

ΛΟΙΜΩΞΗ HIV ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

ΔΕΡΜΕΝΤΖΟΓΛΟΥ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ
ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β'
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Γ.Ν.Α. ΚΟΡΓΙΑΛΕΝΕΙΟ-ΜΠΕΝΑΚΕΙΟ/Ε.Ε.Σ.

HIV/AIDS

- **37.7 million**

people in the world

were living with HIV in 2020

- **73%** of all **people living with HIV (PLWH)** had access to antiretroviral therapy in 2020
- **16%** of all PLWH did not know that they have HIV in 2020

World Health Organization

HIV

- Ο ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) είναι μια λοίμωξη η οποία επιτίθεται στο ανοσοποιητικό σύστημα, ειδικά στα λευκά αιμοσφαίρια CD4. Ο HIV καταστρέφει τα CD4, εξασθενώντας το ανοσοποιητικό ενάντια σε ευκαιριακές λοιμώξεις, όπως ηφυματίωση, βακτηριακές λοιμώξεις και ορισμένα είδη καρκίνου

HIV

- Η μέτρηση του αριθμού των CD4 κυττάρων είναι μια μέθοδος εκτίμησης της πορείας της νόσου, περιλαμβάνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης ευκαιριακών λοιμώξεων ενώ καθοδηγεί και την θεραπεία. Το φυσιολογικό εύρος των CD4 είναι 500- 1500 cells/mm³ και προοδευτικά μειώνεται σε άτομα που δεν λαμβάνουν ή δεν ανταποκρίνονται στην αντι-ϊική αγωγή(ART)

HIV

- Αν ο αριθμός των CD4 μειωθεί σε λιγότερα από 200, υποδεικνύει σοβαρή ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού, καθιστώντας αυτά τα άτομα ευπαθή σε λοιμώξεις και θάνατο
- Η μέτρηση του ιϊκού φορτίου HIV στο αίμα χρησιμοποιείται για υπολογισμό του πολλαπλασιασμού του ιού και την αποτελεσματικότητα της ART. Στόχος της θεραπείας είναι η μείωση των επιπέδων του ιϊκού φορτίου σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα (<50 copies/ml). Επίμονα ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο (>1000 copies/ml) σε άτομα που ζουν με HIV(PLWH) υπό θεραπεία, είναι ενδεικτικό ανεπαρκούς απάντησης στην θεραπεία και ανάγκης αλλαγής ή προσαρμογής του θεραπευτικού σχήματος

HIV

- Η λοίμωξη HIV χαρακτηρίζεται από μια ασυμπτωματική φάση, όταν η λοίμωξη είναι υπό έλεγχο παρά την κορύφωση του ιϊκού φορτίου, ακολουθούμενη από την συμπτωματική φάση, συνοδευόμενη από σοβαρή μείωση των CD4 T λεμφοκυττάρων. Αυτές οι δύο φάσεις αποτελούν το σήμα κατατεθέν του AIDS

(Tasca KI, Calvi SA, Souza Ldo R. Immunovirological parameters and cytokines in HIV infection. Rev Soc Bras Med Trop 2012;45:663–9)

HIV και ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ

Οι διαταραχές αφορούν

Άξονας Υ-Υ-Ε

Άξονας Υ-Υ-Θ

Άξονας Υ-Υ-Γ

Οστικός μεταβολισμός

Μεταβολισμός υδατανθράκων/Κατανομή
λίπους

HIV και ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ

- **Υ-Υ-Ε**

Πολλές μελέτες αναφέρουν αυξημένες βασικές τιμές ACTH κ κορτιζόλης σε έναν σημαντικό αριθμό συμπτωματικών αλλά και ασυμπτωματικών HIV-infected ασθενών, αλλά και αμβλεία απάντηση της ACTH και της F στο stress και στην δοκιμασία CRH, ιδιαίτερα σε ασθενείς σε προχωρημένη νόσο

(Mayo J, Collazos J, Martinez E, et al. Adrenal function in the human immunodeficiency virus-infected patient. Arch Intern Med 2002;162:1095-8)

HIV και ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ

- **Υ-Υ-Ε**

Διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την υπερκορτιζολαιμία στους ασθενείς με HIV. Μια υπόθεση είναι η διέγερση του άξονα Υ-Υ-Ε από κυτοκίνες όπως IL-1 και ιντερφερόνη α.

