

# Ultrazvučno praćenje lipoatrofije u bolesnika zaraženih HIV-om liječenih antiretrovirusnim lijekovima

---

Šošćarić Zadro, Ana

Doctoral thesis / Disertacija

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:900997>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Šoštarić Zadro**

**Ultrazvučno praćenje lipoatrofije u  
bolesnika zaraženih HIV-om liječenih  
antiretrovirusnim lijekovima**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2020.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Šoštarić Zadro**

**Ultrazvučno praćenje lipoatrofije u  
bolesnika zaraženih HIV-om liječenih  
antiretrovirusnim lijekovima**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2020.

Disertacija je izrađena u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, u sklopu projekta “Epidemiološka i klinička obilježja zaraze HIV-om u Hrvatskoj” Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa (108-108011-0098 / voditelj: Josip Begovac) te projekta “Molekularna, epidemiološka i klinička obilježja zaraze HIV-om u Hrvatskoj” Hrvatske zaklade za znanost (IP-2014-09-4461 / voditelj: Josip Begovac).

Voditelji rada:

- prof. dr. sc. Josip Begovac
- prim. dr. sc. Klaudija Višković, znanstvena savjetnica

Najljepše zahvaljujem svojim mentorima prof. dr. sc. Josipu Begovcu i prim. dr. sc. Klaudiji Višković na sveukupnoj pomoći, potpori i savjetima tijekom istraživanja i izrade ove disertacije.

Radiološkom tehnologu Slobodanu Jovanoviću zahvaljujem na pomoći u mjerenjima tijekom istraživanja.

Prof. dr. sc. Anamariji Jazbec zahvaljujem na pomoći u statističkoj analizi podataka.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1 Definicija.....	1
1.2 Epidemiologija.....	2
1.3 Etiopatogeneza .....	3
1.4 Metaboličke promjene povezane s lipoatrofijom.....	5
1.5 Klinička slika.....	8
1.6 Dijagnostika.....	9
1.6.1 Vlastita procjena bolesnika .....	9
1.6.2 Klinička procjena liječnika .....	10
1.6.3 Antropometrijska mjerenja .....	10
1.6.4 Ultrazvučna mjerenja .....	10
1.6.5 Densitometrija – ( <i>engl.</i> Dual energy x-ray absorptiometry – DEXA) .....	14
1.6.6 Kompjutorizirana tomografija (CT) .....	15
1.6.7 Magnetska rezonancija (MR) .....	16
1.6.8 Trodimenzionalna laserska tehnika.....	16
1.7 Liječenje .....	17
1.7.1 Liječenje lipoatrofije .....	17
1.7.1.1 Promjena stila života .....	17
1.7.1.2 Modifikacija antiretrovirusnog liječenja .....	18

1.7.1.3	Farmakološke intervencije .....	19
1.7.1.4	Rekonstruktivno liječenje .....	19
1.7.1.4.1	„Fileri“ ( <i>engl.</i> injecktable fillers) .....	19
1.7.1.4.2	Transplantacija masnog tkiva .....	21
1.7.2	Liječenje promjena povezanih s lipoatrofijom .....	21
1.7.2.1	Promjena stila života .....	21
1.7.2.2	Modifikacija antiretrovirusnog liječenja .....	22
1.7.2.3	Antidijabetici i statini .....	23
1.7.2.4	Hormonska terapija .....	23
1.7.2.5	Liposukcija .....	24
1.8	Svrha istraživanja .....	24
2.	HIPOTEZA .....	26
3.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	27
4.	ISPITANICI I METODE .....	29
4.1	Ispitanici .....	29
4.1.1	Karakteristike bolesnika .....	29
4.1.1.1	Kriteriji za uključivanje u istraživanje .....	29
4.1.1.2	Kriteriji za isključivanje iz istraživanja .....	30
4.1.2	Suglasnost ispitanika s provedenim istraživanjem .....	30
4.2	Metode .....	31

4.2.1	Ustroj istraživanja.....	31
4.2.2	Antropometrijska mjerenja .....	31
4.2.3	Ultrazvučna mjerenja .....	32
4.2.4	Podaci u vezi s infekcijom HIV-om.....	33
4.2.5	Podaci u vezi s uzimanjem lijekova.....	34
4.2.6	Podaci o pridržavanju mediteranske dijete.....	34
4.2.7	Podaci o pušenju i načinu prijenosa infekcije HIV-om.....	34
4.2.8	Analizirane varijable.....	35
4.2.9	Statistička analiza podataka.....	36
5.	REZULTATI.....	37
5.1	Demografske i antropometrijske karakteristike bolesnika.....	37
5.2	Podaci o antiretrovirusnom liječenju .....	39
5.3	Ultrazvučno mjerenje potkožnog masnog tkiva .....	43
5.3.1	Usporedba debljine potkožnog masnog tkiva kod prvog i kontrolnog mjerenja. ....	43
5.3.2	Lipoatrofija .....	48
5.4	Promjene debljine potkožnog masnog tkiva u odnosu na dob .....	53
5.5	Promjene debljine potkožnog masnog tkiva u odnosu na spol .....	53
5.6	Promjene debljine potkožnog masnog tkiva u odnosu na pridržavanje mediteranske dijete i pušenje .....	55

5.7	Promjene debljine potkožnog masnog tkiva u odnosu na spol, pridržavanje mediteranske dijeta i pušenje prilagođeno na dob .....	57
5.8	Promjene debljine potkožnog masnog tkiva u odnosu na indeks tjelesne mase .....	58
5.9	Promjene debljine potkožnog masnog tkiva u odnosu na način zaraze HIV-om .....	59
5.10	Promjene debljine potkožnog masnog tkiva u odnosu na vrstu i duljinu uzimanja antiretrovirusnih lijekova prije prekida ili zamjene .....	60
6.	RASPRAVA.....	65
7.	ZAKLJUČAK.....	74
8.	SAŽETAK .....	76
9.	SUMMARY .....	77
10.	LITERATURA .....	78
11.	ŽIVOTOPIS .....	94
	PRIVITAK .....	95



## POPIS OZNAKA I KRATICA

AIDS - sindrom stečene imunodeficijencije (*engl.* Acquired Immunodeficiency Syndrome)

ALARA - minimalna energija potrebna za odgovarajući dijagnostički postupak (*engl.* As Low As Reasonably Achievable)

ALPS - australska studija prevalencije lipodistrofije (*engl.* Australian Lipodistrophy Prevalence Study)

ARL - antiretrovirusni lijekovi

CCAAT - (od *engl.* cytosine-cytosine-adenosine-adenosine-thymidine) različiti uzorak nukleotida s GGCCAATCT redoslijedom, označava mjesto vezanja RNA transkripcijskog faktora, (skraćeno *engl.* CAAT box ili CAT box)

CCR5 - inhibitori kemokinonskog receptora CCR5

C/EBP- $\alpha$  - CCAAT pojačivačko-vezujući protein alfa (*engl.* CCAAT enhancer - binding protein alfa)

CT - kompjutorizirana tomografija

D:A:D - prospektivna multikohortna studija s prikupljanjem podataka o nuspojavama antiretrovirusnih lijekova (*engl.* Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs)

DEXA - denzitometrija (*engl.* dual energy x-ray absorptiometry)

DNA - deoksiribonukleinska kiselina

ELISA - enzimski imunološka metoda (*engl.* The enzyme-linked immunosorbent assay)

FLASH - sekvenca u magnetskoj rezonanci (*engl.* gradient-echo fast low angle shot)

FMR - omjer masnoće, temelji se na odnosu visine i opsega struka (*engl.* fat-mass ratio)

FRAM - istraživanje o redistribuciji masnog tkiva i metaboličkim promjenama (*engl.* The study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection)

GLUT4 - transportna molekula za glukozu (*engl.* glucose transporter type 4)

HDL - lipoprotein visoke gustoće (*engl.* high density lipoprotein)

HIV - virus humane imunodeficijencije (*engl.* human immunodeficiency virus)

HOSP - američka studija prevalencije lipodistrofije (*engl.* HIV Outpatient Study)

HU - Haunsielova jedinica

IF - inhibitori fuzije

IL6 - interleukin 6

INSTI - inhibitori integraze

IP - inhibitori proteaze

ITM - indeks tjelesne mase

L4/L5 - četvrti slabinski kralježak / peti slabinski kralježak

MHz - megaherc

MITOX - istraživanje mitohondrijske toksičnosti (*engl.* Mitochondrial Toxicity)

MR - magnetska rezonancija

MSM - spolni odnos između muškaraca (*engl.* men who have seks with men)

NNRTI - nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

NRTI - nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

NtRTI - nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze

PLLA - polilaktična kiselina (*engl.* polylactic acid)

PPAR $\gamma$  - peroksisomski proliferator - aktivirajući receptor gamma (*engl.* peroxisome proliferator-activated receptor gamma)

RECOMB - istraživanje u računalnoj molekularnoj biologiji (*engl.* The Research in Computational Molecular Biology)

RNA - ribonukleinska kiselina

ROC krivulja - krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora (*engl.* Receiver Operating Characteristic Curve)

SD - standardna devijacija

SMK - slobodne masne kiseline

SREBP - sterolni regulatorni element - vezujući protein (*engl.* sterol regulatory element-binding protein)

THAREEL - istraživanje procjene regresije hiperlaktatemije i evaluacija regresije utvrđene lipodistrofije (*engl.* Trial to Assess the Regression of Hyperlactatemia and to Evaluate the Regression of Established Lipodistrophy) - GlaxoSmithKline protokol ESS40010

TNF $\alpha$  - faktor tumorske nekroze  $\alpha$  (*engl.* tumor necrosis factor)

UZV - ultrazvuk

# 1. UVOD

## 1.1 Definicija

Lipoatrofija je pojam koji označava gubitak potkožnog masnog tkiva. Može biti naslijeđena ili stečena. Naslijeđeni je oblik rijedak. Najčešći je tip lipoatrofije u zadnja tri desetljeća stečeni oblik i javlja se u osoba zaraženih HIV-om koje uzimaju antiretrovirusne lijekove (ARL) [1, 2, 3].

Lipoatrofija, udružena s infekcijom HIV-om, je termin koji se upotrebljava za opis gubitka potkožnog masnog tkiva ekstremiteta i lica. Uz lipoatrofiju se često javlja i lipohipertrofija koja se manifestira kao nakupljanje visceralne masti, dorzocervikalna nakupina masti (*engl.* buffalo hump), a moguća su i nakupljanja unutar mišića i jetre te povećanje dojki kod žena i muškaraca (ginekomastija), za što nije jasno je li posljedica povećanja potkožnog masnog tkiva, hipertrofije žljezdanog tkiva ili obojeg. Lipoatrofija i lipohipertrofija, odnosno promjene u distribuciji masnog tkiva zajedno s metaboličkim promjenama, koje također prate primjenu ARL-a, zajednički čine sindrom lipodistrofije. Metaboličke promjene odnose se na dislipidemiju i rezistenciju na inzulin [4, 5, 6]. Promjene u distribuciji masnog tkiva i metaboličke promjene javljaju se zajedno kod infekcije HIV-om, iako još uvijek nije sigurno predstavljaju li jedinstveni sindrom ili skupinu koegzistirajućih abnormalnosti, ili su čak pojedine promjene povezane s razvojem metaboličkog sindroma [4].

Lipoatrofija (tada definirana kao periferna lipodistrofija) u osoba zaraženih HIV-om, koje uzimaju ARL-e, prvi je puta opisana 1998. godine [7].

## 1.2 Epidemiologija

Procjenjuje se da je 37,9 mil. (32,7 mil. – 44,0 mil.) ljudi u svijetu 2018. godine bilo zaraženo HIV-om, od kojih je 23,3 mil. (20,5 mil. – 24,6 mil.) pristupilo antiretrovirusnom liječenju [8]. U Hrvatskoj je u razdoblju od 1985. godine do studenog 2018. godine zabilježeno ukupno 1618 osoba zaraženih HIV-om (1431 muškarac i 187 žena), od čega ih je 519 (32 %) oboljelo od AIDS-a. U tom je razdoblju od AIDS-a umrla 271 osoba [9].

Raspon prevalencije lipoatrofije je vrlo širok što je u različitim istraživanjima rezultat različitih subjektivnih kriterija, uključujući osobnu procjenu ispitanika te različite metode i tehnike mjerenja. Prevalencija lipoatrofije u različitim studijama usko je povezana s vrstom i duljinom uzimanja ARL-a te drugim čimbenicima kao što su dob, spol, tjelesna težina i trajanje infekcije HIV-om [10, 11].

U dvama velikim istraživanjima provedenima u Sjedinjenim Američkim Državama i Australiji ispitivana je učestalost lipodistrofije. U prvom istraživanju provedenom na 1077 bolesnika utvrđena je prevalencija same lipoatrofije od 13 %, a miješanog oblika (lipoatrofija + lipohipertrofija) 22 % (*engl.* HIV Outpatient study – HOSP) [10]. U drugom istraživanju provedenom na 1348 ispitanika utvrđena je prevalencija same lipoatrofije od 16 %, a miješanog oblika (lipoatrofija + lipohipertrofija) 29 % (*engl.* Australian lipodistrophy prevalence study - ALPS) [13]. U još je nekoliko istraživanja prevalencija same lipoatrofije

bila od 2 % do 38 % [8]. U istraživanju Višković i suradnika iz 2007./2008. godine u Hrvatskoj utvrđeno je da je od 151 HIV-om zaraženog ispitanika 13 % ispitanika imalo lipoatrofiju u najmanje jednoj anatomskej regiji [14].

### 1.3 Etiopatogeneza

Upotreba ARL-a, osobito visokoaktivne antiretrovirusne terapije (kombinacija najmanje tri lijeka), značajno je unaprijedila klinički tijek, prognozu i preživljenje HIV-om zaraženih bolesnika [5]. Infekcija HIV-om se sada smatra kroničnom bolešću u osoba na terapiji kojom se postiže trajnu supresiju virusa.

Danas postoji pet skupina ARL-a:

- Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI/NtRTI) – abakavir, didanozin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, zalcitabin, zidovudin, tenofovir
- Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) – delaviridin, efavirenz, nevirapin, etravirin, rilpivirin, doravirin
- Inhibitori proteaze (IP) – amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir
- Inhibitori integraze (INSTI) – raltegravir, elvitegravir, dolutegravir
- Inhibitori ulaska virusa u stanice
  - Inhibitori fuzije (IF) – enfuviritid
  - Inhibitori kemokinonskog receptora CCR5 – maravirok
  - Inhibitori ulaska u stanicu nakon pričvršćivanja virusa – ibalizumab

U praksi se danas obično primjenjuju kombinacije tri ili četiri ARL-a, kojima se postiže nemjerljiva količina virusne RNA u mililitru seruma (manje od 50 kopija/ml) [16, 17].

Etioatogeneza lipoatrofije u sklopu sindroma lipodistrofije je vjerojatno multifaktorijalna, što uključuje djelovanje ARL-a (duljina trajanja i vrsta terapije), samu infekciju HIV-om, imunosni odgovor bolesnika, koinfekciju virusom hepatitisa C, čimbenike okoliša (način prehrane, razina tjelesne aktivnosti), kao i genetske te druge čimbenike rizika bolesnika (dob, spol, etnička pripadnost, početna količina ukupnog masnog tkiva). Različita klinička istraživanja pokazala su da je utjecaj vrste i duljine trajanja antiretrovirusnog liječenja ključan rizični čimbenik za razvoj promjena u distribuciji masnog tkiva [18].

Mehanizmi kojima ARL doprinose lipoatrofiji su samo djelomično razumljivi. Dvije skupine lijekova najviše utječu na promjene u distribuciji masnog tkiva, a to su NRTI i IP [19]. Smatra se da obje skupine djeluju na masno tkivo, ali različitim mehanizmima. NRTI, osobito analozi timidina (stavudin i zidovudin) te didanozin, povezuju se s lipoatrofijom [20] te joj pridonose različitim mehanizmima, uključujući toksičnost za mitohondrije, što je karakterizirano abnormalnom mitohondrijskom proliferacijom, morfologijom i sadržajem mitohondrijske DNA (mt DNA). NRTI inhibiraju mitohondrijsku DNA  $\gamma$  - polimerazu (DNA pol- $\gamma$ ) u masnom i drugim tkivima i tako interferiraju s kompleksom respiratornog lanca što rezultira smanjenom oksidacijom masnih kiselina te unutarstaničnim nakupljanjem triglicerida i laktata koji mogu ući u sustavni krvotok. Povećana proizvodnja laktata može uzrokovati laktičku acidemiju [19, 21-23]. IP se češće povezuju s centralnom lipohipertrofijom i metaboličkim promjenama (hiperlipidemija i rezistencija na inzulin), a toksični su za adipocite. Pokazalo se da remete diferencijaciju adipocita smanjivanjem

različitih adipogenih transkripcijskih faktora uključujući peroksisomski proliferator – aktivirajući receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) i CCAAT pojačivačko-vezujući protein  $\alpha$  (C/EBP- $\alpha$ ). PPAR $\gamma$  je važan nuklearni transkripcijski faktor koji je pod utjecajem sterolnih regulatornih element-vezujućih proteina (SREBP-a) i važan je za diferencijaciju i funkciju adipocita te metabolizam masnih kiselina, a IP također inhibiraju sazrijevanje SREBP-a koji utječu na unutarstanične masne kiseline, metabolizam glukoze i diferencijaciju adipocita [21-23].

Također se pretpostavlja da virusni proteini i mehanizmi povezani s infekcijom HIV-om mogu direktno utjecati na distribuciju masnog tkiva. HIV virusni protein R (vpr) je akcesorni protein koji u *in vitro* istraživanjima također inhibira PPAR $\gamma$ , a time i diferencijaciju adipocita [21, 22].

Gubitak masnog tkiva povezan s infekcijom HIV-om može biti uzrokovan samim HIV-om, oportunističkim infekcijama te malignim tumorima [21].

Genska podloga može biti predisponirajući čimbenik poremećaju u distribuciji masnog tkiva, kao i drugim metaboličkim poremećajima [21]. Pojedinačni nukleotidni polimorfizam gena rezistina povezan je s povećanim rizikom za razvoj hiperlipidemije, rezistencije na inzulin i periferne lipoatrofije kod osoba koje uzimaju ARL-e [24].

Čimbenici prehrane i pušenje također mogu biti povezani s lipoatrofijom [25].

#### **1.4 Metaboličke promjene povezane s lipoatrofijom**

Bolesnici s lipoatrofijom, odnosno lipodistrofijom udruženom s infekcijom HIV-om, često imaju metaboličke promjene koje uključuju dislipidemiju, perifernu i hepatalnu



rezistenciju na inzulin, intoleranciju glukoze, diabetes mellitus tip II te povećanu količinu slobodnih masnih kiselina i laktičku acidemiju. Dislipidemiju karakteriziraju hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija te niske vrijednosti lipoproteina visoke gustoće (HDL) [5, 26-28]. Hipertrigliceridemija predstavlja najčešću abnormalnost s hiperkolesterolemijom ili bez nje [29]. Metaboličke promjene mogu prethoditi promjenama u distribuciji masnog tkiva tako da intolerancija glukoze, hiperinzulinemija i rezistencija na inzulin mogu biti rani pokazatelji sindroma lipodistrofije [5].

Patogeneza metaboličkih promjena je kompleksna i multifaktorijalna, a može biti posljedica uzajamnog djelovanja tradicionalnih rizičnih čimbenika vezanih uz dob, infekcije HIV-om, utjecaja ARL-a te upalnog stanja i imunskog odgovora bolesnika [30]. Uporaba IP-a češće je udružena s promjenama lipida u usporedbi sa uporabom NRTI-a [20]. IP reverzibilno inhibiraju unos glukoze u stanice mišića i masnog tkiva na razini transportne molekule za glukozu GLUT4 [31], reduciraju aktivnost lipoprotein lipaze te štite apolipoprotein B od razgradnje proteasomomima [5, 32]. NRTI povećavaju produkciju laktata i mogu uzrokovati laktičku acidemiju [18]. Njihova toksičnost za mitohondrije također pridonosi rezistenciji na inzulin i dislipidemiji [33]. Lipoatrofija uzrokovana ARL-ima ne uključuje samo poremećaje u diferencijaciji adipocita, nego i pojačanu lipolizu [34]. Kombinacija lipolize i smanjenog skladištenja supkutane masti može dovesti do povišenih vrijednosti slobodnih masnih kiselina (SMK) u serumu, unutarstaničnog nakupljanja SMK te ektopičnog odlaganja SMK u visceralno masno tkivo, mišiće skeleta, jetru i gušteraču. Time se stvara okolina koja se opisuje kao lipotoksična i pogoršava metaboličke poremećaje, osobito dislipidemiju i rezistenciju na inzulin [35]. Infekcija HIV-om sama po sebi uzrokuje proupalnu okolinu [35], a lipodistrofija uzrokovana ARL-ima također je

povezana s povećanom aktivnosti makrofaga te proupalnih citokina u masnom tkivu i sustavnom krvotoku, što među ostalim uključuje povećane vrijednosti IL6 i faktora tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Smatra se da upalno stanje pridonosi rezistenciji na inzulin poremećenim metabolizmom u adipocitima te lipolizom [36]. Kao što je već ranije spomenuto, pojedinačni nukleotidni polimorfizam gena rezistina povezan je s povećanim rizikom za razvoj hiperlipidemije, rezistencije na inzulin i periferne lipoatrofije kod bolesnika koji uzimaju ARL-e [24].

