

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Drago Turčinov**

**Učestalost i rizični čimbenici  
lipodistrofije i dislipidemije u oboljelih  
od zaraze virusom humane  
imunodeficijencije liječenih vrlo  
djelotvornom kombinacijom  
antiretrovirusnih lijekova**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2008.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Drago Turčinov**

**Učestalost i rizični čimbenici  
lipodistrofije i dislipidemije u oboljelih  
od zaraze virusom humane  
imunodeficijencije liječenih vrlo  
djelotvornom kombinacijom  
antiretrovirusnih lijekova**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2008

Disertacija je izrađena u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Josip Begovac

Zahvaljujem prof. dr. sc. Josipu Begovcu jer me smatrao vrijednim povjerenja, onda kad nije bilo nade, jer mi je dopustio raditi na svojoj prvorazrednoj bazi podataka, jer me uveo u zamršenu statističku obradu SAS-om i tajne tabličnih računanja...

# S a d r Ź a j

Popis kratica .....	7
1. Uvod.....	8
1.1. Vrlo djelotvorno liječenje antiretrovirusnim lijekovima.....	8
1.1.1 Vrlo djelotvorna kombinacija antiretrovirusnih lijekova .....	9
1.1.2 Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze .....	9
1.1.3 Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze .....	10
1.1.4 Inhibitori proteaze .....	11
1.1.5 Inhibitori fuzije .....	12
1.1.6 Noviji lijekovi .....	13
1.1.7.1 Kada početi liječiti antiretrovirusnim lijekovima? .....	14
1.1.7.2 Lijekovi za početno liječenje.....	14
1.2. Sindrom lipodistrofije .....	15
1.2.1 Povijest lipodistrofije.....	16
1.2.2 Epidemiologija.....	17
1.2.3 Rizični faktori lipodistrofije.....	17
1.2.4 Patogeneza .....	18
1.2.4.1 Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze i lipodistrofija .....	19
1.2.4.2 Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze i lipodistrofija .....	20
1.2.4.3 Inhibitori proteaze i lipodistrofija .....	21
1.2.5 Klinički značaj lipodistrofije.....	21
1.2.6 Dijagnoza lipodistrofije .....	22
1.2.7 Reverzibilnost u promjenama.....	22
1.3 Dislipidemija .....	23
1.3.1 Utjecaj HIV infekcije na serumske lipide .....	23

1.3.2 Hiperlipidemija u svezi sa antiretrovirusnim liječenjem .....	23
1.3.3 Epidemiologija.....	24
1.3.4 Patogeneza dislipidemije u HIV-bolesnika .....	24
1.3.5.1 Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze i dislipidemija.....	25
1.3.5.2 Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze i dislipidemija.....	26
1.3.5.3 Inhibitori proteaze i dislipidemija .....	26
1.3.6 Pristup HIV-bolesnicima sa dislipidemijom.....	27
1.3.7 Kardiovaskularni rizici u HIV-bolesnika sa dislipidemijom .....	27
1.4 Mediteranska prehrana.....	28
1.4.1 Prehrambena piramida.....	29
1.4.2 Maslinovo ulje .....	29
1.4.3 Alkohol .....	32
1.5 Procjena fizičke aktivnosti.....	32
2. Hipoteze i ciljevi istraživanja.....	34
2.1 Ciljevi istraživanja .....	34
2.2 Tipovi istraživanja .....	35
3. Ispitanici i metode rada .....	36
3.1 Uvod.....	36
3.2 Ispitanici .....	36
3.3 Klinički, laboratorijski i podaci stila življenja .....	37
3.4 Definicija i procjena mjerenja promjena oblika tijela.....	38
3.5 Procjena prehrane .....	39
3.6 Procjena fizičke aktivnosti .....	40
3.7 Statistička analiza .....	41
4. Rezultati .....	44

4.1 Presječno istraživanje .....	44
4.1.1 Ispitanici .....	44
4.1.2 Promjene oblika tijela .....	45
4.1.3 Prehrana, unos energije i potrošnja energije.....	52
4.1.4 Multivarijatna analiza.....	61
4.2 Istraživanja longitudinalnog praćenja lipida.....	65
4.2.1 Odlike ispitanika .....	65
4.2.2 Ukupni kolesterol.....	68
4.2.3 HDL-Kolesterol.....	85
4.2.4 LDL-Kolesterol .....	92
4.2.5 Trigliceridi.....	99
5. Rasprava.....	108
5.1 Promjene u obliku tijela.....	108
5.2 Promjene u lipidima.....	111
5.3 Mediteranska prehrana .....	118
5.4.1 Ograničenja studije presječnog istraživanja .....	124
5.4.2 Ograničenja studije longitudinalnog praćenja lipida .....	126
5.5 Zaključci .....	126
6. Sažetak .....	127
7. Sažetak na engleskom jeziku.....	131
8. Literatura .....	135
9. Životopis.....	155

## Popis kratica

AIDS	sindrom stečene imunodeficijencije
CCR5	bjelančevina koja se nalazi na membrani CD4+ T limfnocita
CD4+ T	podgrupa limfocita koji na površini imaju istaknut CD4 glikoprotein
CDC	Centar za kontrolu bolesti i prevenciju, agencija Sjedinjenih Američkih Država
CDC stadiji	Procjena težine HIV bolesti na temelju broja CD4 stanica i kliničkih znakova bolesti
CT	kompjuterizirana tomografija
DEXA	Aparat za mjerenje gustoće potkožnog masnog tkiva ili kostiju (od engl. Dual Energy X-ray Absortimetry)
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
FI	Inhibitor fuzije
HAART	vrlo djelotvorno antiretrovirusno liječenje
HDL	Lipoprotein velike gustoće (od engl. high density lipoprotein)
HIV	virus humane imunodeficijencije
IP	inhibitor proteaze
LDL	Lipoprotein male gustoće (od engl. low density lipoprotein)
MR	magnetna rezonanca
NNRT	nenukleozidni inhibitor reverzne trnskriptaze
NRT	nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze
RNK	ribonukleinska kiselina
UZV	ultrazvuk

# 1. Uvod

## 1.1. Vrlo djelotvorno liječenje antiretrovirusnim lijekovima

Napretkom u liječenju osoba zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV od engl. *human immunodeficiency virus*), smanjena je smrtnost, pojava oportunističkih infekcija i produženo preživljavanje.<sup>1-5</sup> U osoba zaraženih HIV-om uključujući one sa sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS od engl. *acquired immunodeficiency syndrome*) sa prikladnim liječenjem može se zaustaviti umnažanje virusa, popraviti djelovanje oštećenog imunog sustava i spriječiti oportunističke infekcije. Usprkos uspješnom prikladnom liječenju, virus opstaje u latentnom obliku, a organizam ga ne može eradicirati.<sup>6, 7</sup> Osnovni cilj antiretrovirusnog liječenja je smanjiti viremiju na najmanju moguću razinu (manje od 50 kopija HIV-1 RNK u ml plazme), i tako zaustaviti napredovanje bolesti i spriječiti pojavu rezistentnih varijanti. Klinički tijek HIV infekcije modificiran je vrlo djelotvornim antiretrovirusnim liječenjem (HAART od engl. *highly active antiretroviral treatment*) je od životno ugrožavajuće bolesti koja nesmiljeno napreduje do kronične bolesti koja se uspješno liječi. Lipodistrofija se odnosi na promjene u raspodjeli masti, povezana je sa HIV-om i komplikacija je antiretrovirusnog liječenja.<sup>8, 9</sup> Promjene se sastoje od gubitka potkožnog masnog tkiva (lipoatrofije), nakupljanja masti u središnjim dijelovima (lipohipertrofija)<sup>9, 10</sup> i dislipidemije sa rezistencijom na inzulin.<sup>11-14</sup> Zbog ovih morfoloških promjena, posebno lipoatrofije lica,<sup>15</sup> osobe zaražene HIV-om su obilježene što ih odvraća od uzimanja antiretrovirusnih lijekova.<sup>16-19</sup> Procjenjuje se da bi 2/3 osoba zaraženih HIV-om prije odbacile najmanje 1 godinu života što ga dobiju koristeći antiretrovirusno liječenje nego dozvolili da se razvije lipodistrofija.<sup>16, 17</sup>



Antiretrovirusni lijekovi utječu na metabolizam glukoze i lipida u krvi, te doprinose pobolu od kardiovaskularnih bolesti.<sup>8, 20, 21</sup>

### **1.1.1 Vrlo djelotvorna kombinacija antiretrovirusnih lijekova**

HAART je obično kombinacija od najmanje tri antiretrovirusna lijeka: preporučena su dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRT), u kombinaciji s inhibitorom proteaze (IP), ili nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze (NNRT).<sup>22-24</sup> Era HAART-a otpočela je sakvinavirom, prvim lijekom iz skupine PI od 1996., a prvi lijek iz skupine NNRT se pojavio 1998 godine.<sup>22</sup> HAART je djelotvorna kombinacija antiretrovirusnih lijekova kojom se postiže nemjerljiva količina virusne RNK u ml seruma (manje od 50 kopija/ ml) u prethodno neliječenih osoba zaraženih HIV-om.<sup>25</sup> HAART ne iskorjenjuje HIV iz organizma, zato je potrebno redovito i trajno uzimati antiretrovirusne lijekove.<sup>26</sup> Zbog trajnog uzimanja lijekova javlja se široki spektar nuspojava, prije svega širok raspon laboratorijskih i kliničkih oštećenja.<sup>27, 28</sup>

### **1.1.2 Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze**

Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze ( od engl. nucleoside reverse transcriptase inhibitors [NRT]) su analozi nukleozida i u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lijekovima sprečavaju produženje DNK i umnažanje virusa (tablica 1). NRT se fosforiziraju unutar stanice u aktivni trifosfatni oblik, potom se ugrade u novi DNK lanac kojeg sintetizira HIV reverzna transkriptaza a njihova prisutnost zaustavlja transkripciju DNK.<sup>29</sup> Manjak 3'hidroksila u NRT dovodi do svršetka HIV DNA lanca.<sup>29</sup> Glavna toksičnost NRT osobito analoga timidina je inhibicija DNK polimeraze u mitohondriju, tako je u mitohondriju smanjeno stvaranje enzima koji oksidativnom fosforizacijom proizvode ATP.<sup>29</sup>

**Tablica 1. Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze. Prikazane su i fiksne kombinacije**

<b>Generičko ime</b>	<b>Trgovačko ime</b>	<b>Dnevne doze</b>
lamivudin/zidovudin	Combivir	2x300 mg
emtricitabin (FTC)	Emtriva	1x200 mg
lamivudin (3TC)	Epivir	2x150
abacavir/lamivudin	Kivexa, Epzicom	1x600/300 mg
zalcitabin (DDC)	Hivid	3x0,75 mg
zidovudin ZDV,	Retrovir	3x200 mg ili 2x300 mg
abacavir/zidovudin/lamivudin	Trizivir	2x300/300/150 mg
tenofovir /emtricitabin	Truvada	1x300/200 mg
didanozin (DDI),	Videx	2x200 mg ili 1x400 mg
tenofovir (TDF) *	Viread	1x300 mg
stavudin (D4T)	Zerit	2x40 mg
abakavir (ABC)	Ziagen	2x300 mg

\* nukleotidni analog

### **1.1.3 Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze**

Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (od engl. nonnucleoside reverse transcriptase Inhibitors [NNRT]) spadaju po strukturnom obliku u posebnu grupu antiretrovirusnih lijekova (tablica 2). Za mnoge osobe zaražene HIV-om ova

skupina lijekova je okosnica liječenja.<sup>22</sup> Međusobno su vrlo različiti, ali se svi vežu na iste receptore stanice. Snažni su i vrlo selektivni inhibitori reverzne transkriptaze.

**Tablica 2. Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze**

Generičko ime	Trgovačko ime	Dnevne doze
delavirdin, (DLV)	Rescriptor	3x400 mg
efavirenz, (EFV)	Sustiva	1x600 mg
nevirapin, (NVP)	Viramune	1x200 mg 14 d, potom 2x200 mg
Etravirine, (ETR)	Intelence	2x200 mg

Aktivni su i u svom prirodnom obliku, nisu podvrgnuti fosforizaciji u stanici.

Uspješno se koriste u trojnoj terapiji. Dobri su za otpočinjanje liječenja, mogu se uzimati jednom dnevno.<sup>22</sup> Mana je što HIV-1 brzo razvija rezistenciju. U Europi su trenutno odobreni nevirapin i efavirenz, dok je delavirdin odobren samo u SAD-u.<sup>22</sup>

#### **1.1.4 Inhibitori proteaze**

Inhibitori proteaze (od engl. protease inhibitors [PI]) blokiraju enzim proteazu, kojeg HIV-1 koristi u stanici za proizvodnju bjelančevina, koje se ugrađuju u nove kopije virusa (tablica 3). Ako je virusna proteaza inhibirana, HIV-1 pravi defektne kopije, koje više nisu u stanju inficirati nove stanice. Ovi lijekovi smanjuju virusno opterećenje, povećavaju broj CD4 T+ limfocita i obnavljaju imuni sustav.

**Tablica 3 Inhibitori proteaze**

<b>Generičko ime</b>	<b>Trgovačko ime</b>	<b>Dnevne doze</b>
tipranavir (TPV) *	Aptivus	2 x 250 mg
indinavir (IDV) *	Crixivan	3 x 800
sakvinavir (SQV) *	Invirase	3 x 800 mg
lopinavir/ritonavir (LPV/r) **	Kaletra	2 x 400/100 mg
fosamprenavir (f-APV) *	Lexiva	2 x 1400 mg
ritonavir, (RTV) *	Norvir	2 x 600 mg
atazanavir (ATV) *	Reyataz	1 x 400 mg
nelfinavir (NFV)	Viracept	2 x 1250 mg
darunavir (DRV) *	Prezista	2 x 600 mg

\* Svi inhibitori proteaze, osim nelfinavira, daju se u niskim dozama ritonavira

\*\* Koformulacija

### **1.1.5 Inhibitori fuzije**

Inhibitori fuzije (od engl. fusion inhibitors [FI]) sprječavaju spajanje virusa na površinu stanice domaćina (tablica 4). HIV-1 se veže umetanjem glikoproteina u zid CD4 T+ limfocita. Ovaj protein djeluje kao patent zatvarač, pa HIV-1 lako ulazi u zid. FI se veže na glikoprotein koji je umetnut u zidu CD4 T+ limfocita i kompletno blokira proces vezivanja HIV-a i CD4 T+ limfocita.

**Tablica 4. Inhibitori fuzije**

<b>Generičko ime</b>	<b>Trgovačko ime</b>	<b>Dnevne doze</b>
enfuvirtid, T-20	Fuzeon	2x90 mg sc.

### **1.1.6 Noviji lijekovi**

Maravirok se veže na bjelančevinu po imenu CCR5 koja se nalazi na membrani CD4 stanice (tablica 5). Ovaj receptor HIV koristi kao ulazna vrata u stanicu. Ako je maravirok vezan za CCR5 receptor, tad se HIV ne može uspješno vezati na površinu CD4 stanice. Tako je spriječena infekcija zdrave stanice. Odobren je za liječenje osoba u kojih su sojevi HIV-a rezistentni na brojne antiretrovirusne lijekove. Mora se kombinirati sa drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Raltegravir inhibira katalitičku aktivnost HIV integraze (tablica 5). Enzim je neophodan za umnažanje virusa. Inhibicija integraza inhibitora sprečava umetanje gena HIV-a u ne zaraženi genom domaćina. Odobren je za liječenje osoba u kojih su sojevi HIV-a rezistentni na brojne antiretrovirusne lijekove.

**Tablica 5. Noviji lijekovi odobreni 2007. godine**

<b>Generičko ime</b>	<b>Trgovačko ime</b>	<b>Dnevne doze</b>
maravirok	Celsentri	2x150 ili 300 mg
raltegravir	Isentress	2x400 mg

### **1.1.7.1 Kada početi liječiti antiretrovirusnim lijekovima?**

Rano otpočinjanje liječenja je povezano je sa virusnim, imunim i kliničkim boljitkom u osoba zaraženih HIV-om. U svakoj osobi treba procijeniti korist i štetu prouzročenu liječenjem. Utvrđeno je da je broj CD4+ T limfocita najvažnija oznaka progresije HIV-1 bolesti. Osobe zaražene HIV-om koje su simptomatske (CDC kategorija B i C) treba liječiti.<sup>23, 24, 30</sup> Asimptomatske osobe treba otpočeti liječiti prije nego broj CD4+ T limfocita padne ispod 200 stanica/mm<sup>3</sup>.<sup>23, 24, 30</sup> Osobe zaražene HIV-om koje u krvi imaju broj CD4+ T limfocita 201-350 stanica/mm<sup>3</sup>, a u plazmi imaju više od 100 000 HIV-1 RNK kopija, treba odmah započeti liječenje.<sup>31</sup> U osoba zaraženih HIV-om koje imaju broj CD4+ T limfocita iznad 350 stanica/mm<sup>3</sup>, odgađamo liječenje. Dugotrajnim praćenjem osoba zaraženih HIV-om, dokazana je korist od otpočinjanja liječenja HAART-om prije nego broj CD4+ padne ispod 200 stanica/mm<sup>3</sup> jer je tad progresija bolesti sporija.<sup>32</sup>

### **1.1.7.2 Lijekovi za početno liječenje.**

Otpočinjanje liječenja ovisi o cijeni lijekova, nuspojavama, interakcijama između lijekova, pridržavanju u uzimanju kompliciranih kombinacija, pojavi rezistencije na lijekove. Efikasnost antiretrovirusnih lijekova ovisi o tome kako se kombiniraju.<sup>33</sup> Dugotrajno potiskivanje virusa HIV-a ovisi o snazi lijekova, toleranciji i pridržavanju liječenja.<sup>34</sup> Početni odabir antiretrovirusnih lijekova je važan jer duljina trajanja antiretrovirusnog odgovora je najveća u početnoj kombinaciji, a odabir slijedeće kombinacije lijekova mora omogućiti učinkovito liječenje, ako otpadne prva kombinacija lijekova.<sup>35</sup> Za osobe zaražene HIV-om koje prethodno nisu uzimale antiretrovirusne lijekove preporučena su tri lijeka,<sup>36</sup> koja se sastoji od 2 NRT sa jednim NNRT ili sa PI pojačanim sa malom dozom ritonavira.<sup>24</sup> Za

sad ne postoje podaci koji su ukazali koja je bolja kombinacija NNRT ili PI/ritonavir.<sup>24</sup> Od NRT su preporučeni zidovudin i lamivudin, tenofovir i emtricitabin, abakavir i lamivudin.<sup>24</sup> Zidovudin prouzroči gastrointestinalne nuspojave i toksičnost na razini mitohondrija.<sup>24</sup> Tenofovir treba izbjegavati u osoba sa oštećenjem bubrega.<sup>24</sup> Abakavir prouzroči preosjetljivost u osoba sa HLA-B-5701 genotipom.<sup>37, 38</sup> Od NNRT preporučan je efavirenz zbog dosljedne učinkovitosti prikazane u brojnim istraživanjima.<sup>34, 39</sup> Nevirapin je preporučan trudnicama u prvom trimestru, i u onih osoba sa toksičnošću centralnog živčanog sustava.<sup>40</sup> Od PI preporučeni su lopinavir pojačan sa ritonaviro, <sup>24</sup> ili fosamprenavir s ritonaviro. Lopinavir/ritonavir imaju snažno djelovanje na viruse.<sup>41</sup> Zbog hiperlipidemije može se primijeniti atazanavir i ritonavir. <sup>24</sup> Sakvinavir i ritonavir su slabije učinkovitosti ako se usporede sa lopinavirom i ritonaviro.<sup>42</sup>

Preporučeno je početno antiretrovirusno liječenje: zidovudin + lamivudin + efavirenz.<sup>43</sup> Kombinacija lijekova tenofovir + emtricitabine + efavirenz je jednako snažna u potiskivanju umnažanja virusa, ali sa manje nuspojava.<sup>34</sup> Lipoatrofija na udovima je manje izražena.<sup>34</sup> Ova kombinacija lijekova je dostupna u samo jednoj tableti, koja se uzima jednom dnevno. Kombinacija lijekova zidovudin + lamivudin + abakavir je virološki slabije učinkovitosti ako se usporedi sa kombinacijom zidovudin + lamivudin + efavirenz.<sup>44</sup>

## **1.2. Sindrom lipodistrofije**

Lipodistrofija je oštećenje masnog tkiva, također je poznata kao sindrom preraspodjele masnog tkiva. Periferna lipoatrofija je obilježena gubitkom masnog tkiva na jagodicama lica, stražnjici, bedrima, rukama i istaknute su vene na udovima, i centralna lipohipertrofija je obilježena povećanim odlaganjem masnog

tkiva u trbuhu, prsima, na vratu-bivolja grba i razvojem lipomatoze (potkožnih masnih jastučića).<sup>11, 45, 46</sup> Lipoatrofija je najkarakterističnija klinička promjena HIV bolesti i liječenja.<sup>47</sup> Lipodistrofiju često prate i metabolička oštećenja kao što su: hiperglikemija, rezistencija na inzulin, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija u mnogih HIV pacijenata.<sup>11, 48-51</sup> Neka istraživanja nisu našla dobru korelaciju između poremećaja metabolizma lipida i preraspodjele masnog tkiva.<sup>11, 14</sup> Lipodistrofija je uobičajena u odraslih osoba zaraženih HIV-om koji se liječe PI, NRT ili NNRT-om.<sup>11, 12, 46, 48, 52-57</sup> Jedna skupina istraživača je opisala promjene na perifernim i centralnim dijelovima tijela odvojeno.<sup>45, 46, 53, 58, 59</sup> Druga skupina istraživača je uklopila promjene (lipoatrofija, lipohipertrofija) u jedan sindrom.<sup>13, 55, 57, 60</sup> Treća skupina istraživača je opisala posebno lipoatrofiju, posebno lipohipertrofiju a posebno obje promjene.<sup>48, 54, 61-63</sup> Novija istraživanja nisu našla uzajamnu svezu između periferne lipoatrofije i centralne lipohipertrofije.<sup>47, 51, 64, 65</sup>

### **1.2.1 Povijest lipodistrofije**

Morfološke promjene pod terminom lipodistrofija u osoba zaraženih HIV-om liječenih indinavirom spominju se od 1997. godine.<sup>66, 67</sup> Opisan je gubitak potkožnog masnog tkiva na licu i udovima. Znanstvenici iz St. Vincet bolnice iz Sydneya, Australija od 1998. godine su prikazali prve spoznaje o preraspodjeli masti i oštećenja metabolizma.<sup>11, 28</sup> Potom su uslijedila brojna znanstvena izvješća. Najčešće morfološke nepravilnosti su: nakupljanje masti na trbuhu, gubitak masti na udovima u muških i nakupljanje masti na prsima u ženskih osoba.<sup>28</sup> U početku za istraživanje sindroma lipodistrofije prihvaćeni su kriteriji, koje su pacijenti sami prepoznali i definirali a potom potvrđeni od liječnika.<sup>11, 12, 29, 46, 55, 58-61, 68</sup> Ovim pristupom je dosegnuta visoka osjetljivost, ali niska specifičnost.<sup>52</sup> Potom su korištene objektivne metode laboratorijske,



antropometrijske, DEXA (od engl. Dual Energy X-ray Absortimetry), CT (kompjuterizirana tomografija), MR (magnetska rezonanca) i UZV (ultrazvuk), za stvaranje bodovnog sustava za definiranje lipodistrofije.<sup>69</sup> Sam sustav bodovanja je vrlo složen i nepraktičan za redovitu kliničku uporabu.<sup>70</sup> Definicija lipodistrofije je ograničena složenošću sindroma i manjkom dogovora oko same definicije.<sup>19, 71</sup> Objektivne fizičke i metaboličke odlike, koje pouzdano definiraju lipodistrofiju još nisu utvrđene.<sup>52</sup>

### **1.2.2 Epidemiologija**

Zbog nedostatka standardizirane definicije lipodistrofije, varijabilnosti u liječničkoj procjeni u preraspodjeli masti, javila se velika varijabilnost u izvješćima o prevalenciji (od 2% do 80%), incidenciji, težini, rizičnim faktorima i liječenju ove pojave.<sup>52, 72</sup> U jednom velikom istraživanju iz Francuske zapažena je ukupna prevalencija do 38%, dok je prevalencija lipoatrofije 16%, lipohipertrofije 12% i mješanog oblika lipoatrofije i hipohipertrofije 10%.<sup>48</sup> U drugom velikom istraživanju iz Kanade zapažena je ukupna prevalencija do 50%, dok je prevalencija lipoatrofije 36%, lipohipertrofije 33%. U trećem velikom istraživanju iz SAD-a ukupna prevalencija je do 49%, dok je prevalencija lipoatrofije 13%, lipohipertrofije 13% i mješanog oblika lipoatrofije i hipohipertrofije 23%.<sup>55</sup> U četvrtom velikom istraživanju iz Italije prevalencija je 32%, dok je prevalencija lipoatrofije 13%, lipohipertrofije 11% i miješanog oblika 8%.<sup>73</sup>

### **1.2.3 Rizični faktori lipodistrofije**

Neke studije metodom poprečnog presjeka su definirale faktore, koji su u čvrstoj svezi sa lipodistrofijom: starija dob,<sup>55</sup> dulje trajanje HIV infekcije,<sup>12, 55</sup> veće virusno opterećenje,<sup>60</sup> ukupno trajanje liječenja HAART-om,<sup>12, 60</sup> uključivši PI,<sup>46,</sup>

48, 54, 55, 74 odnosno NRT, lamivudinom, stavudinom<sup>60, 61</sup> ili indinavirom.<sup>55</sup> Poznati su i drugi faktori koji doprinose razvoju lipodistrofije: niska tjelesna težina prije liječenja, povišene koncentracije C-peptida i triglicerida nakon prve godine liječenja, ukupno trajanje liječenja HAART-om, korištenje dva PI u kombinaciji, na primjer ritonavira/sakvinavira, ili primjena NRT.<sup>29 72</sup>

Slabiju svezu u razvoju lipodistrofije imali su: spol, AIDS dijagnoza, niži broj CD4 limfocita, HIV RNK odgovor na antiretrovirusno liječenje, niži indeks tjelesne mase prije početka liječenja, povišena razina C-peptida i triglicerida nakon 1 godine liječenja, uporaba dva PI ritonavir-sakvinavir.<sup>46, 48, 54, 55, 74</sup> Studije su ukazale da je nakupljanje masti češće uočeno u ženskih osoba iznosi 15,2% liječenih PI,<sup>60</sup> a gubitak periferne masti je češće viđeno u muških osoba.<sup>29, 48, 63</sup>

#### **1.2.4 Patogeneza**

Uvođenjem HAART-a značajno je promijenjen prirodni tijek HIV infekcije. Klinička upotreba novih snažnih antiretrovirusnih lijekova je povezana sa velikim brojem metaboličkih oštećenja.<sup>75</sup> Patogeneza lipodistrofije za sad je nepoznata.<sup>29, 52</sup>

Nude se vrlo složeni modeli koji tumače patogenezu: uključeni su faktori domaćina, faktori okoliša i antiretrovirusno liječenje.<sup>52</sup> Lipoatrofije se danas najčešće povezuje s mitohondrijskom toksičnošću.<sup>76, 77</sup>

Nakupljanje masti može biti zbog prehrane jer potiskivanjem replikacije HIV-1, dolazi do poboljšanja apetita, ali ovaj mehanizam ne objašnjava lipoatrofiju.<sup>29</sup>

Metabolička oštećenja koja nalazimo su: hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija, rezistencija na inzulin, povišeni C-peptid, povišena koncentracija inzulina, šećerna bolest tip 2, laktična acidoza i povišene aminotransferaze.<sup>11, 29, 46, 48, 78, 79</sup> Dislipidemija je često preteča morfoloških promjena, ali nije neophodno da se morfološke promjene razviju u osoba

zaraženih HIV-om u kojih su opažena metabolička oštećenja.<sup>14, 80</sup> Rezistencija inzulina prouzročena PI je dominirajući rizični faktor za visceralnu gojaznost, a istraživanja ukazuju da u osobe zaražene HIV-om sa miješanim lipodistrofičnim sindromom imaju izraženiju rezistenciju inzulina u usporedbi sa bolesnicima samo sa lipoatrofijom.<sup>11, 61, 78, 81, 82</sup> Malo je vjerojatno da HIV ima direktan učinak na sindrom lipodistrofije.<sup>52</sup> Primjena PI, NNRT i NRT izaziva porast razine kolesterola i lipida.<sup>29, 83-85</sup> U nekih bolesnika liječenih HAART-om rano se javlja dislipidemija, a potom se javljaju i morfološke promjene kao što je lipodistrofija.<sup>11, 45, 80</sup> Dislipidemija je često povezana sa drugim metaboličkim nepravilnostima, na primjer lipohipertrofijom, i/ili lipoatrofijom, a vjerojatno nastane zbog propadanja masnih stanica.<sup>80</sup> Visceralno nakupljanje masti nastaje zbog dislipidemije, a dislipidemija nastaje zbog oslobađanja uskladištenih lipida iz masnih stanica, i zbog nemogućnosti preuzimanja i skladištenja triglicerida iz cirkulacije. Slično se događa u HIV negativnih odraslih osoba sa lipodistrofijom.<sup>52, 86</sup> U prvim istraživanjima sugerirano je da je gubitak masnog tkiva u svezi sa visceralnom gojaznošću, dislipidemijom i rezistencijom inzulina u osoba zaraženih HIV-om.<sup>11, 78</sup> Od tad je prevladalo shvaćanje da je gubitak potkožnog masnog tkiva neovisan ili djelomično neovisan proces dok su dislipidemija i rezistencija na inzulin u bliskoj svezi sa visceralnim nakupljanjem masnog tkiva.<sup>78</sup> Tako se danas smatra da se radi o dva odvojena procesa.