(Christeff N, Gherbi N, Mammes O, et al. Serum cortisol and DHEA concentrations during HIV infection. Psychoneuroendocrinology 1997;22(Suppl 1):S11-8)

HIV και ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ

- Υ-Υ-Ε

Σε ασθενείς με υπερκορτιζολαιμία και αυξημένα επίπεδα ACTH, η διέγερση του άξονα HPA μπορεί να οφείλεται και σε πρωτεΐνες του ιού, όπως η gp-120 και η Vpr. Έχει αποδειχθεί ότι η γλυκοπρωτεΐνη gp-120 μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ACTH διεγείροντας την έκκριση CRH

(Costa A, Nappi RE, Polatti F, et al. Stimulating effect of

HIV-1 coat protein gp120 on corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in the rat hypothalamus: involvement of nitric oxide. Exp Neurol 2000;166:376–84)

HIV και ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ

- Υ-Υ-Ε

Επιπλέον, η πρωτεΐνη Vpr μπορεί να ενεργοποιήσει τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών, προκαλώντας υπερευαισθησία του υποδοχέα.

(Kino T, Chrousos GP. Glucocorticoid and mineralocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. J Endocrinol 2001;169:437–45

Kino T, Chrousos GP. Human immunodeficiency virus type-1 accessory protein Vpr: a causative agent of the AIDS-related insulin resistance/lipodystrophy syndrome? Ann N Y Acad Sci 2004;1024:153–67)

VPR

- Πρωτεΐνη 96 αμινοξέων
- Μετά την είσοδο του ιού στο κύτταρο, η Vpr κινείται μεταξύ κυτοπλάσματος και πυρήνα, διευκολύνοντας τον πολλαπλασιασμό του ιού και, σε προχωρημένο στάδιο, εξάγεται από το κύτταρο

González, María Eugenia *International journal of molecular sciences* vol. 18,1 126. 10

Jan. 2017

VPR

- Αυξάνει τον πολλαπλασιασμό του ιού και επιταχύνει την απόπτωση στα T λεμφοκύτταρα και, ΤΟ ΠΙΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ, είναι απαραίτητη για τον πολλαπλασιασμό του ιού στα μακροφάγα
- **ΟΠΟΤΕ ΘΕΩΡΕΙΤΑΙ ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ**

HIV και ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ

- **Υ-Υ-Ε**

Ένας άλλος παράγοντας που θα μπορούσε να προκαλεί υπερκορτιζολαιμία είναι η συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή (cART). Τέτοιοι παράγοντες θα μπορούσαν να μετατρέψουν μια οξεία φλεγμονή σε χρόνια φλεγμονώδη νόσο, λόγω των αυξημένων επιπέδων των κυτοκινών TNF- α , IL-1, and IFN- γ .

Οι οποίες διεγείρουν την έκκριση κορτιζόλης και, επομένως, την μετατόπιση του προφίλ κυτοκινών (λόγος Th1/Th2) και την ανάπτυξη μεταβολικών επιπλοκών (αντίσταση στην ινσουλίνη [IR] , δυσλιπιδαιμία, λιποδυστροφία)

HIV και ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ

- **Υ-Υ-Ε**

Οι HIV ασθενείς παρουσιάζουν, επίσης, χαμηλά επίπεδα DHEA-S. Αυτό έχει συσχετιστεί με αρνητική πρόοδο της νόσου, παράλληλα με την μείωση των CD4. Η επιδείνωση του ανοσοποιητικού σε HIV ασθενείς με αυξημένο λόγο F/DHEAS σχετίζεται με καταστολή των Th1 κυτοκινών και μια υπερβολική παραγωγή Th2

(Wisniewski TL, Hilton CW, Morse EV, et al. Am J Med

Sci1993;305:79–83)

HIV και ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ

- Υ-Υ-Ε

ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Στους HIV-ασθενείς προκαλείται από λοίμωξη, κακοήθεια, αιμορραγία και νέκρωση στο επίπεδο της υπόφυσης ή των επινεφριδίων και από την φαρμακευτική αγωγή

ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ

- Λοίμωξη (cytomegalovirus (CMV), Mycobacterium avium-intracellulare, M tuberculosis, Cryptococcus neoformans, Toxoplasma gondii, Pneumocystis carinii, and Histoplasma capsulatum)
- Κακοήθεια: Kaposi sarcoma, non-Hodgkin λέμφωμα
- Αιμορραγία
- Φάρμακα: Κετοконаζόλη (αναστέλλει την στεροειδογένεση), ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη (και οι δυο αυξάνουν την κάθαρση της κορτιζόλης και μπορούν να αποκαλύψουν επινεφριδική ανεπάρκεια σε άτομα με μειωμένα αποθέματα F)

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ

- Λοίμωξη/Διηθητική νόσος
- Κακοήθεια
- Αιμορραγία
- Φάρμακα: Κορτικοστεροειδή, Οξεϊκή Μεγεστρόλη (ca μαστού)

ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Κόπωση, υπόταση, ανορεξία, απώλεια βάρους,
πυρετός

ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- Εργαστηριακά ευρήματα

Υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία, υπογλυκαιμία(η υπερκαλιαιμία μπορεί να μην εκδηλωθεί λόγω ταυτόχρονών διααρροϊκών ή εμετικών επεισοδίων). Baseline επίπεδα F σε HIV ασθενείς μπορεί να είναι αυξημένα οπότε τα “φυσιολογικά” επίπεδα δεν είναι αξιόπιστα ώστε να αποκλειστεί επινεφριδική ανεπάρκεια.

- Η πιο αξιόπιστη διαγνωστική εξέταση είναι το SYNACTHEN test. Μέτρηση F πριν και μετά από 30 ή 60 minutes από την χορήγηση 250 mg (iv ή im) συνθετικής ACTH (cosyntropin). Μια φυσιολογική απάντηση($F > 20$ mg/mL) δεν αποκλείει την πιθανότητα 2^{παθούς} επινεφριδικής ανεπάρκειας

ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- **ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Hydrocortisone 15-20 mg/day (x 2 ή 3 σε περίπτωση κατάστασης ήπιου stress ή ταυτόχρονης χορήγησης αγωγής που αυξάνει την κάθαρση της F, όπως ριφαμπικίνη ή φαινυτοΐνη). Σε περίπτωση έντονου stress, όπως χειρουργική επέμβαση, η δόση της υδροκορτιζόνης θα πρέπει να αυξηθεί σε 300 mg/d for 2 or 3 ημέρες

HIV και ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ

- Τόσο υπορενιναιμικός όσο και υπερενιναιμικός υποαλδεστορενισμός έχουν περιγραφεί σε HIV-ασθενείς. **Ο 1παθής υπεραλδοστερονισμός (βασιζόμενος στον λόγο aldo/ren) μπορεί να υπερεκτιμηθεί λόγω των renin-like ιδιοτήτων της HIV ασπартικής πρωτεΐσης**

(Fradley M, Liu J, Atta MG. Primary aldosteronism with HIV infection: important considerations when using the aldosterone:renin ratio to screen this unique population. Am J Ther 2005;12:368–74)

HIV και ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ

- Υ-Υ-Γ

ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

Σε HIV-μολυσμένους άνδρες, ο υπογοναδισμός είναι η πιο κοινή ενδοκρινική διαταραχή και στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για 2παθή, που κυμαίνεται από 13% ως 40% στην ηλικιακή ομάδα 20–60 χρονών και συνδέεται πιο συχνά με χαμηλό αριθμό CD4

ΗΙΥ και ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

- Συνδέεται, συχνά, με απώλεια βάρους, απώλεια μυϊκής μάζας, μείωση libido και χαμηλή οστική πυκνότητα
- Αυξημένη επίπτωση υπογοναδισμού σε άνδρες είχε περιγραφεί από το 1988, με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης (Τ), το οποίο είχε αποδοθεί σε βλάβη στο επίπεδο των όρχεων λόγω ευκαιριακών λοιμώξεων

(Arver S et al (1999) J Androl 20(5):611–618)

HIV και ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

- Στην ART εποχή, αν και είναι λιγότερο συχνός, λόγω του μεγαλύτερου προσδόκιμου ζωής στους HIV ασθενείς, αναμένεται μια αύξηση στην διάγνωση χαμηλών τιμών Τεστο-