Masno tkivo nije samo spremište energije, nego ima i važnu autokrinu ulogu jer se u njemu izlučuju hormoni leptin i adiponektin. Leptin smanjuje glukoneogenezu u jetri i masnom tkivu, povećava iskorištavanje glukoze u mišićima skeleta te štiti periferna tkiva od lipotoksičnosti stimulirajući oksidaciju masnih kiselina, što smanjuje intrahepatalnu i intramišičnostaničnu akumulaciju lipida. Adiponektin je endogeni senzibilizator za inzulin, reducira glukoneogenezu u jetri te povećava oksidaciju masnih kiselina u mišićima. Razina leptina i adiponektina je kod sindroma lipodistrofije snižena, što ima važnu ulogu u metaboličkim poremećajima [19, 37].

Metaboličke promjene povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti, a posljedica mogu biti preuranjene aterosklerotske promjene krvnih žila [38, 39]. Velika multinacionalna kohortna studija D:A:D (*engl.* Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs) pokazala je da je klinički ustanovljena lipodistrofija povezana s povećanom incidencijom infarkta miokarda te da postoji povezanost povećanog rizika infarkta miokarda s uzimanjem IP-a [40, 41].

## 1.5 Klinička slika

Jedan je od najizraženijih kliničkih znakova lipoatrofije gubitak potkožnog masnog tkiva na licu. Lice je područje na kojem je taj gubitak najvidljiviji te stoga ima velik utjecaj na bolesnika. Najviše su zahvaćene malarna, temporalna i preaurikularna regija. Stupanj varira od blage do vrlo teške lipoatrofije. Nazolabijalne brazde postaju naglašene, uz stvaranje novih kožnih brazdi, što dovodi do naboranog izgleda lica. Također je naglašena muskulatura lica te osobito jagodične kosti. Sve navedeno daje bolesnicima aspekt preranog starenja, a kod žena dolazi i do gubitka ženstvenog izgleda. Ovakav izgled može dovesti do smanjenja kvalitete života bolesnika, niskog samopoštovanja i samopouzdanja, osjećaja depresije i stigmatizacije. Gubitak potkožnog masnog tkiva na ekstremitetima manifestira se njihovim stanjenjem. Koža također postaje tanja, uz posljedično izraženiju muskulaturu i prominentnije površinske vene nogu [42, 43].

Uz lipoatrofiju se često javlja lipohipertrofija koja se manifestira kao nakupljanje visceralne masti, dorzocervikalna nakupina masti (*engl.* buffalo hump), a moguća su i nakupljanja unutar mišića i jetre te bolno povećanje dojki kod žena i muškaraca (ginekomastija), za što nije jasno je li posljedica povećanja potkožnog masnog tkiva, hipertrofije žljezdanog tkiva ili obojeg [5]. Nakupljanje visceralne masti može uzrokovati blage gastrointestinalne simptome [43].

## **1.6 Dijagnostika**

Lipoatrofija na licu i ekstremitetima narušava izgled i ima negativan utjecaj na bolesnikovu kvalitetu života te može ugroziti pridržavanje uzimanja ARL-a što rezultira neuspjehom liječenja [44]. Zbog toga je vrlo važna pravovremena, odnosno rana dijagnostika. Idenifikacija lipoatrofije ima veliki utjecaj na način zbrinjavanja infekcije HIV-om i dovodi do reevaluacije prikladnog vremena uvođenja terapije (naročito odgoda uvođenja ARL-a), kao i do različitih modifikacija u terapiji – zamjena terapije, prekid terapije ili povremeno liječenje [45]. Sve navedeno provodi se sa svrhom smanjenja izloženosti lijekovima te izbjegavanja posljedičnih metaboličkih promjena i pridruženih štetnih ishoda uključujući i kardiovaskularne bolesti [4]. Unatoč brojnim istraživanjima, objektivni kriteriji za dijagnozu lipoatrofije još uvijek nisu ustanovljeni. Primjenjuju se različite metode i tehnike, no svaka od njih ima neka ograničenja [18].

### **1.6.1 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 [43, 46].

### **1.6.2 Klinička procjena liječnika**

Liječnik koji redovito prati bolesnika i ordinira terapiju periodički u poseban obrazac bilježi svoje zaključke o promjeni distribucije masnog tkiva bolesnika. Postoji usklađenost u skalama procjene koju donosi bolesnik i procjene koju donosi liječnik [43, 46].

### **1.6.3 Antropometrijska mjerenja**

Antropometrijska mjerenja su neškodljiva, pribor za mjerenje se lako prenosi, jeftina su 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. Nisu uporabljiva u mjerenju visceralnog i perirenalnog masnog tkiva [43, 46].

### **1.6.4 Ultrazvučna mjerenja**

Ultrazvučna metoda je vrlo prihvatljiva zbog jednostavnosti primjene, niske cijene u usporedbi s ostalim metodama, ugodna je za ispitanika te nema opasnosti od ionizirajućeg zračenja. Osim potkožnog masnog tkiva, pogodna je za mjerenje visceralne i perirenalne masti. Ne postoje pouzdani dokazi štetnih posljedica primjene dijagnostičkog ultrazvuka [43, 47].

Ultrazvuk (UZV) je digitalna slikovna metoda kod koje se slika tkiva u tijelu dobije na temelju refleksije UZV valova od struktura kao odjek ili eho. UZV valovi stvaraju se i detektiraju u sondi (pretvaraču) koja je najvažniji dio ultrazvučnog aparata. Pri tom se pomoću piezoelektričnog efekta električna energija pretvara u ultrazvučne valove i obrnuto, ultrazvučni valovi u električne signale [48, 49]. Svaki reflektirani val registrira se na ekranu monitora UZV aparata kao svijetla točka. Što je refleksija vala jača, dobije se svjetlija točka. Tako se dobivaju različiti intenziteti sivog te je slika na ekranu prikazana u sivoj skali. Slika na ekranu je živa ili u stvarnom vremenu (*engl.* real time) te se vide respiratorni pokreti organa, pulzacije krvnih žila i peristaltički pokreti crijeva. Na osnovu sive skale dobije se prikaz različite ehogenosti tkiva [50]. Djelomična refleksija zvuka na granicama različitih struktura osnovna je slikovna informacija. Ehogram je slika odjeka koji se događaju na granicama sredstava različitih zvučnih otpora, tj. umnožaka gustoće sredstva i brzine gibanja zvuka u tom sredstvu. Slike presjeka tijela dobivaju se neposredno, bez matematičke rekonstrukcije. U medicinskoj se dijagnostici upotrebljava ultrazvuk frekvencije između 1 i 20 MHz. Da bi se dobio optimalni prikaz pojedinog organa, potrebno je izabrati najbolju frekvenciju insonacije, tj. pregled izvršiti sondom odgovarajuće frekvencije [48, 49]. Prilikom skeniranja je također važno odabrati odgovarajuću snagu ultrazvučnog snopa (*engl.* time gain compensation i overall gain). Dinamički raspon (*engl.* dynamic range) se može prilagoditi prema želji, tako da se vidi dovoljan raspon sive skale na ekranu [43].

Pri skeniranju kože i potkožja koriste se multifrekventne linearne sonde frekvencije 7 do 15, pa i do 20 MHz, pri čemu 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 [51]. Pri tome je značajno da se ne vrši pritisak sondom na tkivo [48]. Prilikom određivanja apsolutne vrijednosti debljine visceralne masti koristimo konveksnu sondu frekvencije od 3,5 do 5 MHz, ovisno o tjelesnoj građi ispitanika. 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 [48, 52]. Vizualizacija perirealnog masnog tkiva je obično manje podložna opisanim ograničenjima, zbog samog položaja organa te korištenja kosih, aksijalnih i nešto manje longitudinalnih skenova [48, 53].

U više istraživanja utvrđeno je da je UZV korisna metoda u dijagnostici lipodistrofije, odnosno lipoatrofije. Asensi i suradnici su prvi ustanovili vrijednost mjerenja debljine potkožnog masnog tkiva te odnosa između te debljine i indeksa tjelesne mase (ITM) za procjenu visceralnog masnog tkiva kod HIV-om zaraženih osoba s lipodistrofijom [53]. Isti autori prikazali su pozitivnu korelaciju između kliničke procjene lipoatrofije te ultrazvučnih i antropometrijskih mjerenja [54]. Padilla i sur. su u svom istraživanju pokazali da su UZV i tradicionalna antropometrija korisne metode za evaluaciju intraabdominalnog i perifernog masnog tkiva kod osoba zaraženih HIV-om te da je njihova uloga u procjeni masnog tkiva na licu ograničena. Usporedba je učinjena sa kvantitativnim mjerenjima kompjutoriziranom tomografijom (CT) i rezultatima kliničke procjene te je utvrđena dobra korelacija između svih navedenih metoda [55]. U istraživanju Gulizia i sur. također je utvrđena pozitivna korelacija u mjerenju potkožnog masnog tkiva UZV-om i CT-om na standardnim mjestima (lice, nadlaktica, potkoljenica), s naglaskom na potrebi za

standardizacijom ultrazvučne metode, odnosno na važnosti mjerenja na točno određenim standardnim mjestima [56]. Grima i sur. smatraju da su odnos između debljine visceralnog masnog tkiva i potkožnog masnog tkiva te debljina potkožnog masnog tkiva na licu najkorisniji ultrazvučni parametri za ranu dijagnozu lipodistrofije [57]. Istraživanje Višković i sur. potvrdilo je UZV kao korisno sredstvo za isključivanje prisutnosti kliničke lipoatrofije u bolesnika koji uzimaju ARL-e te da korištenje tog objektivnog mjerenja potkožnog masnog tkiva može biti korisno kao pomoć kliničarima pri donošenju odluke o promjeni terapije [14]. Rezultati istraživanja Ferraioli i sur. pokazali su da je UZV precizniji od kliničke procjene u procjeni diskretnih promjena potkožnog masnog tkiva, što potvrđuje korisnost ultrazvučne metode u utvrđivanju ranog stupnja lipoatrofije [58]. Istraživanje Signorini i sur. također je potvrdilo UZV kao metodu prihvatljivu za mjerenje debljine potkožnog masnog tkiva te primjenjivu u kliničkoj praksi za dijagnozu lipodistrofije [59]. Među ostalim, visokofrekventni UZV je korisna metoda u evaluaciji proizvoda za rekonstrukciju („filera“) koji se sve više koriste u korekciji lipoatrofije na licu [60].

Ultrazvučna metoda ovisi o iskustvu i uvježbanosti ispitivača, kao i o tehničkim karakteristikama opreme koja se koristi, te je time djelomično ograničena [52, 61]. Potencijalna ograničenja povezana s primjenom UZV-a mogu biti razlika mjesta, odnosno razine na kojoj je mjerenje učinjeno, te subjektivnost mjerenja jer vanjski odjeci unutar masnog tkiva mogu otežati prikaz fascije [51]. Blizina površine mišićnog tkiva i kosti može također uzrokovati mnoge zbunjujuće odjeke zbog kojih je mjerenje kod teške lipoatrofije također manje precizno [51]. Ograničavajući faktor može biti i jačina pritiska sonde na kožu, osobito kod bolesnika s lipoatrofijom na licu, što uglavnom ovisi o iskustvu i vještini ispitivača [51, 55]. Unatoč tomu, ultrazvučna metoda je dosad, uz trodimenzionalno



lasersko mjerenje, jedina vjerodostojno ispitana metoda u evaluaciji facijalne lipoatrofije. U sadašnjem su trenutku najveći 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 uzimanja ARL-a [48, 62]. Otežavajući čimbenici su prirodan proces starenja, individualna kvaliteta kože i morfologija lica. S obzirom na to da se sve više bolesnika odlučuje na kirurške korekcije, važno je posjedovati metodu kojom će se osobe zaražene HIV-om pratiti višestrukom evaluacijom u duljem vremenskom periodu. Tu je osobito naglašena uloga UZV-a zbog njegove pristupačnosti i jednostavne primjene, a svakako i relativno niske cijene [48].

### **1.6.5 Denzitometrija – *engl.* Dual energy x-ray absorptiometry (DEXA)**

Denzitometrija mjeri tjelesnu mast s minimalnom ekspozicijom rendgenskim zrakama i jeftinija je od CT-a. Postoji problem analiziranja dvodimenzionalne slike trodimenzionalnog tijela, korištenjem razlike u atenuaciji X zraka na dvjema energetske razinama da bi se odredila tri tjelesna odjeljka: kost, masno tkivo i ostala tkiva mekih česti [63]. To je još uvijek najrasprostranjenija metoda u procjeni ukupne tjelesne masti i u mnogim se slučajevima smatra „zlatnim“ standardom za evaluaciju lipodistrofije [46, 64], no podložna je velikim pogreškama u mjerenju regionalne masti. Na ekstremitetima preciznost ovisi o proporciji koštanog tkiva, zato što samo signali koji ne pripadaju koštanom tkivu mogu biti korišteni za određivanje odnosa mase masnog tkiva i

muskulature. Također, ne može razlikovati visceralnu i potkožnu mast na trupu niti mjeriti potkožnu mast na licu [52, 55].

### **1.6.6 Kompjutorizirana tomografija (CT)**

CT razlikuje tkiva prema njihovoj gustoći. Princip njegovog rada temelji se na slabljenju (atenuaciji) rendgenskih zraka prolaskom kroz snimani dio tijela, do čega dolazi zbog apsorpcije i rasapa rendgenskih zraka [48, 65]. Apsorpcijske vrijednosti gustoće pojedinih tkiva izražavaju se u Haunsfeldovim jedinicama (HU) [56]. Masno tkivo mjeri se sumacijom svih piksela (engleski izraz; skraćena od Picture Element, piksel predstavlja pojedinačnu točku slikovnog prikaza) s vrijednostima između -150 i -50 HU [47, 64]. CT jednog sloja u razini intervertebralnog prostora L4/L5 omogućuje mjerenje distribucije visceralne masti i potkožne masti u abdominalnoj regiji [48, 66]. Osim za mjerenje debljine, CT se koristi i za mjerenje denziteta visceralnog i potkožnog masnog tkiva, čime se procjenjuje njegova kvaliteta, odnosno sekretorna aktivnost, što je uz količinu masnog tkiva također povezano s kardiometaboličkim rizikom [67-69]. Smatra se „zlatnim“ standardom u procjeni potkožne i visceralne masti, zbog niske varijabilnosti i visoke preciznosti [48, 65, 66]. Ograničenja ove metode su slabija dostupnost, visoka cijena i štetnost ionizirajućeg zračenja [48, 56].

### **1.6.7 Magnetska rezonancija (MR)**

MR razlikuje tkiva prema intenzitetu signala. Danas su u upotrebi magneti snage 1,5 tesla, 3 tesla i 7 tesla, a koriste se T-1 mjerene FLASH (*engl.* gradient-echo fast low angle shot) sekvence za procjenu volumena potkožnog i visceralnog masnog tkiva. 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, uz ruke ispružene uz tijelo. Volumen pojedinih tkiva u prostoru između dva sloja računa se matematičkim algoritmima. MR je izvrsna metoda za procjenu volumena potkožne i visceralne masti, a prednost joj je što ne zrači bolesnike [48, 70]. Također se koristi za procjenu masnog tkiva na licu, a može se koristiti i za procjenu masti unutar mišića te dorzocervikalno, što drugim metodama nije moguće [10]. Precizne promjene u distribuciji i strukturi potkožnog masnog tkiva mogu se ranije identificirati MR-om nego denzitometrijom ili kliničkom procjenom [71]. Ograničena je cijenom i relativnom nepristupačnošću u oko 10 % populacije (klaustrofobija, elektrostimulatori srca, metalna strana tijela u organizmu) [48, 70].

### **1.6.8 Trodimenzionalna laserska tehnika**

Trodimenzionalna laserska tehnika se sve više koristi za mjerenje facijalne lipoatrofije. To je relativno jeftina, pristupačna metoda kratkog trajanja (svega 2 minute), bez potrebe za izlaganjem ionizirajućem zračenju, a za očitavanje nisu potrebni stručnjaci.

Inače se koristi u kliničkoj praksi za stvaranje kontura lica u planiranju maksilofacijalnih operacija, mjerenje kraniofacijalnih deformiteta i planiranje radioterapije [43, 72].

## **1.7 Liječenje**

### **1.7.1 Liječenje lipoatrofije**

#### **1.7.1.1 Promjena stila života**

Promjena stila života odnosi se na promjene prehrambenih navika, prestanak pušenja i povećanu tjelesnu aktivnost. Prema većini dosadašnjih istraživanja promjene prehrambenih navika i povećana tjelesna aktivnost uglavnom utječu na promjene povezane s lipoatrofijom u sklopu sindroma lipodistrofije, kao što je lipohipertrofija, te na metaboličke komplikacije, a ne na samu lipoatrofiju [73-75]. Rezultati jednog brazilskog istraživanja pokazali su da se tjelesna aktivnost može smatrati preventivnim čimbenikom za lipodistrofiju povezanu s HIV-om [76]. Rezultati američkog istraživanja pokazali su da vrlo niska razina tjelesne aktivnosti negativno utječe na lipoatrofiju i lipohipertrofiju. Isto je istraživanje u analizi koja također uzima u obzir uporabu droga i alkohola pokazalo da je prijašnje i trenutno pušenje povezano s težim oblikom lipoatrofije. [77]. U jednom od ranijih istraživanja provedenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr Fran Mihaljević“ našla se povezanost lipoatrofije s pušenjem i nepridržavanjem mediteranske dijeta koja podrazumijeva obilan unos povrća, voća, cjelovitih žitarica i maslinovog ulja, umjeren

unos ribe, mliječnih proizvoda i alkohola te mali unos crvenog mesa zasićenih masti i šećera [25]. U jednom španjolskom istraživanju utvrđeno je da muškarci koji puše imaju manje ukupne tjelesne masti, manje masnog tkiva na trupu te više na ekstremitetima [78].

### **1.7.1.2 Modifikacija antiretrovirusnog liječenja**

Cilj modifikacije antiretrovirusnog liječenja je smanjenje toksičnog učinka pojedine kombinacije ARL-a promjenom u drugu, manje toksičnu kombinaciju [79]. Brojna istraživanja dokazala su da je da je lipoatrofija primarno povezana sa uzimanjem NRTI-a, osobito analoga timidina (stavudin, zidovudin), te da efavirenz ima dodatni toksični učinak na masno tkivo. Lipoatrofiju je moguće prevenirati izbjegavanjem navedenih lijekova, odnosno njihovom zamjenom drugim, manje toksičnim lijekovima, čime je moguć i djelomični oporavak masnog tkiva kod već prisutne lipoatrofije [80, 81]. To su pokazala brojna istraživanja (*engl.* Switch - studies) u kojima su stavudin, zidovudin ili lamivudin zamijenjeni najčešće tenofivirom, abakavirom ili emtricitabinom [82, 83], odnosno efavirenz lopinavirom-ritonavinom [84]. Prema različitim istraživanjima vrijeme oporavka varira od 48 do 104 tjedna, a rezultati su bolji ako je lijek zamijenjen što ranije, već nakon prvih znakova lipoatrofije [82-86]. Bitno je da je promjena terapije imunološki i virusološki sigurna [85].

### **1.7.1.3 Farmakološke intervencije**

Farmakološke su intervencije u liječenju lipoatrofije pokazale kontroverzne rezultate. Neka su ranija klinička istraživanja pokazala da pravastatin i uridin mogu imati povoljan učinak na lipoatrofiju, ali taj učinak u novijim istraživanjima nije potvrđen [81, 87, 88]. Tiazolidinedioni (agonisti PPAR $\gamma$ ) potiču diferencijaciju adipocita i povećavaju količinu potkožnog masnog tkiva, ali su rezultati dosadašnjih istraživanja o njihovom učinku kod lipoatrofije također različiti [87, 89].