#### **1.2.4.1 Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze i lipodistrofija**

Dugotrajno liječenje lijekovima iz skupine NRT povećava rizik razvoja lipoatrofije.<sup>53-55, 72</sup> Studije poprečnog presjeka ukazale su da su NRT u uzročnoj svezi s promjenama tijela, jer prouzroče mutacije na polimeraza gama genu u DNK u mitohondrijima, tako prouzroče oštećenja u mitohondrijima.<sup>53, 72, 77, 87, 88</sup>

Stariji ljudi imaju veću vjerojatnost gubitka masnog tkiva, jer se starenjem nakupljaju mutacije na DNK u mitohondrijima.<sup>48, 55, 72</sup> Primjena nekih lijekova iz skupine NRT predstavljaju neovisne faktore rizika za razvoj lipodistrofije.<sup>13, 14</sup> Klinička istraživanja su potvrdila da je gubitak potkožnog masnog tkiva uzrokovan liječenjem analozima timidina i to prvenstveno stavudinom, a manje zidovudinom.<sup>14, 62, 78, 89</sup> Zamjena stavudina odgovarajućim lijekovima iz skupine NRT (na primjer tenofovir i abakavir) dovode do poboljšanja u gubicima masnog tkiva, dok su istraživanja pokazala da primjena lijekova iz skupine PI nema učinka na poboljšanje u gubicima masti.<sup>78, 90</sup>

#### **1.2.4.2 Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze i lipodistrofija**

Efavirenz može prouzročiti inhibiciju lipogeneze i tako može doprinijeti lipoatrofiji.<sup>91</sup> Zapažen je postupan gubitak masti u osoba liječenih kombinacijama NRT i NNRT, ali javlja se znatno rjeđe.<sup>92</sup> Liječenje zidovudinom + lamivudinom + efavirenzom povezano je sa povećanjem masti na trupu i ukupne masti.<sup>93</sup> Kombinacija zidovudin + lamivudin + nelfinavir može dovesti do većeg gubitaka masti na udovima, ako se usporedi sa kombinacijom zidovudina + lamivudina + efavirenz.<sup>94</sup> Estrada i sur. pokazali su da efavirenz ako zamjeni PI u osoba zaraženih HIV-om sa lipodistrofijom ne dovodi do poboljšanja, nego čak do pogoršanja u centralnom nakupljanju masnog tkiva i gubitku perifernog masnog tkiva i godinu dana nakon otpočinjanja liječenja.<sup>95</sup> Martinez i sur. su našli da je lipoatrofija ili lipohipertrofija ublažena u nekih osoba liječenjem nevirapinom ili efavirenzom, ali su prijavljeni i novi slučajevi tijekom istraživanja.<sup>96</sup>

### **1.2.4.3 Inhibitori proteaze i lipodistrofija**

Visceralno nakupljanje masti je u svezi da liječenjem PI u osoba zaraženih HIV-om.<sup>78, 90</sup> Rezultati mnogih istraživanja, u kojima su PI zamijenjeni sa NNRT nisu ukazali na dosljedna i objektivna poboljšanja u preraspodjeli masti niti nakon 6-12 mjeseci od prekida liječenja PI.<sup>72, 97</sup> Utvrđena je sličnost metaboličkih i morfoloških promjena, u HIV pacijenata sa metaboličkim sindromom, a PI su povezani s tim promjenama.<sup>11, 12, 78, 98</sup>

### **1.2.5 Klinički značaj lipodistrofije**

Postoje dvije važne posljedice lipodistrofičnog sindroma.<sup>29</sup>

1. suradljivost za antiretrovirusno liječenje može biti potisnuta zbog kozmetskog učinka (osobito kod lipoatrofije lica), a posljedica je virološki i klinički neuspjeh.<sup>29</sup>
2. može voditi povećanju kardiovaskularnih bolesti, te su nekoliko izvješća opisali prijevremenu bolest koronarnih arterija.<sup>29</sup> Uzročne veze ovog rizičnog faktora još nisu utvrđene. Za sad ne postoje podaci o prevalenciji, ili rizični faktori za kardiovaskularne bolesti u osoba zaraženih HIV-om koji se liječe HAART-om.<sup>29</sup> Neke osobe zaražene HIV-om koje su kratko liječene PI razvile su kardiovaskularnu bolest, zbog protrombotičkog učinka liječenja a ne zbog aterosklerotskog učinka.<sup>29</sup>

HIV-lipodistrofični sindrom je sličan metaboličkom sindromu po mnogim kliničkim odlikama, sa povećanim rizikom za razvoj šećerne bolesti tip 2 i kardiovaskularnih bolesti.<sup>99</sup>

### **1.2.6 Dijagnoza lipodistrofije**

Lipodistrofija se može potvrditi antropometrijskim mjerenjima i radiološkim promjenama (CT, MR, DEXA). Metaboličke promjene u svezi sa lipodistrofijom mogu biti procijenjene sa standardnim lipidnim profilom, određivanjem koncentracija inzulina.<sup>100</sup> Važno je razlikovati lipodistrofiju i povezanu lipoatrofiju od sindroma propadanja u svezi s HIV-om. Lipoatrofija može ali ne mora biti u svezi sa promjenama u distribuciji centralne masti ili tjelesne težine, ali obično postoji smanjenje u mjerenjima nabora kože.<sup>100</sup> Sindrom propadanja je obilježen sa progresivnim smanjenjem tjelesne težine, smanjenje nemasnog i masnog tkiva, što se može utvrditi analizom bioelektrične impedancije, i smanjenjem poprečne površine mišića i opsega struka.<sup>100</sup> Bolesnici s lipodistrofijom mogu imati bolove u prsima, otežano disanje, pupčanu herniju, bolnost u svezi sa povećanjem prsiju, nadutost, gastrointestinalni refluks, i/ili promijenjene navike crijeva.<sup>100</sup>

### **1.2.7 Reverzibilnost u promjenama**

Lipoatrofija je čini se ireverzibilna pojava odnosno vrlo teško i sporo reverzibilna pojava. Gubitak masnog tkiva na stražnjici, udovima i licu kad se jednom pojavi vrlo se sporo poboljša.<sup>46, 92</sup> Poboljšanje lipoatrofije mjerenjem debljine masnog tkiva viđeno je u osoba koje su liječene abakavirom, nakon liječenja zidovudinom ili stavudinom<sup>101-103</sup> ili tenofovirom.<sup>18</sup> Boyd i sur. su našli statistički značajno, ali klinički umjereno povećanje u perifernoj i visceralnoj masti u osoba u kojih je otpočelo liječenje indinavirom/ritonaviro + efavirenzom u osoba zaraženih HIV-om nakon neuspjeha liječenjem NRT.<sup>104</sup> Smith i sur. nisu uočili razlike u poboljšanju lipoatrofije.<sup>105</sup> Unatoč poboljšanju u masnim naslagama, periferna

lipoatrofija je ostala uočljiva.<sup>18, 103</sup> Lipohipertrofija je načelno reverzibilna posebno u abdominalnoj regiji i na vratu.<sup>92</sup>

## **1.3 Dislipidemija**

### **1.3.1 Utjecaj HIV infekcije na serumske lipide**

Promjene u metabolizmu lipida u HIV-bolesnika opisani su prije uvođenja antiretrovirusnih lijekova.<sup>11, 27, 82, 106-109</sup> Već tad su dokumentirane smanjene razine ukupnog kolesterola, LDL- kolesterola i HDL- kolesterola, apolipoproteina B i povišene razine triglicerida.<sup>82, 107-116</sup> Prije početka liječenja HAART-om zapažene su smanjenje razine ukupnog kolesterola i LDL kolesterola u početku bolesti i blago povišenje triglicerida u bolesnika sa uznapredovanom bolešću.<sup>14</sup> Uočeno je da je HDL-kolesterol niži u bolesnika sa nižim CD4+ T limfocitima i s oslabljenim imunološkim odgovorom.<sup>14, 114</sup> Povećanje triglicerida u serumu i smanjenje koncentracije ukupnog kolesterola je u svezi s napredovanjem HIV-bolesti.<sup>27, 106, 107, 109</sup> Preporučene razine kolesterola u serumu su <5,0 mmol/l, HDL-kolesterola u serumu su za muške >1,0 mmol/l, a za ženske >1,2 mmol/l, LDL-kolesterola u serumu su <3,0 mmol/l i razine triglicerida u serumu su <1,7 mmol/l.<sup>117</sup>

### **1.3.2 Hiperlipidemija u svezi sa antiretrovirusnim liječenjem**

Liječenjem HAART-om, dolazi do potiskivanja virusnog umnažanja, obnove imunog sustava u osoba zaraženih HIV-om. Pojava je definirana povišenim ukupnim kolesterolom, povišenim LDL kolesterolom i povišenim trigliceridima.<sup>118</sup> Vrlo visoke razine triglicerida mogu prouzročiti sindrom hilomikronemije, pa se može razviti akutna upala gušterače, ili bolovi u trbuhu s normalnim razinama

enzima gušterače, dispneju, gubitak pamćenja, lipemiju mrežnice i eruptivne ksantome.<sup>14</sup>

### **1.3.3 Epidemiologija**

Prevalencija dislipidemije je različita u pojedinim istraživanjima. U longitudinalnim studijama, povećane razine lipida se javljaju već nakon trećeg mjeseca (često i ranije) od početka antiretrovirusnog liječenja.<sup>14</sup> Nakon prosječnog trajanja liječenja od 470 dana proporcija bolesnika s povišenim kolesterolom >6,2 mmol/l raste od 7% do 44% u onih liječenih ritonavinom, od 5% do 33% u onih liječenih nelfinavirom, i 12% do 35% u onih liječenih indinavirom.<sup>50, 119</sup> U osoba zaraženih HIV-om koji primaju PI prevalencija hiperlipidemije je 28-80%, hipertrigliceridemije je 40-80% i hiperkolesterolemije 10-50%.<sup>11, 12, 27, 63, 84</sup> Postoje velike razlike u studijama o prevalenciji hiperkolesterolemije od 33% do 82%, hipertrigliceridemije od 43% do 66% u bolesnika koji se liječe PI.<sup>11, 14, 120</sup> U rijetkim je radovima utvrđena kumulativna incidencija 24% hiperkolesterolemije i 19% incidencija hipertrigliceridemije u bolesnika liječenih HAART-om, a javila se nakon početka liječenja sa PI.<sup>13, 14</sup> Veći broj studija o metaboličkim promjenama u HIV pacijenata liječenih HAART-om konzistentno pokazuju povećanu prevalenciju dislipidemije.<sup>11, 26, 48, 54, 56, 74</sup> Epidemiološki podaci ukazuju na svezu između HIV infekcije, liječenja HAART-om i razvoja ateroskleroze.<sup>121</sup>

### **1.3.4 Patogeneza dislipidemije u HIV-bolesnika**

Patogenetski mehanizmi za koji dovode do razvoja dislipidemije u osoba zaraženih HIV-om ili u drugim infekcijama su nepoznati.<sup>82, 107, 111</sup> Učestalost povišenog LDL-kolesterola i triglicerida je veća u liječenih nego u osoba koje nisu liječene antiretrovirusnim lijekovima.<sup>122, 123</sup> Za razumijevanje patofiziologije



procesa, potom i liječenje, potrebno je definirati rizične faktore koji utječu na evoluciju hipertrigliceridemije.<sup>122</sup> Predloženo je više patofizioloških modela koji tumače razvoj dislipidemije u osoba zaraženih HIV-om.<sup>14</sup> Modeli se temelje se na djelovanju HIV-a, antiretrovirusnog liječenja, hepatocita i lipocita.<sup>14, 98</sup> Navedeno je nekoliko različitih mehanizama koji doprinose dislipidemiji:

1. Pojava dislipidemija je u svezi sa liječenjem PI. U zdravih pojedinaca, koji su primali ritonavir zapažene su nepravilnosti u lipidima.<sup>50, 79</sup>
2. Dislipidemija se javlja zbog redukcije aktivnosti SREBP-1 (od engl. sterol regulatory element binding proteins) koje prouzroče PI.<sup>50, 124, 125</sup> SREBP 1 se nalazi u endoplazmatskom retikulu, u masnom tkivu i jetrima, ima glavnu ulogu u odgovoru masnih stanica na oslobađanje inzulina nakon obroka.<sup>78, 126, 127</sup> U masnim stanicama SREBP-1 povećava diferencijaciju masnih stanica, povećava unos i sintezu masnih kiselina iz ugljikohidrata, potrošnju glukoze i koči lipolizu.<sup>78, 126, 127</sup>
3. PI smanjuju degradaciju apolipoproteina B i E u krvi pa ovi dovode do dislipidemije, a također Apolipoprotein C-III može posredovati u dislipidemiji.<sup>106, 128</sup>

Nepravilnost u profilu lipida vremenom se obično stabilizira ako kombinacije lijekova u HAART-u ostanu nepromijenjene.<sup>12, 26</sup>

#### **1.3.5.1 Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze i dislipidemija**

Opažanja jasno ukazuju da bi NRT mogli biti povezani sa hiperkolesterolemijom, a vjerojatno i s blažom hipertrigliceridemijom.<sup>14</sup> NRT također koče adipogenezu i podržavaju lipolizu, te iskazuju snažnu sinergističku toksičnost sa PI.<sup>52</sup> Uočena su značajna smanjenja ukupnog kolesterola i triglicerida na tašte u osoba

zaraženih HIV-om u kojih je tenofovir uspoređen sa stavudinom u kombinaciji s lamivudinom i efavirenzom.<sup>129</sup> Osobe zaražene HIV-om liječene stavudinom + didanozinom + indinavirom imale su više razine triglicerida, od onih koji su liječeni kombinacijom koja je sadržavala zidovudin + lamivudin + indinavir.<sup>106, 130</sup>

### **1.3.5.2 Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze i dislipidemija**

Lijekovi iz skupine NNRT tijekom liječenja mogu izazvati promjene u profilu lipida, ali su bitno blaže nego što je zapaženo u liječenju PI-om. Ako se doda efavirensu lijek iz skupine NRT, kombinacija povećava ukupne razine kolesterola unutar 4-8 tjedna liječenja, a u osoba zaraženih HIV-om koje su primale uz efavirens i indinavir razina ukupnog kolesterola je izrazito povećana.<sup>106</sup> Osobe zaražene HIV-om liječene nevirapinom ili indinavirom u kombinaciji NRT imale su povećanje HDL-kolesterola i LDL-kolesterola.<sup>106, 131</sup> Osobe zaražene HIV-om liječene nevirapinom imale su blago povišenje razine triglicerida, ali znatno više povećanje razine HDL-kolesterola nego osobe liječene efavirensom.<sup>106</sup> Razine HDL-kolesterola porastu znatno više ako se HIV pacijenti liječe nevirapinom nego indinavirom, no povećan je omjer ukupnog kolesterola prema HDL-kolesterolu.<sup>106</sup> Nevirapin jedini je antiretrovirusni lijek, koji primijenjen s dva lijeka iz skupine NRT, povećava razinu HDL-kolesterola u plazmi.<sup>26</sup>

### **1.3.5.3 Inhibitori proteaze i dislipidemija**

Dugotrajno uzimanje PI uzrokuje metaboličke promjene.<sup>66, 67, 78</sup> U osoba zaraženih HIV-om liječenje PI prouzroči enzimske poremećaje u hepatocitima, adipocitima i endotelu.<sup>106</sup> Promjene su slične kao u bolesnika sa šećernom bolešću, vidi se dislipidemija koja oponaša aterogeni profil.<sup>13, 78, 84, 119, 120</sup> Osobe zaražene HIV-om koje su liječene PI, imale su povišene razine ukupnog

kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida, i smanjene razine HDL-kolesterola.<sup>11, 12, 14, 82, 84, 119, 120</sup>

Većina PI, osim atazanavira povećavaju razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida.<sup>26, 27, 79</sup> Hipertrigliceridemija u osoba zaraženih HIV-om koje primaju ritonavir ili ritonavir/sakvinavir kombinaciju, može biti ponekad izrazito velika, tad razina triglicerida doseže koncentraciju >11 mmol/l.<sup>13, 27</sup>

### **1.3.6 Pristup HIV-bolesnicima sa dislipidemijom**

Preporuka je učiniti profil lipida (razine ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida u serumu) na tašte prije otpočinjanja antiretrovirusnog liječenja, te ponoviti svakih 3 do 6 mjeseci.<sup>14, 132</sup> Utvrdi li se dislipidemija u osoba zaraženih HIV-om, treba odrediti etiologiju i procijeniti ukupni kardiovaskularni rizik.<sup>14</sup> Većina bolesnika ima druge sekundarne etiološke uzroke (bolest i lijekovi), nasljedna metabolička oštećenja i faktore stila življenja.<sup>14</sup> Sekundarne uzroke treba liječiti ili eliminirati.<sup>14</sup>

### **1.3.7 Kardiovaskularni rizici u HIV-bolesnika sa dislipidemijom**

Kliničko praćenje osoba zaraženih HIV-om zahtijeva pažljivu procjenu kardiovaskularnih rizičnih faktora i potencijalne nuspojave, kako bi bilo osigurano sigurno liječenje HAART-om.<sup>99</sup> Evidentno je da osobe zaražene HIV-om, liječene HAART-om imaju veći rizik za razvoj koronarne bolesti srca.<sup>20, 133</sup> U populacijskim istraživanjima prevalencija koronarne bolesti srca je dvostruko veća u osoba zaraženih HIV-om koje se liječe HAART-om, nego u HIV negativnoj kontrolnoj skupini.<sup>133, 134</sup> Istraživanja su pokazala, da su povišene razine lipoproteina neovisni predskazatelji kardiovaskularnih bolesti.<sup>20, 78, 135-138</sup> Dislipidemiju nalazimo u oko 70% u osoba zaraženih HIV-om liječenih HAART-

om, u koncentracijama koje su u svezi sa povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti.<sup>11, 29, 48, 119</sup>

U većine osoba zaraženih HIV-om je utvrđen jedan ili više rizičnih faktora, pogodnih za razvoj ishemijske bolesti srca.<sup>14, 133</sup> Na primjer pušenje, hipertenzija, šećerna bolest, metabolički sindrom, koronarna bolest srca u obitelji, gojaznost, visoke razine kolesterola u krvi, povišeni LDL kolesterol, sniženi HDL kolesterol, su u jasnoj svezi sa pojavom ishemijske bolesti srca.<sup>14, 133</sup> Poznato je da je umjerena hipertrigliceridemija povezana s razvojem bolesti koronarnih žila.<sup>122, 133, 139</sup> Na temelju povećanih razina kolesterola i triglicerida, moguće je izdvojiti HIV pacijente koji imaju povećani rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti.<sup>17</sup>

#### **1.4 Mediteranska prehrana**

Naziv mediteranska prehrana odnosi se na prehrambene uzorke nađene na obalama Mediterana, gdje raste maslina.<sup>140-144</sup> Odavno je zapaženo da ljudi koji žive u mediteranskim zemljama imaju nižu učestalost bolesti koronarnih arterija i karcinoma te žive duže nego ljudi u ostalim zemljama Europe.<sup>145, 146</sup> Pridržavanje mediteranskoj prehrani je u svezi s značajnim smanjenjem ukupne smrtnosti u Grčkoj.<sup>145, 147</sup> Rani, poznatiji i značajniji podaci o mediteranskoj prehrani datiraju od 1960. godine iz Studije sedam zemalja (engl. Seven Countries Study) Rezultati ovih studija otkrili su snažnu korelaciju između razine kolesterola u krvi i mortaliteta zbog kardiovaskularnih bolesti.<sup>144, 148</sup>

U presječnim populacijskim analizama utvrđena je sveza između povećanog unosa zasićenih masnih kiselina, povećanog kolesterola u serumu i povećanog rizika od oboljenja kardiovaskularnih bolesti.<sup>148, 149</sup> Tradicionalna prehrambena epidemiologija je usmjerena na jednu namirnicu te utjecaj iste na pojavu

bolesti.<sup>150</sup> Brojne grupe istraživača pokušale su utvrditi koji su prehrambeni oblici povezani sa produženim trajanjem života.<sup>140, 142, 151</sup>

#### **1.4.1 Prehrambena piramida**

Prehrambena piramida mediteranske prehrane sastoji se od dnevne konzumacije: kruha, tjestenine, riže, ostalih žitarica, krumpira, mahuna, ostalog sezonskog povrća, voća i oraščića, a mliječni proizvodi se koriste u manjim količinama.<sup>147</sup> Maslinovo ulje je glavni je izvor masnoće u mediteranskoj prehrani.<sup>148, 152</sup> Tjedna konzumacija sadrži: ribu, piletinu, jaja i rafinirane ugljikohidrate.<sup>150, 153</sup> U mjesečnu konzumaciju je ubrojeno crveno meso.<sup>149, 150, 154,</sup>  
<sup>155</sup> Cijela piramida je obogaćena umjerenom konzumacijom alkohola. U mediteranskoj prehrani je smanjen unos zasićenih masnih kiselina, a ukupan unos masti nije visok. Između uobičajenih prehrambenih komponenti, utvrđen je: visok odnos jednostruko nezasićenih/zasićenih masti; unos etanola u umjerenim količinama; visok unos vlakana, vitamina, folata i prirodnih antioksidanta; te nizak unos životinjskih bjelančevina.<sup>147</sup> Poznato je da postoje velike razlike u prehrambenim navikama između primorskih i kontinentalnih krajeva Republike Hrvatske . Posljedica su raspoloživih uvjeta za proizvodnju hrane uvjetovanih lokalnim klimatskim, zemljopisnim i drugim posebnostima te kulturološkim navikama.<sup>147</sup> Također je poznato da je prehrana u primorskim krajevima Hrvatske slična "mediteranskoj" prehrani, dok u kontinentalnim krajevima prehrana odgovara "kontinentalnoj" prehrani (engl. western diet).

#### **1.4.2 Maslinovo ulje**

Maslinovo ulje se dobiva iz kultivirane masline – *Olea europea sativa*. Podijeljeno je u nekoliko skupina ovisno o okusu, kemijskom sastavu i načinu proizvodnje.

Kiselina u maslinovom ulju potječe iz slobodnih oleinskih kiselina. Određena je kao uljni aciditet i mjeri se u postocima. Ekstra djevičansko maslinovo ulje je prirodan voćni sok koji je dobiven hladnim prešanjem i separiranjem.<sup>148, 156</sup> Takvo ulje sadrži 150 do 350 mg/kg fenola.<sup>157</sup> Sadrži manje od 0.8% kiseline, i ima odličan okus.

Djevičansko maslinovo ulje je izvor zdravih jednostruko nezasićenih masnih kiselina, ali i stotine drugih mikronutrijencija, na primjer antioksidanta, kao što su komponente fenola, skvalena, karotena i vitamin E.<sup>158</sup> Maslinovo ulje je izdvojeno kao komponenta mediteranske prehrane, koja značajno smanjuje mortalitet.<sup>140, 142, 151</sup> U nekim populacijskim studijama autori su nastojali prikazati značaj maslinovog ulja kao ključni sastojak mediteranske prehrane.<sup>149, 159</sup> Ekstra djevičansko maslinovo ulje glavna masnoća mediteranske prehrane, koja umanjuje incidenciju koronarne bolesti srca.<sup>160, 161</sup> S druge strane stanoviti broj velikih epidemioloških studija pokazale su da posebne hranjive tvari u prehrani, kao što je dijetna mast, antioksidanti i vlakna, važni čimbenici u smanjenju rizika kardiovaskularnih bolesti.<sup>150, 162</sup> Teško je izdvojiti poseban učinak neke namirnice ili hrane na zdravlje, usprkos uobičajenoj praksi da se u znanstvenim istraživanjima utvrdi uloga jedne namirnice ili hrane u svezi razvoja bolesti.<sup>163</sup> Male količine nezasićenih masnih kiselina (npr. oleinska kiselina) smanjuju oksidacijski stres u stanicima.<sup>148, 150</sup> Konzumacijom djevičanskog maslinovog ulja, umanjena je proizvodnja slobodnih radikala, karike lanca koje sudjeluju u transportu elektrona u mitohondrijima su sačuvane, i štiti DNK od oksidacije.<sup>164, 165</sup> Zbog visokog sadržaja jednostruko nezasićenih masnih kiselina maslinovo ulje poboljšava profil lipida u serumu (smanjuje omjer LDL/HDL).<sup>150, 162, 166</sup> Već i

mala konzumacija djevičanskog maslinovog ulja zaštitno djeluje na kardiovaskularni sustav.<sup>167</sup>

**Polifenoli** se prirodno javljaju u ulju, povrću, voću, čaju i crvenom vinu.<sup>160, 168</sup>

Povoljno djeluju na zdravlje jer smanjuju smrtnost zbog karcinoma i koronarnih bolesti srca.<sup>157, 169</sup> Glavne fenolne komponente u maslinovom ulju su

hidroksitirosol i tirosol.<sup>164, 170</sup> Tirosol i hidroksitirosol čine oko 80% fenola, koje se nalaze u maslinovom ulju.<sup>164, 171</sup> Tirosol i hidroksitirosol in vitro poboljšavaju

funkciju endotela jer umanjuju adhezivne sile molekula na površini stanice, povećavaju raspoloživost dušičnog oksida i potiskuju slobodne radikale u

stanici.<sup>150, 162, 164, 172</sup> Eksperimenti su pokazali da konzumacija fenola umanjuje oksidaciju LDL kolesterola.<sup>160, 164, 173-175</sup> Zbog svojih protuupalnih i

protuoksidacijskih svojstava povoljno utječu na oporavak endotela.<sup>157, 176</sup>

Odstranjuju slobodne radikale, smanjuju oksidaciju LDL kolesterola i nakupljanje trombocita.<sup>162</sup> Oksidacija LDL kolesterola igra važnu ulogu u patogenezi

ateroskleroze.<sup>160, 177</sup> Mijenjaju hemostazu jer potiskuju nakupljanje trombocita.<sup>152,</sup>

<sup>164</sup> Podržavaju sintezu dušičnog oksida i tako relaksiraju glatku muskulaturu endotela.<sup>164, 178</sup>

**Skvalen** je važan ugljikohidrat u maslinovom ulju i javlja se u koncentracijama do 12 g/kg.<sup>160, 167, 179, 180</sup> Utvrđen je utjecaj na aktivnost 3-hidroksi-3metil-glutaril-CoA

reduktaze, jer preko ovog posrednika koči sintezu kolesterola. Također smanjuje raspoloživost fernezil pirofosfata za fenilaciju onkogena, te se pretpostavlja da ima preventivni učinak protiv karcinogeneze u kolonu.<sup>167, 180</sup>

**Fitosteroli** prihvaćeni su kao korisne komponente u dijeti protiv raka.<sup>167</sup> Iz

skupine fitosterola značajan je  $\beta$ -fitosterol, koji je uključen u kaskadu arahidonske kiseline i ima protuupalni učinak.<sup>167, 181</sup>

### 1.4.3 Alkohol

Umjerena potrošnja alkohola je u obrnutoj svezi s pojavom kardiovaskularnih bolesti.<sup>182-184</sup> Predloženi su različiti mehanizmi koji tumače zaštitno djelovanje alkohola. Objašnjenja se temelje na slijedećim učincima: povećanje razine HDL kolesterola,<sup>185-187</sup> povećanje aktivnosti enzima paraoksonaze,<sup>185, 187</sup> ulaskom kolesterola u stanicu,<sup>185, 188</sup> redukcijom procesa koagulacije,<sup>185, 189</sup> smanjenjem upalnih procesa.<sup>185, 190, 191</sup> Enzim paraoksonaza nalazi se u krvi, povezan je sa HDL kolesterolom, ima antioksidantne odlike i štiti krvožilni sustav od ateroskleroze.<sup>185, 192, 193</sup> Umjerena potrošnja alkohola prolazno povećava razine triglicerida.<sup>182, 186</sup> Rašireno je uvjerenje da ispijanje crnog vina koristi zdravlju, posebno ako se ispija za vrijeme jela.<sup>150</sup> Pokazano je da konzumacija crnog vina povećava koncentraciju antioksidanta polifenola u plazmi i ima korisni učinak na funkciju endotela.<sup>154</sup> Epidemiološke studije nisu dokazale veću korist crnog vina na zdravlje.<sup>154, 194-197</sup>

### 1.5 Procjena fizičke aktivnosti

Osobe zaražene HIV-om često su kronično umorne, zato su dodatno smanjene fizičke aktivnosti.<sup>198-200</sup> Kronični umor je u osoba zaraženih HIV-om toliko izražen da postanu ograničeni u obavljanju jednostavnih dnevnih aktivnosti, na primjer poslovi u domaćinstvu, uspinjanje po stubama i hodanje.<sup>198, 200</sup> Naporne fizičke aktivnosti kao što su: trčanje, vožnja biciklom i pješaćenje su ograničene u ovoj populaciji.<sup>198, 201, 202</sup> U dnevnu fizičku aktivnost ulaze domaćinski poslovi, kupovanje namirnica, priprema hrane i takva vrsta fizičke aktivnosti zahtjeva 3 do 5 metaboličkih ekvivalenata (MET).<sup>198, 203</sup> Progresijom bolesti osobe zaražene HIV-om često postanu fizički neaktivne. S druge strane umjerena fizička aktivnost može stimulirati imune funkcije, odgoditi ili spriječiti sindrom propadanja. Dijeta i



tjelovježbe mogle bi postati dio liječenja lipodistrofije, kao što je kod liječenja hipertenzije, dijabetesa i drugih kroničnih bolesti.<sup>204</sup> Postoji općenit nedostatak informacija o procjeni fizičke aktivnosti HIV/AIDS bolesnika u Hrvatskoj. Također su manjkava izvješća u svjetskoj literaturi, koja sustavno opisuju fizičke aktivnosti i socijalnu ulogu na život u osoba zaraženih HIV-om nakon započinjanja liječenja HAART-om. Program tjelovježbe može ublažiti neke aspekte lipodistrofije, ako se smanji konzumacija masti, snizi razina šećera u krvi, koristi prehrana bogata vlaknima, dok se ne razvije adekvatno liječenje.<sup>205</sup> Tjelovježbe su prva linija u liječenju osoba zaraženih HIV-om sa dislipidemijom, koji se liječe HAART-om.<sup>106,</sup><sup>206</sup> Tjelovježbe mogu smanjiti tjelesnu težinu, bolest koronarnih žila, rizične faktore u HIV pacijenata, a mogu prouzročiti dobivanje na tjelesnoj težini u bolesnika sa sindromom propadanja, bez povećanja virusnog opterećenja.<sup>72</sup> Progresivni trening je jedina poznata fiziološka intervencija koja povećava krtnu mišićnu masu i snagu.<sup>205</sup> Zapažena su neka poboljšanja nakon obavljenih redovitih tjelovježbi: pojačana oksidacija masti u mišićnom tkivu, smanjena rezistencija inzulina, smanjena hipertenzija i smanjene koncentracije LDL kolesterola u plazmi.<sup>207-209</sup>

## 2. Hipoteze i ciljevi istraživanja

Provedene su dva međusobno povezana istraživanja:

1) presječno istraživanje o povezanosti mediteranske prehrane i morfološke promjene tijela gdje je glavna hipoteza:

- Osobe zaražene HIV-om i liječene HAART-om koje se pridržavaju mediteranske prehrane imati će manji rizik razvoja lipoatrofije i lipohipertrofije.

2) longitudinalne promjene u razinama lipida nakon započinjanja i tijekom 1 godine liječenja HAART-a. Glavna hipoteza je:

- Osobe zaražene HIV-om koje se pridržavaju mediteranske prehrane imati će niže razine kolesterola i triglicerida.

### 2.1 Ciljevi istraživanja

1) Ciljevi istraživanja morfoloških tjelesnih promjena

- Glavni cilj: Utvrditi ima li utjecaja tip prehrane (mediteranski ili kontinentalni) na razvoj lipodistrofije u osoba zaraženih HIV-om koje se liječe HAART-om.
- Ostali ciljevi: Procijeniti povezanost razvoja lipodistrofije u osoba zaraženih HIV-om sa drugim čimbenicima: spolom, životnom dobi, fizičkom aktivnošću, unosom energije, različitim grupama lijekova (NRT, NNRT i PI), brojem CD4 limfocita, virusnim opterećenjem, pušenjem.

2) Ciljevi istraživanja promjena lipida tijekom prve godine liječenja HAART-om

- Glavni cilj: Usporediti ima li utjecaja tip prehrane (mediteranski ili kontinentalni) na razine ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-

kolesterola i triglicerida u osoba zaraženih HIV-om koje se liječe HAART-om tijekom prve godine liječenja.

- Ostali ciljevi: Procijeniti utječu li drugi čimbenici na razine ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida u osoba zaraženih HIV-om tijekom prve godine liječenja HAART-om: spol, životna dob, fizička aktivnost, unos energije, različite grupe lijekova (NRT, NNRTI, PI), broj CD4 limfocita, virusno opterećenje, pušenje.

## **2.2 Tipovi istraživanja**

Od lipnja 2004. godine do lipnja 2005.g. provedena je studija poprečnog presjeka (engl. cross sectional) o pridržavanju mediteranske prehrane i lipodistrofije.

Istraživači su obavili svoja mjerenja samo jednom prigodom, da bi mogli procijeniti zdravlje i navike u osoba zaraženih HIV-om. Analizirali su pridržavanje mediteranske ili kontinentalne prehrane, pojave o promjenama oblika tijela, unos energije, fizičku aktivnost, pušenje, tjelesna težina, indeks tjelesne mase, omjer opsega bokova i struka te vrste antiretrovirusnog liječenja.

Od sredine 1997. godine otpočeto je prospektivno longitudinalno praćenje metaboličkih promjena, razvoja istih te utvrđivanje rizičnih čimbenika u osoba zaraženih HIV-om, koji su liječeni HAART-om u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu. Sustavno su praćene razine ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida, razine CD4 T limfocita, virusno opterećenje šest puta tijekom prvih 12. mjeseci liječenja HAART-om.

## **3. Ispitanici i metode rada**

### **3.1 Uvod**

Republika Hrvatska je jugoistočna europska država sa populacijom nešto većom od 4,4 milijuna. Može se grubo podijeliti u tri geografske regije: mediteranska obala na jugu, kontinentalna i panonska na sjeveru i planinska u sredini.

Prehrana u Hrvatskoj bi se mogla razlikovati po regijama. Osobe koje žive uzduž obale Jadranskog mora konzumiraju hranu koja bi mogla odgovarati klasičnoj mediteranskoj prehrani, a oni koji žive u kontinentalnim i planinskim dijelovima konzumiraju hranu koja bi mogla odgovarati klasičnoj zapadnoj prehrani (od engl. western diet).