HIV και ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

- ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ

- Ατροφία όρχεων

- Μείωση του αριθμού των κυττάρων Leydig

- ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ(επικρατέστερος)

Ανεπάρκεια γοναδοτροφινών

- Στην pro-ART εποχή λόγω ευκαιριακών λοιμώξεων

- Πλέον: διάρκεια HIV λοίμωξης, διάρκεια της ART, παρουσία λιποδυστροφίας και μεταβολικού συνδρόμου, χρήση οπιοειδών

ΗΙΥ και ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

ΑΙΤΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

- Impaired λειτουργία των όρχεων λόγω συνδρόμου απίσχνανσης
- AIDS-σχετικές ευκαιριακές λοιμώξεις

(Arver S et al (1999) J Androl 20(5):611–618)

ΑΙΤΙΑ 2ΠΑΘΟΥΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ ΣΕ ΑΝΔΡΕΣ με HIV

Weight loss and muscle wasting

Disease processes affecting the hypothalamus or pituitary

Benign tumors (direct compression or excess prolactin secretion)

Primary or metastatic malignant diseases (lymphoma)

Pituitary apoplexy (idiopathic, lymphoma or syphilis of the pituitary)

Pituitary or meningeal infection (M. tuberculosis, Toxoplasma gondii, Pneumocystis jirovecii, cytomegalovirus (CMV) or candida)

Infiltrating conditions (sarcoidosis, histiocytosis, haemochromatosis) (may present with diabetes insipidus)

Increase adiposity

GnRH antagonists used in prostatic cancer treatment

Exogenous androgens (anabolic–androgenic steroids may cause both secondary and primary hypogonadism over time)

Chronic corticosteroid use

Opiates including methadone

Antiretroviral therapy

Other medications used in HIV such as Megestrol acetate, ketoconazole, psychotropic medications

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

- Ολική τεστοστερόνη ορού σε HIV άνδρες που αναφέρουν συμπτώματα όπως μείωση libido, μείωση στύσεων, μειωμένη οστική πυκνότητα ή κάταγμα χαμηλής βίας, κόπωση, κατάθλιψη
- SHBG
- Alb

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

- Η βιοδιαθέσιμη τεστο- μετρά την ελεύθερη τεστο- και αυτήν που συνδέεται στην αλβουμίνη. Σε ασθενείς με HIV, η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων SHBG προκαλεί αύξηση της ολικής τεστο-, με αποτέλεσμα υποεκτίμηση της διάγνωσης υπογοναδισμού

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

- Μετά την διάγνωση υπογοναδισμού, πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα γοναδοτροπινών ώστε να προσδιοριστεί αν πρόκειται για 1παθή ή 2παθή. Σε περίπτωση 2παθούς, πρέπει να γίνει εκτίμηση και των άλλων υποφυσιακών ορμονών και απεικονιστικός έλεγχος της υπόφυσης => οριστική διάγνωση

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

- Υποκατάσταση με τεστοστερόνη για μικρό χρονικό διάστημα ώστε να προάγουμε αύξηση βάρους, διατήρηση της άλιπου μάζας σώματος και μυϊκής ισχύος
- (low T levels are associated with progression to AIDS)

Bhasin S et al (2010) J Clin Endocrinol Metab 95(6):2536–2559

ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

- Πρόωρη εμμηνόπαυση λόγω έκπτωσης της ωοθηκικής λειτουργίας έχει περιγραφεί σε γυναίκες με HIV, λόγω ανοσοανεπάρκειας ($CD4^+ < 200$ cells/mm³), αν και είναι λιγότερο συχνή από τον ανδρικό υπογοναδισμό

Schoenbaum EE et al (2005) HIV

infection, drug use and onset of natural
menopause. Clin Infect Dis 41(10):1517–1524

ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

- Πρόωρη εμμηνόπαυση

Η χαμηλότερη αποτελεσματική δοσολογία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) για μικρό χρονικό διάστημα. Παρατεταμένη HRT έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο Ca μαστού, CVD και θρομβοεμβολικής νόσου, οπότε και δεν συστήνεται

ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

- Γυναίκες με πρόωρη εμμηνόπαυση βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο απώλειας οστικής πυκνότητας, το οποίο μπορεί να επιδεινωθεί από την HIV λοίμωξη και την χρήση ART => Συστήνεται Μέτρηση Οστικής Πυκνότητας ως εξέταση ρουτίνας

HIV και ΟΣΤΑ

- Η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής του οστού, καθιστώντας αυξημένο τον κίνδυνο κατάγματος
- Οστεοπενία, οστεοπόρωση και αυξημένος κίνδυνος κατάγματος έχουν αναφερθεί πιο συχνά στους HIV ασθενείς σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό, με χαμηλότερη τιμή BMD σε όσους λαμβάνουν ART συγκριτικά με όσους δεν λαμβάνουν

HIV και ΟΣΤΑ

- Σε μια meta-analysis, αξιολογώντας 900 άνδρες και γυναίκες με HIV, η επίπτωση οστεοπόρωσης ήταν 3 φορές υψηλότερη σε HIV infected ασθενείς σε σύγκριση με HIV-negative controls, ανεξάρτητα του φύλου

(Brown TT, Qaqish RB (2006)

Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. AIDS 20(17):2165–2174)

HIV και ΟΣΤΑ

- Η ART, ειδικά αναστολείς πρωτεάσης (Pis) και ανάλογα νουκλεοσίδης, έχει συσχετισθεί με 2.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο χαμηλής οστικής πυκνότητας. Μια μείωση της οστικής πυκνότητας κατά 2–6% έχει αναφερθεί εντός δύο χρόνων από την έναρξη οποιασδήποτε ART, το οποίο είναι παρόμοιο με την απώλεια οστικής πυκνότητας μετά τα δύο πρώτα έτη από την εμμηνόπαυση

(Brown TT, Qaqish RB (2006)

Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. AIDS 20(17):2165–2174)

HIV και ΟΣΤΑ

Άλλοι παράγοντες όπως η προχωρημένη ηλικία, ο αριθμός CD4+ < 200 cells/mm, λοίμωξη HCV infection και ΣΔ συσχετίσθηκαν με κατάγματα

Young B et al (2011) Clin Infect Dis 52(8):1061–1068

HIV και ΟΣΤΑ

- Η χαμηλή οστική πυκνότητα σχετίζεται με άλλους παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση, όπως ART, συστηματική φλεγμονή, ανεπάρκεια βιτ. D, κατάχρηση αλκοόλ, χαμηλό BMI, καθιστική ζωή, κακή διατροφή, υπογοναδισμός, Hepatitis B και/ή C συ-λοίμωξη (ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, ειδικά ισχίου, καρπού και σπονδυλικό κάταγμα)

HIV και ΟΣΤΑ

- Οι πρωτεΐνες Vpr και gp120 του HIV προωθούν την οστεοκλαστική λειτουργία και η πρωτεΐνη p55 καταστέλει την οστεοβλαστική, με επακόλουθη αύξηση της οστεοβλαστικής απόπτωσης, οδηγώντας σε χαμηλή οστική πυκνότητα

Fakruddin JM, Laurence J (2003) J Biol Chem 278(48):48251–48258

- Επιπλέον, το HIV RNA ιικό φορτίο και η ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), αυξημένη οστεοκλαστική λειτουργία και αυξημένη απορρόφηση οστού

Gazzola L et al (2013) J Transl Med 11:51

HIV και ΟΣΤΑ

- Επίσης, τα επίπεδα των ενδογενών αναστολέων της οστεοκλαστογένεσης όπως η οστεοπροτεγερίνη (OPG) και της ιντερφερόνης- γ είναι downregulated στην προχωρημένη HIV λοίμωξη

Clerici M, Shearer GM (1993) Immunol Today 14(3):107–11

- Οι HIV πρωτεΐνες Tat and Nef μειώνουν τον αριθμό των πρόδρομων μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων (MSC), οι οποίοι διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες, με επακόλουθη μείωση του οστικού σχηματισμού

Chew N et al (2014) J Int AIDS Soc 17(4 Suppl 3):19724

HIV και ΟΣΤΑ

- Τα επίπεδα κυτοκινών φλεγμονής, όπως TNF-α, IL-6 και RANKL, είναι αυξημένα σε HIV ασθενείς, με επακόλουθη αύξηση της οστικής απορρόφησης