### **1.7.1.4 Rekonstruktivno liječenje**

#### **1.7.1.4.1 „Fileri“ (*engl.* injektable fillers)**

„Fileri“ su proizvodi koji se koriste za liječenje lipoatrofije na licu. Aplikacija tih proizvoda je estetski postupak koji se pokazao sasvim zadovoljavajućim [87]. Mogu biti privremeni (oni koji se apsorbiraju) i trajni [88]. U nekim studijama spominju se i polutrajni proizvodi koji su definirani kao oni čija je trajnost između jedne i dvije godine, a privremenima je onda trajnost do jedne godine. Ograničavajući faktor „filera“ je njihova visoka cijena te su stoga potrebne daljnje komparativne studije među skupinama bolesnika tretiranih različitim proizvodima dostupnima na tržištu, kako bi se ustanovila njihova učinkovitost u odnosu na cijenu [42].

- A) Proizvodi koji se resorbiraju

Aplikaciju ovih proizvoda potrebno je ponavljati u pravilnim vremenskim intervalima. Za tretman lipoatrofije na licu, udružene s HIV-om, koriste se polilaktična kiselina (PLLA), hijaluronska kiselina i kalcijev hidroksilapatit. Osobe tretirane ovim proizvodima su zadovoljnije svojim izgledom i poboljšana im je kvaliteta života. Ne uzrokuju nepovoljne učinke, no nedostatak im je izrazito visoka cijena [42, 86].

- B) Trajni proizvodi za rekonstrukciju

To su proizvodi koji su dizajnirani tako da omogućuju ispunjavanje slobodnog prostora nastalog gubitkom potkožnog masnog tkiva na licu. Oni uključuju pročišćeno silikonsko ulje, polimetilmetakrilat i polialkilamid. Postoje ograničeni podaci o upotrebi tih preparata kod lipoatrofije povezane s HIV-om [88]. U ovoj se skupini često koristio Bio-Aclamid (polialkilamid), trajni polimerni materijal koji u dosad učinjenim istraživanjima nije prouzročio nepovoljne učinke [48]. To je jedini proizvod oko kojeg se stvara tanka kolagena kapsula i odvaja ga od okolnog tkiva te se može jednostavno ukloniti ako je potrebno [40, 90]. Zbog toga se smatra „injektabilnom“ protezom. Ne preporučuje se uporaba silikona zbog mogućih nuspojava, kao što su upale, formiranje granuloma i migracija silikonskih čestica. U nekim je zemljama njegova uporaba zabranjena [40]. Iskustva s polimetilmetakrilatom su vrlo različita [40]. Pojedini autori upozoravaju na moguće komplikacije kod prerano postavljenih trajnih implantata u slučaju kad se promjenom terapije u bolesnika korigira lipoatrofija te implantati postanu suvišni, a više ih nije moguće izvaditi [48, 91].

#### **1.7.1.4.2 Transplantacija masnog tkiva**

Autologna transplantacija masnog tkiva može biti pogodna metoda za korekciju lipoatrofije na licu u osoba koje na ostalim dijelovima tijela imaju dovoljnu količinu masnog tkiva koja bi bila neophodna za transplantaciju, što nažalost često nije slučaj, osobito u bolesnika s teškom lipoatrofijom [88]. Radi se o agresivnijoj metodi za koju je potrebna opća anestezija, hospitalizacija i produženi period oporavka [48]. Doduše, trajnija je i jeftinija od „filera“ te nema opasnosti od alergijskih reakcija [87]. 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 3 do 5 mjeseci atrofično se područje jednom ili dvaput korigira kako bi se postigao željeni volumen [48].

### **1.7.2 Liječenje promjena povezanih s lipoatrofijom**

#### **1.7.2.1 Promjena stila života**

Promjene prehrambenih navika, povećana tjelesna aktivnost i prestanak pušenja su prve intervencije koje se savjetuju u prevenciji i liječenju promjena povezanih s lipoatrofijom u sklopu sindroma lipodistrofije, kao što su lipohipohipertrofija te metaboličke promjene (dislipidemija i rezistencija na inzulin). Time se smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti [5, 92]. Preporučuje se da unos masti ne bude više od 30 % dnevnog unosa kalorija ili da ugljikohidrati i jednostruko nezasićene masne



kiseline pružaju 60 – 70 % dnevnog unosa kalorija [22]. Rezultati jednog grčkog istraživanja pokazali su da pridržavanje mediteranske dijeta smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti u osoba sa sindromom lipodistrofije smanjujući rezistenciju na inzulin i povisujući razinu HDL kolesterola [93].

### **1.7.2.2 Modifikacija antiretrovirusnog liječenja**

Smatra se da starije skupine ARL-a, osobito NRTI (stavudin, zidovudin) i IP pridonose metaboličkim promjenama kod HIV-om zaraženih osoba, iako patogeneza tih promjena još uvijek nije potpuno jasna. Doduše, ni novije skupine ARL-a nisu u potpunosti bez rizika od metaboličkih komplikacija, ali prema dosadašnjim spoznajama one su manje nego kod starijih skupina lijekova. Budući da su noviji lijekovi još u ranoj fazi korištenja, dosadašnja istraživanja vezana uz njihovo dugotrajno djelovanje su ograničena te su potrebna daljnja i dugotrajnija istraživanja. Antiretrovirusno liječenje treba biti individualizirano za svakog bolesnika. Prioritet treba dati postizanju optimalne virusne kontrole s minimalnim metaboličkim posljedicama. Dobra virusna supresija, osim kontrole bolesti i smanjenja rizika prijenosa, pridonosi smanjenju imunološke aktivacije, čimbenika koji pridonosi metaboličkim poremećajima. U svakom se slučaju preporučuje zamjena starijih lijekova novima, manje toksičnima [79, 94].

### **1.7.2.3 Antidijabetici i statini**

Zbrinjavanje rezistencije na inzulin i šećerne bolesti u osoba zaraženih HIV-om treba biti isto kao i kod ostalih. Uglavnom su dovoljni dijeta i peroralni pripravci [4].

U liječenju dislipidemije najčešće se koriste statini. Uzimajući u obzir interakcije nekih statina s antiretrovirusnim lijekovima, sigurnima za upotrebu u osoba zaraženih HIV-om smatraju se atorvastatin, pravastatin i rosuvastatin [95].

### **1.7.2.4 Hormonska terapija**

Hormonska terapija uključuje adipokine, hormon rasta te faktor oslobađanja hormona rasta i testosteron. Više istraživanja pokazalo je da su cirkulirajuće razine hormona koje izlučuje masno tkivo, kao što su leptin i adiponektin, značajno snižene u različitim skupina bolesnika sa sindromom lipodistrofije. Budući da navedeni hormoni imaju važnu ulogu kod metaboličkih poremećaja, njihov nadomjestak ili pripravci koji povisuju njihove cirkulirajuće razine, kao što je PPAR $\gamma$ , mogu imati terapijsku vrijednost kod takvih bolesnika [22]. Prema nekim istraživanjima hormon rasta i analozi faktora oslobađanja hormona rasta mogu povoljno djelovati na lipohipertrofiju, ali uzrokuju mnoge nuspojave, kao što su intolerancija glukoze, zadržavanje tekućine, oticanje zglobova i mijalgije [81, 88]. Razine hormona testosterona su obrnuto proporcionalne s količinom visceralnog masnog tkiva, ali podaci o utjecaju njegovih nadomjestaka na distribuciju masnog tkiva u HIV-om zaraženih osoba su rijetki [81].

### **1.7.2.5 Liposukcija**

Liposukcija je kirurški postupak koji se koristi za tretman lipohipertrofije. Uklanja se masno tkivo iz područja vrata, uvećanih dojki ili iz trbušne stijenke, ali nije moguće ukloniti visceralno masno tkivo. Oko 25 % bolesnika i nakon provedene liposukcije ponovno razvija lipohipertrofiju [87].

Zaključno, rekonstruktivno liječenje lipoatrofije lica i liposukcija u slučaju lipohipertrofije su jedine metode koje kao posljedicu imaju visok stupanj zadovoljstva bolesnika. Promjena stila života i modifikacija antiretrovirusnog liječenja pružaju djelomičan učinak na lipoatrofiju i promjene povezane s lipoatrofijom. Ostali postupci liječenja i dalje pokazuju neuvjerljive rezultate. U svakom se slučaju potrebno usmjeriti na prevenciju sindroma lipodistrofije izbjegavajući ARL-e povezane s njegovom etiopatogenezom, uz upotrebu novijih, manje toksičnih ARL-a te njihovo uvođenje u što ranijem stadiju infekcije HIV-om [81].

## **1.8 Svrha istraživanja**

Ovo istraživanje provedeno je na istim ispitanicima u vremenskom intervalu od najmanje pet godina, što je značajno dulje nego u sličnim nedavno objavljenim studijama ili randomiziranim istraživanjima. Svrha istraživanja bila je utvrditi moguće razlike u

distribuciji masnog tkiva te povezanost s promjenama kombinacija ARL-a i nekim drugim čimbenicima. Budući da se lipoatrofija prvenstveno povezuje s primjenom analoga timidina (stavudina i zidovudina), očekivali smo da će rezultati ovog istraživanja pokazati da je promjenom terapije došlo do promjene u distribuciji masnog tkiva.

## 2. HIPOTEZA

U bolesnika zaraženih HIV-om, u čijem se liječenju promijenio analog nukleozida koji uzrokuje lipoatrofiju (stavudin ili zidovudin), povećalo se i potkožno masno tkivo izmjereno ultrazvučnom metodom.

### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

#### **OPĆI CILJ:**

Praćenje i ultrazvučna evaluacija lipoatrofije u osoba zaraženih HIV-om, koje uzimaju antiretrovirusne lijekove (ARL) u vremenskom intervalu od najmanje pet godina.

#### **SPECIFIČNI CILJEVI:**

1. Učiniti kontrolno ultrazvučno mjerenje u vremenskom intervalu od najmanje pet godina u području lica, nadlaktice i potkoljenice u osoba zaraženih HIV-om, koje uzimaju antiretrovirusne lijekove.
2. Usporediti navedene izmjerene vrijednosti s vrijednostima utvrđenima ultrazvučnom metodom u istih ispitanika 2007. i 2008. godine.
3. Utvrditi razlike u debljini potkožnog masnog tkiva u području lica, nadlaktice i potkoljenice u vremenskom intervalu od najmanje pet godina.
4. Utvrditi moguću povezanost razlika u debljini potkožnog masnog tkiva s određenim čimbenicima: dob, spol, ITM, vrsta ARL-a (prije i trenutno), duljina

uzimanja određenih ARL-a prije njihove zamjene (dulje ili kraće od 12 mjeseci),  
pridržavanje mediteranske dijete, pušenje i način prijenosa infekcije HIV-om.

5. Utvrditi rizične čimbenike za lipoatrofiju u navedenoj skupini ispitanika.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1 Ispitanici

#### 4.1.1 Karakteristike bolesnika

U ovom je istraživanju sudjelovalo 77 bolesnika zaraženih HIV-om, liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. Navedeni bolesnici sudjelovali su u ultrazvučnom istraživanju lipoatrofije i lipohipertrofije 2007. i 2008. godine, također u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i uzimaju ARL. Od 151 bolesnika koji su pregledani u razdoblju od 2007. do 2008. godine, 77 (51 %) ih je obavilo drugi, kontrolni ultrazvučni pregled u vremenskom razdoblju od najmanje 5 godina. Ultrazvučna mjerenja provodila su se tijekom redovitih kontrola u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu.

##### 4.1.1.1 Kriteriji za uključivanje u istraživanje

- dokazana HIV infekcija - utvrđena enzimskom imunološkom metodom, (*engl.* ELISA-om) i Western-blot metodom
- ispitanici koji su sudjelovali u ranijem istraživanju provedenom od 2007. i 2008. godine, a u navedenom vremenskom intervalu bez prekida uzimaju ARL
- osobe starije od 18 godina



#### **4.1.1.2 Kriteriji za isključivanje iz istraživanja**

- uzimanje antihipertenziva i/ili diuretika
- trudnoća i dojenje
- osobe koje koriste hormonsko nadomjesno liječenje, kortikosteroide i citostatike
- osobe koje su iz bilo kojeg razloga prekinule antiretrovirusno liječenje u intervalu između prvog i drugog ultrazvučnog pregleda
- koinfekcija hepatitisom B
- koinfekcija hepatitisom C
- aktivna oportunistička bolest
- HIV-demencija.

#### **4.1.2 Suglasnost ispitanika s provedenim istraživanjem**

Ovo je istraživanje sukladno zakonima Republike Hrvatske i provedeno je uz poštivanje etičkih, pravnih i moralnih principa rada s bolesnicima. Prilikom navedenih antropometrijskih i UZV mjerenja, uzimanja uzoraka krvi i ispunjavanja upitnika svaki je ispitanik dobio informirani pristanak koji mu je prezentirao liječnik istraživač. Informirani pristanak sadrži informacije o predviđenim metodama prikupljanja kliničkih podataka i njihovoj analizi. Svi ispitanici koji su, nakon potvrde o razumijevanju njegovog sadržaja, potpisali informirani pristanak te suglasnost za istraživanje, bili su uključeni u istraživanje. Istraživanje su odobrila etička povjerenstva Klinike za infektivne bolesti „Dr Fran

Mihaljević“ u Zagrebu i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Primjerci obrazaca informiranog pristanka i suglasnosti za istraživanje prikazani su u Pravitku.

## **4.2 Metode**

### **4.2.1 Ustroj istraživanja**

Proveli smo prospektivnu longitudinalnu studiju kako bismo usporedili reverzibilnost lipoatrofije mjerene UZV-om u vremenskom periodu od najmanje 5 godina te ispitali čimbenike povezane s tom reverzibilnosti. Istraživanje je trajalo 2 godine, počevši od srpnja 2013. godine.

### **4.2.2 Antropometrijska mjerenja**

Antropometrijska mjerenja uključivala su dob, spol, težinu i visinu te ITM. Težina se mjerila kalibriranom medicinskom vagom, zaokruženo na najbližih 0,1 kg. Visina se mjerila na fiksnom mjerачu visine, na najbližu milimetarsku oznaku. Sva mjerenja učinjena su na istoj vagi i istom visinomjeru, a proveo ih je isti ispitivač.

### 4.2.3 Ultrazvučna mjerenja

U ovom istraživanju primijenjena je ista ultrazvučna metodologija kao i u ranijem istraživanju lipoatrofije u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu, provedenom 2007. i 2008. godine prema tehnici koju su opisali Martinez i suradnici [14, 52]. Ispitanicima je učinjeno UZV mjerenje potkožnog masnog tkiva u području lica, nadlaktice i potkoljenice na ultrazvučnom uređaju Siemens, Sonoline G50. Za mjerenje potkožnog masnog tkiva upotrebljavala se linearna, multifrekvencijska, UZV sonda od 10 MHz. Mjerenje u području lica izvodilo se u longitudinalnom skenu, u liniji vanjskog kantusa oka, kranijalno definirano rubom jagodične kosti. Brahijalno mjerenje izvodilo se oko 10 cm kranijalno od desnog lakta, a potkoljenično oko 5 cm kranijalno od gležnja. Mjerilo se u ležećem položaju, tri puta tijekom istog pregleda, u milimetrima (mm), izravno s ekrana, korištenjem elektronskih kalipera, od unutarnjeg ruba kože do mišićnog sloja, prema metodi Martineza i suradnika koja je također primijenjena u istraživanju lipoatrofije u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu 2007. i 2008. godine [14, 52]. Od tri dobivene vrijednosti u svakoj regiji izračunana je srednja vrijednost u mm. Sva mjerenja učinjena su na istom uređaju, a provodio ih je isti ispitivač. Prilikom UZV pregleda poštivalo se tzv. pravilo ALARA (*engl. As Low As Resoneably Achievable*), što znači da se koristila minimalna energija UZV valova potrebna za odgovarajući dijagnostički postupak te da se vrijeme kontakta sonde s kožom pacijenta smanjilo na najmanju mjeru [49].

#### *Ultrazvučni kriteriji:*

Kao granične vrijednosti za ultrazvučno određivanje lipoatrofije koristili su se rezultati dobiveni u opisanom istraživanju Višković i suradnika na istovjetnoj populaciji, po istovjetnoj metodi, s najboljom osjetljivošću i specifičnošću određenom ROC krivuljama: 2,75 mm u području lica, 2,55 mm u području brahijalne regije i 2,95 mm u području kruralne regije [14]. Vrijednosti ispod navedenih značit će postojanje lipoatrofije.

#### **4.2.4 Podaci u vezi s infekcijom HIV-om**

Virusno opterećenje, odnosno broj kopija HIV-1 RNA u plazmi određivao se uporabom komercijalno dostupnih testova (COBAS Amplicor HIV-1, Monitor test verzija 1,5 [Roche Diagnostic System, Basel, Switzerland], Abbott RealTime HIV-1 [Abbott Molecular, Inc., Des Plaines, IL, USA] i Roche Cobas TaqMan HIV-1 Version 2.0). Apsolutni broj CD4 limfocita (broj CD4 + stanica/mm<sup>3</sup>) odredio se uporabom suspenzije Flow Count Fluorospheres (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Četverbojna protočna citometrija je izvedena izvršena uporabom Cytomics FC500 protočnog citometra (Beckman Coluter).

#### **4.2.5 Podaci u vezi s uzimanjem lijekova**

Podatke o vrsti i duljini uzimanja ARL-a prikupili smo iz zdravstvenih kartona ispitanika, odnosno iz elektronske baze podataka.

#### **4.2.6 Podaci o pridržavanju mediteranske dijeta**

Nakon upoznavanja s metodama mjerenja masnog tkiva HIV-om zaraženi ispitanici ispunili su specifičan upitnik o pridržavanju mediteranske dijeta, koji je sastavljen sukladno uputama istraživanja Babia i suradnika [96]. Rezultat (*engl. score*) manji od 5 se smatrao slabim pridržavanjem mediteranske dijeta. Navedeni upitnik prikazan je u Pravitku.

#### **4.2.7 Podaci o pušenju i načinu prijenosa infekcije HIV-om**

Za prikupljanje podataka u pušenju i načinu prijenosa infekcije HIV-om primijenili smo standardni upitnik.

#### 4.2.8 Analizirane varijable

Primarne zavisne varijable ishoda:

- promjene u debljini potkožnog masnog tkiva na licu, brahijalnoj i kruralnoj regiji.

Sekundarne zavisne varijable ishoda:

- dihotomne: postojanje ili nepostojanje lipoatrofije (određeno UZV graničnim vrijednostima utvrđenima u ranijem istraživanju Višković i suradnika 2007./08. godine [14].

Nezavisne varijable:

- dob
- spol
- vrsta ARL-a (prijašnja i sadašnja primjena)
- duljina uzimanja ARL-a prije prekida ili zamjene (više ili manje od 12 mjeseci)
- ITM (indeks tjelesne mase)
- pridržavanje mediteranske dijete
- pušenje
- način zaraze HIV-om: MSM - spolni odnos između muškaraca (*engl.* men who have seks with men), intravenska primjena droga, heteroseksualni kontakt, nepoznato

#### 4.2.9 Statistička analiza podataka

Za sve analizirane varijable učinjena je deskriptivna statistika. Rezultati za kontinuirane varijable su izraženi kao aritmetičke sredine, medijani i interkvartilni rasponi (IQR, 25. – 75. percentil), a za kategoričke varijable kao frekvencije i postoci.

Korelacija razlike u debljini masnog tkiva između dva mjerenja s uzimanjem antiretrovirusnih lijekova, spolom te nepridržavanjem mediteranske dijete i pušenjem testirana je studentovim t-testom, ukoliko je bio zadovoljen uvjet homogenosti varijance. Ukoliko taj uvjet nije bio zadovoljen, koristio se neparametrijski Mann Whitney test. Međusobna povezanost razlike u debljini potkožnog masnog tkiva između dva mjerenja s dobi, ITM i razlikom dobi testirana je Pearsonovim korelacijskim koeficijentom i njegovom značajnosti. Utjecaj spola, pridržavanja mediteranske dijete i pušenja te dobi (kovarijatni faktor) na razlike u debljini potkožnog masnog tkiva između dva mjerenja testiran je analizom kovarijance.

Wilcoxon signed-rank test je korišten za usporedbu mjerenja u dvije vremenske točke.

McNemar-ov test je korišten za parne kategoričke vrijednosti UZV mjerenja. Wilcoxon two-sample test je korišten za usporedbu nezavisnih uzoraka.

U svim je statističkim testovima nivo značajnosti od 5 % ( $p < 0,05$ ) smatran statistički značajnim.

Za analizu su korišteni statistički programi SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) i Stat Soft, Inc. (2007) STATISTICA (data analysis software system), version 8.0 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA) [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com).