Između 1985. i 2005. godine u Hrvatskoj je utvrđeno ukupno 553 osoba u kojih je dijagnosticirana HIV infekcija. Od ovih 239 su imali AIDS definirajuću bolest a 127 osoba je umrlo. Centar za HIV/AIDS Klinike za infektivne bolesti u Zagrebu skrbi o svima osobama zaraženim HIV-om u Republici Hrvatskoj. U ovom Centru, objedinjena je HIV/AIDS populacija iz cijele Republike Hrvatske. Tako su u ovo istraživanje uključene osobe zaražene HIV-om iz svih regija širom zemlje.

### **3.2 Ispitanici**

Presječno istraživanje se temelji na skupljenim podacima od 136 osoba zaraženih HIV-om koje su liječene HAART-om najmanje godinu dana. Uključene su osobe starije od 18 godina, koje su potpisale informativan pristanak da će sudjelovati u istraživanju. Trudnice, dojilje, pacijenti sa nekontroliranom oportunističkom infekcijom i pacijenti sa diseminiranom malignom bolešću su isključeni.

U longitudinalno istraživanje je uključeno 117 osoba koje su planski posjećivale Centar za HIV/AIDS redovito uzimale HAART i imale najmanje 5 mjerenja kolesterola i triglicerida tijekom prve godine liječenja. Iz longitudinalnog istraživanja je isključeno 19 osoba jer su imale manje od 5 mjerenja ukupnog kolesterola ili triglicerida, većinom samo 2 mjerenja ukupnog kolesterola i triglicerida. Svih 117 osoba je bilo uključeno i u presječno istraživanje. Istraživački protokol odobren je od Etičkog povjerenstva Klinike za infektivne bolesti u Zagrebu.

### **3.3 Klinički, laboratorijski i podaci stila življenja**

Za vrijeme redovitih periodičkih vizita osoba zaraženih HIV-om u Centru za HIV/AIDS, istraživači su, za studiju poprečnog presjeka jednom primijenili standardni upitnik za skupljanje podataka u svezi spola, dobi, naobrazbe, gojaznosti u obitelji, pušenja, promjene u obliku tijela, načinu prijenosa infekcije, prehrani, unosu energije, fizičkoj aktivnosti. Obavljeni liječnički pregled je sadržavao procjenu promjena u obliku tijela, mjerenja bokova i struka u cm, težinu u kg i visinu u cm.

Za potrebe longitudinalne studije uzorci krvi su skupljeni u jutro predmnijevano na tašte, kako je savjetovano kod liječničkog pregleda. U svakog bolesnika su određene razine ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida. Obrađeni su standardnom enzimskom metodom u istom laboratoriju. Korišten je dostupan komercijalan kit. Koncentracija ukupnog kolesterola u serumu određena je enzimskom fotometrijskom metodom s kolesterol oksidazom (Cholesterol Reagent, tvrtke Thermo Trace) na biokemijskom analizatoru *Olympus AU400*. Koncentracija HDL-kolesterola u serumu određena je direktnom metodom (reagens *HDL-kolesterol za automate, Herbos dijagnostika d.o.o.*) na

biokemijskom analizatoru *Olympus AU400*. Koncentracija LDL kolesterola u serumu određena je direktnom selektivnom metodom (reagens *LDL-kolesterol za automate, Herbos dijagnostika d.o.o.*) na biokemijskom analizatoru *Olympus AU400*. Koncentracija triglicerida u serumu određena je enzimskom fotometrijskom metodom s glicerolfosfat-oksidadom (*Triglycerides Reagent, Thermo Electron Corporation*) na biokemijskom analizatoru *Olympus AU400*. Uzorci krvi svih bolesnika obrađeni su: prije početka antiretrovirusnog liječenja (od 0-14 dana), potom nakon 1 mjesec (15 dana do 60 dana), 3 mjeseca (61-150 dana), nakon 6 mjeseci (151-240 dana), nakon 9 mjeseci (241-330 dana) i nakon 12 mjeseci (331- 420 dana). Za svaki uzorak korišteni su kriteriji po kojima su određene povišene vrijednosti: ukupan kolesterol u plazmi > 5.0 mmol/l, LDL kolesterol > 3.0 mmol/l, HDL-kolesterol < 1.0 mmol/l u muških i 1.2 mmol/l u ženskih i trigliceridi >1.7 mmol/l.<sup>117</sup> Kod pregleda je također određen broj CD4 limfocita u krvi i razina HIV-RNK u plazmi.

Broj CD4 limfocita je određen standardnom protočnom citometrijom. Korišten je citometar (Flow-Count Fluorospheres, Beckman Coulter). Broj kopija HIV-1 RNK je određen reakcijom polimeraze lanca sa najmanjom granicom detekcije 50 kopija/ml (Roche Amplicor Monitor). Podaci o poznatom trajanju HIV infekcije, liječenje AIDS definirajuće bolesti, najviša razina HIV RNK kopija, najmanji broj CD4 limfocita i ranije antiretrovirusno liječenje su prikupljeni pregledom medicinskih kartona. Liječenje sa posebnim antiretrovirusnim lijekom ili klasom lijekova je prikazano je kao vremenski ovisna varijabala.

### **3.4 Definicija i procjena mjerenja promjena oblika tijela**

Promjene oblika tijela se temelje na opisima samih pacijenata, koje su potom potvrđene od liječnika na kliničkom pregledu. Regije tijela su procijenjene

koristeći kriterije koji su razvijeni za HOPS (od engl. US-based HIV Outpatients Study).<sup>55</sup> Da bi smanjili utjecaj blagih fizičkih promjena, koristili smo isti sustav gradacije.<sup>55</sup> Svaki sudionik istraživanja je upitan da obavijesti ako je imao bilo kakve promjene u mastima na licu, nogama, rukama stražnjici (atrofija), vratu, prsima, trbuhu ili prisutnost lipoma (hipertrofija). Svaki znak nakupljanja masti ili gubitka masti je procijenjen kao odsutan, blag, umjeren ili težak sa strane pacijenata i potvrđen od liječnika. Sudionici u istraživanju koji nisu prijavili promjene ili su prijavili samo blage promjene u različitim regijama tijela su procijenjeni kao odsutan. Sudionici u istraživanju su klasificirani u grupu sa lipoatrofijom ili lipohipertrofijom, ako su imali najmanje jedan težak znak ili jedan umjeren znak u jednoj regiji plus najmanje jedan blagi ili umjeren znak u nekoj drugoj regiji.

### **3.5 Procjena prehrane**

Prehrambeni unos je procijenjen upitnikom sa 150 pitanja kojeg je ljubazno dostavila Antonia Trichopoulou. Upitnik je preveden na Hrvatski jezik. Autor je intervjuirao osobe zaražene HIV-om. Unos energije je računat koristeći tablicu o sastavu hrane koja je specifična za Hrvatsku. Za svaku česticu u upitniku, HIV osobe zaražene HIV-om su kazivale učestalost konzumacije, veličinu porcije i prosječan tjedni ili mjesečni unos, koji je podijeljen u dnevne porcije. Da bi pripomogli točnom određivanju porcija, pridodano je 76 fotografija koje su prikazale tipičnu veličinu porcije. Čestice su podijeljene u 12 prehrambenih grupa: krumpir, povrće, mahune, voće i oraščići, mliječni proizvodi, žitarice, meso, perad, riba, maslinovo ulje, jaja i alkoholna pića. Za svaku osobu zaraženu HIV-om je proračunat unos navedenih grupa u gramima po danu i izračunat je ukupan unos energije. Krumpir je pridodan žitaricama, a perad je kombinirana sa

mesom i tako su činili jednu kategoriju. Odnos jednostruko zasićenih masti prema zasićenim mastima je također izračunat. Koristili smo skalu od 10 stupnjeva koju je razvila Trichopoulou A. i sur.<sup>149</sup> Za svaku osobu je određena vrijednost 0 ili 1 sa svaku od 9 komponenti mediteranske prehrane. Korištena je vrijednost medijana kao točka za rezanje u svakoj prehrambenoj kategoriji. Za šest povoljnih kategorija (povrće, mahune, voće i oraščići, žitarice, ribe i jednostruko zasićene masti prema zasićenim mastima) vrijednost 0 je dana osobama zaraženim HIV-om, ako su konzumirale količinu ispod medijana. Za dvije škodljive kategorije (meso u koje je uključena perad i mliječni proizvodi), vrijednost 1 je dana osobama koje su konzumirale količinu ispod medijana za svaku od ovih kategorija. Za konzumaciju etanola vrijednost 1 je dana muškim osobama koji su konzumirali 10 do 50 grama po danu i ženskima koje su konzumirale 5 do 25 grama po danu. Bodovanje mediteranske prehrane rangirano je od 0 do 9, a više bodova je ukazalo na veće pridržavanje tradicionalnoj mediteranskoj prehrani. Zbog malog broja sudionika o našem istraživanju, dihotomizirali smo bodovanje mediteranske prehrane na ispod medijana (<4 boda, ukazuje na slabo prihvaćanje mediteranske prehrane) i na iznad medijana (≥4 boda, ukazuje na umjereno do izrazito prihvaćanje mediteranske prehrane).

### **3.6 Procjena fizičke aktivnosti**

Za procjenu fizičke aktivnosti korišten je IPAQ međunarodni upitnik fizičke aktivnosti (od engl. International Physical Activity Questionnaire).<sup>210</sup> Korištena je kratka verzija upitnika. IPAQ procjenjuje tri specifična tipa fizičke aktivnosti, a to su šetnja, umjerena fizička aktivnost i žestoka fizička aktivnost. Osobe zaražene HIV-om su odgovarale na šest pitanja u svezi sa fizičkom aktivnošću i jedno



pitanje u svezi sa odmorom. Iz odgovora su dobivene informacije o vremenu provedenom u hodanju, umjerenj aktivnosti, žestokoj aktivnosti, te o vremenu provedenom u stanju mirovanja. Upitnik je određen procijeniti fizičku aktivnost tijekom 7 dana. Fizička aktivnost je izračunata važući sa svojim energijskim koeficijentom, koji je definiran u odgovarajućim metaboličkim ekvivalentima (MET). 1 MET-minut skor je određen kao metabolička mjera, ekvivalent je kalorijama koje osoba od 60 kg potroši tijekom mirnog sjedenja.<sup>211</sup> Prosječan MET skor je izveden za svaki tip fizičke aktivnosti. Za sve vrste hodanja koristi se srednja vrijednost: hodanje = 3,3 MET-a. Za sve vrste umjerene fizičke aktivnosti koristi se srednja vrijednost: umjerena fizička aktivnost = 4 MET-a. Za sve vrste žestoke fizičke aktivnosti koristi se srednja vrijednost: žestoka fizička aktivnost = 8 MET-a. Ukupna fizička aktivnost izražena u minutama po tjednu je preračunata u sate po danu.

### **3.7 Statistička analiza**

#### **3.7.1 Presječno istraživanje**

Koristili smo frekvenciju distribucije za deskriptivnu analizu, a za kontinuirane varijable medijane i interkvartilne rangove (IQR). Za uspoređivanje različitih karakteristika u osoba zaraženih HIV-om sa lipoatrofijom ili lipohipertrofijom sa onima bez ovih promjena koristili smo Wilcoxonov test sume rangova za kontinuirane varijable i Fisherov egzaktni test ili  $X^2$  za kategorijske varijable. U multivarijatnoj analizi logističke regresije posebno su procijenjeni faktori u svezi sa lipoatrofijom i lipohipertrofijom. Nazočnost lipoatrofije odnosno lipohipertrofije bila je zavisna varijabla. Dihotomizirani skor mediteranske prehrane bio je glavna nezavisna varijabla. Moguće druge prediktorne varijable analizirane su

bivarijatno. U multivarijatni model smo uključili glavni prediktor i one koje su u početnom modelu imale vrijednost  $p < 0,25$ . Primijenili smo postupnu proceduru odabira varijabli (od eng. stepwise procedure) uz uključenje interakcija, potom smo eliminirali varijable i interakcije koje nisu doprinosile modelu (prema testu omjera vjerojatnosti; engl. likelihood ratio test). Kontinuirane varijable su ispitane za linearnost kategorizacijom istih i grafičkim prikazom. Očita je bila nelinearnost za trajanje ART u regresijskom modelu za lipohipertrofiju, zato je ova varijabla dihotomizirana u  $< 25$  mjeseci i  $\geq 25$  mjeseci liječenja. U konačnom modelu su zadržane varijable sa  $p < 0,05$ . Interakcija između stavudina i ne-nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze je značajna ( $p = 0,05$ ) i ukazuje da su ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze u svezi sa lipoatrofijom, jedino ako su korišteni zajedno sa stavudinom. Zbog ove interakcije nismo mogli uključiti ne-nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze u naš konačni multivarijatni model. Našli smo značajnu interakciju između pušenja i bodovanja mediteranske prehrane u modelu lipoatrofije. Procijenili smo prihvatljivost konačnog modela Hosmer-Lemeshow-om testom, ispitili smo atipične vrijednosti grafičkim prikazima rezidua i analizirali model na nazočnost mnogostruke kolinearnosti.

### **3.7.2 Longitudinalno istraživanje**

Učestalost povišenja triglicerida i kolesterola analizirano je u svakoj vremenskoj točki (bazično-prije otpočinjanja liječenja HAART-om, potom nakon 1. mjeseca, 3. mjeseca, 6. mjeseca, 9. mjeseca i 12. mjeseca nakon otpočinjanja liječenja). Za računanje razlika u razinama lipida između svake vremenske točke korišten je usklađeni  $p$ . Određena je učestalost povišenja ukupnog kolesterola u apsolutnom iznosu i iznad vrijednosti ( $> 5,0$  mmol/l) HDL-kolesterola ( $> 1,0$  mmol/l) i LDL-kolesterola ( $> 3,0$  mmol/l) Isto tako analizirana je učestalost triglicerida iznad

normalne vrijednosti (1,7 mmol/l). Vrijednosti triglicerida zbog nepravilne distribucije su logaritamski transformirane. Korišten je McNemar-ov test za uspoređivanje bazičnih dihotomiziranih mjera lipida sa onim mjerenjima učinjenim nakon 12 mjeseci.

Longitudinalne promjene u vrijednostima kolesterola i triglicerida prvo su ispitane grafički uz prikaz prosječne evolucije tijekom vremena.

Vrijednosti ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida su bile zavisne varijable. Glavna nezavisna varijabla je pridržavanje mediteranskoj prehrani i ona je zadržana u svim modelima. Nakon prikaza vrijednosti lipida tijekom vremena prvo smo dodavali po jednu nezavisnu varijablu. Sve nezavisne varijable su bile kategorizirane. U multivarijatni model smo uključili glavni prediktor i one koje su u početnom modelu imale vrijednost  $p < 0,25$ . Rezultati su prikazali kao postotak razlike između pojedinih kategorija. Primijenjena je analiza varijance ponavljajućih mjerenja (engl. repeated measures of ANOVA).

Ispravnost modela je ispitana grafičkim prikazima rezidua. Koristili smo Proc Mixed programskog paketa SAS (verzija 9.1.3). Nestrukturirana kovarijanca je korištena u svim modelima.

## 4. Rezultati

### 4.1 Presječno istraživanje

#### 4.1.1 Ispitanici

U ovom istraživanju analizirali smo 136 osoba zaraženih HIV-om, liječenih HAART-om najmanje 12 mjeseci, koje su zadovoljile uvjete za sudjelovanje u istraživanju, bile suglasne sudjelovati u istraživanju, odgovarati na pitanja iz upitnika, podvrći se fizikalnom pregledu, dopustiti pregled osobnih medicinskih kartona i baze podataka. Svi sudionici su građani Republike Hrvatske u dobi medijan 43 (IQR 36-50) godina, a 108 (79%) su bili muškog spola. Zaraza HIV-om je prenošena heteroseksualnim spolnim kontaktom 58 (43%), homoseksualnim spolnim kontaktom 55 (41%), intravenskim korištenjem droga u 13 (10%) osoba, hemofiličari 3 (2%), a ostao je nerazriješen put prijenosa zaraze u 7 (4%) osoba. Iz primorja je bilo 65 (48%) osoba, dok je iz kontinentalnih dijelova Hrvatske bilo 71 (52%) osoba. Medijan skor mediteranske prehrane bio je 4 (IQR 3-5,5), dok su 92 (68%) sudionika imala skor mediteranske prehrane  $\geq 4$ . Najmanji ikad izmjeren medijan CD4 stanica bio je 57,5 stanica u  $\text{mm}^3$  (IQR 16-145), dok je posljednji medijan CD4 stanica bio 356,5 stanica u  $\text{mm}^3$  (IQR 244,5-486). Nije utvrđena statistički značajna razlika između najmanjeg i posljednjeg broja CD4 stanica u osoba zaraženih HIV-om sa i bez lipoatrofije ili lipohipertrofije. Medijan vrška virusnog opterećenja bio je 5,6  $\log_{10}$  po ml (IQR 5,1-5,9). Nije bilo značajne razlike u vršku virusnog opterećenja između osoba zaraženih HIV-om sa i bez lipoatrofije i lipohipertrofije. Medijan trajanja liječenja HAART-om bio je 47 mjeseci (IQR 23-67). Bilo je 45 (33%) osoba zaraženih HIV-om liječenih HAART-om utemeljenom jedino na PI.

Dok je 34 (25%) osoba zaraženih HIV-om liječeno HAART-om utemeljenom jedino na NNRT. Također 57 (42%) osoba zaraženih HIV-om koristilo obje kombinacije. Između osoba zaraženih HIV-om koji su koristili PI: 35% je koristilo indinavir, 27% lopinavir/ritonavir i 26% indinavir/ritonavir. Više je osoba zaraženih HIV-om 67 (49%) koristilo efavirenz, nego nevirapin 27 (20%). U vrijeme ispunjavanja upitnika 131 osoba zaražena HIV-om je uzimala HAART. Od ovih je 43% osoba zaraženih HIV-om liječeno PI, dok je 53% liječeno NNRT kombinacijom, a 4% su liječeni sa obje kombinacije NNRT i PI. Najčešća kombinacija lijekova bila je zidovudin + lamivudin + efavirenz (23 %), slijedi zidovudin + lamivudin + lopinavir/ritonavir (16%), potom zidovudin + lamivudin + nevirapin (13%), konačno abakavir + lamivudin + efavirenz (11%).

#### **4.1.2 Promjene oblika tijela**

U skladu sa istraživačkim definicijama (tablica 6), 56 (41%) osoba zaraženih HIV-om imale su lipoatrofiju i 44 (32%) osoba imale su lipohipertrofiju. Teški znakovi lipoatrofije su češće nađeni na licu (n=14), slijede teški znakovi na bedrima (n=13) i stražnjici (n=12). Teški znakovi lipohipertrofije su nađeni najčešće u trbuhu (n=21). Jedino znakove lipoatrofije imala je 31 (23%) osoba, jedino znakove lipohipertrofije imalo je 19 (14%) osoba, a 25 (18%) imale su obje vrste oštećenja masnog tkiva. Glavne odlike osoba zaraženih HIV-om sa i bez lipoatrofije ili lipohipertrofije su uspoređene u tablici 7. Lipoatrofija je češće viđena u ženskih bolesnika (17/28, 60,7%) nego u muških (39/108, 36,1%;  $p=0,03$ ). Pušači i bivši pušači nasuprot nepušačima češće su imali lipoatrofiju ( $p=0,04$ ). Drugi rizični faktori u svezi sa lipoatrofijom su: trajanje antiretrovirusnog liječenja, liječenje sa stavudinom i nenukleozidnim analozima.

**Tablica 6. Znakovi lipoatrofije i lipohipertrofije u 136 osoba zaraženih HIV-om iz Hrvatske.**

<b>Broj i težina znakova</b>	<b>Lipoatrofija</b>	<b>Lipohipertrofija</b>
Bez znakova	48 (35%)	51 (38%)
<b>Jedino blagi</b>		
1	10	30
>1	14	1
<b>Umjereni</b>		
1	8	10
>1 <sup>a</sup>	24	20
<b>Teški</b>		
1	3	3
>1 <sup>b</sup>	29	21
<b>Ukupno</b>	<b>136</b>	<b>136</b>

<sup>a</sup> Jedan umjereni znak plus najmanje jedan blagi ili jedan umjereni.

<sup>b</sup> Jedan težak znak plus najmanje jedan blagi, jedan umjereni ili jedan težki znak.

Sivo zasjenjenje ukazuje HIV bolesnike uključene u grupu sa lipoatrofijom (56/136, 41%) i u grupu sa lipohipertrofijom (44/136, 32%). Znakove lipoatrofije i lipohipertrofije imalo je (25/136, 18%) osoba zaraženih HIV-om.

Osobe zaražene HIV-om sa lipoatrofijom imale su dulje poznato trajanje HIV infekcije ( $p=0,09$ ) i manju tjelesnu težinu ( $p=0,064$ ) prije otpočinjanja liječenja HAART-om, ako ih usporedimo sa onima bez lipoatrofije. Razlika nije statistički značajna (tablica 7 str. 48 i 50). Nije nađen statistički značajna razlika između skora mediteranske prehrane i lipoatrofije u bivarijatnoj analizi.

Između 44 (32%) osoba zaraženih HIV-om sa lipohipertrofijom 95% imale su masne naslage u trbuhu i 84% bolesnika su imali masne naslage na prsima. Lipohipertrofija je češće viđena u ženskih bolesnika (19/28, 67,9%) nego u muških (25/108, 23,2%;  $p<0,001$ ). Bolesnici koji su se umjereno ili čvrsto pridržavali mediteranske prehrane (skor  $\geq 4$ ) imali su rjeđu učestalost lipohipertrofije ( $p=0,031$ , tablica 7 str. 47). Liječenje sa NNRT skupinom lijekova je češće povezano sa lipohipertrofijom nego sa PI u bivarijatnoj analizi (tablica 7 str. 49). Između 45 osoba zaraženih HIV-om liječenih PI, jedino je 9 (20%) imalo lipohipertrofiju, dok je 34 osoba zaraženih HIV-om liječenih NNRT 16(47%) imali lipohipertrofiju. Drugi rizični faktori u svezi sa lipohipertrofijom su: poznato dulje trajanje HIV infekcije prije otpočinjanja liječenja HAART-om, veći odnos između struka i bokova i veće promjene u indeksu tjelesne mase (tablica 7 str. 49 i 50).

**Tablica 7. Glavne karakteristike 136 osoba inficiranih HIV-om sa i bez lipoatrofije i lipohipertrofije\***

Karakteristike	Lipoatrofija			Lipohipertrofija		
	Da	Ne	<i>p</i>	Da	Ne	<i>p</i>
	N=56	N=80		N=44	N=92	
Muški spol	70	86	0,030	57	90	<,001
Dob uključenja u istraživanje, godine	44 (39-52)	43 (37-50)	0,305	44 (39-53)	44 (37-50)	0,421
Pušači i bivši pušači	77	58	0,042	71	64	0,562
Prijenos infekcije						
Heteroseksualni	46	40	0,400	46	41	0,677
Homoseksualni	34	46		39	42	
Intravenski narkomani	9	10		9	10	
Hemofiličari	4	1		5	1	
Nepoznati	7	3		2	5	
Bodovanje mediteranske prehrane ≥4	62	71	0,352	55	74	0,031



**Tablica 7. nastavak**

Karakteristike	Lipoatrofija			Lipohipertrofija		
	Da	Ne	<i>p</i>	Da	Ne	<i>p</i>
	N=56	N=80		N=44	N=92	
Težina bolesti						
Poznato trajanje HIV infekcije prije početka	9 (1-53)	3 (0-33)	0,090	29 (1-65)	3 (0-26)	0,011
HAART-a, mjeseci						
U anamnezi AIDS definirajuća bolest	52	44	0,386	50	46	0,714
Trenutni broj HIV RNK <50 kopija/ml	84	88	0,619	84	87	0,792
Najviši HIV RNK ≥300 000 kopija/ml	59	53	0,488	52	57	0,714
Ikad najmanji broj CD4 (stanice/mm <sup>3</sup> ) □ 50	48	40	0,382	43	43	1,000

**Tablica 7. nastavak**

Karakteristike	Lipoatrofija			Lipohipertrofija		
	Da	Ne	<i>p</i>	Da	Ne	<i>p</i>
	N=56	N=80		N=44	N=92	
Liječenje						
Trajanje HAART-a, mjeseci	53 (36-72)	37 (20-56)	0,001	49 (31-71)	44 (21-62)	0,053
Liječenje proteaza inhibitorima ≥6 mjeseci	71	78	0,429	64	80	0,055
Liječenje ne-nukleozidima ≥6 mjeseci	79	59	0,017	80	61	0,034
Liječenje stavudinom ≥6 mjeseci	73	46	0,003	61	55	0,580

**Tablica 7. nastavak**

Karakteristike	Lipoatrofija			Lipohipertrofija		
	Da	Ne	<i>p</i>	Da	Ne	<i>p</i>
	N=56	N=80		N=44	N=92	
Mjere tijela						
Odnos između struka i bokova, muški	84	71	0,103	89	71	0,030
>0,95 ili ženski >0,8						
Promjene u BMI >2 kg/m <sup>2</sup>	61	54	0,483	71	50	0,028
Težina prije HAART-a, kg	63 (54-72)	68 (60-78)	0,064	62 (54-75)	66 (57-74)	0.243

\*Vrijednosti su postoci ili medijani (25-75 percentili)

#### 4.1.3 Prehrana, unos energije i potrošnja energije

Tablica 8 prikazuje mjerenja između unosa i potrošnje energije, konzumacije različitih namirnica, etanola, ne-alkoholnih napitaka u osoba zaraženih HIV-om sa i bez znakova lipoatrofije. Zbog razlika između spolova u konzumacijama i zbog malog broja osoba ženskog spola, prikazana je konzumacija jedino za 108 osoba muškog spola. Nisu nađene statistički značajne razlike u konzumaciji pet povoljnih dijetnih kategorija (mahune, žitarice, povrće, voće i orašci, i odnosu jednostruko zasićenih masti prema zasićenim mastima) između muških bolesnika sa i bez lipoatrofije. Ipak, osobe zaražene HIV-om bez lipoatrofije konzumirale su više ribe nego osobe sa lipoatrofijom (medijan 38 g/dnevno, IQR 25-45; nasuprot 28 g/dnevno, IQR 17-45;  $p=0,062$ ). Razlika nije statistički značajna. Za škodljive kategorije namirnica (perad i mlijeko) također nisu nađene statistički značajne razlike. Osobe zaražene HIV-om sa lipoatrofijom konzumirale su više mesa nego osobe zaražene HIV-om bez lipoatrofije (134 g/dnevno, IQR 100-153 nasuprot 114 g/dnevno, IQR 89-140;  $p=0,082$ ). Razlika nije statistički značajna. Od 69 osoba zaraženih HIV-om bez lipoatrofije, 48 (70%) je konzumiralo maslinovo ulje, dok je između 39 osoba zaraženih HIV-om sa lipoatrofijom 20 (51%) konzumiralo maslinovo ulje ( $p=0,066$ ). Razlika nije statistički značajna. Medijan unosa maslinovog ulja za osobe zaražene HIV-om koje su ga trošile bio je 17,7 g/dnevno, IQR 13,5 do 24,8. Konzumacija alkohola bila je slična u osoba zaraženih HIV-om sa i bez lipoatrofije ili lipohipertrofije. K tome nije bilo razlike u unosu energije, ni u potrošnji energije.

**Tablica 8. Unos namirnica, energije, potrošnja energije, konzumacija maslinovog ulja, etanola i ne-alkoholnih napitaka u muških osoba s lipoatrofijom**

Prehrambene kategorije	Lipoatrofija <sup>a</sup>		<i>p</i>
	Da	Ne	
	N=39	N=69	
Mahune g/dan	15 (5-20)	20 (5-20)	0,646
Žitarice <sup>b</sup> g/dan	281 (239-318)	267 (246-305)	0,659
Voće i oraščići g/dan	207 (148-268)	216 (138-283)	0,853
Povrće g/dan	342 (267-407)	362 (259-461)	0,341
Riba g/dan	28 (17-45)	38 (25-45)	0,062
Perad g/dan	13 (13-16)	13 (13-20)	0,702
Meso g/dan	134 (100-153)	114 (89-140)	0,082
Mliječni proizvodi g/dan	220 (88-339)	253 (161-364)	0,147
Biljno ulje g/dan	31 (20-38)	29 (20-40)	0,400
Jaja g/dan	10 (7-23)	11 (7-20)	0,335
Krumpir g/dan	92 (66-112)	93 (73-137)	0,476
Višestruko nezasićena mast g/dan	28 (19-47)	24 (18-36)	0,359
Jednostruko nezasićena mast g/dan	36 (25-40)	35 (29-43)	0,903
Zasićena mast g/dan	25 (18-37)	26 (18-34)	0,783

**Tablica 8. nastavak**

	Lipoatrofija		
	Da	Ne	<i>p</i>
	N=39	N=69	
Odnos između jednostruko nezasićene masti prema zasićenoj masti	1,4 (1,0-1,7)	1,3 (1,0-1,9)	0,995
Unos energije (kJ/dan)	9070 (8113-9918)	9179 (8136-10158)	0,650
Potrošnja energije MET-sati/dan <sup>c</sup>	10 (6-18)	10 (5-17)	0,929
Konzumacija maslinovog ulja			
Da, %	51	70	0,066
Ne, %	49	30	
Etanol			
<10 g/dan, %	72	58	0,213
10-50 g/dan, %	28	42	
Bezalkoholni napitak g/dan	427 (307-720)	420 (265-540)	0,254

<sup>a</sup> Vrijednosti su medijani (25-75 percentila) ili postoci.

<sup>b</sup> Žitarice uključuju brašno, žitne pahuljice, škrob, tjesteninu, rižu, kruh, kolače ostale žitarice,

<sup>c</sup> MET- je ekvivalent potrošene energije u kilo-kalorijama za osobu tešku 60 kilograma dok mirno sjedi.

Tablica 9 prikazuje mjerenja između unosa i potrošnje energije, konzumacije različitih namirnica, etanola i drugih ne-alkoholnih napitaka u osoba zaraženih HIV-om sa i bez znakova lipohipertrofije. Nisu nađene statistički značajne razlike u konzumaciji četiri povoljnih dijetnih kategorija (mahune, voće i oraščići, riba i odnosu jednostruko zasićenih masti prema zasićenim mastima) između osoba muškog spola sa i bez lipohipertrofije. Osobe zaražene HIV-om bez lipohipertrofije konzumirale su više žitarica nego osobe s lipohipertrofijom (medijan 282 g/dnevno, IQR 246-325; nasuprot 256 g/dnevno, IQR 240-281;  $p=0,022$ ). Razlika je statistički značajna. Osobe zaražene HIV-om bez lipohipertrofije konzumirale su više povrća nego osobe zaražene HIV-om s lipohipertrofijom (364 g/dnevno, IQR 260-447 g/dnevno nasuprot 302 g/dnevno, IQR 247-374;  $p=0,082$ ). Razlika nije statistički značajna. Za škodljive kategorije namirnica (meso, u koje je ubrojena perad te mlijeko) također nisu nađene statistički značajne razlike. Osobe zaražene HIV-om bez lipohipertrofije konzumirale su više jednostruko nezasićenih masti nego osobe zaražene HIV-om sa lipohipertrofijom (36 g/dnevno, IQR 29-44 g/dnevno nasuprot 32 g/dnevno, IQR 26-39;  $p=0,088$ ). Razlika nije statistički značajna.

Od 83 osobe zaražene HIV-om bez lipohipertrofije, 58 (70%) su konzumirale maslinovo ulje, dok je između 25 osoba zaraženih HIV-om sa lipohipertrofijom 10 (40%) konzumiralo maslinovo ulje ( $p=0,009$ ). Razlika je statistički značajna.

Konzumacija alkohola bila je slična u osoba zaraženih HIV-om sa i bez lipoatrofije ili lipohipertrofije. Nije bilo razlike u unosu energije, ni u potrošnji energije.