Fakruddin JM, Laurence J (2004) Clin Exp Immunol 137(3):538–545

- Η λιποατροφία που παρατηρείται σε HIV ασθενείς ίσως να επηρεάζει την οστική απώλεια (υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ λιποκυττάρων και οστού)

Gilsanz V et al (2009) J Clin Endocrinol Metab 94(9):3387–3393

HIV και ΟΣΤΑ

- Το σύνδρομο IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) μετά την έναρξη ART εμπλέκεται, επίσης, στην απώλεια οστού. Η γρήγορη επανασύσταση του ανοσοποιητικού προκαλεί συστηματική και τοπική φλεγμονή με αύξηση των επιπέδων των κυτοκινών οι οποίες συμβάλουν στην απώλεια οστού.

Antiretroviral therapy and bone loss

Tenofovir disoproxil fumarate (EVIPLERA) συνδέεται με μείωση της οστικής πυκνότητας (renal toxicity with proximal tubular dysfunction, hypophosphatemia, vitamin D deficiency, Fanconi syndrome, osteomalacia, secondary hyperparathyroidism and nephrogenic diabetes insipidus)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. Προσδιορισμός του καταγματικού κινδύνου μέσω FRAX (Η λοίμωξη HIV θεωρείται αίτιο δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης)
2. Αντικατάσταση TDF
3. Χρήση διφωσφονικών
Αλενδρονάτη 70 mg ή ρισενδρονάτη 35 mg x1/εβδομάδα;
Ζολενδρονικό οξύ 5 mg (iv) x1/χρόνο
4. Εξασφάλιση λήψης επαρκούς ασβεστίου και βιτ. D

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι περισσότερες μελέτες έχουν γίνει με την χρήση αλενδρονάτης και ζολενδρονικού οξέος. Και οι δυο παράγοντες έχουν φανεί αποτελεσματικοί στην αύξηση οστικής πυκνότητας τόσο στην ΟΜΣΣ όσο και στο ισχίο

J. Starup-Linde et al. J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 83 (2020), pp. 1-8

Το Denosumab είναι αποτελεσματικό και καλά ανεκτό ως θεραπεία. Παρουσιάζεται αύξηση της οστικής πυκνότητας τουλάχιστον τον πρώτο χρόνο χορήγησής του και μπορεί να θεωρηθεί ασφαλές σε PLWH υπό ART ως πρόληψη ή, στις περισσότερες περιπτώσεις, αναστροφή της οστικής απώλειας

Makras P et al. Bone Rep. 2021 Sep 10;15:101128

HIV και Υ-Υ-Θ

- Οι περισσότεροι ασθενείς με πρόσφατη λοίμωξη HIV δεν έχουν θυρεοειδική δυσλειτουργία
- Ωστόσο, η εξέλιξη της νόσου και ευκαιριακές λοιμώξεις μπορούν να προκαλέσουν θυρεοειδική δυσλειτουργία, που κυμαίνονται από ασυμπτωματική διαταραχή σε μη-θυρεοειδική νόσο
- Μόνο 1–3% των ασθενών με λοίμωξη HIV αναπτύσσουν θυρεοειδική νόσο
- Η πιο κοινή: υποκλινικός υποθυρεοειδισμός

HIV και Υ-Υ-Θ

Η θυρεοειδική δυσλειτουργία πυροδοτείται από highly active antiretroviral therapy (HAART) ως αυτοάνοση επιπλοκή της θεραπείας επανασύστασης του ανοσοποιητικού (IRT)

Η πιο συχνή διαταραχή είναι η νόσος Graves (GD), ακολουθούμενη από υποθυρεοειδισμό και θυρεοειδίτιδα

2019 European Thyroid Association

Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy

ΗΙΥ και ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- Αντίσταση στην ινσουλίνη/Διαβήτης
- Δυσλιπιδαιμία
- Λιποδυστροφία/Λιποατροφία/
Λιποϋπερτροφία