## 5. REZULTATI

### 5.1 Demografske i antropometrijske karakteristike bolesnika

Pregledano je 77 HIV-om zaraženih ispitanika, od čega 61 muškarac (79 %) i 16 žena (21 %). Medijan dobi kada je dijagnoza infekcije HIV-om postavljena bio je 38,1, a medijan trajanja infekcije HIV-om kod prvog pregleda bio je 5,1 godinu. Medijan dobi ispitanika kod prvog pregleda bio je 43,4 godine, a kod kontrolnog pregleda 50,4 godine, s medijanom vremena između prvog i kontrolnog pregleda od 7,0 godina. Medijan indeksa tjelesne mase (ITM) bio je 24,2 kg/m<sup>2</sup>. Najčešći način zaraze bio je spolni odnos između muškaraca (51 %), zatim heteroseksualni spolni odnos (43 %) te vrlo mala učestalost zaraze intravenskom primjenom droga (3 %) ili nepoznatim načinom (4 %). Glavne karakteristike sudionika istraživanja prikazane su u tablici 1.



Tablica 1. Demografske i antropometrijske karakteristike ispitanika

Demografske i antropometrijske karakteristike ispitanika	Medijan, Q1 do Q3 ili učestalost, postoci (%)	N
Dob kod dijagnoze HIV-a, godine*	38,1 (30,8 do 45,9)	77
Dob kod prvog pregleda, godine*	43,4 (37,3 do 50,9)	77
Dob kod kontrolnog pregled, godine*	50,4 (44,0 do 57,8)	77
Vrijeme između prvog i kontrolnog mjerenja, dani*	2554 (2484 do 2656)	77
Nadir CD4+ stanica/mm <sup>3</sup> *	85 (29 do 172)	77
Muški spol**	61 (79)	77
ITM , kg/m <sup>2</sup> *	24,2 (22,3 do 26,0)	77
Poznato trajanje HIV infekcije kod prvog pregleda, dani*	1846 (1051 do 2971)	77
Imao/la klinički AIDS**	34 (44)	77
Način zaraze HIV-om**:		
MSM	39 (51)	77
Heteroseksualni kontakt	33 (43)	
Intravenska primjena droga	2 (3)	
Nepoznato	3 (4)	
Broj CD4+ stanica/mm <sup>3</sup> kod prvog pregleda*	459 (348 do 579)	77
Broj CD4+ stanica/mm <sup>3</sup> kod kontrolnog pregleda*	637 (464 do 869)	43
< 50 kopija/ml HIV-1 RNA kod prvog pregleda**	73 (95)	77
< 200 kopija/ml HIV-1 RNA kod prvog pregleda**	76 (99)	77
< 50 kopija/ml HIV-1 RNA kod kontrolnog pregleda**	71(92)	77
< 200 kopija/ml HIV-1 RNA kod kontrolnog pregleda**	74 (96)	77

\*Rezultati prikazuju medijan i Q1 i Q3. \*\*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %.

ITM – indeks tjelesne mase, AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije (*engl.* Acquired Immunodeficiency Syndrome), MSM – spolni odnos između muškaraca (*engl.* men who have seks with men).

## 5.2 Podaci o antiretrovirusnom liječenju

Tablica 2. Podaci o pojedinim antiretrovirusnim lijekovima koje su bolesnici ikad uzimali

<b>Antiretrovirusni lijek</b>	<b>Ikad uzimali N (%)</b>	<b>N</b>
Stavudin	46 (60)	77
Zidovudin	58 (75)	77
Efavirenz	50 (65)	77
Inhibitor proteaze	55 (71)	77

Tablica 3. Podaci o pojedinim antiretrovirusnim lijekovima koje su bolesnici uzimali dulje od 6 ili 12 mjeseci u vrijeme kontrolnog pregleda

<b>Antiretrovirusni lijek</b>	<b>Terapija dulja od 6 mjeseci N (%)</b>	<b>Terapija dulja od 12 mjeseci N (%)</b>	<b>N</b>
Zidovudin	53 (69)	50 (65)	77
Stavudin	38 (49)	29 (38)	77
Abakavir	50 (65)	48 (62)	77
Tenofovir	12 (16)	11 (14)	77
Didanozin	10 (13)	10 (13)	77
Nevirapin	17 (22)	17 (22)	77
Efavirenz	42 (55)	41 (53)	77
Lopinavir/r	32 (42)	31 (40)	77
Indinavir	9 (12)	9 (12)	77
Darunavir/r	3 (4)	1 (1)	77

Tablica 4. Trajanje terapije pojedinim antiretrovirusnim lijekom (u danima) u vrijeme kontrolnog pregleda u 77 bolesnika

Antiretrovirusni lijek	Trajanje terapije (dani)		N
	Aritmetička sredina (SD)	Medijan (Q1 do Q3)	
Zidovudin	2405 (1635)	2732 (904 - 3825)	58
Stavudin	638 (641)	401 (280 – 750)	46
Abakavir	1982 (1280)	2196 (698 – 3026)	59
Didanozin	1036 (943)	551 (402 – 1656)	13
Tenofovir	905 (725)	707 (240 – 1394)	15
Efavirenz	2808 (1707)	3219 (934 – 4298)	50
Nevirapin	2403 (1575)	2733 (1033 - 3810)	20
Indinavir	884 (670)	717 (355 – 1227)	17
Indinavir/r	477 (400)	369 (290 - 551)	19
Lopinavir/r	2673 (1400)	3162 (1940 – 3532)	38
Darunavir/r	210 (188)	187 (68 – 328)	5

Tablica 5. Kombinacije antiretrovirusnih lijekova u vrijeme prvog i kontrolnog pregleda u 77 bolesnika

Kombinacije lijekova	Broj bolesnika N (%)	
	Prvi pregled N=77	Kontrolni pregled N=77
ZDV3TCEFV	19 (25)	6 (8)
ZDV3TCLOP/r	14 (18)	7 (9)
ABC3TCEFV	10 (13)	24 (32)
ABC3TCLOP/r	8 (10)	11 (14)
ZDV3TCNVP	7 (9)	3 (4)
ABC3TCNVP	3 (4)	7 (9)
D4T3TCEFV	3 (4)	-
ABCDDILOP/r	2 (3)	-
D4T3TCNEL	2 (3)	-
DDI3TCEFV	2 (3)	-
NVPNEL3TC	2 (3)	-
D4T3TCLOP/r	1 (1)	-
D4T3TCNVP	1 (1)	-
D4TABCLOP/r	1 (1)	-
EFVLOP/r	1 (1)	-
TDFFTCEFV	1 (1)	4 (5)
TDFFTCRAL	-	4 (5)
TDFFTCNVP	-	2 (3)
TDFFTCDRV/r	-	2 (3)
TDFFTCEFV	-	2 (3)
DRV/rRAL	-	1 (1)
LOP/r	-	1 (1)
TDFFTCLOP/r	-	1 (1)
TDFFTCDRV/rRAL	-	1 (1)

U vrijeme drugog pregleda jedan bolesnik nije uzimao ARL.

ABC – abakavir, 3TC – lamivudine, FTC – emtricitabin, TDF – tenofovir, DDI – didanozin, ZDV – zidovudine, EFV – efavirenz, NVP – nevirapin; LOP – lopinavir, NEL – nelfinavir, DRV – darunavir, r – ritonavir, RAL – raltegravir.

U tablicama 2 do 5 prikazani su podaci o antiretrovirusnom liječenju. Srednja vrijednost trajanja antiretrovirusnog liječenja bila je 11.2 godine (SD 2.5). Od 77 bolesnika, stavudin je ikada uzimalo 46 (60 %), zidovudine 58 (75 %), efavirenz 50 (65 %) i inhibitor proteaze 55 (71 %) bolesnika. Više od 12 mjeseci stavudin je uzimalo 29 (38 %), zidovudin 50 (65 %), efavirenz 42 (55 %) i inhibitor proteaze – lopinavir 31 (40 %) bolesnika. U svih 46 bolesnika koji su uzimali stavudin, lijek je zamijenjen nekom drugom kombinacijom. Početna zamjena bila je kombinacijom temeljenom na abakaviru (n = 21), kombinacijom temeljenom na zidovudinu (n = 20) i drugima ili kombinacijom bez ijednog analoga nukleozida (n = 5). Vrijeme uzimanja stavudina do kontrolnog pregleda bilo je medijan 3564 dana (Q1 do Q3 2881 do 3913). Od 58 bolesnika koji su uzimali zidovudin, kod kontrolnog ih je mjerenja 16 (28 %) bilo na kombinaciji lijekova temeljenoj na zidovudinu. U 25 (60 %) bolesnika učinjena je zamjena kombinacijom lijekova koja sadrži abakavir, u 8 (19%) bolesnika kombinacijom koja sadrži stavudin, u 7 (17%) bolesnika kombinacijom koja sadrži tenofovir i kod dvoje drugim kombinacijama. Kod svih je bolesnika kod kojih je učinjena zamjena stavudinom kasnije učinjena zamjena drugom kombinacijom lijekova. Od 42 osobe koje nisu uzimale zidovudin kod kontrolnog je mjerenja medijan duljine uzimanja lijeka bio 1964 dana (Q1 do Q3 = 1041 do 3258). Samo u 8 (10%) bolesnika nije provedena zamjena ARL-a. Svih tih 8 bolesnika uzimalo je kombinaciju lijekova temeljenu na zidovudinu. U 25 (32%) osoba zamijenjen je samo stavudin, dok su u 21 (27%) osobe zamijenjeni zidovudin i stavudin. U 21 (27%) osobe zamijenjen je zidovudin bez zamjene stavudina, a 2 (3%) bolesnika imala su drugi tip zamjene (niti stavudinom, niti zidovudinom).

### 5.3 Ultrazvučno mjerenje potkožnog masnog tkiva

#### 5.3.1 Usporedba debljine potkožnog masnog tkiva kod prvog i kontrolnog mjerenja.

Usporedbe debljine potkožnog masnog tkiva u malarnoj, brahijalnoj i kruralnoj regiji, mjereno ultrazvukom kod prvog i kontrolnog mjerenja, prikazane su u tablicama 6 i 7 te slikama 1 do 3.

Tablica 6. Usporedba debljine potkožnog masnog tkiva u različitim regijama, kod prvog i kontrolnog mjerenja

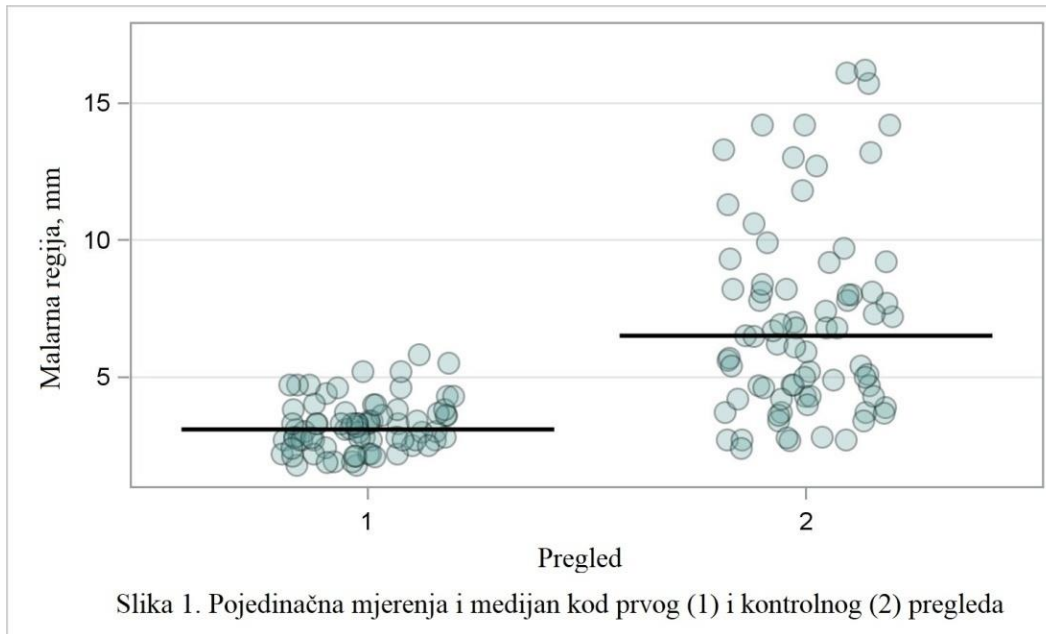
	Debljina potkožnog masnog tkiva (mm)				
Mjerenje	1		2		p*
Regija	Medijan (Q1 do Q3)	Aritmetička sredina (SD)	Medijan (Q1 do Q3)	Aritmetička sredina (SD)	
Malarna	3,1 (2,7 - 3,7)	3,2 (0,9)	6,5 (4,5 - 8,2)	7,0 (3,6)	<0,001
Brahijalna	3,4 (2,5 - 5,2)	4,3 (3,0)	3,6 (2,9 - 4,6)	3,8 (1,4)	0,498
Kruralna	3,4 (2,5 - 4,5)	3,8 (1,9)	2,9 (2,4 - 4,1)	3,3 (1,2)	0,068

\*Wilcoxon signed-rank test.

Tablica 7. Razlike u debljini potkožnog masnog tkiva između prvog i kontrolnog mjerenja

	<b>Razlika u debljini potkožnog masnog tkiva, (mm)</b>				
<b>Regija</b>	<b>Aritmetička sredina</b>	<b>Medijan</b>	<b>25.Pctl</b>	<b>75.Pctl</b>	<b>N</b>
<b>Malarna</b>	3,8	3,5	1,4	5,1	77
<b>Brahijalna</b>	-0,4	0,1	-1,9	1,3	77
<b>Kruralna</b>	-0,5	-0,3	-1,4	0,8	77

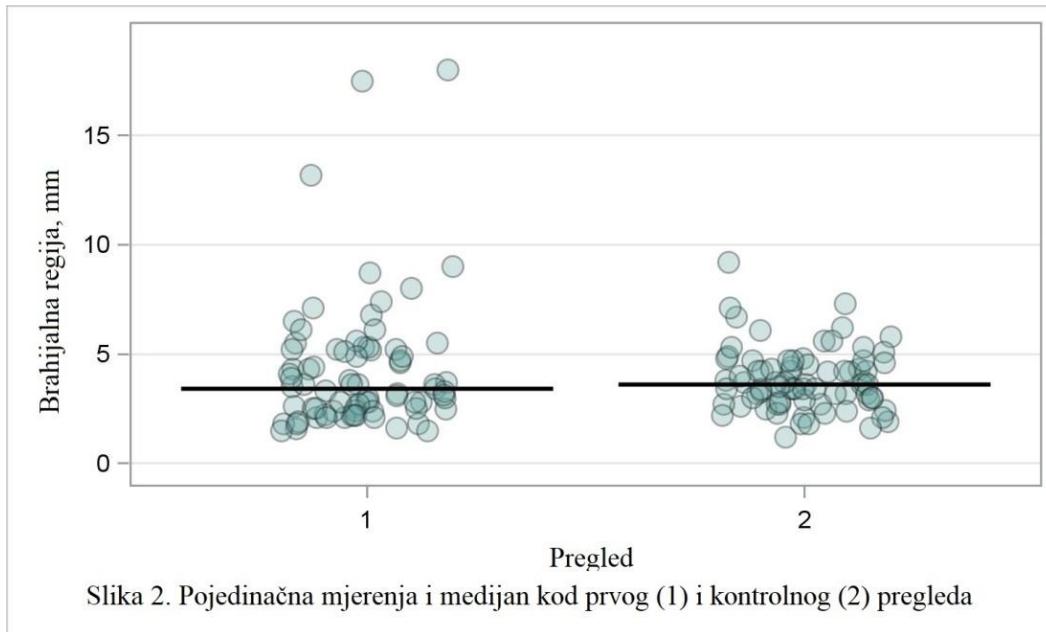
Kod kontrolnog pregleda došlo je do statistički značajnog porasta debljine potkožnog masnog tkiva malarne regije ( $p < 0,001$ ), dok u brahijalnoj regiji porast nije bio statistički značajan ( $p = 0,498$ ). U kruralnoj je regiji potkožno masno tkivo bilo tanje kod kontrolnog pregleda, doduše razlika nije bila statistički značajna ( $p = 0,068$ ).



Slika 1. Debljina potkožnog masnog tkiva u malarnoj regiji kod prvog i kontrolnog pregleda, mjerena ultrazvukom.

Horizontalna linija predstavlja medijan. Postojala je statistički značajna razlika između dva mjerenja ( $p < 0,001$ ).

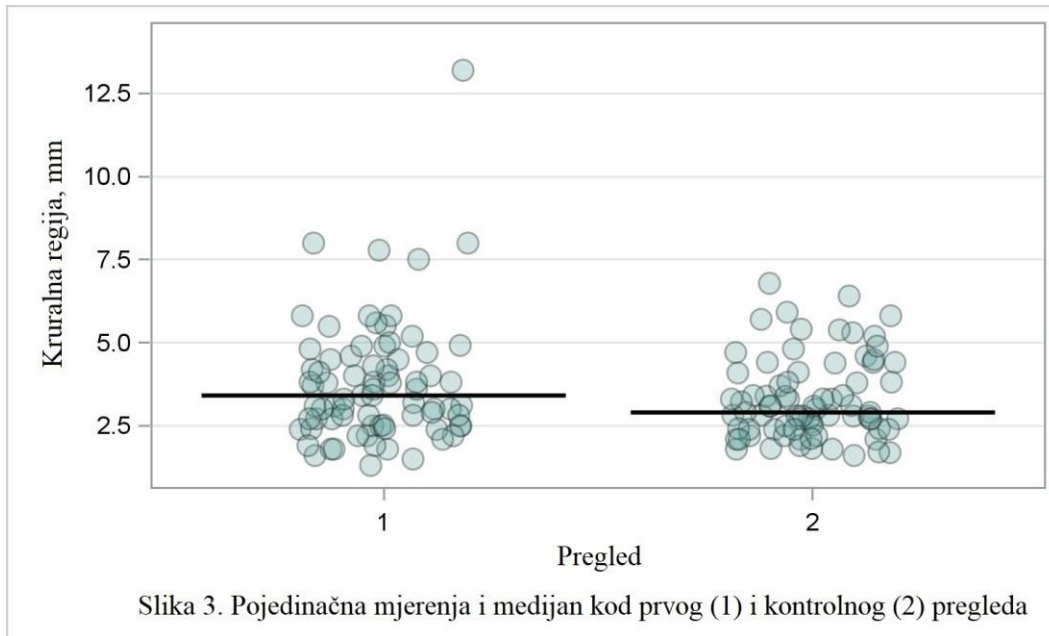




Slika 2. Pojedinačna mjerenja i medijan kod prvog (1) i kontrolnog (2) pregleda

Slika 2. Debljina potkožnog masnog tkiva u brahijalnoj regiji kod prvog i kontrolnog pregleda, mjereno ultrazvukom.

Horizontalna linija predstavlja medijan. Nije bilo statistički značajne razlike između dva mjerenja ( $p < 0,498$ ).



Slika 3. Debljina potkožnog masnog tkiva u kruralnoj regiji kod prvog i kontrolnog pregleda, mjereno ultrazvukom.

Horizontalna linija predstavlja medijan. Nije bilo statistički značajne razlike između dva mjerenja ( $p < 0,068$ ).

### 5.3.2 Lipoatrofija

Lipoatrofiju smo definirali uzimajući u obzir granične vrijednosti utvrđene u ranijem istraživanju Višković i suradnika, koje je provedeno u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu 2007. i 2008. godine [45]. Debljina potkožnog masnog tkiva manja od 2,75 mm u malarnoj regiji, manja od 2,55 mm u brahijalnoj regiji i manja od 2,95 mm u kruralnoj regiji, mjerene UZV-om, smatrale su se definirajućima za lipoatrofiju.

Značajno manji broj bolesnika imao je lipoatrofiju u malarnoj regiji kod kontrolnog mjerenja u odnosu na prvo ( $N = 5$ , *odnosno*  $N = 26$ ;  $p < 0,001$ ). U brahijalnoj je regiji također manji broj bolesnika imao lipoatrofiju kod kontrolnog mjerenja, doduše ta razlika nije bila statistički značajna. ( $N = 13$ , *odnosno*  $N = 23$ ,  $p = 0,335$ ). U kruralnoj je regiji značajno više bolesnika imalo lipoatrofiju kod kontrolnog mjerenja ( $N = 39$ , *odnosno*  $N = 29$ ;  $p < 0,001$ ) (Tablica 8).