**Tablica 9. Unos namirnica, energije, potrošnja energije, konzumacija maslinovog ulja, etanola i ne-alkoholnih napitaka u muških osoba s lipohipertrofijom**

Prehrambene kategorije	Lipohipertrofija <sup>a</sup>		<i>p</i>
	Da	Ne	
	N=25	N=83	
Mahune g/dan	20 (5-20)	20 (5-20)	0,902
Žitarice <sup>b</sup> g/dan	256 (240-281)	282 (246-325)	0,022
Voće i oraščići g/dan	184 (129-267)	219 (148-296)	0,224
Povrće g/dan	302 (247-374)	364 (260-447)	0,082
Riba g/dan	29 (17-42)	35 (20-45)	0,287
Perad g/dan	13 (13-13)	13 (13-20)	0,356
Meso g/dan	125 (100-152)	116 (91-144)	0,510
Mliječni proizvodi g/dan	282 (168-394)	244 (125-352)	0,361
Biljno ulje g/dan	32 (25-42)	29 (19-38)	0,138
Jaja g/dan	10 (7-20)	11 (7-20)	0,861
Krumpir g/dan	92 (67-110)	93 (73-137)	0,291
Višestruko nezasićena mast g/dan	27 (17-43)	25 (18-36)	0,988
Jednostruko nezasićena mast g/dan	32 (26-39)	36 (29-44)	0,088
Zasićena mast g/dan	25 (18-35)	27 (18-34)	0,681



**Tablica 9. nastavak**

	Lipohipertrofija		<i>p</i>
	Da	Ne	
	N=25	N=83	
Odnos između jednostruko nezasićene masti prema zasićenoj masti	1,2 (1,0-1,6)	1,4 (1,1-1,8)	0,303
Unos energije (kJ/dan)	8479 (7880-9987)	9242 (8155-10229)	0,202
Potrošnja energije MET-sati/dan <sup>c</sup>	10 (7-17)	10 (5-17)	0,689
Konzumacija maslinovog ulja			
Da, %	40	70	0,009
Ne, %	60	30	
Etanol			
<10 g/dan, %	64	63	1,000
10-50 g/dan, %	36	37	
Bezalkoholni napitak g/dan	450 (327-707)	420 (257-534)	0,146

<sup>a</sup> Vrijednosti su medijani (25-75 percentila) ili postoci.

<sup>b</sup> Žitarice uključuju brašno, žitne pahuljice, škrob, tjesteninu, rižu, kruh, kolače ostale žitarice,

<sup>c</sup> MET- je ekvivalent potrošene energije u kilo-kalorijama za osobu tešku 60 kilograma dok mirno sjedi.

Tablica 10 prikazuje mjerenja između unosa i potrošnje energije, konzumacije etanola i ne-alkoholnih napitaka u osoba zaraženih HIV-om sa i bez znakova lipodistrofije (lipoatrofija, lipohipertrofija i/ili oboje). Nisu nađene statistički značajne razlike u konzumaciji pet povoljnih dijetnih kategorija (mahune, žitarice, voće i oraščići, povrće i odnosu jednostruko zasićenih masti prema zasićenim mastima) između osoba muškog spola sa i bez lipodistrofije. Osobe zaražene HIV-om bez lipodistrofije konzumirale su više ribe nego osobe sa lipodistrofijom (medijan 40 g/dnevno, IQR 25-45; nasuprot 28 g/dnevno, IQR 17-42;  $p=0,026$ ). Razlika je statistički značajna. Osobe zaražene HIV-om bez lipodistrofije konzumirale su manje biljnog ulja nego osobe zaražene HIV-om sa lipodistrofijom (26 g/dnevno, IQR 19-37 nasuprot 32 g/dnevno, IQR 25-41;  $p=0,024$ ). Razlika je statistički značajna. Osobe zaražene HIV-om bez lipodistrofije konzumirale su manje mesa nego osobe zaražene HIV-om sa lipodistrofijom (111 g/dnevno, IQR 79-131 nasuprot 128 g/dnevno, IQR 104-153;  $p=0,028$ ). Za ostale škodljive kategorije namirnica (perad i mlijeko) nisu nađene statistički značajne razlike. Od 57 osoba zaraženih HIV-om bez lipodistrofije, 44 (77%) je konzumiralo maslinovo ulje, dok je između 51 osoba zaraženih HIV-om sa lipodistrofijom 24 (47%) konzumiralo maslinovo ulje ( $p=0,002$ ). Razlika je statistički značajna. Konzumacija alkohola bila je slična u osoba zaraženih HIV-om sa i bez lipodistrofije. K tome nije bilo razlike u unosu energije, ni u potrošnji energije.

**Tablica 10. Unos namirnica, energije, potrošnja energije, konzumacija maslinovog ulja, etanola i ne-alkoholnih napitaka u muških osoba sa lipodistrofijom (lipoatrofija i lipohipertrofija)**

Prehrambene kategorije	Lipodistrofija <sup>a</sup>		<i>p</i>
	Da	Ne	
	N=51	N=57	
Mahune g/dan	15 (5-20)	20 (5-20)	0,616
Žitarice <sup>b</sup> g/dan	271 (242-307)	269 (245-322)	0,801
Voće i oraščići g/dan	203 (133-268)	219 (150-296)	0,468
Povrće g/dan	341 (260-397)	365 (260-469)	0,150
Riba g/dan	28 (17-42)	40 (25-45)	0,026
Perad g/dan	13 (13-16)	13 (13-20)	0,822
Meso g/dan	128 (104-153)	111 (79-131)	0,028
Mliječni proizvodi g/dan	242 (110-364)	250 (156-362)	0,473
Biljno ulje g/dan	32 (25-41)	26 (19-37)	0,024
Jaja g/dan	10 (7-23)	11 (7-20)	0,433
Krumpir g/dan	92 (66-110)	94 (80-149)	0,183
Višestruko nezasićena mast g/dan	28 (19-47)	24 (18-36)	0,108
Jednostruko nezasićena mast g/dan	35 (25-40)	35 (30-43)	0,438
Zasićena mast g/dan	25 (18-35)	26 (18-34)	0,717

**Tablica 10. nastavak**

	Lipodistrofija		<i>p</i>
	Da N=51	Ne N=57	
Odnos između jednostruko nezasićene masti prema zasićenoj masti	1,3 (1,0-1,7)	1,4 (1,1-1,9)	0,406
Unos energije (kJ/dan)	8905 (8113-9987)	9205 (8136-10250)	0,399
Potrošnja energije MET-sati/dan <sup>c</sup>	10 (6-18)	10 (5-14)	0,411
Konzumacija maslinovog ulja			
Da, %	47	77	0,002
Ne, %	53	23	
Etanol			
<10 g/dan, %	69	58	0,319
10-50 g/dan, %	31	42	
Bezalkoholni napitak g/dan	433 (307-707)	400 (257-533)	0,132

<sup>a</sup> Vrijednosti su medijani (25-75 percentila) ili postoci.

<sup>b</sup> Žitarice uključuju brašno, žitne pahuljice, škrob, tjesteninu, rižu, kruh, kolače ostale žitarice,

<sup>c</sup> MET- je ekvivalent potrošene energije u kilo-kalorijama za osobu tešku 60 kilograma dok mirno sjedi.

#### 4.1.4 Multivarijatna analiza

Multivarijatna analiza je otkrila značajnu svezu između spolova u osoba zaraženih HIV-om sa lipoatrofijom (OR 0,33 95% CI 0,3-0,86;  $p= 0,023$ ) i sa lipohipertrofijom (OR 0,09 95% CI 0,03-0,26;  $p= <0,001$ ) (Tablica 11). Našli smo značajnu svezu između liječenja stavudinom (OR 3,99 95% CI 1,72-9,28;  $p= 0,001$ ) i duljine trajanja liječenja HAART-om (OR 1,47 95% CI 1,17-1,85;  $p= 0,001$ ) u osoba zaraženih HIV-om sa lipoatrofijom. Mediteranska prehrana nema utjecaja na razvoj lipoatrofije (OR 0,22 95% CI 0,04-1,17;  $p=0,07$ ). Nepušači sa skorom mediteranske prehrane  $\geq 4$  imali su manju šansu razvoja lipoatrofije (OR 0,29 95% CI 0,10-0,83;  $p= 0,021$ ). Razlika je značajna. Razvijen je model koji objašnjava međudjelovanje pušačkog statusa (pušači ili bivši pušači), koristi od pridržavanja mediteranskoj prehrani sa skorom  $\geq 4$  i vjerojatnosti razvoja lipoatrofije (slika 1). Nepušači koji se umjereno ili čvrsto pridržavaju mediteranske prehrane (skor  $\geq 4$ ) imali su manju vjerojatnost razvoja lipoatrofije, nego one osobe zaražene HIV-om koje se ne pridržavaju mediteranske prehrane. Povoljan učinak mediteranske prehrane poništen je u osoba zaraženih HIV-om koji su pušači ili bivši pušači.

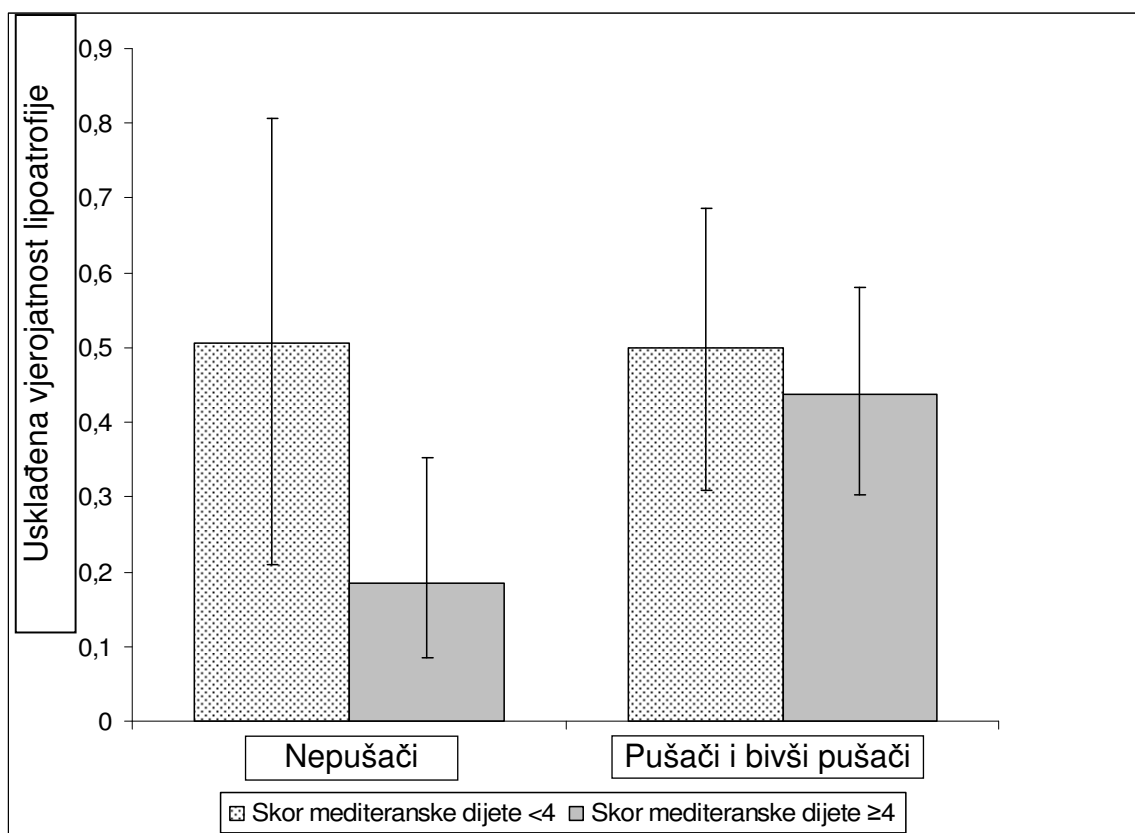
U multivarijatnoj analizi nalazimo značajnu svezu između pridržavanja mediteranske prehrane sa skorom  $\geq 4$  i manje vjerojatnosti razvoja lipohipertrofije (OR 0,31 95% CI 0,12-0,77;  $p= 0,01$ ). Također smo našli značajnu svezu između poznatog trajanja HIV-infekcije prije otpočinjanja liječenja HAART-om (po 12 mjeseci) (OR 1,17 95% CI 1,05-1,31;  $p= 0,005$ ), ili trajanja liječenja HAART-om  $\geq 25$  mjeseci (OR 6,19 95% CI 1,76-21,74;  $p= 0,005$ ) za razvoj lipohipertrofije.

**Tablica 11. Faktori u svezi sa lipoatrofijom ili lipohipertrofijom (multivarijatna analiza).**

<b>Lipoatrofija</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
Liječenje stavudinom			
Da	3,99	1,72-9,28	0,001
Ne	1,00		
Spol			
Muški	0,33	0,133-0,86	0,023
Ženski	1,00		
Trajanje HAART-a (po 12 mjeseci)			
	1,47	1,17-1,85	0,001
Interakcija pušenja i skora mediteranske prehrane			
Nepušači i skor mediteranske prehrane $\geq 4$	1,00		
Nepušači i skor mediteranske prehrane $< 4$	4,53	0,86-23,92	0,076
Pušači i skor mediteranske prehrane $\geq 4$	3,42	1,21-9,67	0,014
Pušači i skor mediteranske prehrane $< 4$	4,39	1,35-14,26	0,021

**Tablica 11. nastavak**

<b>Lipohipertrofija</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b><i>p</i></b>
Skor mediteranske prehrane			
<4	1,00		
≥4	0,3	1,12-0,75	0,01
Spol			
muški	0,09	0,03-0,26	<0,001
ženski	1,00		
Poznato trajanje HIV infekcije prije početka HAART-a (po 12 mjeseci)	1,17	1,05-1,31	0,004
Trajanje HAART-a			
<25 mjeseci	1,00		
≥25 mjeseci	6,19	1,76-21,74	0,005



Slika 1. Međudjelovanje pušačkog statusa, pridržavanja mediteranske prehrane i vjerojatnost razvoja HIV lipoatrofije. Model obuhvaća liječenje stavudinom i liječenje HAART-om. Odnos vjerojatnosti testa za razliku je 4 X vjerojatnost: <sup>2</sup> (3df)=8,32;  $p=0,039$ .



## 4.2 Istraživanja longitudinalnog praćenja lipida

Ukupno je učinjeno 696 mjerenja kolesterola u 117 osoba zaraženih HIV-om, 676 mjerenja HDL kolesterola, 613 mjerenja LDL kolesterola i 696 mjerenja triglicerida. Po svakom HIV pacijentu učinjeno je maksimalno 6 mjerenja.

### 4.2.1 Odlike ispitanika

Od 136 osoba zaraženih HIV-om iz presječnog istraživanja kompletne podatke ukupnog kolesterola i triglicerida je imalo 117 osoba zaraženih HIV-om, te su oni uključeni u longitudinalnu analizu. Temeljne demografske, kliničke i laboratorijske osobitosti su prikazane u tablici 12. Od 117 osoba zaraženih HIV-om 96 (82%) su muški. Medijan dobi bolesnika je 39 (IQR 32,5-46,2) godina u trenutku otpočinjanja liječenja. U vrijeme prvog mjerenja lipida osobe zaražene HIV-om su imale medijan 85 (IQR 30-201) CD4 stanica/mm, 209 000 (IQR 70 604-640 000) HIV RNK kopija/ml. Tad je 21 (18%) osoba zaraženih HIV-om imalo razine kolesterola >5 mmol/l, razine HDL kolesterola >1 mmol/l imalo je 33 (28%), razine LDL kolesterola >3 mmol/l imalo je 33 (28%) bolesnika i razine triglicerida >1,7 mmol/l imalo je 52 (44%) bolesnika. Nakon 12 mjeseci liječenja HAART-om 74 (64%) osoba zaraženih HIV-om je imalo razine kolesterola >5 mmol/l ( $p<0,001$ ), razine HDL kolesterola >1 mmol/l imalo je 54 (47%) ( $p<0,001$ ), razine LDL kolesterola >3 mmol/l imalo je 65 (56%) ( $p<0,001$ ) bolesnika i razine triglicerida >1,7 mmol/l imalo je 74 (64%) ( $p<0,001$ ) bolesnika. Srednje vrijednosti ukupnog kolesterola povećane od 4,2 mmol/l bazično na 5,3 mmol/l u trećem mjesecu mjerenja (25% povećanje od bazičnih vrijednosti  $t=-8,29$   $p<.0001$ ) i na 5,8 mmol/l (38% povećanje od bazičnih vrijednosti  $t=-12,33$   $p<.0001$ ) u

**Tablica 12. Karakteristike 117 osoba zaraženih HIV-om kod prvog mjerenja lipida**

<b>Karakteristike</b>	<b>N ili medijan</b>	<b>Postotak ili interkvartilni rang</b>
Dob	38,8	32,5-46,2
Spol muški	96	82,1
ženski	21	17,9
HIV prijenos		
Homoseksualci	52	44,4
Heteroseksualci	44	37,6
Intravenski narkomani	12	10,3
Primaoci krvi	3	2,6
Nepoznati	6	5,1
Pušenje (redovito ili bivše)	79	68
Godine otpočinjanja liječenja		
≤1999	36	30,8
2000-2001	35	29,9
≥2000	46	39,3
AIDS dijagnoza	56	47,9
Virusno opterećenje (kopije/ml)	209 000	74 604- 640 000
CD4 limfociti (stanice/mm)	85	30-201

**Tablica 12. Nastavak**

Karakteristike	N ili medijan	Postotak ili
		interkvartilni rang
Tjelesna težina (kg)	76	64-83
Indeks tjelesne mase	23,9	21,6-26,1
Hemoglobin g/l	123	110-138
Lipidi (mmol/l)		
Kolesterol	4,1	3,6-4,8
HDL kolesterol	0,9	0,6-1,1
LDL kolesterol	2,5	2,0-3,2
Trigliceridi	1,6	1,2-2,0
Početak HAART		
NNRTPI	14	12
NRTNRTNNRT	30	25,6
NRTNRTPI	73	62,4

dvanaestom mjesecu mjerenja. U trećem mjesecu povećane su vrijednosti HDL-kolesterola (18%  $t=-3,97$   $p=0,0001$ ), LDL-kolesterola (22%  $t=-5,49$   $p<,0001$ ) i triglicerida (43%  $t=-4,23$   $p<,0001$ ) od bazičnih vrijednosti. U dvanaestom mjesecu povećane su vrijednosti HDL-kolesterola (19%  $t=-3,52$   $p=0,0006$ ), LDL-kolesterola (37%  $t=-8,46$   $p<,0001$ ) i triglicerida (81%  $t=-6,86$   $p<,0001$ ) od bazičnih vrijednosti.

Procijenili smo da se 78 (67%) osoba zaraženih HIV-om umjereno do visoko pridržavali mediteranske dijeta. Nismo našli statistički značajnu razliku u

razinama lipida između osoba zaraženih HIV-om koje su se pridržavale, mediteranske prehrane u vrijeme prvog mjerenja lipida u odnosu na razine ukupnog kolesterola (medijan 4,1 vs. 4,1 mmol/l  $p=0,922$ ), HDL kolesterola (medijan 0,9 vs. 0,8 mmol/l  $p=0,654$ ), LDL kolesterola (medijan 2,6 vs. 2,4 mmol/l  $p=0,906$ ) i triglicerida (medijan 1,7 vs. 1,3 mmol/l  $p=0,108$ ). U osoba zaraženih HIV-om koje su konzumirale ili nisu konzumirale maslinovo ulje u vrijeme prvog mjerenja lipida nismo našli razlike u vrijednostima između ukupnog kolesterola (medijan 4,2 vs. 4,1 mmol/l  $p=0,850$ ), HDL kolesterola (medijan 0,9 vs. 0,9 mmol/l  $p=0,772$ ), LDL kolesterola (medijan 2,5 vs. 2,5 mmol/l  $p=0,862$ ) i triglicerida (medijan 1,6 vs. 1,7 mmol/l  $p=0,519$ ).

Prema kombinacijama antiretrovirusnih lijekova osobe zaražene HIV-om su podijeljene u tri grupe: 73 (62%) osoba zaraženih HIV-om započelo je liječenje kombinacijom NRTNRTPI, 30 (26%) osoba zaraženih HIV-om liječeno je NRTNRTNNRT a 14 (12%) osoba zaraženih HIV-om liječeno je sa NNRTPI. Od pojedinačnih lijekova najčešće su započele liječenje lamivudinom u 113 (95,7%), zidovudinom 68 (57,6%), stavudinom 60 (50,8%), efavirenzom 46 (38,9%), indinavirom 41 (34,7%) indinavirom/ritonaviro 24 (20,3%) i lopinavir/ritonaviro 25 (21,2%).

## **4.2.2 Ukupni kolesterol**

### **4.2.2.1. Analiza ukupnog kolesterola kao intervalne varijable**

U tablici 13. prikazane su promjene u razinama ukupnog kolesterola u 117 osoba zaraženih HIV-om tijekom prve godine liječenja HAART-om.

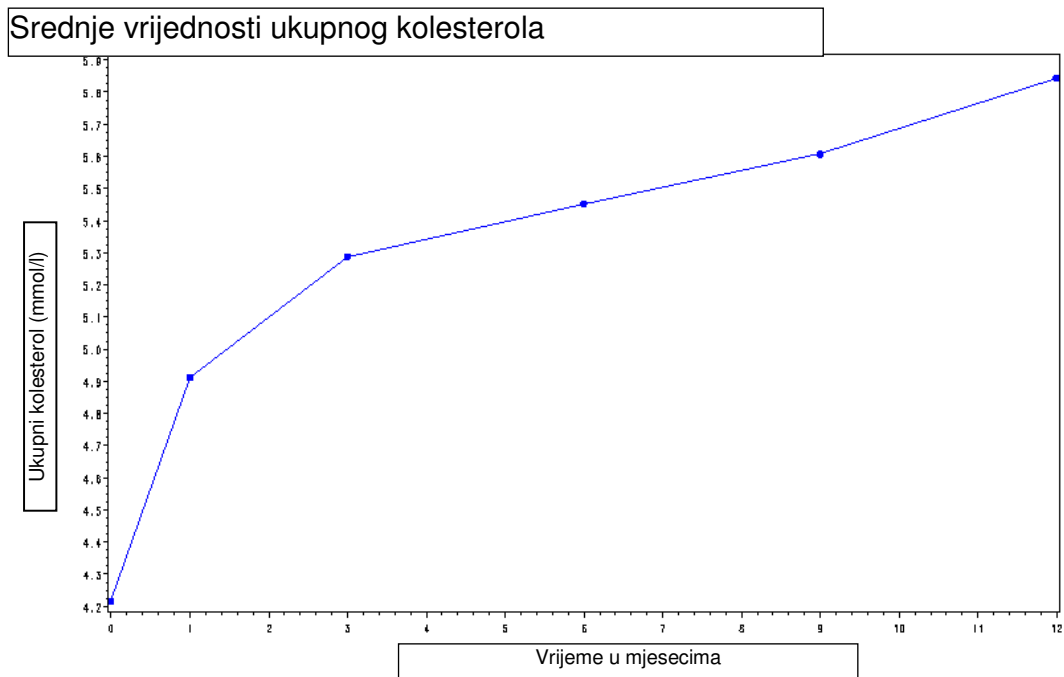
**Tablica 13. Kretanje ukupnog kolesterola tijekom liječenja HAART-om u 117 osoba zaraženih HIV-om**

Vrijeme u mjesecima	Srednja vrijednost	SD
0	4,21	1,06
1	4,89	1,30
3	5,27	1,34
6	5,44	1,21
9	5,56	1,48
12	5,82	1,35

Nalazi ukazuju da se srednje vrijednosti ukupnog kolesterola prije otpočinjanja liječenja HAART-om, značajno razlikuju u svakoj vremenskoj točki. Razine ukupnog kolesterola su se povećale od 4,2 do 5,8 mmol/l. Model varijance ponavljajućih mjerenja je pokazao, da se razine ukupnog kolesterola statistički značajno povećavaju tijekom vremena u odnosu na vrijednosti prije otpočinjanja liječenja (stupnjevi slobode 5  $f=31,84$   $p<,0001$ ). Ako se usporede srednje vrijednosti ukupnog kolesterola prije otpočinjanja liječenja sa ostalim vremenskim točkama nalazimo statistički značajne razlike (tablica 14). Statistički značajna razlika nije utvrđena u srednjim vrijednostima ukupnog kolesterola između 3. i 6. mjeseca, 6. i 9. mjeseca i 9 i 12 mjeseca. Modelom varijance ponavljajućih mjerenja određena je srednja vrijednost ukupnog kolesterola u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja HAART-om, a razine ukupnog kolesterola tijekom vremena su grafički prikazane (slika 2).

**Tablica 14. Razlike u razinama ukupnog kolesterola između svake vremenske točke, tijekom prve godine liječenja- analiza varijance ponavljajućih mjerenja**

Mjeseci	mjeseci	t-vrijednost	Usklađeni <i>p</i>
0	1	-6,28	<,001
0	3	-8,29	<,001
0	6	-10,27	<,001
0	9	-9,58	<,001
0	12	-12,33	<,001
1	3	-3,45	0,010
3	6	-1,70	0,537
6	9	-1,15	0,857
9	12	-2,44	0,152



Slika 2. Opažene vrijednosti ukupnog kolesterola u različitim vremenskim točkama.

#### 4.2.2.2 Kretanje razine ukupnog kolesterola tijekom vremena u odnosu na jedno obilježje

Glavni rezultati grube analize o utjecaju jednog obilježja na razine kolesterola u osoba zaraženih HIV-om i liječenih HAART-om prikazani su u tablici 15.

**Tablica 15. Kretanje razine ukupnog kolesterola tijekom vremena u odnosu na jedno obilježje <sup>a</sup>**

Obilježja	Kolesterol <sup>d</sup>	95% CI		<i>p</i>
Dob >39 godina	-5,6% <sup>b c</sup>	-6,0%	-5,4%	0,176
Spol muški	-9,4% <sup>b c</sup>	-15,3%	-4,0%	0,086
HIV prijenos				
Heteroseksualci vs. ostali	-8,4%	-11,2%	-5,9%	0,062
Homoseksualci vs. ostali	-5,0%	-8,1%	-2,3%	0,266
Godine otpočinjanja liječenja				
≥2002 vs. ≤1999	4,8% <sup>b c</sup>	4,1%	5,4%	0,371
≥2002 vs. 2000-2001	17,4% <sup>b c</sup>	17,2%	17,6%	0,002
AIDS definirajuće dijagnoze	0,9%	0,7%	1,2%	0,780
Lipoatrofija	1,6%	0,5%	2,8%	0,638
Lipohipertrofija	-3,7%	-5,0	-2,2	0,272
Virusno opterećenje ( >400 kopija/ml)	5,3%	4,6%	5,9%	0,011
CD4 limfociti >200 stanica/ mm <sup>3</sup>	-4,6%	-6,6%	-2,4%	0,194
CD4 limfociti >50 stanica/ mm <sup>3</sup>	2,4%	1,3%	3,3%	0,484

**Tablica 15. nastavak**

<b>Obilježje</b>	<b>Kolesterol<sup>d</sup></b>	<b>95% CI</b>		<b>p</b>
Unos energije >8696 kJ	2,8%	2,6%	2,9%	0,397
Fizička aktivnost >9,3 MET-h/d	0,1%	0,08	0,2	0,969
Hemoglobin >123 g/l	-10,2%	-11,0%	-9,4%	0,001
Mediterranska dijeta	-0,1%	-1,5%	1,6%	0,975
Maslinovo ulje	3,1%	2,0%	4,1%	0,363
Etanol ≥10 g/d vs. <10 g/d	3,7%	2,3%	5,2%	0,284
Pušenje	-4,7%	-6,5%	-2,9%	0,170
Liječenje				
NNRTPI vs. NRTNRTNNRT	-9,9%	-10,8%	-8,9%	0,012
NNRTPI vs. NRTNRTPI	-7,9%	-10,3%	-5,2%	0,037

<sup>a</sup> Gruba analiza uključuje vrijeme i pojedino obilježje

<sup>b</sup> Dobiveni nalazi imaju vremensku interakciju.

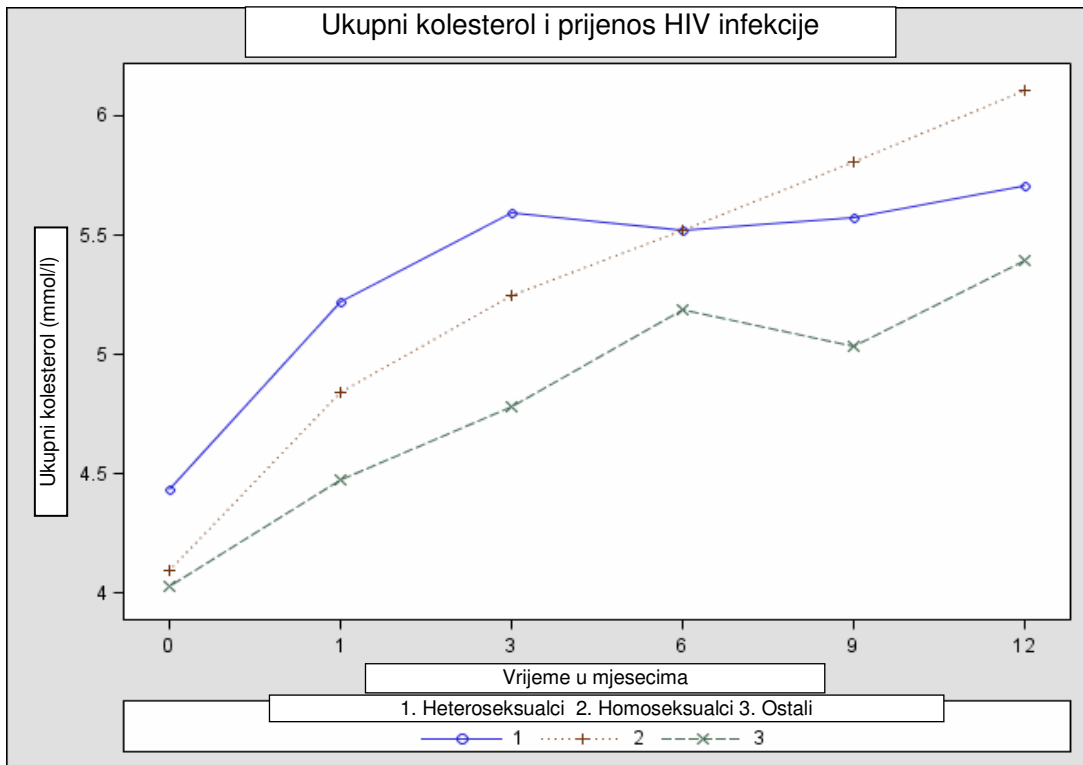
<sup>c</sup> Prikazana je usporedba kod mjerenja u 12 mjesecu.

<sup>d</sup> Obilježje +/- postotak daje vrijednost kolesterola bez navedenog obilježja.