Mirza FS, Luthra P, Chirch L. J Endocrinol Invest. 2018 Aug;41(8):881-899

HIV και ΔΙΑΒΗΤΗΣ

- Η επίπτωση του ΣΔτ2 σε ασθενείς με HIV ποικίλει μεταξύ 2 and 14%
- Οι αλλαγές στην λειτουργία των CD4+ and CD8+ T λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με HIV μπορεί να επηρεάσουν την γλυκόλυση, κάτι το οποίο μπορεί να έχει αντίκτυπο στον μεταβολισμό της γλυκόζης

	Fasting plasma glucose mmol/L (mg/dL) ⁽ⁱⁱ⁾	Oral glucose tolerance test (OGTT) 2-h value mmol/L (mg/dL)	HbA1c (mmol/mol)
Diabetes	≥ 7.0 (126) OR→	≥ 11.1 (200)	≥ 6.5% (≥ 48)
Impaired glucose tolerance (IGT)	< 7.0 (126) AND→	7.8 – 11.0 (140-199)	Prediabetes 5.7-6.4% (39-47)
Impaired fasting glucose (IFG)	5.7– 6.9 AND (100-125)	< 7.8 (140)	

ΑΓΩΓΗ ΜΕ ART

- Οι αναστολείς πρωτεάσης (PIs) αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω επιπτώσεων στον GLUT-4 μεταφορέα και μειώνουν την έκκριση ινσουλίνης μέσω επιπτώσεων στην λειτουργία των β-κυττάρων

Hruz PW (2011) Molecular Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 25(3):459–

468

- Οι νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης τρανσκριπτάσης (NRTIs) του HIV [π.χ. Σταβουδίνη (ZERIT), ζιδοβουδίνη (RETROVIR) και διδανοσίνη (VIDEX)] μπορούν, επίσης, να προκαλέσουν μιτοχονδριακή τοξικότητα (**tenofovir και abacavir OXI**)

Brown TT et al (2005) Aids 19(13):1375–1383

- Οι νεότεροι PIs όπως darunavir (PREZISTA) και atazanavir έχουν μειωμένη επίπτωση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη

Overton ET et al (2016) HIV Clin Trials

17(2):72–77

HIV και ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Δεν υπάρχει κάποια ιδιαίτερη αντιμετώπιση του ΣΔτ2 σε ασθενείς HIV

Ωστόσο η HbA1c μπορεί να υποεκτιμήσει το γλυκαιμικό προφίλ σε HIV ασθενείς λόγω της χρήσης NRTI [ειδικά abacavir => αύξηση του Μέσου Όγκου Ερυθρών (MCV)] ή μειωμένου αριθμού CD4

HIV και ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Συγχορήγηση μετφορμίνης και dolutegravir (TIVICAY) πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά επειδή η τελευταία μπορεί να αυξήσει την συγκέντρωση της μετφορμίνης(ημερήσια δόση έως 1000 mg)!!!!!!!!!!

ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

- Αναφέρεται στο 54% των HIV ασθενών
- Αυτή η διαταραχή οφείλεται εν μέρει στην επανασύσταση του ανοσοποιητικού, στην χρόνια φλεγμονή και στην ART
- Παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο(23% των HIV ασθενών)

ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

- Η αντιμετώπιση με **ΣΤΑΤΙΝΗ** είναι πρόκληση σε ασθενείς με HIV λόγω της αυξημένης αλληλεπίδρασης(DDI) με την ART στο κυτόχρωμα P450
- DDIs και ARTs έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στην στατίνη, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο τοξικότητας

ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

- Η χρήση ARTs μπορεί ,επίσης, να προκαλέσει δυσλιπιδαιμία. Η χρήση PIs συνδέεται με δυσλιπιδαιμία στο 28–80% των ασθενών. Πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν αναστολή της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων, μειωμένο μεταβολισμό των χυλομικρών και VLDL και αυξημένη ηπατική σύνθεση των τριγλυκεριδίων

ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

- Η δυσλιπιδαιμία παρουσιάζεται πιο συχνά με lopinavir/ritonavir, fosamprenavir και tipranavir λιγότερο συχνά με atazanavir και darunavir
- PIs, επίσης, ίσως έχουν drug–drug interactions με υπολιπιδαιμικούς παράγοντες

ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Clinicians should be aware of interactions with
statins and ART !!!!!!!!!!!!!