Tablica 8. Razlike u učestalosti lipoatrofije u pojedinim regijama između prvog i kontrolnog mjerenja, temeljene na graničnim vrijednostima\*

Regija	Lipoatrofija	Broj bolesnika N (%)		p**
		Prvo mjerenje N = 77	Kontrolno mjerenje N = 77	
Malarna	DA	26 (34)	5 (6)	<0,001
	NE	51 (66)	72 (94)	
Brahijalna	DA	23 (30)	13 (17)	0,335
	NE	54 (70)	64 (83)	
Kruralna	DA	29 (38)	39 (51)	<0.001
	NE	48 (62)	38 (49)	

\*Debljina potkožnog masnog tkiva manja od 2,75 mm u malarnoj regiji, manja od 2,55 mm u brahijalnoj regiji i manja od 2,95 mm u kruralnoj regiji smatrale su se definirajućima za lipoatrofiju. \*\*McNemar test.

Tablica 9. Učestalost lipoatrofije prema broju regija koje su zahvaćene kod prvog i kontrolnog mjerenja temeljena na graničnim vrijednostima\*

Mjerenje	Lipoatrofija (broj zahvaćenih regija)	Broj bolesnika N (%)		
		Ž N = 16	M N = 61	Ž+M N = 77
Prvo	0	6 (38)	22 (36)	28 (36)
	1	7 (44)	22 (36)	29 (38)
	2	1 (6)	10 (16)	11 (14)
	3	2 (13)	7 (11)	9 (12)
Kontrolno	0	13 (81)	18 (30)	31 (40)
	1	3 (19)	32 (52)	35 (45)
	2	0 (0)	11 (18)	14 (14)
	3	0	0	0

\*Debljina potkožnog masnog tkiva manja od 2,75 mm u malarnoj regiji, manja od 2,55 mm u brahijalnoj regiji i manja od 2,95 mm u kruralnoj regiji smatrale su se definirajućima za lipoatrofiju; Ž – žene; M – muškarci.

U tablici 9 prikazana je učestalost lipoatrofije ukupno te prema spolu u odnosu na broj anatomskih regija koje su zahvaćene.

Tablica 10. Usporedba učestalosti lipoatrofije u najmanje jednoj anatomskej regiji kod prvog i kontrolnog mjerenja, temeljene na graničnim vrijednostima\*

Lipoatrofija (Prvo mjerenje)	Lipoatrofija (Kontrolno mjerenje)			N
	NE	DA	Ukupno	
<b>NE</b>	11 (14)	17 (22)	28 (36)	77
<b>DA</b>	20 (26)	29 (38)	49 (64)	77
<b>Ukupno</b>	31 (40)	46 (60)	77 (100)	77

\*Debljina potkožnog masnog tkiva manja od 2,75 mm u malarnoj regiji, manja od 2,55 mm u brahijalnoj regiji i manja od 2,95 mm u kruralnoj regiji smatrale su se definirajućima za lipoatrofiju.

Učestalost lipoatrofije u najmanje jednoj anatomskej regiji kod prvog mjerenja bila je 64 %, dok je kod kontrolnog mjerenja bila 60 %. Primjenom McNemar-ovog testa nije nađena statistički značajna razlika u pojavnosti lipoatrofije između prvog i kontrolnog mjerenja ( $p = 0,743$ ) (Tablica 10).

Tablica 11. Učestalost lipoatrofije u najmanje jednoj anatomskej regiji kod prvog i kontrolnog mjerenja u odnosu na spol, temeljena na graničnim vrijednostima\*

Mjerenje	Spol	Lipoatrofija u najmanje jednoj anatomskej regiji N (%)		p**
		NE	DA	
Prvo	Ž (N = 16)	6 (38)	10 (63)	0,916
	M (N = 61)	22 (36)	39 (64)	
Kontrolno	Ž (N = 16)	13 (81)	3 (19)	< 0,001
	M (N = 61)	18 (30)	43 (70)	

\*Debljina potkožnog masnog tkiva manja od 2,75 mm u malarnoj regiji, manja od 2,55 mm u brahijalnoj regiji i manja od 2,95 mm u kruralnoj regiji smatrale su se definirajućima za lipoatrofiju. \*\*Hi kvadrat test.

Kod prvog je mjerenja bila podjednaka učestalost lipoatrofije u najmanje jednoj anatomskej regiji kod muškaraca (64 %) i žena (63 %;  $Hi^2 = 0,0113$ ; st.sl. = 1;  $p = 0,916$ ). Kod kontrolnog je mjerenja značajno više muškaraca (70 %) imalo lipoatrofiju u najmanje jednoj anatomskej regiji u odnosu na žene (19 %;  $hi^2 = 14,109$ ; st.sl. = 1;  $p < 0,001$ ) (Tablica 11).

#### **5.4 Promjene debljine potkožnog masnog tkiva u odnosu na dob**

Nije pronađena korelacije između dobi bolesnika i promjene debljine potkožnog masnog tkiva između dva mjerenja ( $r$  između  $-0,01$  do  $0,02$ ). Također nije bilo korelacije između razlike u dobi bolesnika između dva mjerenja i promjene debljine potkožnog masnog tkiva ( $r$  između  $-0,02$  do  $0,1$ ).

#### **5.5 Promjene debljine potkožnog masnog tkiva u odnosu na spol**

Muškarci su imali statistički značajno tanje potkožno masno tkivo nego žene kod kontrolnog mjerenja u malarnoj (medijan  $6,62$  mm, *odnosno*  $8,05$  mm;  $p = 0,049$ ), brahijalnoj (medijan  $3,4$  mm, *odnosno*  $4,2$  mm,  $p = 0,043$ ) i kruralnoj (medijan  $2,8$  mm, *odnosno*  $4,4$ ;  $p < 0,001$ ) regiji (Tablica 12).



Tablica 12. Usporedba debljine potkožnog masnog tkiva kod prvog i kontrolnog mjerenja u odnosu na spol

		Debljina potkožnog masnog tkiva (mm)				p
		M N = 61		Ž N = 16		
Mjerenje	Regija	Medijan (Q1 do Q3)	Aritmetrička sredina (SD)	Medijan (Q1 do Q3)	Aritmetrička sredina (SD)	
Prvo	malarna	3,1 (2,7 - 3,6)	3,15 (0,87)	3,35 (2,6 - 4,0)	3,43 (1,07)	0,287*
	brahijalna	3,3 (2,5 - 4,9)	3,7 (1,59)	4,80 (2,1 - 8,35)	6,41 (5,46)	0,253**
	kruralna	3,2 (2,5 - 5,5)	3,53 (1,43)	4,45 (2,4 - 5,65)	4,68 (2,84)	0,130**
Kontrolno	malarna	5,4 (4,4 - 8,0)	6,62 (3,63)	8,05 (6,75 - 9,25)	8,54 (2,87)	0,049*
	brahijalna	3,4 (2,7 - 4,4)	3,61 (1,22)	4,2 (3,4 - 5,85)	4,55 (1,84)	0,043**
	kruralna	2,8 (2,2 - 3,3)	2,99 (1,01)	4,4 (3,4 - 5,5)	4,38 (1,31)	<0,001*

\*T-test. \*\*Mann Whitney test.

Spol nije imao značajan utjecaj na promjenu debljine potkožnog masnog tkiva između dva mjerenja u brahijalnoj i kruralnoj regiji. U malarnoj regiji došlo je do diskretno većeg porasta potkožne masti kod muškaraca (medijan 4,05 mm) u odnosu na žene (medijan 2,5 mm), no ta razlika nije bila statistički značajna ( $p = 0,093$ ) (Tablica 13).

Tablica 13. Promjene debljine potkožnog masnog tkiva između prvog i kontrolnog mjerenja u odnosu na spol

Regija	Promjene debljine potkožnog masnog tkiva (mm)				p
	M N = 61		Ž N = 16		
	Medijan (Q1 do Q3)	Aritmetrička sredina (SD)	Medijan (Q1 do Q3)	Aritmetrička sredina (SD)	
malarna	2,5 (0,6 - 4,8)	3,47 (3,85)	4,05 (3,6 - 6,8)	5,23 (2,86)	0,093*
brahijalna	0,1 (-1,7 - 1,3)	-0,09 (2,05)	-0,55 (-3,4 - 1,6)	-1,78 (4,57)	0,356**
kruralna	-0,5 (-1,5 - 0,6)	-0,54 (1,62)	0,3 (-1,05 - 1,7)	-0,21 (2,61)	0,221*

\*T–test. \*\*Mann Whitney test.

## 5.6 Promjene debljine potkožnog masnog tkiva u odnosu na pridržavanje mediteranske dijete i pušenje

Nije bilo korelacije između debljine potkožnog masnog tkiva kod kontrolnog mjerenja niti razlike u debljini između dva mjerenja i pridržavanja mediteranske prehrane (*engl.* Mediterranean diet score). Doduše, bolesnici koji su bili pušači i slabo su se pridržavali mediteranske dijete imali su statistički značajno tanje potkožno masno tkivo u malarnoj regiji kod drugog mjerenja (medijan 4,3 mm, *odnosno* 6,8 mm;  $p = 0,030$ , Mann Whitney test). Bolesnici koji su bili pušači i slabo su se pridržavali mediteranske dijete imali

su statistički značajno manji porast potkožnog masnog tkiva u malarnoj regiji u odnosu na ostale ( $p = 0,04$ ) (Tablica 14).

Tablica 14. Promjene debljine potkožnog masnog tkiva između prvog i kontrolnog mjerenja u odnosu na pušenje i pridržavanje mediteranske dijeta

	Promjene debljine debljini potkožnog masnog tkiva (mm)				p
	1 N = 12		0 N = 47		
	Medijan (Q1 do Q3)	Aritmetrička sredina (SD)	Medijan (Q1 do Q3)	Aritmetrička sredina (SD)	
<b>malarna</b>	1,45 (0,05 - 3,3)	2,00 (3,32)	3,7 (1,9 - 6,5)	4,44 (3,64)	0,040*
<b>brahijalna</b>	0,9 (-0,55 - 2,1)	0,67 (1,69)	0 (-2,5 - 1,3)	-0,69 (3,28)	0,200**
<b>kruralna</b>	0 (-0,8 - 0,65)	-0,02 (1,0)	-0,40 (-2,0 - 0,9)	-0,69 (2,12)	0,463**

1 – pušači koji se slabo pridržavaju mediteranske dijeta [rezultat (*engl.* score) < 5]. 0 – ostali (uključeni svi nepušači bez obzira na pridržavanje mediteranske dijeta i pušači koji se dobro pridržavaju mediteranske dijeta). \*T–test. \*\*Mann Whitney test.

## 5.7 Promjene debljine potkožnog masnog tkiva u odnosu na spol, pridržavanje mediteranske dijete i pušenje prilagođeno na dob

Tablica 15. Rezultati analize kovarijance. Utjecaj spola, pušenja i pridržavanja mediteranske dijete na dobitak/gubitak potkožne masti. Svi bolesnici su prestali uzimati stavudin.

Varijable	Razlika, malarna regija (mm) Aritmetrička sredina (SD)	F p	Razlika, brahijalna regija (mm) Aritmetrička sredina (SD)	F p	Razlika, kruralna regija (mm) Aritmetrička sredina (SD)	F p	N
<b>Spol</b>							
Muški	3,45 (3,88)	F = 0,880 p = 0,351	-0,09 (2,07)	F = 3,900 p = 0,053	-0,52 (1,62)	F = 0,010 p = 0,911	61
Ženski	5,19 (2,77)		-1,65 (4,46)		-0,32 (2,56)		16
<b>Pridržavanje mediteranske dijete i pušenje</b>							
Trenutni pušači i slabo pridržavanje*	2,0 (3,32)	F = 3,680 p = 0,060	0,67 (1,69)	F = 0,850 p = 0,361	-0,02 (1,0)	F = 1,100 p = 0,279	12
Ostali**	4,44 (3,64)		-0,69 (3,28)		-0,69 (2,12)		47
<b>Dob kod prvog pregleda (godine)</b> Aritmetrička sredina (SD)	44,65 (10,58)	F = 1,23 p = 0,273	44,65 (10,58)	F = 0,02 p = 0,888	44,65 (10,58)	F = 0,14 p = 0,707	77

\*Slabo pridržavanje mediteranske dijete [rezultat (*engl.* score) <5]. \*\*Uključeni nepušači s bilo kakvim pridržavanjem mediteranske dijete i pušači s dobrim pridržavanjem mediteranske dijete.

Za promjene debljine potkožnog masnog tkiva u sve tri regije u odnosu na spol te pridržavanje mediteranske dijete i pušenje s prilagodbom na dob učinjena je analiza kovarijance. Muškarci su imali diskretno manji gubitak potkožnog masnog tkiva brahijalne regije u odnosu na žene (-0,09 mm, *odnosno* -1,65 mm;  $p = 0,053$ ). Bolesnici koji su bili pušači i slabo su se pridržavali mediteranske dijete imali su manji porast potkožnog masnog tkiva malarne regije u odnosu na ostale (2,00 mm, *odnosno* 4,44 mm;  $p = 0,060$ ). Analiza kovarijance pokazala je da dob nije značajno utjecala na rezultate (Tablica 15).

## **5.8 Promjene debljine potkožnog masnog tkiva u odnosu na indeks tjelesne mase**

ITM je bio sličan u oba mjerenja (medijan 24,0, *odnosno* 24,2). Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima ITM među spolovima (medijan kod žena bio je 23,7, a kod muškaraca 24,3,  $p = 0,960$ ). Postojala je slaba ili nikakva korelacija između ITM i razlike u debljini potkožnog masnog tkiva između dva mjerenja (malarna regija  $r = 0,13$ ; brahijalna regija  $r = -0,45$ ;  $p < 0,050$ ; kruralna regija  $r = -0,35$ ,  $p < 0,050$ ).

## 5.9 Promjene debljine potkožnog masnog tkiva u odnosu na način zaraze HIV-om

Način zaraze HIV-om nije imao značajan utjecaj na promjenu debljine potkožnog masnog tkiva između dva mjerenja (Tablica 16). Budući da je učestalost zaraze intravenskom primjenom droga ili nepoznatim načinom bila vrlo mala, analiziran je samo utjecaj heteroseksualnog spolnog odnosa i spolnog odnosa između muškaraca.

Tablica 16. Promjene debljine potkožnog masnog tkiva između prvog i kontrolnog mjerenja u odnosu na način zaraze HIV-om

Regija	Promjene debljine potkožnog masnog tkiva (mm)				p
	HETERO N = 33		MSM N = 39		
	Medijan (Q1 do Q3)	Aritmetrička sredina (SD)	Medijan (Q1 do Q3)	Aritmetrička sredina (SD)	
malarna	3,7 (2,1 - 7,0)	4,41 (3,65)	2,7 (0,6 - 4,8)	3,57 (3,92)	0,350*
brahijalna	0,1 (-2,5 - 1,4)	-0,86 (3,70)	-0,1 (-1,7 - 1,3)	-0,19 (1,92)	0,852**
kruralna	0,2 (-1,2 - 0,9)	-0,20 (1,98)	-0,7 (-1,8 - 0,8)	-0,64 (1,62)	0,308*

HETERO – heteroseksualni spolni odnos, MSM – spolni odnos između muškaraca (*engl.* men who have seks with men). \*T–test. \*\*Mann Whitney test.

## 5.10 Promjene debljine potkožnog masnog tkiva u odnosu na vrstu i duljinu uzimanja antiretrovirusnih lijekova prije prekida ili zamjene

Povezanost između različitih ARL-a i debljine te promjena debljine potkožnog masnog tkiva su prikazane u tablicama 17 do 19.

Tablica 17. Debljina potkožnog masnog tkiva malarne, brahijalne i kruralne regije kod kontrolnog mjerenja u odnosu na to jesu li bolesnici ikada uzimali pojedine antiretrovirusne lijekove

ARL	Debljina potkožnog masnog tkiva (mm)							
	Medijan (Q1 do Q3)							
	D4T		ZDV		IP		EFV	
	ikada	nikada	ikada	nikada	ikada	nikada	ikada	nikada
<b>Malarna regija</b>	6,6 (4,7-9,2)	6,1 (3,7-8,2)	6,2 (4,2-8,4)	6,5 (4,9-8,2)	6,7 (4,3-8,4)	5,9 (4,2-8,2)	5,2 (4,0-8,0)*	7,4 (5,4-9,2)
<b>Brahijalna regija</b>	4,2 (3,4-4,8)	3,2 (2,6-3,7)*	3,4 (2,7-4,2)***	4,3 (3,6-5,6)	3,4 (2,7-4,5)****	3,7 (3,2-4,7)	3,7 (3,0-4,7)	3,4 (2,7-4,3)****
<b>Kruralna regija</b>	3,2 (2,4-4,1)	2,8 (2,4-3,8)	2,8 (2,4-3,8)	3,2 (2,4-5,3)	2,8 (2,2-3,8)	3,4 (2,8-4,4)	2,9 (2,4-4,1)	3,1 (2,1-4,4)
<b>N</b>	46	31	58	19	55	22	50	27

D4T – stavudin, ZDV – zidovudin, IP – inhibitor proteaze, EFV – efavirenz.

\*p = 0,002; \*\*p = 0,021; \*\*\*p = 0.034; \*\*\*\*p = 0,050. T – test.

Bolesnici koji su ikada uzimali EFV imali su tanje potkožno masno tkivo u malarnoj regiji kod kontrolnog mjerenja nego bolesnici koji ga nikada nisu uzimali (median 5,2 mm, odnosno 7,4 mm; p = 0,002). Bolesnici koji nikada nisu uzimali D4T imali su tanje potkožno masno tkivo u brahijalnoj regiji kod kontrolnog mjerenja nego bolesnici koji su ga ikada

uzimali (medijan 3,2 mm, *odnosno* 4,2 mm;  $p = 0,021$ ). Bolesnici koji su ikada uzimali IP i ZDV imali su tanje potkožno masno tkivo u brahijalnoj regiji kod kontrolnog mjerenja nego bolesnici koji te lijekove nikad nisu uzimali (IP medijan 3,4 mm, *odnosno* 3,7 mm;  $p = 0,05$ ; ZDV median 3,4 mm, *odnosno* 4,3 mm;  $p = 0,034$ ). Bolesnici koji nikada nisu uzimali EFV imali su tanje potkožno masno tkivo u brahijalnoj regiji kod kontrolnog mjerenja nego bolesnici koji su ga ikada uzimali (median 3,4 mm, *odnosno* 3,7 mm;  $p = 0,05$ ).

Bolesnici koji su ikada uzimali D4T imali su diskretno povećanje debljine potkožnog masnog tkiva brahijalne regije u usporedbi s bolesnicima koji nikada nisu uzimali D4T te su imali smanjenje debljine potkožne masti u istoj regiji (medijan 0,4 mm , *odnosno* -1,0 mm;  $p = 0,09$ ) (Tablica 17).



Tablica 18. Promjene debljine potkožnog masnog tkiva između prvog i kontrolnog mjerenja u odnosu na vrstu antiretrovirusnog lijeka koji su bolesnici ikad uzimali

ARL (ikad uzimali)	Razlike u debljini potkožnog masnog tkiva (mm)							p
	Regija	DA			NE			
		Medijan (Q1 do Q3)	Aritmetička sredina (SD)	N	Medijan (Q1 do Q3)	Aritmetička sredina (SD)	N	
IP	malarna	3,7 (1,5 - 5,2)	3,92 (3,73)	55	2,55 (1,3 - 4,6)	3,61 (3,76)	22	0,741*
	brahijalna	0,00 (-1,9 - 1,4)	-0,43 (3,0)	55	0,40 (-2,5 - 1,2)	-0,45 (2,35)	22	0,981*
	kruralna	-0,5 (-1,4 - 0,6)	-0,56 (1,81)	55	0,15 (-1,9 - 1,4)	-0,25 (1,98)	22	0,500*
ZDV	malarna	3,2 (1,3 - 5,2)	3,83 (3,03)	58	3,5 (2,5 - 5,1)	3,83 (3,94)	19	0,993*
	brahijalna	0,05 (-1,9 - 1,2)	-0,51(3,6)	58	0,4 (-2,8 - 2,0)	-0,42 (2,55)	19	0,705**
	kruralna	-0,35 (-1,4 - 0,9)	-0,28 (1,56)	58	-0,2 (-1,2 - 0,6)	-0,53 (1,95)	19	0,613*
D4T	malarna	3,5 (1,4 - 6,2)	4,17 (4,01)	46	3,3 (0,7 - 4,4)	3,33 (3,24)	31	0,336*
	brahijalna	0,4 (-1,1 - 1,8)	0,01 (2,96)	46	-1,0 (-2,7 - 0,5)	-1,10 (2,48)	31	0,090*
	kruralna	-0,15 (-1,2 - 1,0)	-0,31 (1,87)	46	-0,3 (-1,6 - 0,4)	-0,71 (1,84)	31	0,354*
EFV	malarna	2,3 (0,2 - 4,0)	3,35 (4,02)	50	4,2 (2,7-7,0)	4,73 (2,95)	27	0,120*
	brahijalna	-0,05 (-1,9 -1,3)	-0,63 (3,07)	50	0,1 (-2,1-1,4)	-0,07 (2,29)	27	0,409*
	kruralna	-0,25 (-1,4 - 0,9)	-0,42 (1,88)	50	-0,5 (-1,6 - 0,8)	-0,56 (1,85)	27	0,756*

IP – inhibitor proteaze, ZDV – zidovudin, D4T – stavudin, EFV – efavirenz. \*T–test. \*\*Mann Whitney test.