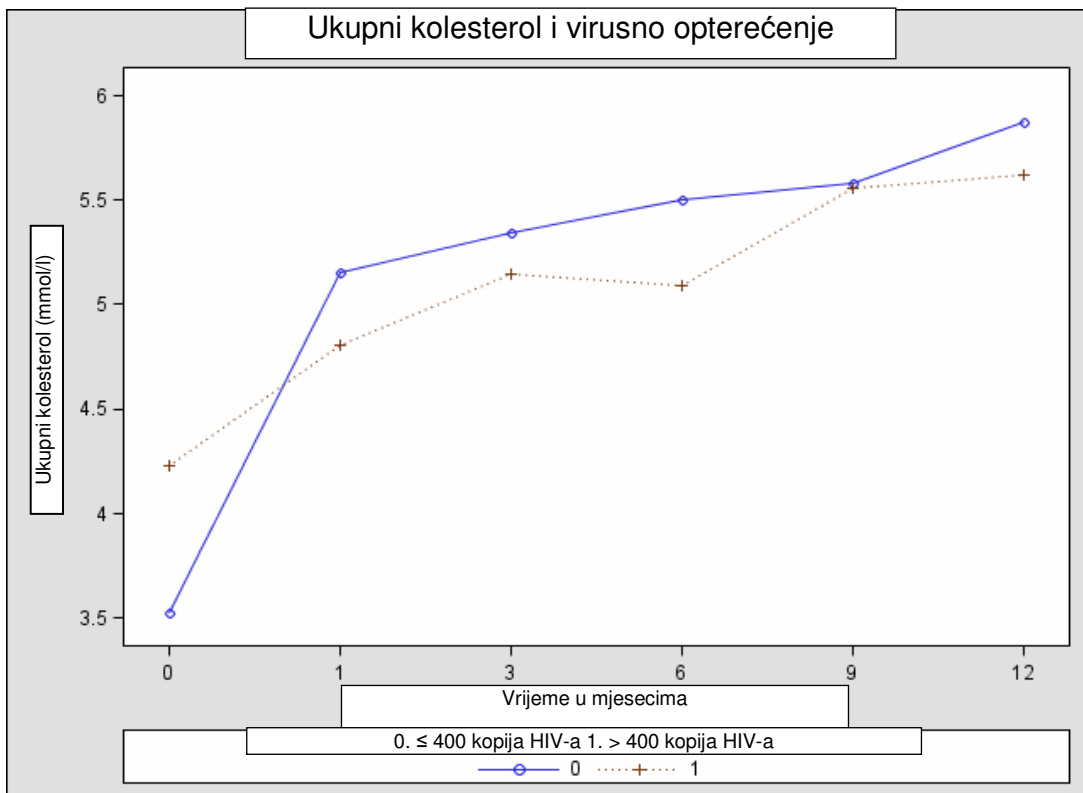
Heteroseksualci (slika 3) su imali razine 5,4 mmol/l, homoseksualci su imali 5,2 mmol/l, a ostali (intravenski narkomani, hemofiličari i nepoznati) imali su 4,9 mmol/l razine ukupnog kolesterola. Heteroseksualci su imali značajno više razine ukupnog kolesterola (8,4%,  $p=0,062$ ), ako se usporede sa ostalima.

Homoseksualci su imali slične razine ukupnog kolesterola kao ostali.



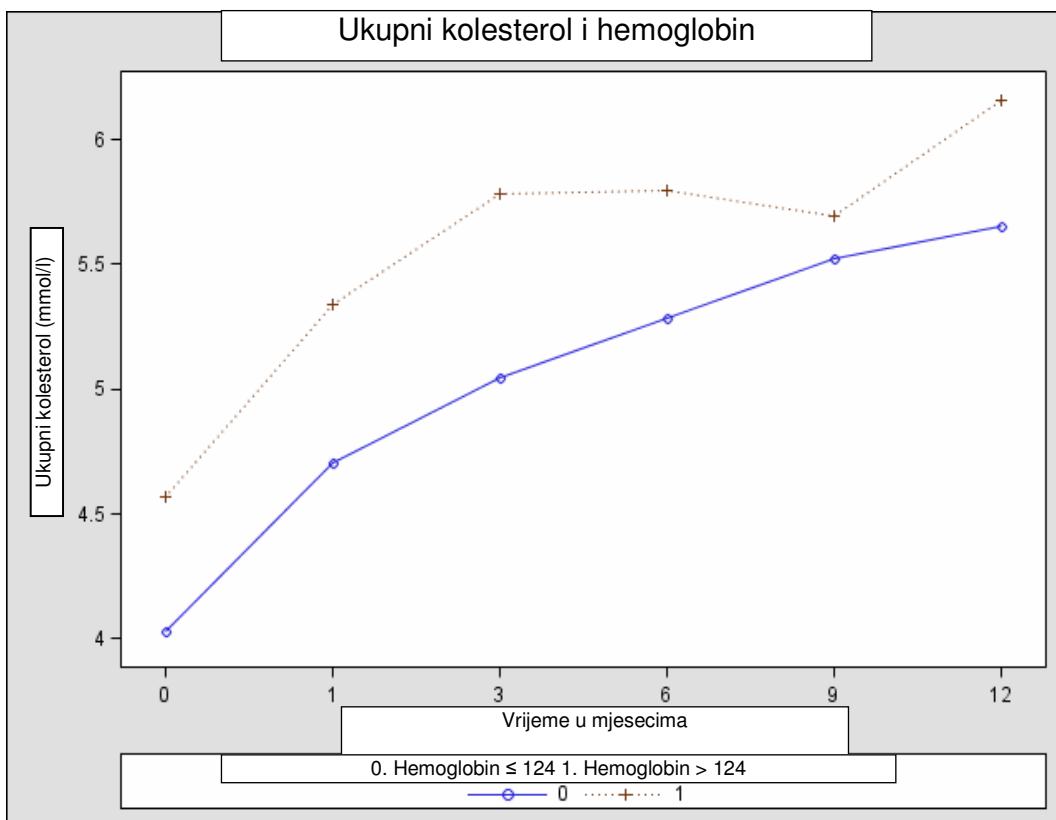


Slika 3. Razine ukupnog kolesterola i način prijenosa HIV infekcije



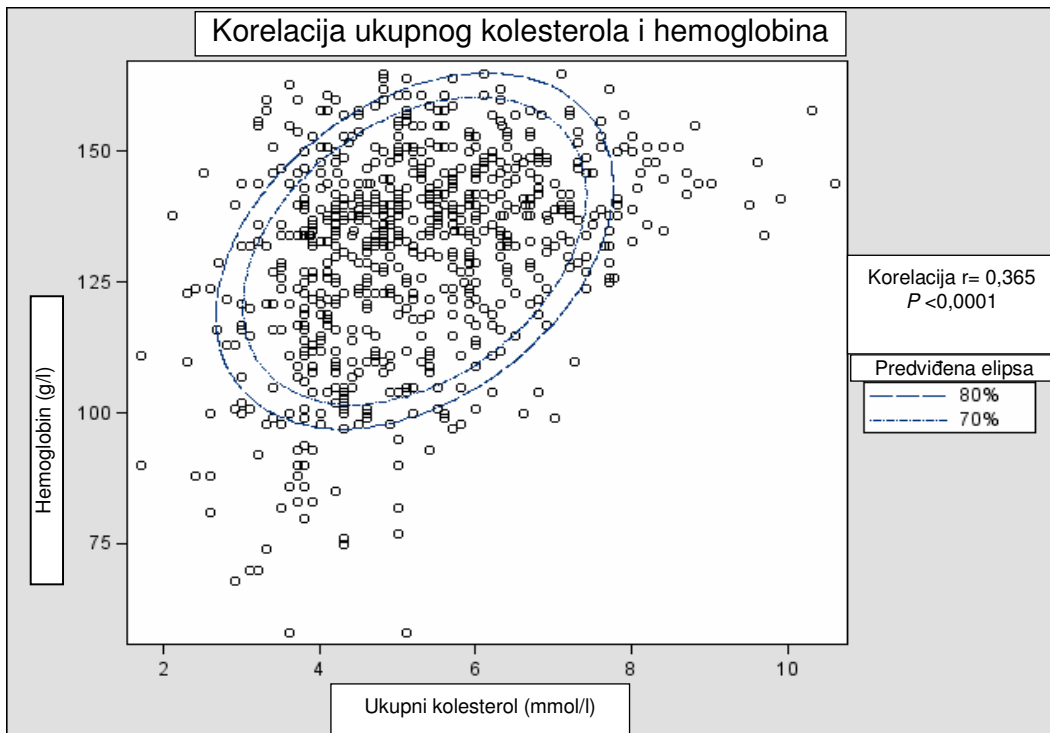
Slika 4. Distribucija razine ukupnog kolesterola u odnosu na virusno opterećenje

Tijekom liječenja osobe zaražene HIV-om koje su imale virusno opterećenje >400 kopija/ml HIV RNK (slika 4) imale su (5,1 mmol/l vs. 5,3 mmol/l) niže razine ukupnog kolesterola ( Tablica 15,  $p=0,01$ ). Osobe koje su imale bazične razine hemoglobina >123 g/l (slika 5) imale su (5,6 mmol/l vs. 5,0 mmol/l) više razine ukupnog kolesterola (tablica 15,  $p<0,01$ ).

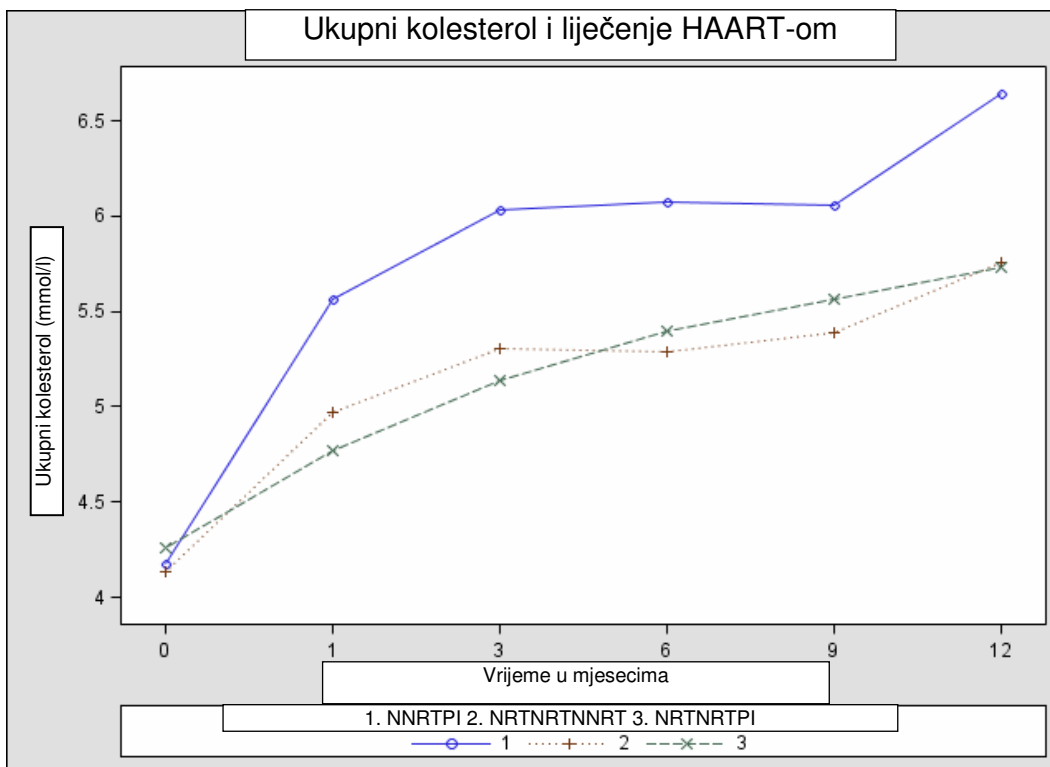


Slika 5. Distribucija razine ukupnog kolesterola u odnosu na vrijednosti hemoglobina.

Postojala je značajna korelacija kolesterola s hemoglobinom (Pearson corr=0,36  $p<,001$ ).

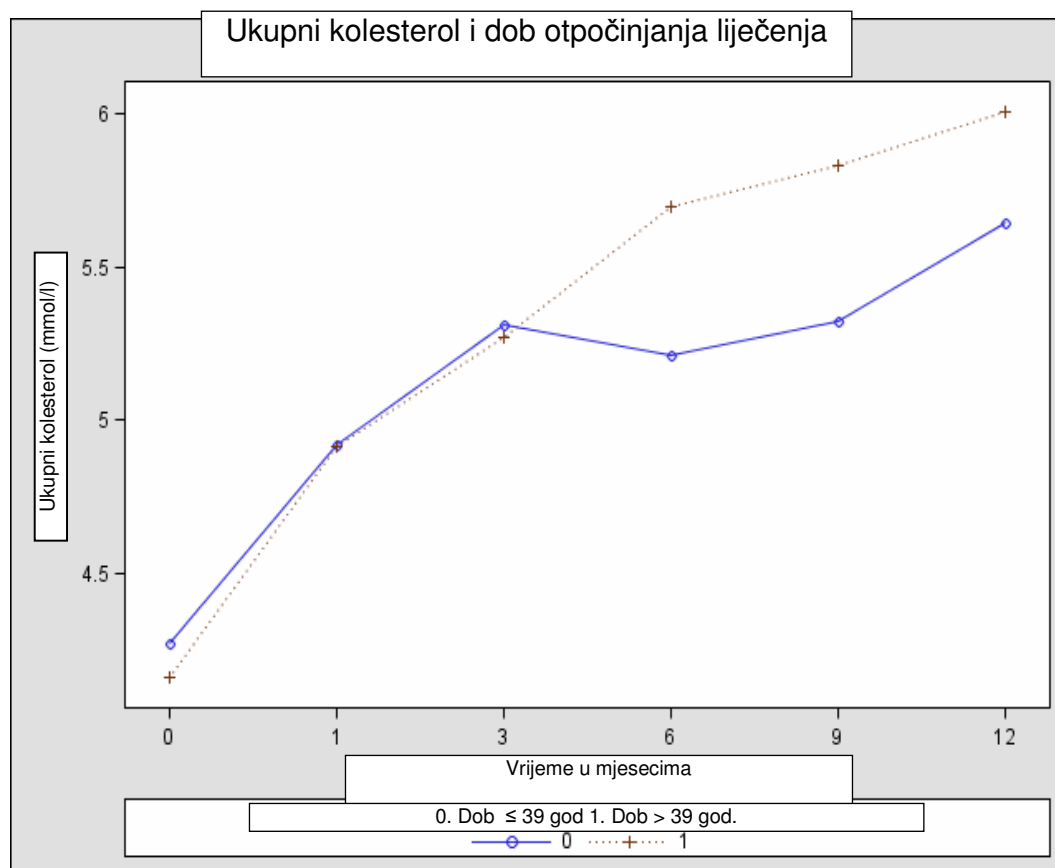


Slika 6. Korelacija vrijednosti kolesterola i hemoglobina.



Slika 7. Distribucija razine ukupnog kolesterola u odnosu na kombinacije lijekova tijekom liječenja HAART-om.

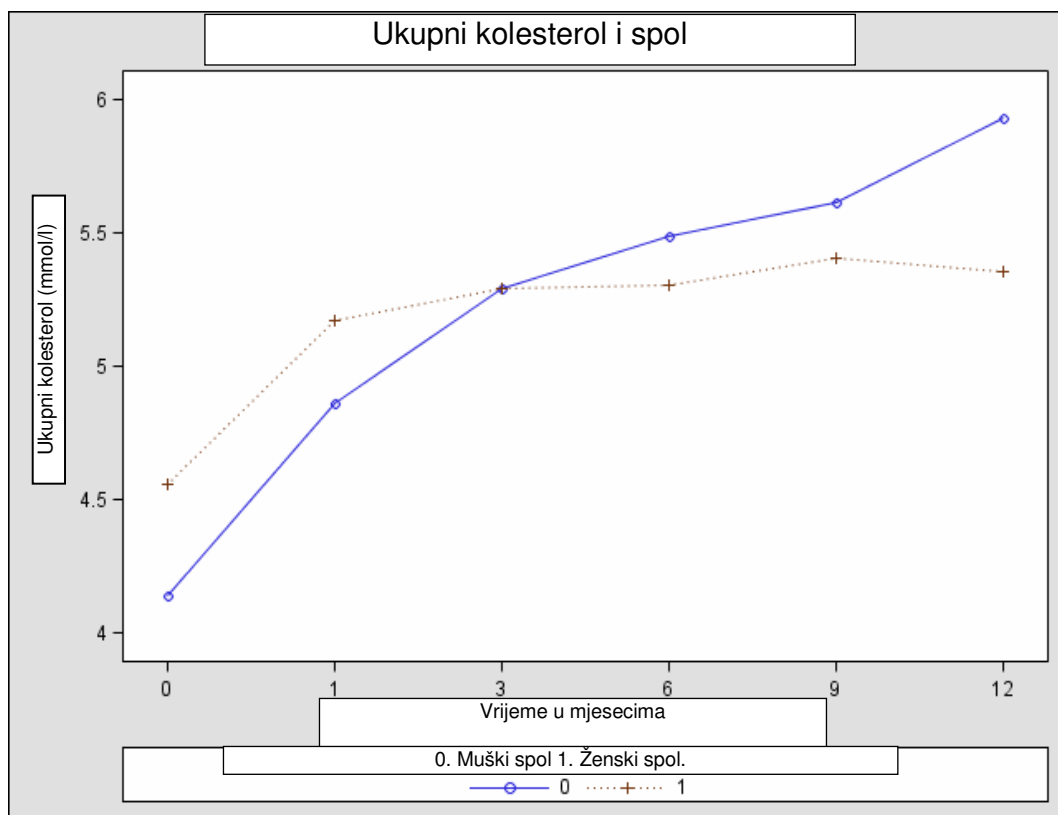
Tijekom liječenja HAART-om najniže 5,1 mmol/l razine ukupnog kolesterola imale su osobe zaražene HIV-om, koje su bile liječene NRTNRTNNRT (slika 7). Najviše 5,6 mmol/l razine ukupnog kolesterola imale su osobe koje su bile liječene NNRTPI. Nešto niže razine 5,2 mmol/l ukupnog kolesterola imale su osobe liječene NRTNRT/PI.



Slika 8. Vremenska interakcija ukupnog kolesterola s obzirom na dob >39.

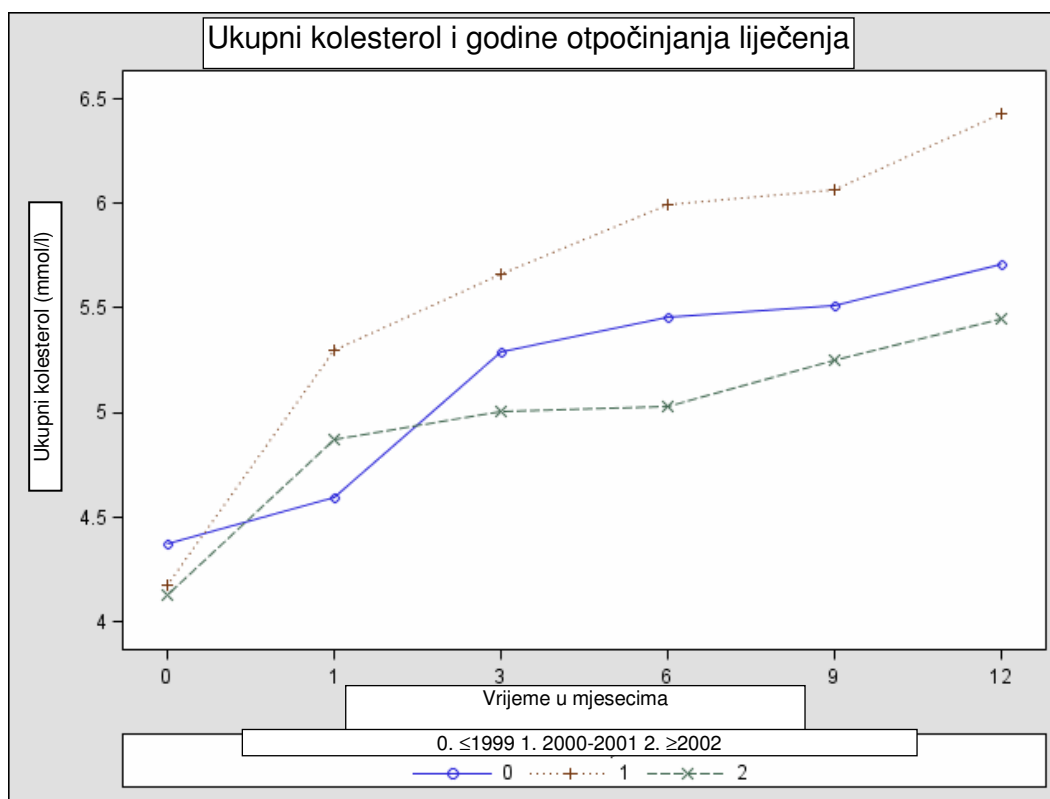
U početku praćenja osobe zaražene HIV-om u dobi >39 godina imali su (4,2 mmol/l vs. 4,3 mmol/l) niže razine ukupnog kolesterola (slika 8). Razine su se podjednako povećavale do trećeg mjeseca. Od trećeg mjeseca praćenja razine ukupnog kolesterola su povećavane u osoba od starijih od 39 godina, a u mlađih osoba razine su stagnirale. Zbog vremenske interakcije razlike su prikazane (6,0

mmol/l vs. 5,6 mmol/l) u 12. mjesecu praćenja (tablica 15,  $p>0,1$ ). Osobe zaražene HIV-om ženskog spola imale su u početku praćenja (4,6 mmol/l vs. 4,1 mmol/l) više razine ukupnog kolesterola (slika 9). Od 1. mjeseca praćenja u osoba ženskog spola razine ukupnog kolesterola su stagnirale. U osoba muškog spola su postupno povećane. Zbog vremenske interakcije razine (5,4 mmol/l vs. 5,9 mmol/l) su prikazane u 12. mjesecu praćenja (Tablica 15,  $p>0,08$ ).



Slika 9. Vremenska interakcija ukupnog kolesterola s obzirom na spol.

Godina otpočinjanja liječenja je u svezi sa razinama ukupnog kolesterola u osoba koje su zaražene HIV-om (slika 10). Osobe koje su otpočele liječenje HAART-om  $\leq 1999$  godine imale su bazično 4,4 mmol/l razine ukupnog kolesterola. U prva tri mjeseca liječenja razine ukupnog kolesterola postupno rastu, potom stagniraju. U 12. mjesecu liječenja imale su (5,7 mmol/l) razine ukupnog kolesterola.



Slika 10. Vremenska interakcija ukupnog kolesterola s obzirom na godinu otpočinjanja liječenja

Osobe koje su otpočele liječenje 2000-2001 godine imale su bazično 4,2 mmol/l niže razine ukupnog kolesterola. Razine ukupnog kolesterola izrazito rastu tijekom liječenja HAART-om. U 12. mjesecu liječenja imale su 6,4 mmol/l najviše razine ukupnog kolesterola. Osobe koje su otpočele liječenje  $\geq 2002$ . godine imale su bazično 4,1 mmol/l najniže razine ukupnog kolesterola. Nakon otpočinjanja liječenja razine ukupnog kolesterola postupno rastu u 1. mjesecu liječenja, potom stagniraju. U 12. mjesecu liječenja imale su 5,4 mmol/l najniže razine ukupnog kolesterola. Ako se usporede razine ukupnog kolesterola u 12 mjesecu praćenja grupa  $\geq 2002$ . sa grupom  $\leq 1999$ . godine razlika nije značajna

(4,8%,  $p=0,372$ ). Ako se usporedi grupa  $\geq 2002$ . sa grupom 2001-2002. razlika je statistički značajna (17,4%,  $p=0,002$ ).

#### **4.2.2.3 Kretanje razine ukupnog kolesterola s obzirom na pojedini lijek**

Glavni rezultati grube i multivarijatne analize o utjecaju pojedinog lijeka na serumske razine ukupnog kolesterola prikazani su u tablici 16. Osobe zaražene HIV-om prije otpočinjanja liječenja zidovudinom imale su (4,4 mmol/l vs. 4,1 mmol/l) više bazične razine ukupnog kolesterola (slika 11). Nakon otpočinjanja liječenja razine su niže u onih koji su liječeni zidovudinom, a u 12. mjesecu liječenja razlike najizraženije. Osobe zaražene HIV-om koje nisu liječene zidovudinom, u 1. mjesecu imale su izrazito, a od 1. mjeseca postupno povećanje ukupnog kolesterola. Zbog vremenske interakcije, prikazane su razine u 12. mjesecu praćenja. Osobe zaražene HIV-om liječene zidovudinom imale su (5,5 mmol/l vs. 6,2 mmol/l) niže razine ukupnog kolesterola. Razlika je statistički značajna (11,3%,  $p=0,001$ ). Navedene razlike su potvrđene multivarijatnom analizom (13,4%,  $p<,0001$ ).

Osobe zaražene HIV-om liječene stavudinom imale su (4,0 mmol/l vs. 4,4 mmol/l) niže bazične razine ukupnog kolesterola (slika 12). U 1. mjesecu razine ukupnog kolesterola su izrazito povećane, a nakon prvog mjeseca liječenja razine ukupnog kolesterola su umjereno povećane.

**Tablica 16. Odnos između antiretrovirusnog lijeka i razine ukupnog kolesterola**

Lijek	Gruba analiza <sup>a</sup>			Multivarijatna analiza <sup>e</sup>				
	Koles. <sup>d</sup>	95% CI	<i>p</i>	Koles. <sup>d</sup>	95% CI	<i>p</i>		
zidovudin	11,3% <sup>b c</sup>	10,9%	11,6%	0,001	13,4% <sup>b c</sup>	12,8%	14,0%	<,002
stavudin	-6,0% <sup>b c</sup>	-6,9%	-5,0%	0,064	-6,8% <sup>b c</sup>	-7,5%	-6,0%	0,040
lamivudin	0,2%	-2,4%	2,7%	0,943	1,6%	0,2%	3,2%	0,590
efavirenz	-1,0%	-1,9%	-0,1%	0,750	-1,7%	-1,8%	-1,6%	0,561
indinavir	2,1%	0,7%	3,6%	0,520	0,4%	0,5%	1,4%	0,891
INDI/RIT	-21,1% <sup>b c</sup>	-23,5%	-18,7%	<,001	-22,1% <sup>b c</sup>	-23,6%	-20,3%	<,001
LOP/RIT	2,6%	-0,6%	6,2%	0,512	3,4%	-0,7%	6,5%	0,369

<sup>a</sup> Gruba analiza uključuje vrijeme i pojedini lijek

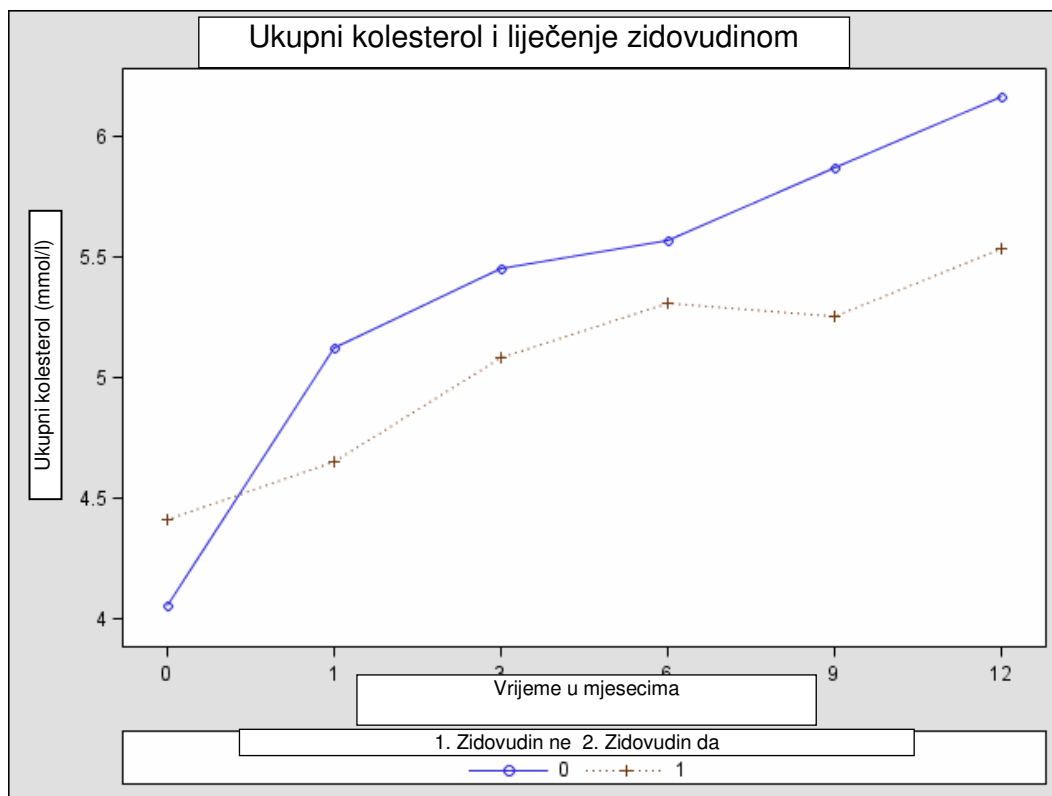
<sup>b</sup> Dobiveni nalazi imaju vremensku interakciju  $P < 0,05$ .

<sup>c</sup> Prikazana je usporedba kod mjerenja u 12 mjesecu.

<sup>d</sup> Obilježje +/- postotak daje vrijednost kolesterola bez navedenog obilježja.

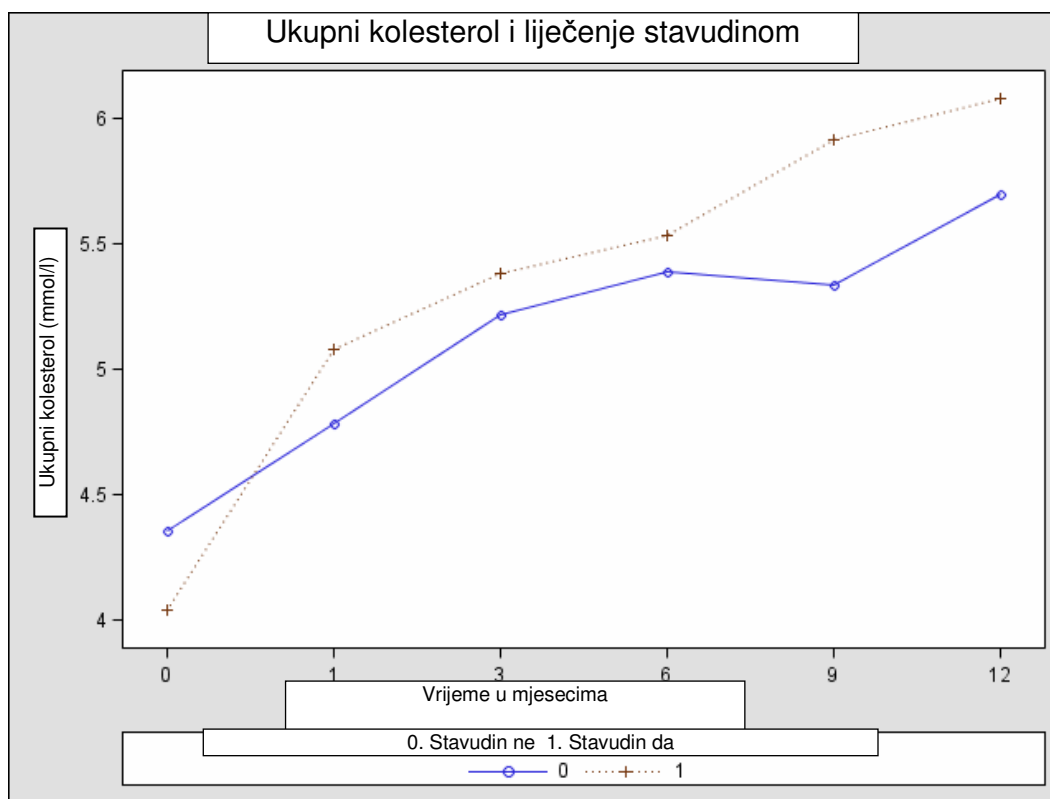
<sup>e</sup> Multivarijatna analiza uključuje vrijeme, dob, spol, HIV prijenos, lipohipertrofiju, tjelesnu težinu, virusno opterećenje >400 kopija virusa/ml, CD4 limfociti >200 stanica mm<sup>3</sup>, Hemoglobin, pušenje, mediteransku dijetu i pojedini lijek.