Drug class	Drug	Dose	Adverse effects	Advice on use of lipid lowering therapy together with ART	
				use with PI/r	use with NNRTIs
Statin	Atorvastatin	10-80 mg qd	Gastrointestinal symptoms, headache, insomnia, rhabdomyolysis (rare) and toxic hepatitis	Start with low dose (max daily dose: 10 mg (ATV/r); 20 mg (LPV/r); 40 mg (DRV/r))	Consider higher dose
	Fluvastatin	20-80 mg qd		Consider higher dose	Consider higher dose
	Pravastatin	20-80 mg qd		Consider higher dose(Consider higher dose
	Rosuvastatin	5-40 mg qd		Start with low dose (max daily dose: 10 mg (ATV/r, LPV/r) 20 mg (DRV/r))	Start with low dose
	Simvastatin	10-40 mg qd		Contraindicated	
	Pitavastatin	1-4 mg qd		No interaction expected	
Intestinal cholesterol absorption inhibitor	Ezetimibe	10 mg qd	Gastrointestinal symptoms	No interaction expected	
PCSK9-inhibitors	Evolocumab	140 mg 2 weekly or 420 mg monthly	Nil	No interaction expected	
	Alirocumab	75 mg or 150 mg 2 weekly			

ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ

- Σύνδρομο το οποίο περιλαμβάνει την υποδόρια λιποατροφία, κεντρικού τύπου λιποϋπερτροφία και έναν συνδυασμό αυτών των αλλαγών σωματικής σύνθεσης

Mirza FS, Luthra P, Chirch L. J Endocrinol Invest. 2018 Aug;41(8):881-899

ΛΙΠΟΑΤΡΟΦΙΑ

- Πρόκειται για διάχυτη απώλεια υποδόριου λιπώδους ιστού στο πρόσωπο, τους γλουτούς, κάτω και άνω άκρα
- Περίπου στο 1/3 των ασθενών υπό ART
- Παράγοντες κινδύνου: χαμηλός αριθμός CD4 λεμφοκυττάρων, προχωρημένο στάδιο HIV, ανδρικό φύλο, προχωρημένη ηλικία κατά την έναρξη ART

Jacobson DL et al (2005) Clin Infect Dis 40(12):1837–1845

ΛΙΠΟΑΤΡΟΦΙΑ

- Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι η έκθεση σε NRTIs ανάλογο θυμιδίνης, [π.χ. τελμπιβουδίνη (SEBIVO)], η οποία ανταγωνίζεται την δράση της μιτοχονδριακής DNA πολυμεράσης με επακόλουθη απόπτωση λιποκυττάρων
- Η πιο αποτελεσματική θεραπεία της λιποατροφίας είναι η αποφυγή χρήσης του αναλόγου

Cherry CL et al (2006) J Acquir Immune Defic Syndr 42(4):435–440

ΛΙΠΟΪΠΕΡΤΡΟΦΙΑ

- Πρόκειται για εντοπισμένη συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή χώρα ως σπλαχνικό λίπος (VAT) , στους μαστούς, στο στήθος, στον αυχένα και στην τραχηλική χώρα ως λιπόματα. Παράγοντες κινδύνου είναι η μεγάλη ηλικία και ο χαμηλός αριθμός CD4 T-λεμφοκυττάρων

ΛΙΠΟΪΠΕΡΤΡΟΦΙΑ

- Σχετίζεται με την σύσταση του σώματος προ-HIV και την χρήση ART
- Η λοίμωξη HIV μπορεί να προκαλέσει χρόνια φλεγμονή και χρόνια ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού με CD8+ T-lymphocytes, με επακόλουθη συσσώρευση VAT

Guaraldi G et al (2013) J Acquir Immune Defic Syndr 64(4):360–366

ΛΙΠΟΪΠΕΡΤΡΟΦΙΑ

- ART (PIs, NRTIs, και non-NRTIs [NNRTIs]) μπορεί, επίσης, να την προκαλέσει
- Συστήνεται αλλαγή του τρόπου ζωής με αερόβια άσκηση και γυμναστική με αντιστάσεις. Σε ασθενείς με σημαντική αυχενική/τραχηλική συσσώρευση λίπους: χειρουργική επέμβαση ΙΣΩΣ χρήσιμη

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!!!