Tablica 19. Promjene debljine potkožnog masnog tkiva između prvog i kontrolnog mjerenja u odnosu na vrstu i duljinu uzimanja antiretrovirusnih lijekova (bolesnici koji su uzimali pojedini antiretrovirusni lijek 12 mjeseci)

		Razlike u debljini potkožnog masnog tkiva (mm)						p
ARL (uzimali 12 mjeseci)	Regija	DA			NE			
		Medijan (Q1 do Q3)	Aritmetička sredina (SD)	N	Medijan (Q1 do Q3)	Aritmetička sredina (SD)	N	
IP	malarna	4,0 (2,3 - 5,2)	4,55 (3,42)	31	2,35 (0,2 - 4,6)	3,35 (3,87)	46	0,169*
	brahijalna	0,1 (-1,9 - 1,4)	-0,63 ( 3,68)	31	-0,05 (-2,1 - 1,3)	-0,31 (2,08)	46	0,751**
	kruralna	-0,5 (-1,8 - 0,6)	-0,65(1,99)	31	-0,15 (-1,3 - 0,9)	-0,35 (1,77)	46	0,499*
ZDV	malarna	2,9 (0,2 - 4,7)	4,69 (3,91)	50	3,5 (2,1 - 7,2)	3,37 (3,56)	27	0,137*
	brahijalna	0,05 (2,3 - 1,1)	-0,10 (3,14)	50	0,4 (1,8 - 2,0)	-0,62 (2,64)	27	0,448*
	kruralna	0,5 (1,6 - 0,4)	-0,02 (1,49)	50	0,2 (1,1 - 1,2)	-0,72 (2,0)	27	0,115*
D4T	malarna	3,3 (1,3 - 5,2)	3,91 (4,29)	29	3,5 (1,55 - 4,9)	3,79 (3,37)	48	0,888*
	brahijalna	0,4 (-0,2 - 2,39)	0,53 (1,76)	29	-0,2 (-2,75 - 1,05)	-1,02 (3,17)	48	0,015**
	kruralna	0,6 (-0,5 - 1,4)	0,38 (1,42)	29	-1,0 (-1,95 - 0,25)	-0,99 (1,91)	48	0,001*
EFV	malarna	2,1 (0,1 - 3,7)	3,06 (4,02)	41	4,05 (2,5 - 6,6)	4,71 (3,18)	36	0,052*
	brahijalna	-0,1 (-2,4 - 1,2)	-0,81 (3,23)	41	0,1 (-1,9 - 1,35)	-0,01 (2,22)	36	0,414**
	kruralna	-0,3 (-1,4 - 0,9)	-0,50 (1,98)	41	-0,3 (-1,2 - 0,7)	-0,44 (1,73)	36	0,901*

IP – inhibitor proteaze, ZDV – zidovudin, D4T – stavudin, EFV – efavirenz. \*T–test. \*\*Mann Whitney test.

Bolesnici koji su uzimali D4T dulje od 12 mjeseci imali su povećanje debljine potkožnog masnog tkiva brahijalne i kruralne regije u usporedbi s bolesnicima koji su D4T uzimali manje od 12 mjeseci te su imali smanjenje debljine potkožne masti u istim regijama (brahijalno medijan 0,4 mm, *odnosno* -0,2 mm;  $p = 0,015$ ; kruralno median 0,6 mm *odnosno* -1,0 mm;  $p = 0,001$ ). Bolesnici koji su uzimali EFV dulje od 12 mjeseci imali su diskretno manje povećanje debljine potkožnog masnog tkiva u malarnoj regiji nego bolesnici koji su EFV uzimali manje od 12 mjeseci (medijan 2,1 mm, *odnosno* 4,05 mm;  $p = 0,052$ ) (Tablica 19).

## 6. RASPRAVA

Svrha ovog istraživanja bila je utvrditi moguće razlike u distribuciji masnog tkiva na istim ispitanicima u vremenskom intervalu od najmanje pet godina te ustanoviti moguću povezanost s promjenama kombinacija ARL-a i nekim drugim čimbenicima. Budući da se lipoatrofija prvenstveno povezuje s primjenom analoga timidina (stavudina i zidovudina), očekivali smo da će rezultati pokazati da je promjenom terapije došlo do promjene u distribuciji masnog tkiva.

Kod kontrolnog pregleda došlo je do minimalnog statistički značajnog porasta debljine potkožnog masnog tkiva u malarnoj regiji, dok u brahijalnoj regiji porast nije bio statistički značajan. U kruralnoj regiji potkožno masno tkivo bilo je tanje kod kontrolnog pregleda, doduše razlika nije bila statistički značajna. Ovi rezultati ukazuju na to da lipoatrofija u petogodišnjem vremenskom intervalu perzistira i minimalno je reverzibilna, bez obzira na promjenu ARL-a.

Modifikacije ARL-a bile su u Hrvatskoj česte. Jedan je od razloga njihova visoka toksičnost koja također uključuje lipoatrofiju [97]. Naime, od 46 osoba koje su ikada uzimale stavudin, nijedna od njih nije ga više uzimala kod kontrolnog pregleda. Od 58 osoba koje su ikada uzimale zidovudin, 16 ga je uzimalo kod kontrolnog pregleda.

Iako nije bilo povećanja potkožne masti u brahijalnoj i kruralnoj regiji (uzevši u obzir ukupan broj ispitanika), kod 29 osoba koje su uzimale stavudin dulje od 12 mjeseci došlo je do diskretnog porasta potkožne masti brahijalne i kruralne regije u usporedbi s osobama koje su uzimale stavudin kraće od 12 mjeseci (što uključuje i one koji ga nisu uzimali).

Budući da su ga sve osobe prestale uzimati, može se zaključiti da je trajanje terapije stavudinom dulje od 12 mjeseci uzrokovalo gubitak potkožnog masnog tkiva brahijalne i kruralne regije, koje se minimalno oporavilo nakon njegove zamjene nekim drugim lijekom.

Osobe koje su ikada uzimale stavudin imale su diskretno povećanje debljine potkožnog masnog tkiva brahijalne regije u usporedbi s osobama koje ga nikada nisu uzimale, a imale su smanjenje debljine potkožne masti u istoj regiji. Ovaj rezultat se ponovno može objasniti time da je prestankom uzimanja stavudina došlo do blagog oporavka stavudinom uzrokovanog gubitka potkožne masti, dok je kod osoba koje nikada nisu uzimale stavudin gubitak masnog tkiva uzrokovan drugim čimbenicima.

Različite studije pokazale su da zamjena stavudina i zidovudina dovodi do oporavka lipoatrofije. Rezultati THAREEL (*engl.* Trial to Assess the Regression of Hyperlactatemia and to Evaluate the Regression of Established Lipodistrophy - GlaxoSmithKline protocol ESS40010) istraživanja pokazali su da je rezultat zamjene stavudina abakavirom ili zidovudinom oporavak stavudinom uzrokovane lipoatrofije. Kontrolno mjerenje učinjeno je DEXA-om i CT-om nakon 48-tjedne zamjene stavudina kod svih ispitanika. Rezultati upitnika o "izgledu tijela" pokazali su da se znatan broj ispitanika izjasnio da je dobio nešto ili puno masnog tkiva na rukama, nogama, stražnjici i licu [98]. MITOX (*engl.* Mitochondrial Toxicity) istraživačka skupina je pronašla da zamjena stavudina ili zidovudina abakavirom na 24 mjeseca dovodi do značajnog, iako skromnog, objektivno mjerenog (CT-om) povećanja masti na ekstremitetima. Oni su također pronašli da manjak masnog tkiva ekstremiteta tijekom vremena opada [82]. RECOMB (*engl.* Research in Computational Molecular Biology) istraživanje je pokazalo da zamjena zidovudina/lamivudina

kombinacijom temeljenom na tenofoviru/emtricitabinu dovodi do statistički značajnog oporavka masnog tkiva ekstremiteta, suprotno progresivnom gubitku masnog tkiva na ekstremitetima, kod osoba koje su nastavile uzimati zidovudin/lamivudin, što je procijenjeno pomoću DEXA u vremenskom razdoblju od 72 tjedna [83]. Martinez i suradnici pronašli su da zamjena zidovudina/lamivudina emtricitabinom/tenofovirom dovodi do poboljšanja odnosa između količine masti i težine - FMR (*engl.* fat-mass ratio), u usporedbi s progresivnim pogoršanjem FMR kod osoba koje uzimaju zidovudin/lamivudin. FMR se procjenjivao pomoću DEXA u vremenskom razdoblju od 72 tjedna [99]. Za razliku od navedenog, u ovom istraživanju nije otkriven značajan porast potkožne masti na rukama i nogama, već samo na licu. U istraživanju Grenha i suradnika provedenom u vremenskom razdoblju od dvije godine kod osoba s lipodistrofijom također nije došlo do promjene potkožnog masnog tkiva na donjim ekstremitetima, već samo do porasta visceralne masti, što oni objašnjavaju gubitkom regenerativne sposobnosti već jednom oštećenih perifernih adipocita [100]. U FRAM II studiji (*engl.* The study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection) provedeno je kontrolno mjerenje potkožnog masnog tkiva osoba zaraženih HIV-om MR-om u vremenskom razdoblju od 5 godina. Porast potkožne masti bio je sličan kod osoba zaraženih HIV-om i zdravih ispitanika kontrolne skupine. Relativna lipoatrofija u HIV- om zaraženih osoba u odnosu na kontrolnu skupinu bila je prisutna nakon pet godina, čak i kod onih koji su u tom periodu prestali uzimati lijekove povezane s lipoatrofijom, kao što je stavudin. Manji oporavak potkožnog masnog tkiva u odnosu na kontrolnu skupinu bio je najočitiiji na nogama koje su inače najviše zahvaćene lipoatrofijom povezanom s HIV-om [101].

Osobe koje su ikada uzimale efavirenz imale su tanje potkožno masno tkivo u malarnoj regiji kod kontrolnog mjerenja nego osobe koje ga nikada nisu uzimale. Doduše, kod osoba koje su uzimale efavirenz zabilježeno je blago povećanje potkožnog masnog tkiva u malarnoj regiji, koje je kod osoba koje su efavirenz uzimale dulje od 12 mjeseci bilo diskretno manje u usporedbi s osobama koje su efavirenz uzimale kraće od 12 mjeseci. Od 50 osoba koje su ikada uzimale efavirenz, 36 ga je uzimalo u vrijeme kontrolnog pregleda, ali kod nekih od njih također je zamijenjen stavudin ili zidovudin. Tako bi se moglo objasniti povećanje potkožne masti kod osoba koje su uzimale efavirenz, koje je zapravo bilo posljedica prestanka uzimanja stavudina ili zidovudina. To povećanje potkožne masti manje je kod osoba koje su efavirenz uzimale dulji vremenski period (dulje od 12 mjeseci), a to bi moglo biti posljedica negativnog učinka duljeg uzimanja efavirenza na oporavak potkožne masti. U francuskoj studiji Leclercq i suradnici su pronašli da se prevalencija lipoatrofije na licu značajno povećava duljim trajanjem antiretrovirusnog liječenja [102]. U ovom istraživanju nije bilo povećanja potkožne masti u brahijalnoj i kruralnoj regiji za razliku od istraživanja Rojas i suradnika koji su pokazali da zamjena efavirenza lopinavirom-ritonavirom na 96 tjedana kod osoba s lipoatrofijom može uzrokovati dodatno povećanje potkožne masti ekstremiteta uz prestanak primjene NRTI, mjereno pomoću DEXA [84].

U većini je ovih istraživanja svaki ispitivani lijek bio zamijenjen kod svih ispitanika na isti vremenski period, što u ovom istraživanju nije bio slučaj. Također, većina mjerenja u drugim istraživanjima učinjena su pomoću DEXA i CT-a. Unatoč tome smo dobili sličan trend u rezultatima što se tiče utjecaja vrste i duljine uzimanja nekih ARL-a na potkožno

masno tkivo. Vremenski interval u kojem je provedeno ovo istraživanje značajno je dulji nego u većini ranije navedenih istraživanja.

Stil života s nepridržavanjem mediteranske dijeta i pušenjem bio je povezan s manjim porastom potkožnog masnog tkiva u malarnoj regiji. Nije bilo korelacije između debljine ili razlike u debljini i pridržavanja mediteranske dijeta (*engl.* Mediterranean diet score) same po sebi. To je u skladu s rezultatima presječnog istraživanja provedenog u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu 2004. i 2005. godine, koje je pokazalo da je rizik od lipoatrofije manji kod osoba koje ne puše i barem se umjereno pridržavaju mediteranske dijeta. Također nije bilo povezanosti između pridržavanja mediteranske dijeta i lipoatrofije [25]. Nije provedeno puno istraživanja u kojima je ispitivana povezanost dijetalne prehrane i pušenja s promjenama masnog tkiva kod osoba zaraženih HIV-om. U presječnom australskom istraživanju o sastavu tijela mjenom pomoću DEXA nije pronađena veza između unosa zasićenih ili ukupnih masti i parametara sastava tijela karakterističnih za lipoatrofiju kod bolesnika na ARL-ima [103]. Hadigan i suradnici dokazali su da HIV-om zaraženi muškarci, sa ili bez redistribucije masnog tkiva, imaju slične dijetetske navike i ne razlikuju se jedni od drugih u ukupnom energetske unosu ili sastavu makronutrijenata [104]. Forrester i Gorbach su pronašli da su muškarci Latinoamerikanci koji puše imali manje ukupne masti, manje masti na trupu i više u perifernim dijelovima nego nepušači [105]. U FRAM studiji nije pronađena povezanost između trenutnog pušenja i lipoatrofije [106, 107]. Jedna američka studija, u analizi koja također uzima u obzir uporabu droga i alkohola, pokazala je da je i prijašnje i trenutno pušenje povezano s težim oblikom lipoatrofije [76].



U ovom istraživanju nađena je slaba negativna koelacija u brahijalnoj i kruralnoj, dok u malarnoj regiji nije bilo korelacije između ITM i razlike u debljini potkožnog masnog tkiva između dva mjerenja. To je u suprotnosti s rezultatima MITOX Ekstension studije koja je pokazala pozitivnu korelaciju između ITM i povećanja količine masti za vrijeme isključenja analoga timidina iz terapije [108]. U nekim je ranijim studijama niži ITM bio povezan s lipoatrofijom [14, 109, 110]. Signorini i suradnici pronašli su pozitivnu povezanost između ITM i sadržaja tjelesne masti u pojedinim dijelovima tijela (lice, ruke, potkožni i visceralni dio trbuha), ali gubitak masnog tkiva pojavljivao se u istom opsegu kod bolesnika s različitim ITM [58].

Muškarci su imali statistički značajno tanje potkožno masno tkivo nego žene kod kontrolnog mjerenja u malarnoj, brahijalnoj i kruralnoj regiji. Slični rezultati su dobiveni i u nekim ranijim studijama, što potvrđuje činjenicu da žene obično imaju veći udio masnog tkiva u usporedbi s muškarcima [58, 111], ali gube nerazmjerno više masti [58]. Lipoatrofija u najmanje jednoj anatomskej regiji, definirana prema ranije spomenutim graničnim vrijednostima [47], je u kontrolnom mjerenju također bila učestalija kod muškaraca (70 %) u odnosu na žene (19 %). U prvom je mjerenju bila podjednaka učestalost lipoatrofija kod žena i muškaraca (63 – 64 %) u istoj skupini od 77 ispitanika. Ti rezultati razlikuju se od rezultata prijašnjeg istraživanja Višković i suradnika na svih 151 ispitanika, kada je veća učestalost lipoatrofije bila kod žena [47]. Konačno, druge ranije studije pokazale su različite rezultate što se tiče učestalosti lipoatrofije kod muškaraca i žena. U nekima je od njih veća učestalost lipoatrofije kod žena [14, 112], u nekima kod muškaraca [101, 111, 112]. Rezultati ovog istraživanja mogu također biti povezani sa stilom života s nepridržavanjem mediteranske dijeta i pušenjem. Naime, sve osobe koje

su procijenile da se slabo pridržavaju mediteranske dijete te su se izjasnile da puše bile su muškarci (njih 23) i niti jedna žena. Doduše, nedostajali su podaci o stilu života za 18 ispitanika (3 žene i 15 muškaraca). S druge strane, spol nije imao značajan utjecaj na razlike u debljini potkožnog masnog tkiva između dva mjerenja u malarnoj i kruralnoj regiji, dok su u brahijalnoj regiji muškarci imali diskretno manji gubitak potkožnog masnog tkiva u odnosu na žene. Grenha i suradnici u svome istraživanju nisu pronašli povezanost spola, dobi i ITM s lipodistrofijom [100]. U ovom istraživanju također nije nađena korelacija između dobi, kao niti razlike u dobi i razlike u debljini potkožnog masnog tkiva između dva mjerenja.

Budući da su svi bolesnici uključeni u našu studiju prestali uzimati stavudin, možemo zaključiti da su najveću korist od toga imali bolesnici koju nisu pušili i bilo kako su se ili dobro pridržavali mediteranske dijete, budući da su oni imali veći porast potkožnog masnog tkiva u malarnoj regiji. Isto tako, veću korist od prekida liječenja stavudinom imali su muškarci nego žene, jer su oni manje gubili masno tkivo u brahijalnoj regiji.

Lipoatrofija je u ovom istraživanju definirana uzimajući u obzir granične vrijednosti utvrđene u ranijem istraživanju Višković i suradnika, koje je provedeno u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu 2007. i 2008. godine na 151 ispitaniku [47]. U tom je istraživanju lipoatrofiju u najmanje jednoj anatomske regiji, uzimajući u obzir iste granične vrijednosti, imalo 92 od 151 ispitanika (61 %). U 77 ispitanika koji su pristupili kontrolnom mjerenju učestalost lipoatrofije u najmanje jednoj anatomske regiji bila je diskretno manja u kontrolnom mjerenju (60 %) u odnosu na prvo (64 %), što nije statistički značajna razlika. Značajno manji broj ispitanika imao je lipoatrofiju u malarnoj regiji kod kontrolnog mjerenja (7 %) u odnosu na prvo (34 %) što je u skladu s dokazanim

minimalnim statistički značajnim povećanjem debljine potkožnog masnog tkiva u malarnoj regiji. U brahijalnoj je regiji također manji broj ispitanika imao lipoatrofiju kod kontrolnog mjerenja (17 %, odnosno 30 %), ali ta razlika nije bila statistički značajna, kao niti povećanje debljine potkožne masti u tom području. U kruralnoj je regiji značajno više ispitanika imalo lipoatrofiju kod kontrolnog mjerenja (51 %, odnosno 38 %), što je u skladu sa smanjenjem debljine potkožne masti u tom području, koje doduše nije bilo statistički značajno. Povećanje potkožnog masnog tkiva u malarnoj regiji podudara se s prestankom uzimanja stavudina i manjim brojem ispitanika koji su uzimali zidovudin. Podjednaka učestalost lipoatrofije u najmanje jednoj anatomske regiji u prvom i kontrolnom mjerenju može se objasniti time što je unatoč poboljšanju stanja lipoatrofije u malarnoj, došlo do pogoršanja u kruralnoj regiji.

Danas su istraživanja sve više usmjerena na ispitivanje funkcije masnog tkiva, odnosno njegove kvalitete i autokrine uloge, s obzirom na povezanost tih svojstava s kardiometaboličkim rizikom. Gelpi i suradnici su u svom istraživanju funkcije masnog tkiva temeljene na njegovom denzitetu mjerenom CT-om dobili rezultate koji ukazuju da su disfunkcija masnog tkiva, kao i promjene u raspodjeli tjelesne masti, prisutne čak i godinama nakon zamjene analoga timidina i/ili didanozina, što je u skladu s rezultatima ovog istraživanja [69].