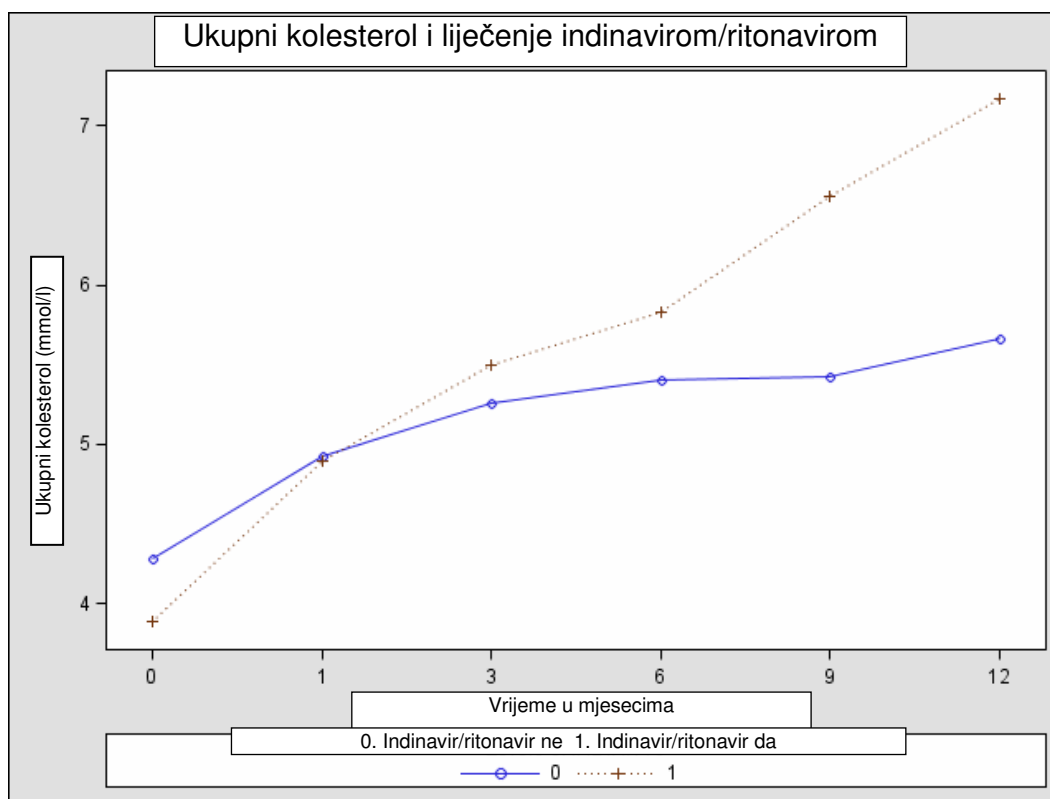
Slika 11. Vremenska interakcija ukupnog kolesterola s obzirom na liječenje zidovudinom.

Osobe zaražene HIV-om koje nisu liječene stavudinom, imale su postupno povećanje ukupnog kolesterola do 6. mjeseca, od 6. do 9. mjeseca razine su stagnerale, a od 9. mjeseca ponovno su postupno povećane. Zbog vremenske interakcije razlike su prikazane u 12. mjesecu mjerenja (-6,1 mmol/l vs. 5,7 mmol/l). Razlike nisu statistički značajne (-6,0%,  $p=0,064$ ). Navedene razlike su potvrđene multivarijatnom analizom (-6,8%,  $p=0,040$ ).



Slika 12. vremenska interakcija ukupnog kolesterola i liječenje stavudinom.

Osobe zaražene HIV-om liječene indinavirom/ritonavirom imale su (3,9 mmol/l vs. 4,3 mmol/l) niže bazične razine ukupnog kolesterola (slika 13). U početku liječenja razine su izrazito povećane. Zbog vremenske interakcije prikazane su razine u 12. mjesecu praćenja (7,2 mmol/l vs. 5,7 mmol/l). Razlike su statistički značajne (-21,1%,  $p < ,001$ ). Navedene razlike su potvrđene multivarijatnom analizom (-22,1%,  $p < ,001$ ).



Slika 13. vremenska interakcija ukupnog kolesterola s obzirom na liječenje indinavirom/ritonavirovom.

#### 4.2.2.4 Razine ukupnog kolesterola u multivarijantnoj analizi

Glavni rezultati multivarijantne analize o utjecaju obilježja na razine ukupnog kolesterola u 117 osoba zaraženih HIV-om, liječenih HAART-om prikazani su u tablici 17. U multivarijantnoj analizi utvrđene su varijable koje su imale statistički značajan udjel na razine ukupnog kolesterola. Osobe zaražene HIV-om starije od 39 godina imale su više razine ukupnog kolesterola (-9,2%,  $p=0,028$ ). Zbog vremenske interakcije razine su prikazane u 12. mjesecu mjerenja. Osobe zaražene HIV-om heteroseksualnim spolnim kontaktom imale su više razine ukupnog kolesterola (9,6%,  $p=0,028$ ) nego ostali (intravenski narkomani, hemofiličari i nepoznati). Osobe zaražene HIV-om u sa virusnim

**Tablica 17. Kretanje razine ukupnog kolesterola tijekom vremena, multivarijatna analiza**

<b>Obilježja</b>	<b>Kolest. <sup>c</sup></b>	<b>95% CI</b>		<b>P</b>
Dob >39 godina <sup>a b</sup>	-9,2%	-9,4%	-9,0%	0,028
Spol muški	2,8%	-1,0%	6,2%	0,567
HIV prijenos				
Heteroseksualci vs. ostali	-9,6%	-13,0%	-6,7%	0,028
Homoseksualci vs. ostali	-7,6%	-9,8%	-5,7%	0,085
Virusno opterećenje (> 400 kopija/ml)	5,1%	4,6%	5,7%	0,012
CD4 limfociti >200 stanica/ mm <sup>3</sup>	-2,5%	-2,8%	-2,1%	0,510
Hemoglobin >123 g/l	-10,2%	-10,7%	-9,6%	0,002
Mediterranska prehrana	-0,9%	-2,2%	-0,2%	0,786
Pušenje	-6,8%	-8,3%	-5,4%	0,041
Liječenje				
NNRTPI vs. NRTNRTNNRT	-10,5%	-10,9%	-10,0%	0,007
NNRTPI vs. NRTNRTPI	-8,8%	-10,0%	-7,5%	0,019

<sup>a</sup> Dobiveni nalazi imaju vremensku interakciju  $P < 0,05$ .

<sup>b</sup> Prikazana je usporedba kod mjerenja u 12 mjesecu.

<sup>c</sup> Obilježje +/- postotak daje vrijednost kolesterola bez navedenog obilježja.

opterećenjem >400 kopija/ml niže razine ukupnog kolesterola (5,1%,  $p=0,012$ ) nego osobe sa manjim virusnom opterećenjem. Osobe zaražene HIV-om sa bazičnim razinama hemoglobina >123 g/l imale su više razine ukupnog kolesterola (-10,2%,  $p=0,002$ ). Osobe zaražene HIV-om liječene kombinacijama

lijekova NNRTPI ako se usporede sa osobama liječenim NRTNRTNNRT imale su više razine (-10,5%,  $p=0,007$ ) ukupnog kolesterola u serumu. Osobe zaražene HIV-om liječene kombinacijama lijekova NNRTPI ako se usporede sa osobama liječenim NRTNRTPI (-8,8%,  $p=0,019$ ) imale su također više razine ukupnog kolesterola. Tijekom prve godine liječenja više razine kolesterola imale su osobe zaražene HIV-om koji su pušači ili bivši pušači (-6,8%,  $p=0,041$ ), razlika je statistički značajna. Nije nađena razlika u razinama ukupnog kolesterola između osoba zaraženih HIV-om koje su se pridržale mediteranske prehrane (-2,3%,  $p=0,505$ ). Ako u model uvrstimo umjesto varijable mediteranska prehrana varijablu maslinovo ulje, tad dobivamo slične rezultate (5,0%, CI 4,6-5,4%,  $p=0,125$ ) razlika nije statistički značajna. Rezultati nisu prikazani u tablici.

### **4.2.3 HDL-Kolesterol**

#### **4.2.3.1 Analiza HDL kolesterola kao intervalne varijable**

U tablici 18 prikazane su promjene u razinama srednjih vrijednosti HDL kolesterola, u različitim vremenskim točkama, u 117 osoba zaraženih HIV-om, tijekom prve godine liječenja HAART-om.

Razine HDL-kolesterola su se povećale od 0,9 do 1,1 mmol/l. Razlike u f-vrijednostima unutar procijenjenih srednjih vrijednosti su statistički značajne (stupnjevi slobode 5  $f=6,11$   $p<,0001$ ).

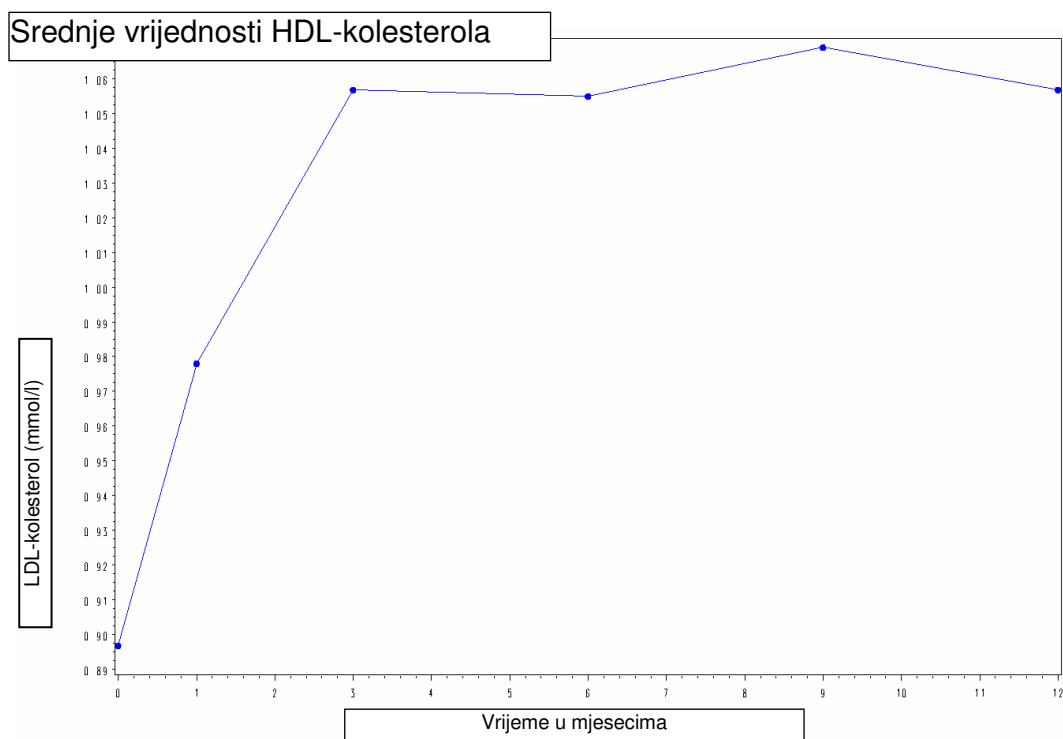
**Tablica 18. Kretanje HDL kolesterola tijekom liječenja  
HAART-om u 117 osoba zaraženih HIV-om**

<b>Vrijeme u mjesecima</b>	<b>Srednja vrijednost</b>	<b>SD</b>
0	0,89	0,35
1	0,98	0,36
3	1,06	0,40
6	1,06	0,45
9	1,07	0,46
12	1,06	0,42

**Tablica 19. Razlike u razinama HDL kolesterola između  
mjeseci tijekom prve godine liječenja**

<b>Mjeseci</b>	<b>Mjeseci</b>	<b>t-vrijednost</b>	<b>Usklađeni p</b>
0	1	-2,11	0,284
0	3	-4,01	<,001
0	6	-4,04	<,001
0	9	-4,51	<,001
0	12	-4,10	<,001
1	3	-1,92	0,392
3	6	0,02	1
6	9	-0,47	0,997
9	12	0,43	0,998

Tablica 19 pokazuje da su t-vrijednosti statistički značajno različite između bazičnih vrijednosti HDL-kolesterola i ostalih vrijednosti u ostalim vremenskim točkama. Ako se međusobno usporede ostale vrijednosti HDL kolesterola u različitim vremenskim točkama, između 3 i 6, 3 i 9, 3 i 12. 6 i 9, 6 i 12 te između 9 i 12 mjeseca liječenja nisu uočene statistički značajne razlike srednjih vrijednosti (tablica 19) Modelom varijance ponavljajućih mjerenja određena je srednja vrijednost HDL-kolesterola u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja HAART-om. Razine ukupnog kolesterola tijekom vremena su grafički prikazane (slika 14).



Slika 14. Opažene vrijednosti HDL kolesterola u različitim vremenskim točkama.

#### 4.2.3.2 Kretanje razine HDL-kolesterola tijekom vremena u odnosu na jedno obilježje

Glavni rezultati grube analize o utjecaju jednog obilježja na razine HDL-kolesterola u 117 osoba zaraženih HIV-om prikazani su u tablici 20.

**Tablica 20. Kretanje razine HDL-kolesterola u odnosu na jedno obilježje <sup>a</sup>**

Obilježja	HDL-			p
	kolest. <sup>d</sup>	95% CI		
Dob > 39	-4,1%	-4,4%	-3,8%	0,408
Spol muški	10,1%	4,4%	15,3%	0,122
HIV prijenos				
Heteroseksualci vs. ostali	7,5%	3,6%	12,4%	0,291
Homoseksualci vs. ostali	-5,4%	-8,5%	-1,5%	0,432
Godine otpočinjanja liječenja				
≥2002 vs. ≤1999 <sup>b c</sup>	-39,1%	-43,9%	-34,9%	<,001
≥2002 vs. 2000-2001 <sup>b c</sup>	-26,6%	-30,2%	-23,5%	<,001
AIDS dijagnoza	8,3%	7,4%	9,4%	0,110
Lipoatrofija	8,0%	6,6%	11,8%	0,098
Lipohipertrofija	6,5%	3,5%	10,2%	0,244
Virusno opterećenje (>400 kopija/ml)	0,6%	-0,3%	1,5%	0,871
CD4 limfociti >200 stanica/mm <sup>3</sup>	-5,7%	-8,5%	-2,2%	0,296
CD4 limfociti >50 stanica/ mm <sup>3</sup>	-12,2%	-14,8%	-10,0%	0,012



**Tablica 20. nastavak**

<b>Obilježje</b>	<b>HDL kolest.<sup>d</sup></b>		<b>95% CI</b>	<b>p</b>
Unos energije >8696 kJ	-1,1%	-1,3%	-0,9	0,827
Fizička aktivnost >9,3 MET-h/d	4,5%	4,1%	4,9%	0,382
Hemoglobin >123 g/l	-1,5%	-3,5%	0,9%	0,778
Mediterranska dijeta	1,5%	-1,0%	3,7%	0,778
Maslinovo ulje	1,6%	-0,4%	3,3%	0,767
Etanol ≥10 g/d vs. <10 g/d	16,7%	13,5%	20,6%	0,003
Pušenje	3,6%	1,1%	5,5%	0,503
Liječenje				
NNRTPI vs. NRTNRTNNRT	1,6%	-1,8%	5,9%	0,826
NNRTPI vs. NRTNRTPI	-2,3%	-7,5%	4,5%	0,741

<sup>a</sup> Gruba analiza uključuje vrijeme i pojedino obilježje.

<sup>b</sup> Dobiveni nalazi imaju vremensku interakciju  $P < 0,05$ .

<sup>c</sup> Prikazana je usporedba kod mjerenja u 12 mjesecu.

<sup>d</sup> Obilježje +/- postotak daje vrijednost HDL kolesterola bez navedenog obilježja.

Tijekom liječenja HAART-om osobe zaražene HIV-om koje su imale bazične CD4 limfocite  $>50$  stanica/  $\text{mm}^3$  u krvi imale su (1,1 mmol/l vs. 0,9 mmol/l) znatno više razine HDL kolesterola (tablica 20,  $p = 0,012$ ). Osobe zaražene HIV-om koje su koje su konzumirale etanol u dozi  $\geq 10$  g/d imale su (0,9 mmol/l vs. 1,1 mmol/l) statistički značajno niže razine HDL kolesterola (tablica 20,  $p = 0,003$ ).

#### 4.2.3.3 Kretanje razine HDL-kolesterola s obzirom na pojedini lijek

Glavni rezultati grube i multivarijatne analize o utjecaju pojedinog lijeka na serumske razine HDL kolesterola prikazani su u tablici 21.

**Tablica 21. Odnos između antiretrovirusnog lijeka i razine serumskog HDL kolesterola**

Lijek	Gruba analiza <sup>a</sup>			<i>p</i>	Multivarijatna analiza <sup>e</sup>			
	HDL-kolest. <sup>d</sup>	95% CI			HDL-kolest. <sup>d</sup>	95% CI		<i>p</i>
zidovudin	-5,2%	-5,2%	5,2%	0,211	-2,2%	-2,8%	-1,5%	0,614
stavudin	10,7%	9,3%	12,3%	0,017	6,1%	5,5%	6,9%	0,175
lamivudin	-7,2%	-13,1%	-1,9%	0,172	-8,7%	-14,4%	-3,1%	0,102
efavirenz	0,5%	-1,2%	2,5%	0,923	2,2%	1,1%	3,6%	0,644
indinavir	35,8% <sup>b c</sup>	27,2%	47,5%	0,001	35,0% <sup>b c</sup>	27,0%	45,8%	<,001
INDI/RIT	20,8%	13,2%	30,6%	0,001	16,9%	10,2%	25,7%	0,008
LOP/RIT	-17,2%	-19,6%	-14,2%	<,001	-10,4%	-13,8%	-6,2%	0,071

<sup>a</sup> Gruba analiza uključuje vrijeme i pojedini lijek

<sup>b</sup> Dobiveni nalazi imaju vremensku interakciju  $P < 0,05$ .

<sup>c</sup> Prikazana je usporedba kod mjerenja u 12 mjesecu.

<sup>d</sup> Obilježje +/- postotak daje vrijednost HDL-kolesterola bez navedenog obilježja.

<sup>e</sup> Multivarijatna analiza uključuje vrijeme, spol, AIDS dijagnozu, lipoatrofiju, broj CD4 stanica >50, mediteransku dijetu, etanol 10-50 g/d i pojedini lijek.

#### 4.2.3.4 Razine HDL kolesterola u multivarijantnoj analizi

Glavni rezultati multivarijantne analize o utjecaju obilježja na razine HDL-kolesterola u 117 osoba zaraženih HIV-om i liječenih HAART-om prikazani su u tablici 22.

**Tablica 22. Kretanje razine HDL-kolesterola tijekom vremena, multivarijantna analiza**

Obilježja	HDL			p
	koles. <sup>a</sup>	95% CI		
Spol muški	15,8%	12,0%	19,0%	0,033
AIDS dijagnoza	-2,3%	-2,5	2,1%	0,661
Lipoatrofija	9,0%	8,2%	9,9%	0,092
Lipohipertrofija	10,3%	9,5%	11,3%	0,093
CD4 limfociti >50 stanica/mm <sup>3</sup>	-14,1%	-16,8%	-11,8%	0,007
Mediterranska dijeta	0,7%	-1,5%	2,5%	0,898
Etanol ≥10 g/d vs. <10 g/d	18,2%	14,1%	23,3%	0,001
Liječenje				
NNRTPI vs. NRTNRTNNRT	5,6%	1,8%	10,6%	0,449
. NNRTPI vs NRTNRTPI	0,7%	-4,1%	7,1%	0,918

<sup>a</sup> Obilježje +/- postotak daje vrijednost HDL kolesterola bez navedenog obilježja.

U multivarijantnoj analizi utvrđene su varijable koje su imale značajan statistički udjel na razine HDL-kolesterola. Osobe zaražene HIV-om sa brojem CD4 limfocita većim od 50 stanica u mm<sup>3</sup> krvi prije otpočinjanja liječenja imale su više razine HDL-kolesterola (-14,1%,  $p=0,007$ ). Osobe zaražene HIV-om muškog

spola imale su niže razine HDL-kolesterola (15,8%,  $p=0,033$ ). Osobe zaražene HIV-om koje su konzumirale etanol  $\geq 10$  g/dnevno imale su niže razine HDL-kolesterola (18,2%,  $p=0,001$ ). Pridržavanje mediteranskoj prehrani u osoba zaraženih HIV-om nije utjecalo na razine HDL-kolesterola (0,7%,  $p=0,898$ ). Konzumiranje maslinovog ulja u osoba zaraženih HIV-om nije utjecalo na razine HDL-kolesterola (-1,1%, CI -3,3-0,7%,  $p=0,824$ ). Rezultati nisu prikazani u tablici.

#### 4.2.4 LDL-Kolesterol

##### 4.2.4.1 Analiza LDL-kolesterola kao intervalne varijable

U tablici 23 prikazane su promjene u razinama srednjih vrijednosti LDL-kolesterola, u različitim vremenskim točkama, u 117 osoba zaraženih HIV-om, tijekom prve godine liječenja HAART-om.

**Tablica 23. Kretanje LDL-kolesterola tijekom liječenja HAART-om u 117 osoba zaraženih HIV-om**

Vrijeme u mjesecima	Srednja vrijednost	SD
0	2,60	0,98
1	2,95	1,13
3	3,22	1,17
6	3,37	1,06
9	3,39	1,27
12	3,59	1,09

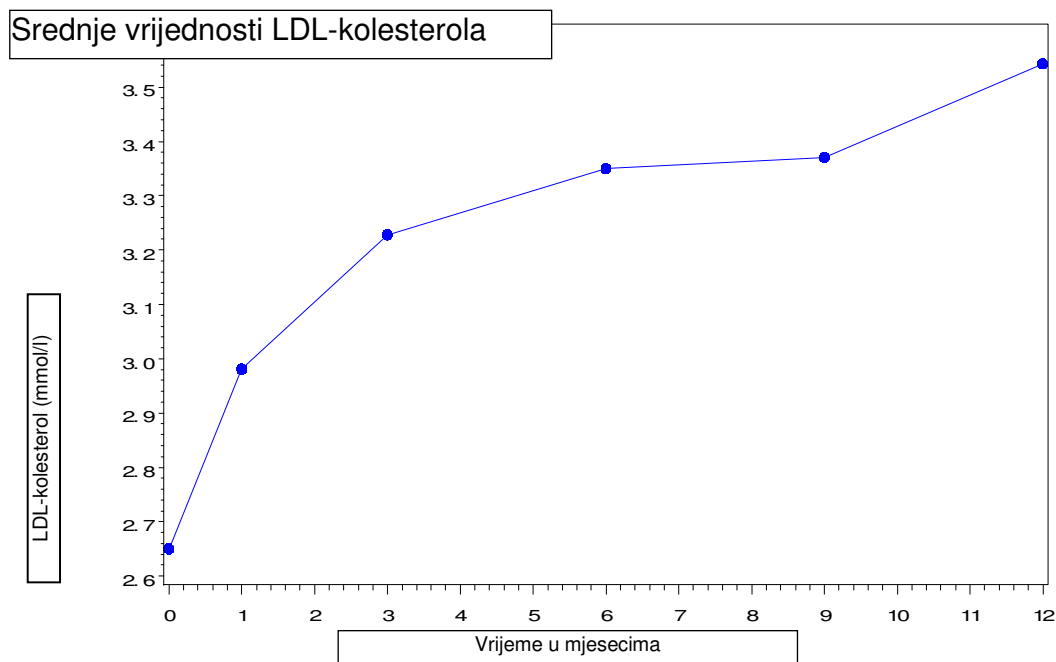
Razine LDL-kolesterola su povećane od 2,6 do 3,6 mmol/l. Vrijednosti LDL-kolesterola postupno su povećane tijekom prve godine liječenja, ako se usporede

sa temeljnim vrijednostima prije otpočinjanja liječenja HAART-om tijekom vremena (stupnjevi slobode 5  $f=21,79$   $P <,0001$ ). Ako usporedimo pojedine vremenske točke, tad nalazimo da se t-vrijednosti statistički značajno razlikuju u svakoj vremenskoj točki od bazičnih vrijednosti (tablica 24).

**Tablica 24. Razlike u razinama LDL-kolesterola u svakoj vremenskoj točki tijekom prve godine liječenja**

Mjeseci	Mjeseci	t-vrijednost	Usklađeni <i>P</i>
0	1	-2,89	0,046
0	3	-5,60	<,001
0	6	-6,99	<,001
0	9	-6,83	<,001
0	12	-9,05	<,001
1	3	-2,72	0,073
3	6	-1,38	0,739
6	9	-0,16	1,000
9	12	-2,22	0,232

U nekim vremenskim točkama nisu uočene statistički značajne razlike u t-vrijednostima LDL-kolesterola. Razlika nije utvrđena između 3. i 6. mjeseca, 3. i 9. mjeseca, 6. i 9. mjeseca, 6. i 12. mjeseca, 9 i 12 mjeseca liječenja HAART-om. Modelom analize varijance ponavljajućih mjerenja određena je srednja vrijednost LDL-kolesterola u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja HAART-om. Promjene u razinama LDL-kolesterola su grafički prikazane (slika 15).



Slika 15. Određene srednje vrijednosti LDL-kolesterola u različitim vremenskim točkama.

#### 4.2.4.2 Kretanje razine LDL-kolesterola tijekom vremena u odnosu na jedno obilježje

Glavni rezultati grube analize o utjecaju jednog obilježja na razine LDL-kolesterola u 117 osoba zaraženih HIV-om i liječenih HAART-om, tijekom prve godine, prikazani su u tablici 25. Osobe zaražene HIV-om, ako su otpočele liječenje  $\geq 2002$ . godine imale su (3,4 mmol/l vs. 3,9 mmol/l) znatno niže vrijednosti LDL-kolesterola, ako se usporede s osobama koje su otpočele liječenje 2000-2001. godine (tablica 25,  $p < 0,025$ ). Osobe koje su imale bazične razine hemoglobina  $> 123$  g/l imale su (3,5 mmol/l vs. 3,0 mmol/l) više razine LDL-kolesterola (tablica 15,  $p < 0,009$ ).

**Tablica 25. Kretanje razine LDL-kolesterola tijekom vremena u odnosu na jedno obilježje<sup>a</sup>**

<b>Obilježja</b>	<b>LDL-koles.<sup>d</sup></b>	<b>95% CI</b>		<b>p</b>
Dob > 39 <sup>b c</sup>	-10,2%	-11,1%	-9,5%	0,066
Spol muški <sup>b c</sup>	-9,5%	17,5%	-2,4%	0,203
HIV prijenos				
Heteroseksualci vs. ostali	-10,4%	14,9%	6,6%	0,136
Homoseksualci vs. ostali	-8,4%	-13,5%	-4,0%	0,226
Godine otpočinjanja liječenja				
≥2002 vs. ≤1999 <sup>b c</sup>	7,5%	6,2%	8,7%	0,315
≥2002 vs. 2000-2001 <sup>b c</sup>	17,1%	16,5%	17,6%	0,025
AIDS dijagnoza	0,4%	0,1%	0,6%	0,943
Lipoatrofija	2,8%	1,0	4,8	0,600
Lipohipertrofija	-5,0%	-7,0%	-2,6	0,339
Virusno opterećenje (> 400 kopija/ml)	2,7%	1,9%	3,7%	0,372
CD4 limfociti >200 stanica/ mm <sup>3</sup>	-9,0%	-11,6%	-5,9%	0,091
CD4 limfociti >50 stanica/ mm <sup>3</sup>	6,8%	5,3%	8,1%	0,204

**Tablica 25. nastavak**

<b>Obilježja</b>	<b>LDL-koles.<sup>d</sup></b>	<b>95% CI</b>		<b>p</b>
Unos energije >8696 kJ	0,8%	0,7%	0,9%	0,874
Fizička aktivnost >9,3 MET-h/d	-4,5%	-4,4%	-4,7%	0,354
Hemoglobin >123 g/l	-12,5%	-13,6%	-11,2%	0,009
Meditranska dijeta	-3,9%	-6,6%	-1,4%	0,460
Maslinovo ulje	1,5%	0,5%	3,3%	0,770
Etanol <10 ili >50 g/d vs. 10-50 g/d <sup>b c</sup>	-4,1%	-5,7%	-2,0%	0,496
Pušenje	-8,8%	-12,3%	-5,8%	0,092
Liječenje				
NNRTPI vs. NRTNRTNNRT	-3,9%	-6,6%	0,5%	0,561
NNRTPI vs. NRTNRTPI	-3,5%	-8,3%	2,5%	0,580

<sup>a</sup> Gruba analiza uključuje vrijeme i pojedino obilježje.

<sup>b</sup> Dobiveni nalazi imaju vremensku interakciju  $P < 0,05$ .

<sup>c</sup> Prikazana je usporedba kod mjerenja u 12 mjesecu.

<sup>d</sup> Obilježje +/- postotak daje vrijednost LDL-kolesterola bez navedenog obilježja.

#### **4.2.4.3 Kretanje razine LDL kolesterola s obzirom na pojedini lijek**

Glavni rezultati grube i multivarijatne analize o utjecaju pojedinog lijeka na serumske razine LDL kolesterola prikazani su u tablici 26.

Bazične razine LDL kolesterola bile su (2,7 mmol/l vs. 2,5 mmol/l) nešto više u osoba zaraženih HIV-om koje su liječene zidovudinom. Zbog vremenske interakcije prikazane su (3,5 mmol/l vs. 3,8 mmol/l) razlike u 12. mjesecu praćenja (tablica 26). Bazične razine LDL kolesterola bile su (2,6 mmol/l vs. 2,7



mmol/l) nešto niže u osoba zaraženih HIV-om koje su liječene stavudinom. Zbog vremenske interakcije (3,8 mmol/l vs. 3,5 mmol/l) prikazane su razlike u 12. mjesecu praćenja (tablica 26).

**Tablica 26. Odnos između antiretrovirusnog lijeka i razine serumskog LDL-kolesterola**

Lijek	LDL-kolest. gruba analiza <sup>a</sup>				Multivarijatna analiza <sup>e</sup>			
	LDL koles. <sup>d</sup>	95% CI		<i>p</i>	LDL koles. <sup>d</sup>	95% CI		<i>p</i>
zidovudin	9,3% <sup>b c</sup>	8,9%	9,6%	0,065	12,1% <sup>b c</sup>	11,7%	12,6%	0,017
stavudin	-7,3% <sup>b c</sup>	-9,1%	-5,2%	0,138	-9,4%	-10,5%	-8,2%	0,049
lamivudin	2,4%	-2,1%	6,4%	0,611	1,7%	-1,3%	4,2%	0,713
efavirenz	5,0% <sup>b c</sup>	2,6%	7,9%	0,387	2,0% <sup>b c</sup>	1,1%	3,0%	0,733
indinavir	0,2% <sup>b c</sup>	-3,0%	3,1%	0,972	-0,8% <sup>b c</sup>	-2,5%	1,3%	0,897
INDI/RIT	-7,5%	-11,1%	-3,1%	0,130	-8,3%	-10,7%	-5,3%	0,085
LOP/RIT	7,1%	1,8%	13,9%	0,253	7,9%	3,2%	14,1%	0,192

<sup>a</sup> Gruba analiza uključuje vrijeme i pojedini lijek

<sup>b</sup> Dobiveni nalazi imaju vremensku interakciju  $p < 0,05$ .

<sup>c</sup> Prikazana je usporedba kod mjerenja u 12 mjesecu.

<sup>d</sup> Obilježje +/- postotak daje vrijednost LDL-kolesterola bez navedenog obilježja

<sup>e</sup> Multivarijatna analiza uključuje vrijeme, dob, spol, tjelesnu težinu, broj CD4 limfocita >200, Hemoglobin >123 g/l, mediteransku dijetu i pojedini lijek.

#### 4.2.4.4 Razine LDL kolesterola u multivarijantnoj analizi

Glavni rezultati multivarijantne analize o utjecaju obilježja na razine LDL-kolesterola u 117 osoba zaraženih HIV-om i liječenih HAART-om prikazani su u tablici 27.

**Tablica 27. Kretanje razine LDL-kolesterola tijekom vremena, multivarijantna analiza**

Obilježja	LDL koles. <sup>c</sup>	95% CI		<i>p</i>
Dob >39 godina	-13,0% <sup>a b</sup>	-13,4%	-12,6%	0,024
Spol muški	-6,4% <sup>a b</sup>	-14,2%	0,2%	0,431
HIV prijenos				
Heteroseksualci vs. ostali	-10,9%	-16,1%	-6,5%	0,121
Homoseksualci vs. ostali	-13,3%	-17,4%	-9,9%	0,048
CD4 limfociti >200 stanica/mm <sup>3</sup>	-6,8%	-7,0%	-6,7%	0,236
Hemoglobin >123 g/l	-12,7%	-13,1%	-12,1%	0,013
Mediterranska dijeta	-6,6%	-9,0%	-4,6%	0,206
Pušenje	-11,3%	-14,5%	-8,7%	0,029
Liječenje				
NNRTPI vs. NRTNRTNNRT	-1,9%	-4,1%	0,9%	0,768
NNRTPI vs. NRTNRTPI	-3,4%	-6,3%	0,4%	0,595

<sup>a</sup> Dobiveni nalazi imaju vremensku interakciju  $P < 0,05$ .

