceridemia, aceasta putând fi de multe ori severă.³⁰ Friis-Moller et al.³¹ au propus o teorie bazată pe omologia dintre situsul catalitic al proteazei HIV (unde sunt atașați inhibitorii proteazei) și proteinele implicate în metabolismul lipidic: CRABP-1 (*cellular retinoic acid-binding protein type 1*) și LRP (*low density lipoprotein receptor-related protein*). Prin urmare, inhibitorii de protează inhibă acțiunea CRABP-1 și se leagă la LRP, ceea ce determină hiperlipemie. Inhibitorii de protează întrerup astfel metabolismul acidului retinoic și reduc activitatea PPAR-γ (*peroxisome-proliferator-activated receptor gamma*), ceea ce duce la apariția diferențierii adipocitelor, dar și la apoptoza acestor celule.