Glavno ograničenje ovog istraživanja bio je broj ispitanika koji su pristupili kontrolnom mjerenju. Iz početne skupine od 151 ispitanika pregledanih kod prvog mjerenja, samo 77 ih je obavilo kontrolno mjerenje. Istraživali smo utjecaj zamjene stavudina i zidovudina na promjene debljine potkožnog masnog tkiva, ali to u stvarnosti nije bilo kod svakog ispitanika učinjeno. Naime, kod nekih ispitanika stavudin je bio

zamijenjen zidovudinom i obrnuto (ispitanici kojima je učinjena zamjena stavudinom kasnije su prešli na neki drugi lijek). Stoga se ne može procijeniti točan doprinos mnogih različitih lijekova i kombinacija lijekova na relativno malom uzorku. Osim toga, pridržavanje mediteranske dijete i pušenje evaluirani su samo kod kontrolnog pregleda. Ipak, ovo je istraživanje odredilo razlike u raspodjeli potkožnog masnog tkiva istih ispitanika tijekom dužeg vremenskog perioda (najmanje pet godina) u stvarnim životnim okolnostima te procijenilo povezanost tih razlika s određenim rizičnim čimbenicima. U istraživanju također nismo ispitivali subjektivnu procjenu ispitanika ili procjenu liječnika o postojanju lipoatrofije.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata opisanog istraživanja može se zaključiti sljedeće:

- U populaciji HIV-om zaraženih osoba liječenih stavudinom i zidovudinom te kontroliranih u vremenskom razdoblju od najmanje pet godina došlo je do povećanja potkožnog masnog tkiva u malarnoj regiji. U brahijalnoj i kruralnoj regiji nije bilo povećanja potkožne masti. Te se promjene podudaraju s prestankom uzimanja stavudina te manjom upotrebom zidovudina
- Stil života s nepridržavanjem mediteranske dijeta i pušenjem bio je povezan s manjim povećanjem potkožnog masnog tkiva u malarnoj regiji. U brahijalnoj i kruralnoj regiji nije bilo povećanja potkožne masti.
- Najveću korist od prestanka uzimanja stavudina imali su bolesnici koji nisu pušili i bilo kako ili dobro su se pridržavali mediteranske dijeta
- Terapija efavirenzom može biti povezana s tanjim potkožnim masnim tkivom malarne regije. Duljina terapije efavirenzom (dulje od 12 mjeseci) bila je povezana s diskretno manjim povećanjem potkožnog masnog tkiva malarne regije
- Nije bilo korelacije između dobi, razlike u dobi, kao niti samog nepridržavanja mediteranske dijeta i promjena debljine potkožnog masnog tkiva
- Spol i način zaraze HIV-om nisu imali značajnog utjecaja na razlike u debljini potkožnog masnog tkiva

- Ovo istraživanje ističe vrlo sporu ili nikakvu reverzibilnost jednom ustanovljene lipoatrofije i naglašava mogući doprinos nepridržavanja mediteranske dijeta i pušenja izostanku oporavka potkožne masti

Zaključno, naši rezultati, potkrijepljeni objektivnim mjerenjem, ukazuju na perzistenciju lipoatrofije u određenoj skupini osoba zaraženih HIV-om. Kako postoji povezanost između lipoatrofije i kardiometaboličkog rizika, potrebno je identificirati navedene osobe te intenzivnije pratiti i upornije utjecati na promjenu čimbenika kao što su prehrana, pušenje, liječenje hiperlipidemije i hipertenzije radi smanjenja rizika pojave kardiovaskularnih događaja.

## 8. SAŽETAK

Cilj je ovog istraživanja okarakterizirati i usporediti promjene potkožnog masnog tkiva na licu, nadlaktici i potkoljenici u skupini HIV-om zaraženih osoba koje uzimaju antiretrovirusne lijekove (ARL). Radi se o prospektivnoj longitudinalnoj studiji u koju je bilo uključeno 77 ispitanika koji su odabrani iz inicijalne kohorte koja je evaluirana 2007. i 2008. godine. Istraživali smo reverzibilnost lipoatrofije mjerene ultrazvukom (UZV) u razdoblju od najmanje pet godina i čimbenike povezane s tom reverzibilnošću. Kod svih 46 bolesnika koji su uzimali stavudin, on je zamijenjen nekom drugom kombinacijom lijekova. Od 58 bolesnika koji su uzimali zidovudin, 16 (28 %) je uzimalo kombinacije temeljene na zidovudinu kod kontrolnog mjerenja. Dokazan je porast potkožne masti na licu ( $p < 0.001$ ), dok na nadlaktici i potkoljenici nije bilo porasta. Osobe koji su bili pušači i slabo su se pridržavale mediteranske dijeta imale su tanje potkožno masno tkivo na licu kod kontrolnog mjerenja ( $p = 0.030$ ), kao i manji porast potkožne masti na licu u usporedbi s ostalima ( $p = 0.040$ ). Naše istraživanje upućuje na to da se blaži porast potkožne masti na licu podudara s prestankom uzimanja stavudina i manjim uzimanjem zidovudina. Stil života s nepridržavanjem mediteranske dijeta i pušenjem bio je povezan s manjim porastom potkožne masti na licu.

## 9. SUMMARY

### **US assessment of lipoatrophy in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy**

The aim of this study is to characterize and compare changes in subcutaneous fat in the malar, brachial and crural region in a cohort of HIV-infected patients taking antiretroviral therapy (ART). This prospective longitudinal study included 77 patients who were selected from the initial cohort that was evaluated in 2007 and 2008. We examined reversibility of lipoatrophy measured by ultrasound (US) over an at least five-year period and factors related to its reversibility. All 46 patients who used stavudine switched from stavudine to another combination. Of 58 patients on zidovudine 16 (28%) were on a zidovudine based regimen at the second follow-up. There was evidence of subcutaneous fat increase in malar ( $p < 0.001$ ) and no increase in brachial and crural area. Patients who were smokers and had poor adherence to the Mediterranean diet had a thinner malar area at the follow up measurement ( $p = 0.030$ ) and a smaller increase in subcutaneous malar fat compared to others ( $p = 0.040$ ). Our study suggests that modest increase of subcutaneous fat in malar area coincided with stopping stavudine and fewer usages of zidovudine. Life style with non-adherence to the Mediterranean diet and smoking was associated with a smaller increase in subcutaneous malar fat.

**Ana Šoštarić Zadro, 2020.**



## 10. LITERATURA

1. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1220-34.
2. Garg A. Clinical review: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3313-25.
3. Hussain I, Garg A. Lipodystrophy syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(4):783-97.
4. Singhania R, Kotler DP. Lipodystrophy in HIV patients: its challenges and management approaches. *HIV AIDS (Auckl).* 2011;3:135-43.
5. Chen D, Misra A, Garg A. Clinical review 153: Lipodystrophy in human immunodeficiency virus–infected patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4845-56.
6. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Mesquita J, Matos MJ, Madureira AJ, i sur. Lipodystrophy defined by Fat Mass Ratio in HIV-infected patients is associated with a high prevalence of glucose disturbances and insulin resistance. *BMC Infect Dis.* 2012;12:180.
7. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, i sur. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS.* 1998;12(7):F51-8.
8. Global HIV & AIDS statistics – 2019 fact sheet. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) [pristupljeno 16. rujna 2019.]. Dostupno na: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>

9. Epidemiologija AIDS-a i infekcije HIV-om u Hrvatskoj u 2018. godini. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018. [pristupljeno 16. rujna 2019.]. Dostupno na: [www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/epidemiologija-aids-a-i-infekcije-hiv-om-u-hrvatskoj-u-2018-godini/](http://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/epidemiologija-aids-a-i-infekcije-hiv-om-u-hrvatskoj-u-2018-godini/)
10. Tien PC, Grunfeld C. What is HIV-associated lipodystrophy? Defining fat distribution changes in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17(1):27-32.
11. Alencastro PR, Barcellos NT, Wolff FH, Ikeda ML, Schuelter-Trevisol F, Brandão AB i sur. People living with HIV on ART have accurate perception of lipodystrophy signs: a cross-sectional study. *BMC Res Notes.* 2017;13;10(1):40.
12. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ Jr i sur. HIV Outpatient Study Investigators. Clinical assessment of HIV associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS.* 2001;15(11):1389-98.
13. Miller J, Carr A, Emery S, Law M, Mallal S, Baker D, i sur. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med.* 2003;4(3):293-301.
14. Viskovic K, Richman I, Klasnic K, Hernandez A, Krolo I, Rutherford GW, i sur. Assessment of ultrasound for use in detecting lipoatrophy in HIV-infected patients taking combination antiretroviral therapy. *AIDS patient care and STDS.* 2009;23(2):79-84.
16. Bennett NJ, Gilroy SA. HIV infection and AIDS Medication. U: Medscape, Bronze MS ur. Medscape [Internet]. 2019. [pristupljeno 10. listopada 2019.] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/211316-medication>

17. Begovac J. Smjernice za antiretrovirusno liječenje odraslih bolesnika u Hrvatskoj u 2009. godini. *Infektološki glasnik*. 2008;28(1):3-20.
18. Milinković A. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *Coll Antropol*. 2006;30(2) Suppl 2:59-62.
19. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS*. 2000;14(3):F25-32.
20. Rakotoambinina B, Médioni J, Rabian C, Jubault V, Jais JP, Viard JP. Lipodystrophic syndromes and hyperlipidemia in a cohort of HIV-1-infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27(5):443-9.
21. Sattler FR. Pathogenesis and treatment of lipodystrophy: what clinicians need to know. *Top HIV Med*. 2008;16(4):127-33.
22. Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: Pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(3):137-50.
23. Mallon PW. Pathogenesis of lipodystrophy and lipid abnormalities in patients taking antiretroviral therapy. *AIDS Rev*. 2007;9(1):3-15.
24. Ranade K, Geese WJ, Noor M, Flint O, Tebas P, Mulligan K, i sur. Genetic analysis implicates resistin in HIV lipodystrophy. *AIDS*. 2008;22(13):1561-8.
25. Turcinov D, Stanley C, Rutherford GW, Novotny TE, Begovac J. Adherence to the Mediterranean diet is associated with a lower risk of body-shape changes in

- Croatian patients treated with combination antiretroviral therapy. *Eur J Epidemiol.* 2009;24(5):267-74.
26. Freitas P, Carvalho D, Souto S, Santos AC, Xerinda S, Marques R, i sur. Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *BMC Infect Dis.* 2011;11:246.
  27. Tien PC, Schneider MF, Cole SR, Levine AM, Cohen M, DeHovitz J i sur. Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS.* 2007;21(13):1739-45.
  28. Martinez E, Gatell JM. Metabolic abnormalities and body fat redistribution in HIV-1 infected patients: the lipodystrophy syndrome. *Curr Opin Infect Dis.* 1999;12(1):13-9.
  29. Tymchuk CN, Currier JS. The safety of antiretroviral drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7(1):1-4.
  30. Non LR, Escota GV, Powderly WG. HIV and its relationship to insulin resistance and lipid abnormalities. *Transl Res.* 2017;183:41-56.
  31. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem.* 2000;275(27):20251-4.
  32. Liang JS, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, i sur. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med.* 2001;7(12):1327-31.
  33. Fleischman A, Johnson S, Systrom DM, Hrovat M, Farrar CT, Frontera W, i sur. Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose

- disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(6):E1666-73.
34. Hadigan C, Borgonha S, Rabe J, Young V, Grinspoon S. Increased rates of lipolysis among human immunodeficiency virus-infected men receiving highly active antiretroviral therapy. *Metab. Clin. Exp.* 2002;51(9):1143-7.
  35. Villarroya F, Domingo P, Giralt M. Drug-induced lipotoxicity: Lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral treatment. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010;180(3):392-9.
  36. Johnson JA, Albu JB, Engelson ES, Fried SK, Inada Y, Ionescu G, et al. Increased systemic and adipose tissue cytokines in patients with HIV-associated lipodystrophy. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* 2004;286(2):E261-71.
  37. Vigouroux C, Maachi M, Nguyễn TH, Coussieu C, Gharakhanian S, Funahashi T, et al. Serum adipocytokines are related to lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003;17(10):1503-11.
  38. Sudano I, Spieker LE, Noll G, Corti R, Weber R, Lüscher TF. Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J.* 2006;151(6):1147-55.
  39. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2005;352(1):48-62.
  40. D:A:D study group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. 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(9622):1417-26.

41. D:A:D study group, Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte Ad, El-Sadr W i sur. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007;356(17):1723-35.
42. Soares FMG, Costa IMC. HIV-Associated facial lipoatrophy: from the advent to current knowledge. *An Bras Dermatol.* 2011;86(5):843-64.
43. Višković K, Krolo I, Begovac J. Dijagnostika lipodistrofije u bolesnika zaraženih virusom humane imunodeficijencije koji uzimaju kombinaciju antiretrovirusnih lijekova. *Infektološki glasnik.* 2008;28(2):83-90.
44. Ammassari A, Antinori A, Cozzi-Lepri A, Trota MP, Nasti G, Ridolfo AL i sur. AdlCoNA Study Group. LipolCoNA Study Group. Relationship between HAART adherence and adipose tissue alterations. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31 Suppl 3:S140-4.
45. Freitas P, Santos AC, Carvalho D, Pereira J, Marques R, Martinez E, i sur. Fat mass ratio: an objective tool to define lipodystrophy in hiv-infected patients under antiretroviral therapy. *J Clin Densitom.* 2010;13(2):197-203.
46. Tien PC, Benson C, Zolopa AR, Sidney S, Osmond D, Grunfeld C. Am. J. Epidemiol. The study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM): methods, design, and sample characteristics. *Am J of Epidemiol.* 2006;163(9):860-9.
47. Janković S. Zaštita od neionizirajućih zračenja u medicinskoj dijagnostici. U: Janković S, Eterović D, ur. *Fizikalne osnove i klinički aspekti medicinske dijagnostike.* Zagreb: Medicinska naklada; 2002. Str. 200-3.

48. Višković K. Ultrazvučna evaluacija lipoatrofije i lipohipertrofije u osoba zaraženih HIV-om liječenih kombinacijama antiretrovirusnih lijekova [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet; 2009.
49. Eterović D. Fizika ultrazvučne dijagnostike. U: Janković S, Eterović D, ur. Fizikalne osnove i klinički aspekti medicinske dijagnostike. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. Str. 55-65.
50. Beneš Mirić S. Uvod. U: Beneš Mirić S, ur. Atlas ultrazvučne dijagnostike abdomena. Tuzla: Univerzitet u Tuzli; 2002. Str. 13-14.
51. Carey D, Wand H, Martin A, Rothwell S, Emery S, Cooper DA, i sur. Evaluation of ultrasound for assessing facial lipoatrophy in a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS* 2005;19(12):1325-7.
52. Martinez EB, Bianchi L., Garcia-Viejo M, Bru C, Gatell JM. Sonographic assessment of regional fat in HIV-1 infected people. *Lancet*. 2000;356(9239):1412-3.
53. Asensi V, Martín-Roces E, Carton JA, Collazos J, Maradona JA, Alonso A, 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(2):240-7.
54. Asensi V, Martín-Roces E, Collazos J, Cartón JA, Maradona JA, Alonso A, i sur. Association between physical and echographic fat thickness assessments and a lipodystrophy grading scale in lipodystrophic HIV patients: practical implications. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22(9):830-6.

55. Padilla S, Gallego JA, Masiá M, Ardoy F, Hernández I, Gutiérrez F. Ultrasonography and anthropometry for regional body fat in HIV-infected patients. *Curr HIV Res.* 2007;5(5):459-66.
56. Gulizia R, Vercelli A, Gervasoni C, Uglietti A, Ortu M, Ferraioli G, 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;34(7):1043-8.
57. Grima PF, Chiavaroli R, Grima P. Ultrasonographic assessment of lipodystrophy in HIV-1-infected patients. *Radiol Med.* 2009;114(1):141-51.
58. Ferraioli G, Tinelli C, Scudeller L, Filice G, Filice C. Accuracy of ultrasound imaging technique for assessing lipoatrophy in HIV-infected subjects. *Current HIV research.* 2011;9(5):327-33.
59. Signorini DJ, Oliveira Netto AM, Monteiro MC, Signorini DH, Codeço CT, Bastos FI, i sur. Differences in body fat distribution assessed by ultrasonography in patients receiving antiretroviral drugs. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(2):197-203.
60. Grippaudo FR, Mattei M. The utility of high-frequency ultrasound in dermal filler evaluation. *Ann Plast Surg.* 2011;67(5):469-73.
61. Gulizia R, Uglietti A, Grisolia A, Gervasoni C, Galli M, Filice C. Proven intra and interobserver reliability in the echographic assessments of body fat changes related to HIV associated Adipose Redistribution Syndrome (HARS). *Curr HIV Res.* 2008;6(4):276-8.
62. Ascher B, Katz P. Facial lipoatrophy and the place of ultrasound. *Dermatol Surg.* 2006;32(5):698-708.



63. 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 Enteral Nutr.* 2007;31(2):135-41.
64. Martinez E, Milinkovic A, Bianchi L, Gatell JM. Considerations about the value of sonography for the measurement of regional body fat. *AIDS.* 2006;20(3):465-6.
65. Padilla S, Gallego JA, Masiá M, Gutiérrez F. Techniques for measuring regional body fat: computed tomography may be suitable for evaluation of facial lipoatrophy. *AIDS.* 2006;20(17):2237.
66. Padilla S, Gallego JA, Masiá M, Gutiérrez F. Single-slice computed tomography and anthropometric skinfold analysis for evaluation of facial lipoatrophy in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2004;39(12):1848-51.
67. Rosenquist KJ, Pedley A, Massaro JM, Therikelsen KE, Murabito JM, Hoffmann U, i sur. Visceral and subcutaneous fat quality and cardiometabolic risk. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(7):762-71.
68. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Keaney JF, Vasan RS, i sur. Cross Sectional Associations of Computed Tomography (CT)-derived Adipose Tissue Density and Adipokines: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(3):e002545.
69. Gelpi M, Knudsen AD, Larsen KB, Mocroft A, Lebech AM, Lindegaard B, i sur. : Copenhagen Comorbidity in HIV Infection (COCOMO) Study. Long-lasting alterations in adipose tissue density and adiponectin production in people living with HIV after thymidine analogues exposure. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):708.

70. Bickel M, Eisen J, Stephan C, Crespi CM, Lutz T, Klauke S, i sur. A standardized, comprehensive magnetic resonance imaging protocol for rapid and precise quantification of HIV-1-associated lipodystrophy. *HIV Med.* 2007;8(7):413-9.
71. Josse G, Gensanne D, Aquilina C, Bernard J, Saint-Martory C, Lagarde JM, i sur. Human immunodeficiency virus atropy induces modification of subcutaneous adipose tissue architecture: in vivo visualization by high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Dermatol.* 2009;160(4):741-6.
72. Yang Y, Paton NI. Laser scanning as a tool for assessment of HIV-related facial lipoatrophy: evaluation of accuracy and reproducibility. *HIV Med.* 2005;6:321-5.
73. Leyes P, Martinez E, Forga M. Use of diet, nutritional supplements and exercise in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapies; a systematic rewiev. *Antivir.Ther.* 2008;13(2):149-59.
74. Shah M, Tierney K, Adams-Huet B, Boonyavarakul A, Jacob K, Quittner C, i sur. The role of diet, exercise and smoking in dyslipidemia in HIV-infected patients with lipodystrophy. *HIV Med.* 2005;6(4):291-8.
75. Lindegaard B, Hansen T, Hvid T, van Hall G, Plomgaard P, Ditlevsen S, i sur. The effect of strength and endurance training on insulin sensitivity and fat distribution in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3860-9.
76. Justina LB, Luiz MC, Maurici R, Schuelter-Trevisol F. Prevalence and factors associated with lipodystrophy in AIDS patients. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(1):30-7.

- 77.: Noorhasan M, Drozd DR, Grunfeld C, Merrill JO, Burkholder GA, Mugavero MJ, i sur. Associations Between At-Risk Alcohol Use, Substance Use, and Smoking with Lipohypertrophy and Lipoatrophy Among Patients Living with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017;33(6):534-45.
78. Forrester JE, Gorbach SL. Fat distribution in relation to drug use, human immunodeficiency virus (HIV) status, and the use of antiretroviral therapies in Hispanic patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 2:S62-8.
79. del Mar Gutierrez M., Mateo G, Domingo P. Strategies in the treatment of HIV-1-associated adipose redistribution syndromes. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(12):1871-84.
80. de Waal R., Cohen K., Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *PLoS One*. 2013;8(5):e63623.
81. Mateo MG, Gutierrez Mdel M, Vidal F, Domingo P. An update on the pharmacological strategies in the treatment of HIV-1-associated adipose redistribution syndromes. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(12):1749-60.
82. Carr A, Workman C, Smith DE, Hoy J, Hudson J, Doong N, i sur. Mitochondrial Toxicity (MITOX) Study Group. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002;288(2):207-15.
83. Ribera E, Larrousse M, Curran A, Negredo E, Clotet B, Estrada V, i sur. Impact of switching from zidovudine/lamivudine to tenofovir/emtricitabine on lipoatrophy: The RECOMB study. *HIV Med*. 2013;14(6):327-36.