<sup>b</sup> Prikazana je usporedba kod mjerenja u 12 mjesecu.

<sup>c</sup> Obilježje +/- postotak daje vrijednost LDL-kolesterola bez navedenog obilježja.

Utvrđene su varijable koje su imale statistički značajan udjel na povećanje LDL kolesterola. Osobe zaražene HIV-om u dobi >39 godina (-13,0%,  $p=0,024$ ) imale su više razine LDL-kolesterola. Zbog vremenske interakcije prikazane su razlike u 12. mjesecu praćenja. Osobe zaražene HIV-om koje su imale vrijednosti hemoglobina >123 g/l (-12,7%,  $p<0,013$ ) imale su više razine LDL-kolesterola. Udio na povećanje LDL-kolesterola imale su osobe zaražene HIV-om homoseksualnim spolnim kontaktom (13,3%,  $p=0,048$ ), osobe zaražene HIV-om koji su pušači ili bivši pušači (-11,3%,  $p=0,029$ ). Pridržavanje mediteranskoj prehrani nije utjecalo na razine LDL kolesterola (-6,4%,  $p=0,163$ ). Konzumacija maslinovog ulja u osoba zaraženih HIV-om nije utjecala na razine LDL kolesterola (2,0%, CI 0,3-3,4%,  $p=0,679$ ). Rezultati nisu prikazani u tablici.

#### **4.2.5 Trigliceridi**

##### **4.2.5.1 Analiza triglicerida kao intervalne varijable**

U tablici 28 prikazane su promjene u razinama triglicerida u 117 osoba zaraženih HIV-om tijekom prve godine liječenja HAART-om. Distribucija triglicerida nije normalna, te su rezultati izraženi u medijanima i percentilima. Razine triglicerida u plazmi su povećane od 1,6 do 2,2 mmol/l. Razlike u  $f$ -vrijednostima unutar procijenjenih srednjih vrijednosti su statistički značajne (Stupnjevi slobode 5  $f=12,07$   $p<,0001$ ).

**Tablica 28. Kretanje triglicerida tijekom liječenja HAART-om u 117 osoba zaraženih HIV-om**

Vrijeme u mjesecima	Medijan	P25	P75
0	1,6	1,2	2
1	2	1,42	3,00
3	2	1,30	2,60
6	1,8	1,25	2,90
9	2,1	1,50	3,20
12	2,2	1,40	3,25

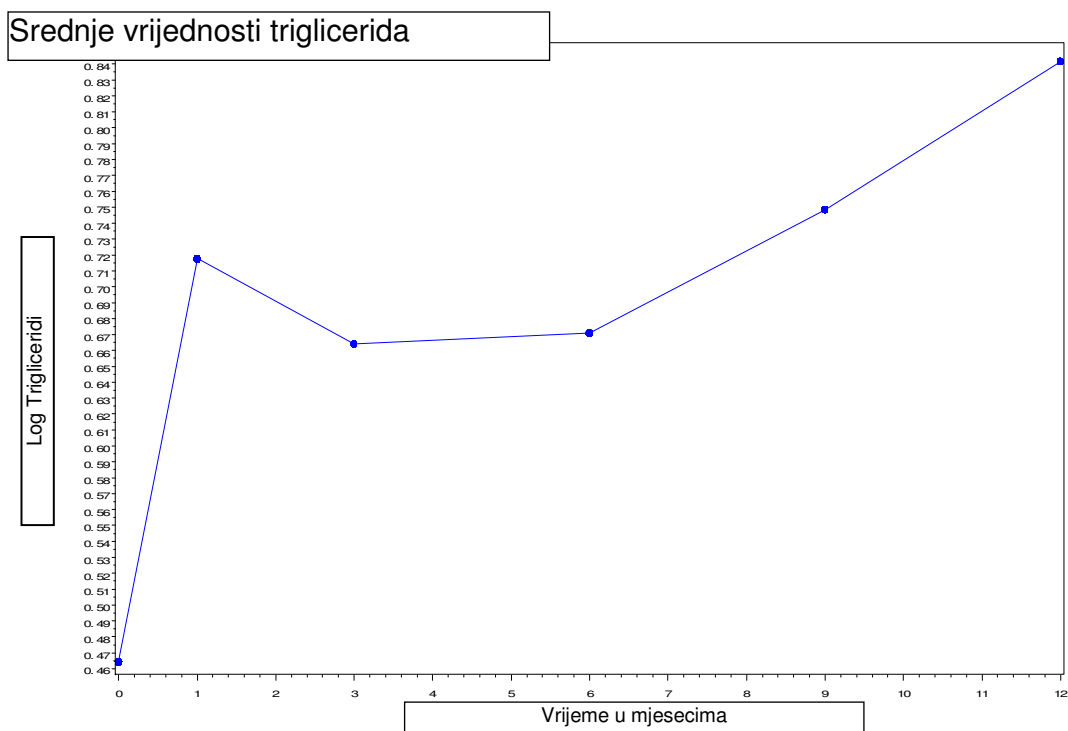
U tablici 29 uspoređene su razine triglicerida u svakoj vremenskoj točki.

Statistički značajne razlike uočene su ako se bazične vrijednosti triglicerida

**Tablica 29. Razlike u razinama triglicerida u svakoj vremenskoj točki tijekom prve godine liječenja**

Mjeseci	Mjeseci	t-vrijednost	Usklađeni <i>p</i>
0	1	-5,15	<,001
0	3	-3,89	0,002
0	6	-3,91	0,001
0	9	-5,46	<,001
0	12	-7,33	<,001
1	3	1,25	0,811
3	6	-0,01	1,000
6	9	-1,53	0,644
9	12	-1,88	0,414

usporede s vrijednostima u ostalim vremenskim točkama. Razlike u ostalim vremenskim točkama su manje izražene, ipak se nalaze statistički značajne razlike u vrijednostima triglicerida između 3 i 12 mjeseca i između 6 i 12 mjeseca. Modelom analize varijance ponavljajućih mjerenja određena je srednja vrijednost triglicerida u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja HAART-om. Promjene u razinama triglicerida su grafički prikazane (slika 16). Podaci su logaritamski transformirani.



Slika 16. Opažene srednje vrijednosti triglicerida u različitim vremenskim točkama

#### 4.2.5.2 Kretanje razine triglicerida tijekom vremena u odnosu na jedno obilježje

Glavni rezultati grube analize o utjecaju jednog obilježja na razine triglicerida u 117 osoba zaraženih HIV-om i liječenih HAART-om prikazani su u tablici 30.

**Tablica 30. Kretanje razine triglicerida tijekom vremena u odnosu na jedno obilježje <sup>a</sup>**

<b>Obilježja</b>	<b>Trigliceridi <sup>d</sup></b>	<b>95% CI</b>		<b>p</b>
Dob > 39	-10,8%	-12,5%	-9,6%	0,265
Spol muški	-16,5%	-32,2%	-4,1%	0,205
HIV prijenos				
Heteroseksualci vs. ostali	14,8%	6,7%	20,0%	0,436
Homoseksualci vs. ostali	-4,1%	-16,1%	4,6%	0,792
Godine otpočinjanja liječenja				
≥2002 vs. ≤1999	8,7% <sup>b c</sup>	7,1%	9,7%	0,646
≥2002 vs. 2000-2001	49,9% <sup>b c</sup>	42,9%	61,5%	0,010
AIDS dijagnoza	-1,9%	-2,2%	-1,6%	0,850
Lipoatrofija	-13,9% <sup>b c</sup>	-15,2%	12,1%	0,280
Lipohipertrofija	-11,0%	-13,6%	-7,4	0,278
Virusno opterećenje (> 400 kopija/ml)	3,5%	1,8%	5,8%	0,608
CD4 limfociti >200 stanica/ mm <sup>3</sup>	19,5%	8,5%	37,4%	0,147
CD4 limfociti >50 stanica/ mm <sup>3</sup>	8,5%	5,7%	10,7%	0,437

Godina otpočinjanja liječenja je u svezi sa razinama triglicerida u osoba koje su zaražene HIV-om. Osobe koje su otpočele liječenje HAART-om ≤1999 godine imale su najviše bazične srednje vrijednosti triglicerida (1,8 mmol/l). U prva tri mjeseca liječenja razine triglicerida postupno rastu, potom opadaju. U 12. mjesecu liječenja imale su srednje vrijednosti (2,2 mmol/l) triglicerida. Osobe koje su otpočele liječenje 2000.-2001. godine imale su bazično (1,5

**Tablica 30. nastavak**

Obilježja	Trigliceridi <sup>d</sup>	95% CI	P	
Unos energije >8696 kJ	2,3%	2,1%	2,6%	0,704
Fizička aktivnost >9,3 MET-h/d	-3,0%	-3,4%	-2,7%	0,767
Hemoglobin >123 g/l	-6,6% <sup>b c</sup>	-10,4%	-0,6%	0,635
Mediterranska dijeta	-11,9%	-19,1%	-6,4%	0,256
Maslinovo ulje	8,1%	4,8%	10,6%	0,463
Etanol <10 g/d vs. 10-50 g/d	-4,6%	-7,1%	-1,1%	0,656
Pušenje	4,7%	-0,8%	8,8%	0,677
Liječenje				
NNRTPI vs. NRTNRTNNRT	-23,1%	-23,6%	-22,3%	0,086
NRTNRTPI vs NRTNRTNNRT	-27,1%	-35,9%	-20,1%	0,005

<sup>a</sup> Gruba analiza uključuje vrijeme i pojedino obilježje.

<sup>b</sup> Dobiveni nalazi imaju vremensku interakciju  $P < 0,05$ .

<sup>c</sup> Prikazana je usporedba kod mjerenja u 12 mjesecu.

<sup>d</sup> Obilježje +/- postotak daje vrijednost triglicerida bez navedenog obilježja.

mmol/l) niže razine triglicerida. Razine triglicerida rastu tijekom liječenja HAART-om. U 12. mjesecu liječenja imale su (2,9 mmol/l) najviše razine triglicerida. Osobe koje su otpočele liječenje  $\geq 2002$ . godine imale su bazično (1,5 mmol/l) najniže razine triglicerida. Nakon otpočinjanja liječenja razine triglicerida postupno rastu u 1. mjesecu liječenja, potom opadaju i konačno stagniraju. U 12. mjesecu liječenja imale su (2,0 mmol/l) najniže razine triglicerida. Ako se uspoređi grupa  $\geq 2002$ . sa grupom 2001-2002. razlika je statistički značajna (49,9%,  $p < 0,010$ ).

Tijekom liječenja HAART-om najviše razine (2,1 mmol/l) triglicerida imale su osobe liječene kombinacijom lijekova NRTNRTPI. Nešto niže razine (2,0 mmol/l) triglicerida imale su osobe liječene NNRT/PI. Najniže razine (1,7 mmol/l) triglicerida imale su osobe zaražene HIV-om, koje su bile liječene NRTNRTNNRT. Ako se usporede osobe liječene lijekovima NRTNRTPI sa onim osobama koje su bile liječene lijekovima NRTNRTNNRT, razlika je statistički značajna (-27,1%,  $p=0,005$ ). Razlike nisu utvrđene između osoba koje su bile liječene NRTNRTPI ako se usporede sa osobama liječenih NNRTPI, niti između osoba liječenih NRTNRTNNRT ako se usporede sa osobama liječenih NNRTPI.

#### **4.2.5.3 Kretanje razine triglicerida s obzirom na pojedini lijek**

Glavni rezultati grube i multivarijatne analize o utjecaju pojedinog lijeka na serumske razine triglicerida prikazani su u tablici 31. Osobe zaražene HIV-om liječene zidovudinom imale su više (1,6 mmol/l vs. 1,5 mmol/l) bazične razine triglicerida. U prvom mjesecu praćenja dolazi do izrazitog povećanja triglicerida, potom su razine triglicerida smanjene. Osobe koje nisu liječene zidovudinom razine triglicerida su postupno povećane. Zbog vremenske interakcije prikazane su razlike (2,1 mmol/l vs. 2,6 mmol/l) u 12. mjesecu praćenja. Razlika je statistički značajna (25,4%,  $p=0,039$ ). Navedena razlika je potvrđena multivarijatnom analizom (27,0%,  $p=0,046$ ). Osobe zaražene HIV-om liječene stavudinom imale su (1,5 mmol/l vs. 1,6 mmol/l) niže bazične razine triglicerida. U prvom mjesecu praćenja razine triglicerida su izrazito povećane, potom su razine triglicerida smanjene, te su ponovno postupno povećane. Od 9. mjeseca praćenja razine triglicerida su povećane. U osoba koje nisu liječene stavudinom, u 1. mjesecu praćenja razine triglicerida su izrazito povećane, potom opadaju ili stagniraju. Osobe liječene stavudinom u 12. mjesecu praćenja imale su (2,6



**Tablica 31. Odnos između antiretrovirusnog lijeka i razine serumskih triglicerida**

Lijek	Gruba analiza <sup>a</sup>				Multivarijatna analiza <sup>e</sup>			
	Trigli. <sup>d</sup>	95% CI		<i>p</i>	Trigli. <sup>d</sup>	95% CI		<i>p</i>
zidovudin	25,4% <sup>b c</sup>	22,3%	29,9%	0,039	27,0% <sup>b c</sup>	23,1%	33,2%	0,046
stavudin	-18,7% <sup>b c</sup>	-19,3%	-17,7%	0,062	-19,0% <sup>b c</sup>	-19,4%	-18,5%	0,083
lamivudin	-14,3%	-25,8%	-5,2%	0,134	-14,7%	-26,7%	-6,1%	0,170
efavirenz	21,0%	14,4%	30,7%	0,054	17,6%	13,4%	24,2%	0,141
indinavir	39,1% <sup>b c</sup>	24,0%	66,3%	0,023	43,5% <sup>b c</sup>	26,3%	78,1%	0,025
INDI/RIT	-40,4% <sup>b c</sup>	-43,1%	-36,3%	<,001	-42,7% <sup>b c</sup>	-44,3%	-40,3%	<,001
LOP/RIT	-8,2%	-14,7%	1,8%	0,479	-6,7%	-13,2%	4,5%	0,609

<sup>a</sup> Gruba analiza uključuje vrijeme i pojedini lijek

<sup>b</sup> Dobiveni nalazi imaju vremensku interakciju  $p < 0,05$ .

<sup>c</sup> Prikazana je usporedba kod mjerenja u 12 mjesecu.

<sup>d</sup> Obilježje +/- postotak daje vrijednost triglicerida bez navedenog obilježja.

<sup>e</sup> Multivarijatna analiza uključuje: vrijeme, dob, spol, lipohipertrofiju, broj CD4 limfocita >200, hemoglobin, indeks tjelesne mase, mediteransku dijetu i pojedini lijek.

mmol/l vs. 2,2 mmol/l) više razine triglicerida. Razlika nije statistički značajna (-18,7%,  $p=0,062$ ). Navedena razlika nije potvrđena multivarijatnom analizom (-19,0%,  $p=0,083$ ). Osobe zaražene HIV-om liječene efavirenzom imale su (1,8 mmol/l vs. 2,1 mmol/l) niže razine triglicerida. Razlika nije statistički značajna (21,0%,  $p=0,054$ ), Razlika nije potvrđena u multivarijatnoj analizi (17,6%,

$p=0,141$ ). Osobe zaražene HIV-om liječene indinavirom u imale su (1,8 mmol/l vs. 1,5 mmol/l) više bazične razine triglicerida. U prvom mjesecu praćenja, od početka liječenja indinavirom dolazi do povećanja triglicerida, potom su razine triglicerida smanjene, od 6. mjeseca razine triglicerida stagniraju. U osoba koje nisu liječene indinavirom, razine triglicerida su izrazito povećane, od 1. mjeseca su smanjene, a od 3. mjeseca su postupno povećane. U dvanaestom mjesecu praćenja razine (1,9 mmol/l vs. 2,5 mmol/l) triglicerida u osoba liječenih indinavirom su niže. Razlika je statistički značajna (39,1%,  $p=0,023$ ). Navedena razlika je potvrđena multivarijatnom analizom (43,5%,  $p=0,025$ ). Osobe zaražene HIV-om liječene indinavirom/ritonavirovom imale su (1,4 mmol/l vs. 1,6 mmol/l) nešto niže bazične razine triglicerida. U 1. mjesecu praćenja dolazi do izrazitog povećanja razine triglicerida, potom su razine triglicerida stagnirale, od 6. mjeseca razine triglicerida su izrazito povećane. U osoba koje nisu liječene indinavirom/ritonavirovom, razine triglicerida su izrazito povećane, a od 1. mjeseca razine triglicerida su stagnirale. U dvanaestom mjesecu praćenja razine triglicerida u osoba liječenih indinavirom/ritonavirovom su više (3,7 mmol/l vs. 2,2 mmol/l). Razlika je statistički značajna (-40,4%,  $p<,001$ ). Navedena razlika je potvrđena multivarijatnom analizom (-42,7%,  $p<,001$ ).

#### **4.2.5.4 Razine triglicerida u multivarijatnoj analizi**

Glavni rezultati multivarijatne analize o utjecaju obilježja na razine triglicerida u osoba zaraženih HIV-om i liječenih HAART-om prikazani su u tablici 32.

U multivarijatnoj analizi utvrđene su varijable koje su imale statistički značajan udjel na povećanje triglicerida. Osobe zaražene HIV-om liječene kombinacijom lijekova NRTNRTNNRT imale su niže razine triglicerida u serumu, ako se usporede sa osobama liječenim kombinacijom NNRTPI (42,2%  $p=0,034$ ).

**Tablica 32. Odnos između obilježja i razine serumskih triglicerida, multivarijatna analiza**

<b>Obilježja</b>	<b>Trigliceridi<sup>d</sup></b>	<b>95% CI</b>		<b>P</b>
Spol muški	-11,8%	-25,2%	-2,0%	0,395
CD4 limfociti >200 stanica/ mm <sup>3</sup>	19,8%	12,0%	33,1%	0,171
Mediterranska dijeta	-9,4%	-16,2%	-4,5%	0,406
Liječenje				
NNRTPI vs. NRTNRTNNRT	-26,7%	-28,6%	25,7%	0,064
NRTNRTPI vs. NRTNRTNNRT	-26,9%	-36,1%	-20,4%	0,012

<sup>d</sup> Obilježje +/- postotak daje vrijednost triglicerida bez navedenog obilježja.

Osobe zaražene HIV-om liječene kombinacijom lijekova NRTNRTPI imale su više razine triglicerida, ako se usporede sa osobama liječenim kombinacijom lijekova NRTNRTNNRT (-26,9%  $p=0,012$ ). Pridržavanje mediteranskoj prehrani u osoba zaraženih HIV-om nije utjecalo na razine triglicerida (-13,7%  $p=0,222$ ). Konzumiranje maslinovog ulja nije utjecalo na razine triglicerida (8,7%, CI 6,9-10,0%,  $p=0,392$ ). Rezultati nisu prikazani u tablici.

## 5. Rasprava

### 5.1 Promjene u obliku tijela

Našli smo da nepušači koji umjereno ili vrlo dobro prihvaćaju mediteransku prehranu imaju rjeđe klinički sindrom lipoatrofije. Osobe zaražene HIV-om bez kliničkog sindroma lipohipertrofije prihvaćaju mediteransku prehranu češće nego osobe sa lipohipertrofijom. Između pojedinih komponenti mediteranske prehrane, jedino je potrošnja maslinovog ulja pokazala značajnu svezu sa masnim promjenama tijela. One osobe zaražene HIV-om koji konzumiraju maslinovo ulje, manje je vjerojatno da će razviti lipohipertrofiju. Ovaj nalaz podržava uporabu razvrstavanja mediteranske prehrane po skor, jer pojedine komponente svaka za sebe imaju mali učinak. Osim za konzumaciju maslinovog ulja, koja je vrlo mala u ovoj istraženoj populaciji, medijan konzumacije za druge prehranske kategorije je sličan onom prikazanom iz Grčke, Trichopoulou i sur.<sup>149</sup> Mi nismo koristili višestruko zasićene masti u numeratoru za odnos lipida, kako je predložila Trichopoulou i sur. za populaciju, sa malim unosom maslinovog ulja,<sup>212</sup> jer se još raspravlja o povoljnom učinku višestruko zasićenih masti.<sup>213</sup> Osobe zaražene HIV-om s umjerenim ili čvrstim pridržavanjem mediteranske prehrane konzumirale su više mahuna, ribe, voća i oraščića, povrća i imale su viši omjer unosa jednostruko nezasićenih prema zasićenim mastima nego osobe zaražene HIV-om sa slabim pridržavanjem mediteranske prehrane.

Ograničeni su podaci o prehrani i promjenama oblika tijela u osoba zaraženih HIV-om, i ni jedna od ranijih studija nije istražila posebno različite prehranske kategorije. Jedna studija iz Australije nije našla svezu između unosa zasićenih

masti ili ukupnih masti i parametara sastava tijela tipičnih za lipodistrofiju u osoba zaraženih HIV-om liječenih HAART-om.<sup>83</sup> Hadigan i sur. su izvijestili da osobe zaražene HIV-om sa ili bez redistribucije masti, imaju slične dijetne navike i ne razlikuju se jedni od drugih u ukupnom unosu energije ili sastavu makronutrijencija.<sup>214</sup> U jednoj kontroliranoj studiji iz SAD-a, je nađeno da osobe zaražene HIV-om bez depozita masti koji se liječe HAART-om, su unosili ukupno više energije, više bjelančevina i više dijetnih vlakana, nego osobe zaražene HIV-om s odgovarajućim depozitima masti.<sup>215</sup> Roubenoff i sur. su opisali osobu zaraženu HIV-om u koje su: program tjelovježbi, umjerene masnoće, malo ugljikohidrata i prehrana bogata vlaknima poništila centralnu gojaznost.<sup>204</sup> U ovom istraživanju nađeno je da su osobe zaražene HIV-om bez lipoatrofije konzumirale više ribe, češće maslinovo ulje i manje mesa nego osobe zaražene HIV-om sa lipoatrofijom (tablica 8). Osobe zaražene HIV-om bez lipohipertrofije, statistički značajno su konzumirale više žitarica nego osobe zaražene HIV-om sa lipohipertrofijom. Također su konzumirale više povrća i više jednostruko nezasićene masti (tablica 9). Osobe zaražene HIV-om bez lipohipertrofije, češće su konzumirale maslinovo ulje, nego osobe sa lipohipertrofijom. Razlika je statistički značajna. Osobe zaražene HIV-om bez lipodistrofije statistički značajno su konzumirale više ribe, manje mesa i manje biljnog ulja nego osobe sa lipodistrofijom (tablica 10). Osobe zaražene HIV-om bez lipodistrofije, češće su konzumirale maslinovo ulje, nego osobe sa lipodistrofijom. Razlika je statistički značajna.

Samo je nekoliko studija razmotrilo pušenje kao rizični faktor za promjene oblika tijela u osoba zaraženih HIV-om. Forrester i Gorbach, u studiji poprečnog presjeka, sastav tijela je mjereno DEXA-om, su našli da Hispanoamerikanci koji

puše imaju manje ukupne masti, manje masti po trupu i više apendikularne masti nego nepušači.<sup>216</sup> Hendricks i sur. su prikazali da one osobe zaražene HIV-om bez depozita masti su češće nepušači.<sup>215</sup> U jednoj SAD studiji o redistribuciji masti i metaboličkim promjenama je prikazano da je pušenje u svezi sa manjim nakupljanjem visceralnog masnog tkiva u žena.<sup>65</sup> U ovom radu je nađeno da lipoatrofija ima veću prevalenciju u pušača i bivših pušača, ako se usporede sa nepušačima. Ako se ovaj nalaz uskladi sa liječenjem stavudinom, spolom i trajanjem liječenja HAART-om, nalazi se značajna interakcija između pušenja i mediteranske prehrane (tablica 11), ukazujući da kombinacija dijete i pušenja iskaže efekt na gubitak masti.

Definirani su brojni rizični faktori za lipoatrofiju u opservacijskim studijama, koristeći multivarijatnu analizu. Rizični faktori su: liječenje i duljina trajanja liječenja stavudinom,<sup>9, 47, 48, 51, 54, 55, 63, 65, 217-219</sup> oznake o težini HIV bolesti<sup>9, 48, 54, 55, 218</sup> i bijela rasa.<sup>55, 65, 68, 218</sup> U ovoj studiji su potvrđeni rizični faktori: uloga stavudina i trajanje liječenja HAART-om. Uloga stavudina u lipoatrofiji, a kasnije i za zidovudin je utvrđena u nalazima randomiziranih kontroliranih studija koristeći lamivudin ili emtricitabine sa efavirenzom i analogima timidina ili tenofovirom. Ukupna mast na udovima je značajno manja u osoba zaraženih HIV-om liječenih stavudinom<sup>39</sup> i zidovudinom,<sup>34</sup> ako se usporede sa tenofovirom u podgrupi osoba zaraženih HIV-om koji su mjereni DEXA-om.

Neki rizični faktori su u svezi sa lipohipertrofijom: duljina liječenja HAART-om,<sup>9, 54, 55, 218</sup> oznake o težini bolesti,<sup>9, 55, 63</sup> i dobi.<sup>9, 54, 55, 89</sup> U ranim studijama je nađeno da je liječenje PI u svezi sa lipohipertrofijom.<sup>9, 63, 217, 218</sup> Ipak, nije nađena sveza između liječenja PI i lipohipertrofije, ako se usporede sa NNRT, nalaz je također potvrđen u drugim nedavnim studijama.<sup>47, 65, 219</sup>

## 5.2 Promjene u lipidima

Nalazi iz ovog longitudinalnog istraživanja su ukazali da povećane razine lipida u serumu u osoba zaraženih HIV-om prvenstveno nastanu zbog liječenja HAART-om. Razine lipida izrazito su rasle odmah nakon otpočinjanja liječenja HAART-om. Najveća povećanja registrirana su tijekom 1. mjeseca liječenja, potom se prati izrazito povećanje do 3. mjeseca liječenja. Vrijednosti ukupnog kolesterola (slika 2) postupno su rasle tijekom 1. godine praćenja. Drugi autori navode značajna povećanja ukupnog kolesterola u prva 3 mjeseca.<sup>21, 82, 131, 220-223</sup>

Martinez i sur. su utvrdili značajno povećanje razine ukupnog kolesterola od bazičnih vrijednosti do 3. i do 6. mjeseca tijekom liječenja.<sup>224</sup>

Tijekom prva 3 mjeseca liječenja razine HDL-kolesterola su u izrazitom porastu (slika 14). Od 3. mjeseca do 12. mjeseca praćenja razine HDL-kolesterola su stagnirale. Za očekivati je da će razine HDL-kolesterola stagnirati nakon 12. mjeseca praćenja. Martinez i sur. su utvrdili značajno povećanje HDL-kolesterola od bazičnih vrijednosti od 3. do 6. mjeseca liječenja.<sup>224</sup> Drugi autori navode povećanje razine HDL-kolesterola koje se javilo nakon otpočinjanja liječenja NNRT.<sup>131, 225-228</sup> Van Leth i sur. tumače da je maksimalna razina HDL-kolesterola niža nego u drugih lipida.<sup>229, 230</sup> Hsue i sur. su našli značajno opadanje razine HDL nakon zaraze HIV-om, a razine se nisu povećale nakon otpočinjanja liječenja HAART-om.<sup>231</sup> Asztalos i sur. navode da PI utječu na metabolizam HDL kolesterola.<sup>230</sup> Izveden je zaključak da je učinak HIV-a veći na razine HDL-kolesterola, od samog liječenja HAART-om.<sup>21</sup>

Vrijednosti LDL-kolesterola (slika 15) postupno su rasle tijekom 1. godine praćenja, osim od 6. do 9. mjeseca jer su stagnirale. Drugi autori također navode povećanje razine LDL-kolesterola koje se javilo nakon otpočinjanja PI.<sup>12, 84, 120, 232</sup>

Tijekom 1. mjeseca praćenja, razine triglicerida (slika 16) su izrazito porasle. Od 1. do 3. mjeseca razine triglicerida su snižene. Od 3. do 6. mjeseca su stagnirale. Martinez i sur. su utvrdili značajno povećanje razine triglicerida od bazičnih vrijednosti do 3 mjeseca i do 6 mjeseca liječenja.<sup>224</sup> Prije HAART-a povećane razine triglicerida bile su u svezi napredovanja HIV bolesti.<sup>27, 106, 107, 109</sup>

Postoji korelacija između antiretrovirusnog liječenja, povećanje razine ukupnog kolesterola, triglicerida i infarkta miokarda.<sup>20</sup> Ipak infarkt miokarda je rijedak, obično se javlja u osoba zaraženih HIV-om i liječenih HAART-om koje su imale druge rizične faktore za kardiovaskularne bolesti.<sup>233</sup> Antiretrovirusno liječenje prouzroči metaboličke promjene koje su poznati rizični faktori za kardiovaskularne bolesti.<sup>20</sup> PI su u svezi sa povećanim rizikom infarkta miokarda.<sup>234</sup>

Osobe zaražene HIV-om i liječene kombinacijom lijekova NNRTPI imale su značajno više razine ukupnog kolesterola (tablica 17) i triglicerida (tablica 32) nego one osobe liječene kombinacijama NRTNRTNNRT ili NRTNRTPI. Ranija istraživanja su češće povezivala povećanje razine ukupnog kolesterola sa liječenjem PI, ako se usporede sa osobama koje nisu bile liječene,<sup>138</sup> odnosno sa onima liječenim lijekovima iz grupe NRT.<sup>11, 13, 106, 118, 222</sup> Druga istraživanja su povezivala povećanje triglicerida u osoba zaraženih HIV-om koji su liječene kombinacijom lijekova koja je sadržavala PI.<sup>13, 14, 84, 106, 118, 119, 122, 138, 220, 230, 235-238</sup>

U Našem istraživanju slično su PI povećavali razine kolesterola i triglicerida kao i NNRT. Novija istraživanja se podudaraju sa našim istraživanjima.<sup>138, 220, 222</sup> van Leth i sur. su utvrdili u randomiziranoj studiji da liječenjem efavirenzom ili nevirapinom iz NNRT prouzroči povećanje razine ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola triglicerida i paralelno HDL-kolesterola.<sup>228</sup> i ukazali su da je učinak



lijekova na lipide znatno veći, da bi se mogao objasniti potiskivanjem HIV infekcije. K tome su zaključili usporedivši ova dva lijeka da je nevirapin znatno više povećava razinu HDL-kolesterola, a manje razinu ukupnog kolesterola i triglicerida.<sup>228</sup>

Učinke pojedinih lijekova na razine ukupnog kolesterola (tablica 16), HDL-kolesterola (tablica 21), LDL-kolesterola (tablica 26) i triglicerida (tablica 31), teško je uspoređivati jer su redovito davani u kombinacijama. Zidovudin i stavudin nikad nisu davani zajedno zbog intracelularnog antagonizma.<sup>46</sup> U našem radu smo razlučili, da osobe zaražene HIV-om i liječene zidovudinom u kombinaciji su imale niže razine ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida. U drugim radovima nalazimo slične rezultate za ukupni kolesterol, LDL-kolesterol i trigliceride.<sup>59, 93, 239-241</sup> Osobe liječene stavudinom u kombinaciji su imale više razine ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida.<sup>39, 59, 239, 240, 242, 243</sup> U ranijim istraživanjima stavudin je rijetko zamjenjivan, jer su uglavnom isticani PI kao uzročnici povišenih lipida pa bi bili zamijenjeni.<sup>106, 242, 244</sup> Liječenje stavudinom je u svezi sa povećanjem lipida u serumu.<sup>39</sup> U osoba zaraženih HIV-om u kojih je liječenje stavudinom zamijenjeno tenofovirom imale su znatno poboljšanje u razinama ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida, dok su razine HDL-kolesterola ostale nepromijenjene.<sup>39, 245</sup> Danas se stavudin rijetko koristi u liječenju, kao okosnica HAART-a u razvijenim zemljama, jer je zamijenjen sa manje toksičnim lijekovima.<sup>94</sup> Stavudin je još u primjeni u zemljama u razvoju u kojima je ograničen izbor antiretrovirusnih lijekova.<sup>94, 241</sup> U našem radu osobe liječene efavirenzom imale su niže razine triglicerida. Liječenje osoba zaraženih HIV-om u kombinaciji efavirenzom, umjesto PI značajno smanjuje srednje vrijednosti triglicerida,<sup>8, 73, 96, 131, 225, 226, 246-255</sup> Pereira i

sur. nisu našli razlike u razinama triglicerida tijekom liječenja efavirenzom.<sup>256</sup> Ako se PI zamjeni efavirenzom jedino je povećana razina HDL-kolesterola, dok su razine ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida ostale nepromijenjene.<sup>257</sup> Osobe zaražene HIV-om, liječene u kombinaciji indinavirom imale su statistički značajno niže razine HDL-kolesterola i niže razine triglicerida.<sup>258</sup> Ako se usporedi liječenje indinavirom prouzroči znatno niže razine HDL-kolesterola, nego liječenje nevirapinom.<sup>131</sup> Razine ukupnog kolesterola i triglicerida su znatno niže u osoba liječenih indinavirom nego kombinacijom lijekova indinavirom/ritonaviro.<sup>259</sup> Osobe zaražene HIV-om, liječene u kombinaciji indinavirom/ritonaviro imale su statistički značajno više razine ukupnog kolesterola, niže razine HDL-kolesterola i više razine triglicerida. Drugi autori su naveli slične rezultate.<sup>243, 260-262</sup> Zbog neuspjelog liječenja sa NRT u osoba u kojih je otpočelo liječenje indinavirom/ritonaviro + efavirenzom došlo je do značajnog povećanja razine ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida, a također HDL-kolesterola.<sup>104</sup> Povišene vrijednosti HDL-kolesterola protumačene su kao učinak liječenja efavirenzom, a također poboljšanjem virusnog opterećenja.<sup>104, 111, 228</sup> Osobe zaražene HIV-om, liječene u kombinaciji lopinavirom/ritonaviro imale su statistički značajno više razine HDL-kolesterola. Drugi autori su također našli statistički značajno više razine HDL-kolesterola.<sup>263-266</sup> Shafran i sur. perturbacije lipida koje su nađene kod primjene ovih lijekova pripisali su ritonaviru.<sup>263</sup> Montes i sur. su našli da liječenje lopinavirom/ritonaviro prouzroči značajno povećanje HDL-kolesterola, LDL-kolesterola, ali također prouzroči značajno povećanje razine ukupnog kolesterola i triglicerida.<sup>265</sup> Primjena lopinavira/ritonavira u zdravih dobrovoljaca dovodi do značajnog povišenja razina triglicerida, dok su razine ukupnog kolesterola, HDL-

kolesterola i LDL-kolesterola ostale nepromijenjene.<sup>267</sup> Povećane razine ukupnog kolesterola i triglicerida su češće u osoba zaraženih HIV-om liječenih lopinavirom/ritonavirom.<sup>41, 265, 268</sup> Ritonavir djelomično prouzroči povećanje razine ukupnog kolesterola i triglicerida u zdravih dobrovoljaca.<sup>79</sup> Purnell i sur. su zaključili da liječenje ritonavirom prouzroči povećanje ukupnog kolesterola i triglicerida neovisno o upalnom učinku HIV infekcije ili o promjenama u sastavu tijela.<sup>79</sup> Zapaženo je češće povećanje lipida u serumu u zdravih dobrovoljaca liječenih PI pojačanih malim dozama ritonavira.<sup>224, 259, 269</sup> Osim djelovanja ritonavira, postoji direktno djelovanje lopinavira na razine lipida.<sup>224</sup>

Starija dob od 39 godina u vrijeme otpočinjanja liječenja HAART-om je značajno povezana sa povećanim razinama ukupnog kolesterola (tablica 17) i LDL-kolesterola (tablica 27).<sup>220, 222, 270, 271</sup> Fiziološki proces starenja je povezan sa povišenim razinama lipida. de Araujo i sur. su zaključili da godine liječenja HAART-om, a ne sama dob utječu na ovu metaboličku nepravilnost.