84. Rojas J, Lonca M, Imaz A, Estrada V, Asensi V, Miralles C i sur. Improvement of lipoatrophy by switching from efavirenz to lopinavir/ritonavir. *HIV Med.* 2016;17(5):340-9.
85. Bohens GM. Treatment options for lipodystrophy in HIV-positive patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(1):39-52.
86. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, i sur. for the Mitochondrial Toxicity (MITOX) Study Group. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS.* 2004;18(7):1029-36.
87. Domingo P, Estrada V, López-Aldeguer J, Villarova F, Martinez E. Fat redistribution syndromes associated with HIV-1 infection and combination antiretroviral therapy. *AIDS Rev.* 2012;14(2):112-23.
88. Bonnet E. New and emerging agents in the management of lipodystrophy in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl).* 2010;2:167-78.
89. Edgeworth A, Treacy MP, Hurst TP. Thiazolidinediones in the treatment of HIV/HAART-associated lipodystrophy syndrome. *AIDS Rev.* 2013;15(3):171-80.
90. Sutinen J. Interventions for managing antiretroviral therapy-associated lipoatrophy. *Cur Opin Infect Dis.* 2005;18(1):25-33.
91. Sadick NS. Poly-L-lactic acid: a perspective from my practice. *J Cosmet Dermatol.* 2008;7(1):55-60.
92. Beraldo RA, Santos APD, Guimarães MP, Vassimon HS, Paula FJA, Machado DRL, i sur. Body fat redistribution and changes in lipid and glucose metabolism in people living with HIV/AIDS. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(3):526-36.

93. Tsiodras S, Poulia KA, Yannakoulia M, Chimienti SN, Wadhwa S, Karchmer AW, et al. Adherence to Mediterranean diet is favorably associated with metabolic parameters in HIV-positive patients with the highly active antiretroviral therapy-induced metabolic syndrome and lipodystrophy. *Metabolism*. 2009;58(6):854-9.
94. Srinivasa S, Grinspoon SK. Metabolic and body composition effects of newer antiretrovirals in HIV-infected patients. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(5):R185-202.
95. Chastain DB, Stover KR, Riche DM. Evidence-based review of statin use in patients with HIV on antiretroviral therapy. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017;8:6-14.
96. Babio N, Bullo M, Salas-Salvado J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. *Public Health Nutr*. 2009;12(9A):1607-17.
97. Perović Mihanović M, Haque NS, Rutherford GW, Zekan Š, Begovac J. Toxicity-related antiretroviral drug treatment modifications in individuals starting therapy: a cohort analysis of time patterns, sex, and other risk factors. *Med Sci Monit*. 2013;19:483-92.
98. McComsey GA, Ward DJ, Hesselthaler SM, Sension MG, Shalit P, Lonergan JT, et al. Trial to Assess the Regression of Hyperlactatemia and to Evaluate the Regression of Established Lipodystrophy in HIV-1-Positive Subjects (TARHEEL; ESS40010) Study Team. Improvement in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *Clin Infect Dis*. 2004;38(2):263-70.

99. Martínez E, Ribera E, Clotet B, Estrada V, Sanz J, Berenguer J, i sur. Switching from zidovudine/lamivudine to tenofovir/emtricitabine improves fat distribution as measured by fat mass ratio. *HIV Med.* 2015;16(6):370-4.
100. Grenha I, Oliveira J, Lau E, Santos AC, Sarmento A, Pereira J, i sur. HIV-Infected Patients With and Without Lipodystrophy Under Combined Antiretroviral Therapy: Evaluation of Body Composition. *J Clin Densitom.* 2018;21(1):75-82.
101. Grunfeld C, Saag M, Cofrancesco J Jr, Lewis CE, Kronmal R, Heymsfield S i sur. for the Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM): Regional Adipose Tissue Measured by MRI Over Five Years in HIV-Infected and Control Subjects Indicates Persistence of HIV Associated Lipoatrophy. *AIDS.* 2010;24(11):1717-26.
102. Leclercq P, Goujard C, Duracinsky M, Allaert F, L'henaff M, Hellet M, i sur. High Prevalence and Impact on the Quality of Life of Facial Lipoatrophy and Other Abnormalities in Fat Tissue Distribution in HIV-Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013;29(5):761-8.
103. 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(12):1839-43.
104. Hadigan C, Jeste S, Anderson EJ, Tsay R, Cyr H, Grinspoon S. Modifiable dietary habits and their relation to metabolic abnormalities in men and women with human immunodeficiency virus infection and fat redistribution. *Clin Infect Dis.* 2001;33(5):710-7.

105. Forrester JE, Gorbach SL. Fat distribution in relation to drug use, human immunodeficiency virus (HIV) status, and the use of antiretroviral therapies in Hispanic patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 2:S62-8.
106. Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM) Investigators. Fat distribution in women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(5):562-71.
107. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, Heymsfield S, McCreath H, Osmond D, i sur. Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(2):121-31.
108. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, i sur. za Mitochondrial Toxicity (MITOX) Study Group. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS*. 2004;18(7):1029-36.
109. Thiébaud R, Daucourt V, Mercié P, Ekouévi DK, Malvy D, Morlat P, i sur. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. *Groupe d'Epidémiologie Clinique du Syndrome d'Immunodéficience Acquise en Aquitaine*. *Clin Infect Dis*. 2000;31(6):1482-7.
110. Kumar NS, Shashibhushan J, Malappa, Venugopal K, Vishwanatha H, Menon M. Lipodystrophy in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). *J Clin Diagn Res*. 2015;9(7):OC05-8.

111. Kotler DP, Thea DM, Heo M, Allison DB, Engelson ES, Wang J, et al. Relative influences of sex, race, environment, and HIV infection on body composition in adults. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(3):432-9.
112. Iwuala SO, Lesi OA, Fasanmade OA, Sabir AA, Olamoyegun MA, Okany CC. Prevalence of and Risk Factors for Lipoatrophy in Patients with HIV Infection in Nigeria. *AIDS Res Treat.* 2015;2015:402638.



## 11. ŽIVOTOPIS

Ana Šoštarić Zadro

Rođena sam 16. rujna 1977. godine u Karlovcu gdje sam završila osnovnu školu i prirodoslovno-matematičku gimnaziju. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 1996. g., a završila ga 2002. g.

Pripravnički staž obavila sam u Općoj bolnici Ogulin 2002./03. g. 2003. g. zaposlila sam se u Hitnoj medicinskoj pomoći u Karlovcu gdje sam radila do 2005. g.

Specijalizaciju iz radiologije započela sam 2005. g. u Općoj bolnici Karlovac gdje sam nakon položenog specijalističkog ispita 2009. g. kao specijalist radiolog nastavila raditi do 2011. g. U sklopu specijalizacije sam završila poslijediplomski specijalistički studij „Radiologija“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od 2011. do 2015. g. radila sam u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti Zagreb. Od 2015. g. do danas radim u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb. 2019. g. položila sam ispit iz uže specijalizacije iz ultrazvuka.

2011. g. upisala sam Poslijediplomski doktorski znanstveni studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, koji sam završila 2015. g.

Autor sam i koautor 10 znanstvenih i stručnih radova objavljenih u domaćoj i stranoj literaturi te 5 kongresnih sažetaka na domaćim kongresima s međunarodnim sudjelovanjem.

Član sam Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva radiologa i Europskog društva radiologa.

**PRIVITAK**

# OBAVIJEST ZA ISPITANIKA - INFORMIRANI PRISTANAK ZA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU

Naslov istraživanja:

## **Ultrazvučno praćenje lipoatrofije u bolesnika zaraženih HIV-om liječenih antiretrovirusnim lijekovima**

Ovo je medicinsko istraživanje. Liječnik, istraživač, dr. Ana Šoštarić Zadro, specijalist radiologije, iz Specijalne bolnice za plućne bolesti u Zagrebu, objasnit će Vam istraživanje.

Medicinske istraživačke studije uključuju samo one ispitanike koji pristaju biti dio istraživanja. Možete porazgovarati o svojoj odluci s članovima svoje obitelji, prijateljima i članovima svojeg zdravstvenog tima. Ako imate pitanja, možete ih postaviti svojem liječniku koji vodi istraživanje.

Biti ćete zamoljeni da sudjelujete u ovom istraživanju jer ste zaraženi virusom humane imunodeficijencije (HIV), uzimate antiretrovirusne lijekove (ARL) i sudjelovali ste u ultrazvučnom istraživanju lipoatrofije u razdoblju od 2006. do 2008. godine, provedenom u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, pod vodstvom dr. sc. Klaudije Višković.

### **Koja je svrha ovog istraživanja?**

Svrha ovog istraživanja je ultrazvučno utvrđivanje promjena u rasporedu masnog tkiva u području tri anatomske regije: lica, nadlaktice i potkoljenice, nakon pet godina, uz kontinuirano uzimanje antiretrovirusnih lijekova (ARL).

S obzirom na to da ste Vi već sudjelovali u sličnom istraživanju, željeli bismo utvrditi ima li kod Vas bilo kakvih promjena u debljini potkožnog masnog tkiva u navedenom vremenskom intervalu. S obzirom na to da se pažljivo prati Vaše liječenje ARL-om i utvrđuju moguće promjene kombinacija lijekova, kontrolno mjerenje dat će nam vrlo korisne podatke.

### **Koliko će ispitanika sudjelovati u ovom istraživanju?**

Oko 151 bolesnik zaražen HIV-om koji je sudjelovao u istraživanju dr. sc. Klaudije Višković: **„Uporaba ultrazvuka u detekciji lipoatrofije u bolesnika zaraženih HIV-om koji uzimaju antiretrovirusne lijekove”**, u razdoblju od 2006. do 2008. godine.

Sudionici će biti pozvani bez obzira imaju li subjektivnih poteškoća u distribuciji masnog tkiva ili postoji kliničko zapažanje infektologa o promjenama u distribuciji masnog tkiva.

### **Što će se dogoditi ako pristanem sudjelovati u ovom istraživanju?**

Vaše uključivanje u istraživanje sastojat će se od jednog posjeta liječniku. Tijekom tog posjeta će liječnik, specijalist radiologije, učiniti ultrazvučno mjerenje potkožnog masnog tkiva u tri regije: području lica, ispod lijevog očnog kuta, na nadlaktici, oko 10 cm iznad lakta i na potkoljenici, oko 5 cm iznad gležnja. Nakon Vašeg će se odlaska pregledati Vaši medicinski kartoni i određene informacije, kao što su visina, težina i Vaša povijest bolesti, zabilježiti će se zbog istraživačkih ciljeva.

### **Mjesto istraživanja:**

Istraživački postupci učinit će se u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu, na Odjelu za radiologiju i ultrazvuk, u Ultrazvučnoj jedinici.

### **Koliko dugo ću sudjelovati u istraživanju?**

Sudjelovanje u istraživanju će ukupno trajati oko 25 – 30 minuta, u razdoblju od jednog dana.

### **Morate li sudjelovati u istraživanju?**

Na Vama je odluka želite li sudjelovati u istraživanju ili ne. Ako odučite sudjelovati, dobit ćete na potpis ovu obavijest (jedan primjerak zadržite). Vi ćete u potpunosti slobodno i samostalno odlučiti hoćete li u ovom istraživanju sudjelovati ili ne.

Vaše sudjelovanje je dragovoljno i ne utječe na tijek Vašeg liječenja, koje određuje isključivo Vaš ordinarijus, koji će biti upoznat s rezultatima pretrage.

### **Koje nuspojave mogu očekivati ako se uključim u istraživanje?**

- Ultrazvučna metoda ne rabi ionizirajuće zračenje i za sad ne postoje utvrđena štetna djelovanja te metode na ljudski organizam. Pretraga je bezbolna, ne uključuje nikakve intervencije i u cijelosti je istovjetna rutinskom dijagnostičkom ultrazvučnom pregledu za određenu regiju tijela.
- Postoje određeni rizici da bi informacije o Vašem zdravstvenom stanju mogle biti otkrivene osobama koje nisu izravno odgovorne za Vaše zdravlje. Liječnici iz Klinike za infektivne bolesti i dr. Ana Šošćarić Zadro iz Specijalne bolnice za plućne bolesti, Zagreb, poduzet će sve mjere da Vaše informacije ostanu tajne. Tijekom pregleda iznijet će se samo one informacije koje su važne za ultrazvučnu dijagnostiku.
- Sudjelovanje u istraživanju može prouzročiti neke neugodnosti. Može trajati dulje od pola sata i može se dogoditi da u čekaonici čekate 10 – 15 minuta.
- Za više informacija o rizicima i nuspojavama pitajte svojeg liječnika - istraživača.

### **Imam li povlastice ako sudjelujem u istraživanju?**

Navedeno istraživanje u kojem sudjelujete svojim će krajnjim rezultatima pomoći liječnicima, infektolozima koji liječe bolesnike zaražene HIV-om u donošenju odluka o

terapijskom izboru i doprinijeti spoznajama o metaboličkim reakcijama tijekom HIV-infekcije.

### **Koji drugi izbor imam ako ne sudjelujem u istraživanju?**

Ovo istraživanje ne uključuje liječenje. Sudjelovali ili ne, Vaš plan liječenja ostaje nepromijenjen i isključivo ovisi o Vašem liječniku.

Molimo Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom o izboru prije nego se odlučite sudjelovati u istraživanju.

### **Hoće li moje medicinske informacije ostati tajne?**

Mi ćemo učiniti sve što je u našoj moći da Vaše osobne informacije ostanu tajne. One će biti otkrivene samo ako to bude zatraženo od pravosudnih organa. Ako se informacije iz ovog istraživanja publiciraju ili prezentiraju na znanstvenim sastancima, Vaše ime i ostali osobni podaci neće se koristiti.

Ako se uključite u istraživanje, dobit ćete troznamenasti, slučajno izabran, identifikacijski broj. Broj će biti na svim dokumentima koji su povezani s Vama. Vaše se ime neće pojavljivati niti na jednom dokumentu istraživanja, uključujući upitnik koji ispunjavate Vi ili Vaš liječnik. Informacije će iz Vašeg kartona biti označene navedenim brojem, a ne Vašim imenom. Svaka će preslika Vaše dokumentacije biti tako učinjena da Vas se ne može identificirati. To znači da se nigdje neće pojavljivati Vaše ime, adresa, datum rođenja, tako da se te informacije ne mogu širiti.

Ustanove koje mogu pregledavati i/ili kopirati Vaše medicinske kartone zbog istraživanja jesu:

- Glavni istraživač - dr. Ana Šoštarić Zadro, specijalist radiologije iz Specijalne bolnice za plućne bolesti u Zagrebu
- Liječnici uključeni u istraživanje iz Klinike za infektivne bolesti u Zagrebu, dr. sc. Klaudija Višković, dr. med. i prof. dr. sc. Josip Begovac, dr. med.
- Etičko povjerenstvo u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu te Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

### **Koja je cijena sudjelovanja u istraživanju?**

Vi nećete plaćati ništa za bilo koju aktivnost koja će se provoditi u istraživanju, ako se odlučite na sudjelovanje.

### **Hoću li biti plaćen za sudjelovanje u istraživanju?**

Nećete biti plaćeni za sudjelovanje u istraživanju.

### **Koja su moja prava ako sudjelujem u istraživanju?**

Ako našim mjerenjem utvrdimo da imate promjenu rasporeda potkožnog masnog tkiva, koja bi mogla izazvati ozbiljne probleme u Vašem zdravlju, obavijestit ćemo Vašeg liječnika, ako nam Vi to dozvolite potpisujući ovaj formular.

### **Tko mi može odgovoriti na pitanja u svezi s ovim istraživanjem?**

Možete razgovarati sa svojom liječnicom koja vodi istraživanje, dr. Anom Šoštarić Zadro. Možete je kontaktirati na telefon: +385981700531 e-mail: ana.sostaric@ka.t-com.hr

.....

Hvala Vam što ste pročitali ovaj dokument i razmotrili mogućnost sudjelovanja u ovom istraživanju.

**Ova obavijest je sastavljena u skladu s odredbama Zakona o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03 i dr.) i Zakona o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04 i dr.).**

## Suglasnost za sudjelovanje u istraživanju:

### „Ultrazvučno praćenje lipoatrofije u bolesnika zaraženih HIV-om, koji uzimaju antiretrovirusne lijekove”

1. Potvrđujem da sam pročitao/pročitala Obavijest za sudionika u gore navedenom istraživanju te sam imao/imala priliku postavljati pitanja.
2. Razumijem da je sudjelovanje u istraživanju dragovoljno i bez ikakvih posljedica za moje zdravstveno stanje, tijekom postojeće terapije ili pravni status.
3. Pristajem da moj obiteljski liječnik bude upoznat s mojim sudjelovanjem u navedenom istraživanju. Želim i pristajem sudjelovati u navedenom istraživanju

\_\_\_\_\_ (jedinštveni broj sudionika)

\_\_\_\_\_ (vlastoručni potpis)

Ime i prezime osobe koja je vodila postupak Obavijesti za sudionika i Suglasnosti za sudjelovanje: dr. Ana Šoštarić Zadro, specijalist radiologije, e-mail: ana.sostaric@ka.t-com.hr; tel.: 01/4684400; mob. tel.: 098/1700531

Potpis: \_\_\_\_\_

Mjesto i datum/godina: Zagreb, \_\_\_\_\_

11.1

## 11.2 KVANTITATIVNI IZRAČUN SURADLJIVOSTI ISPITANIKA PREMA MEDITERANSKOJ PREHRANI

Šifra:

Datum:

Dob:

Spol:

Tjelesna težina:      kg

Tjelesna visina:      cm

RR

Pušač:

1.Da

- a. Koliko godina pušite?
- b. Koliko cigareta dnevno popušite?

2.Ne

1.	Koristite li maslinovo ulje kao glavni izvor masnoća u svom domaćinstvu? Odgovor: a) Da b) Ne
----	--



2.	Koliko maslinovog ulja dnevno trošite? (uključujući i ono koje koristite za prženje, salate te obroke koje konzumirate van kuće) Odgovor: a) 4 žlice dnevno b) Više od 4 žlice dnevno
3.	Koliko obroka povrća konzumirate dnevno? (1 obrok podrazumijeva oko 200 g, a prilog uz glavno jelo se računa kao pola obroka): Odgovor: a) manje od 2 obroka b) 2 i više obroka
4.	Koliko komada voća (uključujući i prirodne voćne sokove) konzumirate dnevno? Odgovor: a) Do 3 komada b) Više od 3 komada
5.	Koliko obroka crvenog mesa, odnosno mesnih prerađevina (kobasice, šunka itd.) konzumirate dnevno? (1 obrok podrazumijeva 100 – 150 g) Odgovor: a) Niti jedan obrok b) 1 obrok c) Više od 1 obroka
6.	Koliko obroka maslaca, margarina ili vrhnja konzumirate dnevno? (1 obrok podrazumijeva 12 g) Odgovor: a) niti jedan b) jedan c) više od jednog
7.	Koliko zaslađenih ili gaziranih napitaka konzumirate dnevno? Odgovor: a) Niti jedan b) Jedan c) Više od jednog
8.	Koliko vina pijete tjedno? Odgovor: a) Manje od 3 čaše b) 3 čaše c) Više od 3 čaše
9.	Koliko obroka mahunarki konzumirate tjedno? (1 obrok podrazumijeva 150 g) Odgovor: a) Manje od 3 obroka b) 3 obroka i više
10.	Koliko obroka ribe ili plodova mora konzumirate tjedno? (1 obrok podrazumijeva 150 g ribe, te 4 – 5 komada, odnosno 200 g plodova mora)

	<p>Odgovor:</p> <p>a) Manje od tri obroka</p> <p>b) 3 obroka i više</p>
11.	<p>Koliko puta tjedno konzumirate slatkiše (torte, kolače, kekse)?</p> <p>Odgovor:</p> <p>a) Manje od 3 puta</p> <p>b) 3 obroka i više</p>
12.	<p>Koliko obroka orašastih plodova (uključujući kikiriki) konzumirate tjedno? (1 obrok podrazumijeva 30 g)</p> <p>Odgovor:</p> <p>a) Niti jedan</p> <p>b) Jedan ili više tjedno</p>
13.	<p>Konzumirate li radije</p> <p>a) piletinu, puretinu i zečje meso, ili</p> <p>b) teletinu, svinjetinu, hamburger i kobasice?</p>
14.	<p>Koliko puta tjedno konzumirate povrće, tjesteninu, rižu ili druga jela prelivena "sofrito" (zafriga ili zaprška) umakom? (rajčica s lukom, porilukom ili češnjakom koji se dinstaju na maslinovom ulju)</p> <p>Odgovor:</p> <p>a) Niti jednom</p> <p>b) Dva ili više puta</p>