U gruboj analizi našli smo značajno više razine ukupnog kolesterola u heteroseksualaca ako se usporede sa ostalima (tablica 15). Razlika ostaje značajna i nakon usklađivanja u multivarijatnoj analizi (tablica 17). Također smo našli više razine LDL-kolesterola u homoseksualaca, ako se usporede sa ostalima, nakon usklađivanja u multivarijatnoj analizi. Sveze nisu čvrste i ne postoji jasno tumačenje ovog zapažanja. Obilježje prijenos HIV infekcije, ne spominje kao odrednica evolucije lipida u osoba zaraženih HIV-om, od kad se primjenjuju PI u liječenju.<sup>122</sup>

U gruboj analizi smo pokazali da je otpočinjanje liječenja HAART-om od 2002. godine u statistički značajnoj svezi sa nižim razinama ukupnog kolesterola i triglicerida, ako se usporedi sa 2000-2001. Razine HDL-kolesterola su statistički

značajno više, ako se usporedi otpočinjanje liječenja od 2002. godine, sa otpočinjanjem liječenja 2000-2001.godine, ili prije 1999. godine.

Jones i sur. su utvrdili svezu između godine otpočinjanja liječenja i razine ukupnog kolesterola,<sup>222</sup> a Thiebaut i sur. između godine otpočinjanja liječenja i razine triglicerida.<sup>122</sup>

Godina otpočinjanja liječenja nije uvrštena u multivarijantni model.

Veće virusno opterećenje od 400 kopija/ml HIV RNK u serumu tijekom liječenja HAART-om u značajnoj je svezi sa nižim razinama ukupnog kolesterola. Razlika je potvrđena multivarijantnom analizom.<sup>220</sup> Potiskivanjem HIV infekcije, povećana je razina ukupnog kolesterola ukazuje na učinak liječenja na lipide preko učinka na virusno opterećenje.<sup>228</sup>

Veće razine hemoglobina od 123 g/l značajno su povezane sa većim razinama ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola. Razlika je potvrđena u multivarijantnoj analizi. U ovom istraživanju našli smo dobru korelaciju razine ukupnog kolesterola sa bazičnim razinama hemoglobina u krvi (slika 6). Teže bolesne osobe zaražene HIV-om imale su niže razine hemoglobina, a također i ukupnog kolesterola. Nakon poboljšanja liječenjem razine su više. Tako su niže razine hemoglobina brz, jednostavan i neizravan pokazatelj razine ukupnog kolesterola u serumu u osoba zaraženih HIV-om. Nuesch i sur. su utvrdili suprotno, svezu između opadanja razine hemoglobina, povećanje razine ukupnog kolesterola i pojave teške toksičnosti prouzročene liječenjem.<sup>241</sup> Također su našli da su nuspojave češće zbog nedostatka alternativnih lijekova koji su manje toksični, jer se radilo o HIV populaciji iz zemlje u razvoju.<sup>241</sup>

Pušenje doprinosi povećanju razine ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola.

Razlika je potvrđena u multivarijantnoj analizi, statistički je značajna, ali nije velika

(tablica 17 i 27). Klasični koronarni rizični faktori su: dob, LDL-kolesterol i pušenje su u svezi sa povećanim zadebljanjem intime medije karotidnih arterija.<sup>272-274</sup>

Razine CD4 limfocita više od 50 stanica/ mm<sup>3</sup> u serumu (tablica 20) prije otpočinjanja liječenja su u svezi sa višim razinama HDL kolesterola.<sup>14, 111, 114, 231</sup>

Martinez i sur. su utvrdili da je niži bazični broj CD4 limfocita neovisni rizični faktor za niže razine HDL-kolesterola.<sup>224</sup> Osobe sa blažim oblikom HIV bolesti imale su više razine HDL-kolesterola.<sup>270</sup>

Konzumacija etanola  $\geq 10$  g/dnevno u svezi je sa nižim razinama HDL-kolesterola. Drugi su našli pozitivnu svezu između konzumacije alkohola i povećanja razine HDL-kolesterola.<sup>182, 188, 275, 276</sup> Hadigan i sur. su našli svezu između konzumacije alkohola i povišenih razina LDL-kolesterola.<sup>214</sup>

Osobe zaražene HIV-om, liječene HAART-om u kojih se naknadno razvila lipoatrofija i lipohipertrofija imale su niže razine HDL-kolesterola, ali razlika nije statistički značajna. Carr i sur. su zaključili da je periferna lipoatrofija, ali i relativno centralno nakupljanje masti u snažnoj svezi sa niskim razinama HDL-kolesterola.<sup>21</sup> Osobe sa lipodistrofijom (lipoatrofija i lipohipertrofija) imale su značajno niže razine HDL-kolesterola.<sup>83, 231, 277, 278</sup>

Osobe muškog spola imale su više razine ukupnog kolesterola i niže razine HDL-kolesterola (tablica 15 i 20), razlika nije značajna. U multivarijatnoj analizi muški spol je imao znatno više razine HDL-kolesterola. El-Sadr i sur. su prikazali slične rezultate.<sup>270</sup>

### 5.3 Mediteranska prehrana

U ovom istraživanju nije nađena statistički značajna povezanost između promjena u razinama lipidima u plazmi tijekom prve godine liječenja HAART-om i pridržavanja mediteranske prehrane. Slično nalazimo u populaciji koja nije inficirana HIV-om, te pridržavanje mediteranskoj prehrani nije u povoljnoj koleraciji sa razinama lipida u serumu.<sup>279</sup> Postoje uvjerenja da zaštitni učinak mediteranske prehrane nije u svezi s koncentracijama ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola, ili HDL-kolesterola nego prije svega u zapaženim jednostruko nezasićenim masnim kiselinama i oleinskoj kiselini u plazmi.<sup>280</sup> Kontrolirana istraživanja o prehrani su ukazala da mediteranska prehrana, koja je inače bogata jednostruko nezasićenim i višestruko nezasićenim mastima, uglavnom iz maslinovog ulja, može umanjiti razine LDL-kolesterola i triglicerida, a povećati razine HDL-kolesterola.<sup>281</sup> U randomiziranom istraživanju liječenje hiperkolesterolemije u osoba zaraženih HIV-om koje su liječene HAART-om pravastatin i dijetne preporuke su smanjile razine kolesterola u serumu, dok same dijetne preporuke nisu utjecale na razine lipida.<sup>282</sup> Epidemiološka istraživanja su pokazala da različite komponente mediteranske prehrane utječu na dugovječnost i zdravlje uključivši prevenciju različitih kroničnih bolesti.<sup>283</sup> Oskudne su spoznaje o utjecaju mediteranske prehrane na razine lipida u osoba zaraženih HIV-om i liječenih HAART-om. Prehrana bitno utječe na razine lipida u serumu. Veliki udio unosa energije u mediteranskoj prehrani potječe iz biljne hrane.<sup>142, 284</sup> Pojedine komponente mediteranske prehrane, svaka za sebe, imaju mali povoljni učinak na zdravlje, ali ako se uklope zajedno, mogu polučiti veliki učinak.<sup>149</sup> Pridržavanje mediteranske prehrane moglo bi umanjiti razine lipida, tako izbjegnuti primjenu hipolipemika koji su povezani sa

toksičnošću, slabom podnošljivošću i snažnim međudjelovanjem sa antiretrovirusnim lijekovima.<sup>285</sup> Barrios i sur. su utvrdili značajno sniženje ukupnog kolesterola i triglicerida u osoba koje su se dobro pridržavale dijeta sa smanjenim masnoćama.<sup>285</sup> Drugi autori nisu našli svezu između unosa masti i serumskih lipida u ovih osoba.<sup>83, 214</sup> U našem istraživanju osobe zaražene HIV-om su konzumirale više mahuna, žitarica, mliječnih proizvoda, ribe, mesa i peradi, a manje povrća, voća i oraščića, jaja, maslinovog ulja, dok su podjednako konzumirale krumpir ako se usporede sa grčkom populacijom.<sup>149</sup> Manji pomaci u dijetnim navikama, u osoba zaraženih HIV-om, svakako bi poboljšali kvalitetu prehrane, na primjer povećanje konzumacije voća, povrća i oraščića. Glavni prehrambeni sastojci u mediteranskoj prehrani su biljne namirnice te je preporučena konzumacija istih.<sup>286</sup> Doima se razumljivo uspostaviti ovakve mjere u osoba zaraženih HIV-om, koji se liječe HAART-om. Osobe koje se pridržavaju mediteranske prehrane imaju višu koncentraciju biomarkera koji imaju povoljne odlike, na primjer  $\beta$ -karotena, folata, vitamina C,  $\alpha$ -tokoferola i HDL-kolesterola.<sup>279</sup> Uvriježeno je mišljenje da dijetna vlakna, folati, kalij, flavonoidi i vitamini koji potječu iz voća i povrća su u svezi sa smanjenom šansom razvoja kardiovaskularnih bolesti.<sup>286</sup> Polifenoli smanje stvaranje markera oksidativnog stresa u životinjskim i humanim istraživanjima.<sup>287-289</sup> Poznato je da konzumacija biljne hrane, kao što je voće, povrće, oraščići i žitarice je u svezi sa manjom šansom bolesti koronarnih arterija i srčanog udara.<sup>286</sup> Utvrđena je obrnuta svezu između povrća bogatog karotenima i rizika bolesti koronarnih žila.<sup>290</sup> U voću se nalaze vlakna, vitamini, minerali, flavonoidi i terpeni koji štite od oksidativnih procesa<sup>291</sup> i od različitih kroničnih bolesti.<sup>292</sup>

Neprerađene žitarice su temelj većine obroka mediteranske prehrane,<sup>293</sup> i važan su izvor ugljikohidrata.<sup>294, 295</sup> Žitarice su bogate vlaknima, vitaminima, magnezijem i fitokemikalijama,<sup>296</sup> polifenolnim komponentama.<sup>297</sup> Polifenoli se javljaju u većini biljnih namirnica i podijeljeni su u flavonoide, fenolnu kiselinu<sup>298</sup> i tanine.<sup>289</sup> Polifenoli imaju antioksidativno djelovanje, čiste slobodne radikale, koče oksidaciju  $\alpha$ -tokoferola u LDL-kolesterolu, reciklira oksidirani  $\alpha$ -tokoferol i čisti ione metala.<sup>299</sup>

Orašćići su važna komponenta mediteranske prehrane, bogati su nezasićenim masnim kiselinama, vitaminom E, te imaju antioksidativno i protuupalno djelovanje.<sup>300</sup> Izuzetno su bogati fenolima, flavonoidima, izoflavonoidima, fitosterolima i fitričnom kiselinom koji su u svezi sa smanjenjem lipida u plazmi. Konzumacija oraha je u svezi sa nižim koncentracijama ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola u serumu.<sup>301, 302</sup> Oraščići su bogati mastima, jednostruko nezasićenim i višestruko nezasićenim, a istraživanja su pokazala kikiriki, orah i bademi značajno umanje razine LDL-kolesterola u serumu i umanje omjer između ukupnog kolesterola i HDL-kolesterola.<sup>303</sup> Orah je bogat  $\alpha$ -linolenskom kiselinom, te je povezan sa smanjenim rizikom bolesti koronarnih arterija.<sup>296</sup> Konzumacija mješavine oraščića poboljšala je profil lipida u serumu.<sup>302</sup> Epidemiološka zapažanja su ukazala da konzumacija dugih lanaca n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina koji se nalaze u plavoj ribi štiti protiv kardiovaskularnih bolesti.<sup>304-307</sup> Mortalitet zbog koronarne bolesti srca je 50% manji u osoba koje su konzumirale 30 grama ribe dnevno, ako se usporede sa osobama koje nisu konzumirale ribu.<sup>304</sup> Kromhout i sur. su zaključili da konzumacija ribe 1 do 2 obroka tjedno može štiti od koronarnih bolesti srca.<sup>304</sup> Konzumacija ribe dva puta dnevno ili uzimanje više od 500 mg/dnevno



eikosapentaenske kiseline i dokosaheksaenske čini bolju prognozu nakon infarkta miokarda.<sup>308, 309</sup> Utvrđena je obratna sveza između konzumacije ribe i smrti zbog koronarne bolesti srca,<sup>305, 306</sup> ili srčanog aresta.<sup>307</sup> Zaštitni učinak ribe je u svezi n-3 višestruko nezasićenim masnim kiselinama u obliku eikosapentaenske kiseline i dokosaheksaenske kiseline.<sup>310</sup> Konzumacija tune ili druge kuhane ili pečene ribe je u obratnoj svezi sa učestalošću arterijske fibrilacije.<sup>311</sup> U ljudi dodatak ribljeg ulja smanji krvni tlak,<sup>312</sup> umanjiti markere sustavne upale,<sup>313</sup> oslabi vazokonstriktivni odgovor na angiotenzin II,<sup>314</sup> poboljšava punjenje u dijastoli lijevog ventrikla.<sup>315</sup> N-3 masne kiseline iz ribe umanjuju aritmiju srca.<sup>316-320</sup>

Upala igra središnju ulogu u razvoju ateroskleroze<sup>321, 322</sup> i razdoru plaka.<sup>323</sup> Konzumacija dugih lanaca n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina nađenih u ribljem ulju štite od kardiovaskularnih bolesti.<sup>306, 317, 324, 325</sup> N-3 višestruko nezasićene masne kiseline lako se ugrade i stabiliziraju ateroskerotični plak, a n-6 višestruko nezasićene masne kiseline ne podržavaju stabilnost plaka karotidnih aterija.<sup>325</sup> Dugi lanci n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina umanje razine triglicerida na tašte, te umanje lipemički odgovor nakon obroka.<sup>325, 326</sup> Ove masne kiseline su posebno učinkovite u smanjenju iznenadne smrti zbog koronarnih bolesti srca,<sup>306, 317</sup> koje se javlja i bez velikog smanjenja razine lipida u serumu.<sup>316</sup>

Učinak nastane zbog antitrombotičnog i antiaritmičnog djelovanja masnih kiselina.<sup>325</sup> N-3 višestruko nezasićene masnih kiselina, koje se nalaze u ribljem ulju smanje razine triglicerida u plazmi, te umanje rizik od kardiovaskularnih bolesti.<sup>327</sup> Konzumacija 1,5 g eikosapentaenske kiseline + dokosaheksaenske kiseline je učinkovita za smanjenje razine triglicerida i serumu.<sup>328</sup> N-3 višestruko nezasićene masne kiseline pojačavaju aktivnost lipoprotein lipaze, koja smanji

razine triglicerida.<sup>329, 330</sup> Dodatak dokosaheksaenske kiseline u prehrani je u svezi sa značajnim smanjenjem koncentracija triglicerida u krvi, povećava razine HDL-kolesterola i umanjuje omjer serumskih triglicerida prema HDL-kolesterola.<sup>331</sup> N-3 masne kiseline koje se nalaze u ribi su u čvrstoj svezi sa smanjenom šansom iznenadne smrti između osoba bez ranijih kardiovaskularnih bolesti.<sup>317</sup> Dugi lanci n-3 masnih kiselina su odgovorni za obratnu vezu između konzumacije ribe i iznenadne smrti.<sup>307, 318</sup> N-3 višestruko nezasićene masne kiseline zbog protuupalnog učinka mogu djelovati na aterosklerotski plak,<sup>332</sup> jer se brzo ugrade u sam plak, te smanje veličinu plaka, medijatore upale te ih učini znatno stabilnijim i umanjuje broj fatalnih kardiovaskularnih pojava.<sup>310, 325</sup> N-3 masne kiseline umanjuje potrošnju kisika jer poboljšavaju metabolizam mitohondrija i tako poboljšavaju ishod infarkta miokarda.<sup>333</sup> Dugi lanci n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina učinkoviti su u smanjenju iznenadne smrti,<sup>306, 316, 317</sup> bez znatnog smanjenja razine lipida.<sup>316</sup>

Prehrana bogata sa zasićenim masnim kiselinama ima nepovoljno djelovanje na ukupni kolesterol i trigliceride.<sup>334</sup> Suprotno tome prehrana sa jednostruko nezasićenim masnim kiselinama ima povoljan učinak na kolesterol i trigliceride.<sup>334</sup> Ako se doda N-3 višestruko nezasićene masne kiseline smanjene su razine triglicerida, ali su povećane se razine LDL kolesterola u serumu.<sup>334</sup>

Konzumacija višestruko nezasićenih masnih kiselina smanji na pola razine ukupnog kolesterola ako se uspoređi sa konzumacijom zasićenih masnih kiselina, dok konzumacija jednostruko nezasićenih masnih kiselina nešto manje smanji razinu LDL-kolesterola, ali povećava razinu HDL-kolesterola više nego je zapaženo konzumacijom višestruko nezasićenih masnih kiselina.<sup>335-337</sup> Ako se zamjene zasićene masne kiseline uljem bogatim jednostruko nezasićenim

masnim kiselinama, te usporede sa uljem bogatim višestruko nezasićenim masnim kiselinama, nađen je sličan učinak na ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, dok je ulje obogaćeno višestruko nezasićenim masnim kiselinama blago snizilo razine triglicerida.<sup>338</sup> Prehrana bogata jednostruko nezasićenim masnim kiselinama sa malo zasićenih masnih kiselina i prehrana siromašna mastima, ali bogata ugljikohidratima podjednako smanje razine ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola, ali prehrana bogata jednostruko nezasićenim masnim kiselinama nije smanjila razinu HDL i nije povećala razinu triglicerida, kao što se javlja u dijeti bogatoj ugljikohidratima.<sup>339, 340</sup> Dodatne studije su potvrdile povoljan učinak jednostruko nezasićenim masnim kiselinama u dijeti ako se uspoređi sa dijetom bogatom ugljikohidratima, u zdravih osoba, ali također i u dijabetičara.<sup>341</sup> Prehrana bogata jednostruko nezasićenim masnim kiselinama ima bolji učinak na smanjenje osjetljivosti LDL-kolesterola na oksidaciju nego prehrana bogata ugljikohidratima.<sup>342, 343</sup>

Manje od polovice osoba zaraženih HIV-om uopće nije konzumiralo maslinovo ulje. One osobe koji su pak konzumirale maslinovo ulje imale su medijan manji od polovice, ako se usporede sa grčkom populacijom. Maslinovo ulje je glavni izvor masnoće mediteranske prehrane.<sup>302</sup> Bogato je jednostruko nezasićenim mastima,  $\alpha$ -tokoferolom i fenolima sa snažnim antioksidantima i protu upalnim odlikama,<sup>302</sup> moglo bi imati veći povoljni učinak na zdravlje u osoba zaraženih HIV-om. Polifenoli mogu spriječiti oksidaciju LDL-kolesterola i tako spriječiti ključni faktor pojave ateroskleroze i koronarne bolesti srca.<sup>344</sup> Biološke odlike polifenola iz maslinovog ulja bi mogle priskrbiti djelomično objašnjenje dugovječnosti i nisku incidenciju degenerativnih bolesti zapaženu na Mediteranu, gdje je maslinovo ulje glavni izvor masti.<sup>345</sup> Zdrave odlike maslinovog ulja

pripisane su jednostruko nezasićenim masnim kiselinama, prvenstveno oleinskoj kiselini.<sup>284</sup> Jednostruko zasićene masne kiseline imaju umjeren učinak na razine kolesterola u serumu, pogotovo ako se u odgovarajućem omjeru zamjene sa ugljikohidratima.<sup>346</sup> Mediteranska prehrana obogaćena djevičanskim maslinovim uljem poboljšala je profil lipida u serumu.<sup>302</sup>

Crno vino je bogato fenolnim komponentama. Redovita ali mala konzumacija crnog vina uglavnom iza obroka je važna komponenta mediteranske prehrane.<sup>142, 302</sup> Epidemiološka istraživanja su ukazala da alkohol ima zaštitni učinak u patogenezi šećerne bolesti tip 2.<sup>347-349</sup> U prospektivnim istraživanjima dobiveni su kontroverzni rezultati u oplemenjivanju hrane bogate polifenolima kao što su čajevi i vino.<sup>350, 351</sup>

U ovom istraživanju nije nađena povezanost između pridržavanja mediteranske prehrane i unosa energije, ili između korelacije lipida u plazmi i unosa energije. Također nije nađen povoljni učinak fizičke aktivnosti na lipide u plazmi. Nedavna klinička istraživanja nisu pokazala konzistentnu promjene u razinama lipida u pacijenata koji su podvrgnuti aerobičnim tjelovježbama.<sup>206, 352</sup> Ranija klinička istraživanja su pokazala povoljni učinak tjelovježbi na razine lipida u osoba zaraženih HIV-om liječenih HAART-om.<sup>353-355</sup>

#### **5.4.1 Ograničenja studije presječnog istraživanja**

Jedno ograničenje studije je dizajn poprečnog presjeka, jer nisu istražene promjene masnog tkiva tijekom vremena. U opservacijskim istraživanjima uvijek može nedostajati određeni čimbenik koji bitno utječe na zavisnu ili neku nezavisnu varijablu. To osobito može biti slučaj kada je relativno mali broj ispitanika. Međutim, mi smo uspješni uzeti u obzir većinu čimbenika za koje se zna ili pretpostavlja da utječu na lipoatrofiju odnosno lipohipertrofiju. Naši rezultati su

konzistentni s rezultatima drugih većih istraživanja. Također, medijan trajanja kombinacije HAART-a je dug (47 mjeseci) te omogućava dovoljno vremena za zapaziti promjene u tjelesnoj masti. Uključeno je u ovo istraživanje 80% svih osoba zaraženih HIV-om koji su liječeni HAART-om najmanje 12 mjeseci u ispitivanom razdoblju. U ovom pregledu je moguće prikazati valjan utjecaj na osobe zaražene HIV-om iz Hrvatske. Ovi nalazi ne moraju se odnositi na ostale populacije. Promjene u obliku tijela su utemeljene na subjektivnim zapažanjima osoba zaraženih HIV-om, koje je potom liječnik procjenjivao. Na ovaj način je pristranost liječnika umanjena. Da bi se isključio utjecaj blagih promjena korišten je sustav gradacije. Zbog ograničenog broja osoba ženskog spola u radu nije prikazan dijetni unos za osobe ženskog spola, ali su sva računanja obavljena podjednako i za ženski spol. Upitnik o procjeni dijetnog unosa prikuplja i procjenjuje podatke o učestalosti konzumacija, veličine porcije, te prosječan tjedni i mjesečni unos pojedinih namirnica. Upitnik o fizičkoj aktivnosti, također prikuplja i procjenjuje podatke tijekom tjedna. Oba upitnika su koncipirana tako da se mogu se donositi zaključci o uobičajenom unosu namirnica i prosječnoj fizičkoj aktivnosti tijekom godine. Na ovaj je način prisutna varijabilnost o unosu namirnica i fizičkoj aktivnosti između analiziranih osoba i između grupa je umanjena. Ovo istraživanje je procijenilo mediteransku prehranu i fizičku aktivnost, samo jednom, pa ne možemo isključiti mogućnost da bi mediteranska prehrana i fizička aktivnost imali utjecaja na lipide, u osoba zaraženih HIV-om ako bi se programirano držali dijetne i fizičke aktivnosti. Pušački status utemeljen je na izjavama osoba zaraženih HIV-om. Nije obavljeno mjerenje razine karboksihemoglobina u krvi, u osoba koje su izjavile da su prestale pušiti. Da bi umanjili pristranost, ove osobe su svrstane u skupinu kao i pušači.

#### **5.4.2 Ograničenja studije longitudinalnog praćenja lipida**

Važno ograničenje ove studije je da su sudionici u istraživanju morali bili na tašte prije uzimanja uzorka krvi za analizu, takva je obvezna preporuka od istraživača. Moglo se dogoditi da pojedinci sa povišenim razinama lipida nisu bili na tašte, i tako su mogli iskriviti podatke. U longitudinalnoj studiji je širok raspon praćenja lipida. Relativno je velik raspon otpočinjanja liječenja HAART-om od srpnja 1997. godine do svibnja 2004. godine. Upravo zato naša analiza je korigirana za godinu otpočinjanja liječenja, kao što se vidi u gruboj analizi. U multivarijatni model nismo istovremeno uvrstili godine otpočinjanja liječenja i vrste lijekova, jer godine otpočinjanja liječenja ponište učinak lijekova. Učinak pojedinih lijekova na razine lipida je teško uspoređivati, jer su osobe zaražene HIV-om redovito uzimale kombinacije lijekova.

#### **5.5 Zaključci**

Našli smo da je rizik od razvoja lipoatrofije manji u osoba zaraženih HIV-om iz Hrvatske, koje ne puše i koje se barem umjereno pridržavaju mediteranske prehrane. Umjereno ili visoko pridržavanje mediteranske prehrane je u svezi sa nižim rizikom razvoja lipohipertrofije.

Može se očekivati veći porast lipida u serumu u osoba zaraženih HIV-om koje se liječe kombinacijom lijekova NNRTPI ako se usporede sa osobama koje se liječe ostalim kombinacijama, te valja promišljeno intervenirati zbog toga (dijeta ili hipolipemici). Ovo istraživanje je ponudilo važne informacije o promjenama u razinama lipida i rizičnim faktorima koji su u svezi sa povećanjem razine lipida tijekom prve godine liječenja HAART-om u osoba zaraženih HIV-om iz Hrvatske. Pridržavanje mediteranskoj prehrani, niti fizička aktivnost viša od 9,3 MET-h/d nisu utjecali na razine lipida u serumu.

## 6. Sažetak

**Svrha rada:** Lipoatrofija, lipohipertrofija, te povećanje razine lipida u serumu su često zapaženi tijekom duljeg liječenja vrlo djelotvornom kombinacijom antiretrovirusnih lijekova (HAART od engl. *highly active antiretroviral treatment*) u osoba zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV od engl. *human immunodeficiency virus*). Istražili smo da li je mediteranska prehrana i fizička aktivnost u svezi sa manjom šansom razvoja promjena u obliku tijela i povećanja razine lipida u serumu u osoba zaraženih HIV-om liječenih HAART-om iz Hrvatske. Nakana ovog istraživanja bila je razvrstati ostale rizične faktore koji su u svezi sa razvojem ovih pojava.

**Metode:** Između svibnja 2004 i lipnja 2005 obavili smo presječnu studiju u 136 odraslih osoba zaraženih HIV-om i liječenih HAART-om najmanje jednu godinu. Lipoatrofija i lipohipertrofija su procijenjene na temelju zapažanja samih pacijenata i liječničkog pregleda. Pridržavanje mediteranskoj prehrani je određeno upitnikom koji se sastoji od 150 čestica. Dijetna skala je gradirana od 0 do 9 bodova. Osobe su svrstane: slabo pridržavanje (<4 boda) i umjereno do visoko pridržavanje (≥4 boda). Fizička aktivnost je procijenjena međunarodnim upitnikom fizičke aktivnosti (IPAQ). Od Lipnja 1997. do svibnja 2005. prospektivno smo skupili demografske podatke i analizirali lipide u šest uzoraka krvi u 117 osoba zaraženih virusom humane imunodeficijencije tijekom prve godine liječenja antiretrovirusnim lijekovima. Za kretanje vrijednosti ukupnog kolesterola, lipoproteina visoke gustoće (HDL)-kolesterola, lipoproteina niske gustoće (LDL)-kolesterola i triglicerida tijekom vremena i za evaluaciju čimbenika koji na to utječu učinjena je analiza varijance za ponavljajuća mjerenja (metoda MIXED, SAS 9.1.3).

**Rezultati:** U presječnoj studiji našli smo da je lipoatrofija prisutna u 56 (41%) a lipohipertrofija u 25 (32%) osoba zaraženih HIV-om. U multivarijantnoj analizi našli smo da nepušači koji su se umjereno do visoko pridržavali mediteranske prehrane imali manju vjerojatnost pojave lipoatrofije (OR 0,3 95% CI 0,1-0,8;  $p=0.021$ ). Liječenje stavudinom (OR 3,9 95% CI 1,7-9,3  $p=0.001$ ), ženski spol (OR 0,3 95% CI 0,1-0,9;  $p=0.023$ ) i trajanje liječenja HAART-om za svakih 12 mjeseci (OR 1,5 95% CI 1,2 -1,9;  $p=0.001$ ) bili su u neovisnoj svezi sa češćom pojavom lipoatrofije. Umjereno do visoko pridržavanje mediteranskoj prehrani bilo je povezano s manjom šansom pojave lipohipertrofije (OR 0,3 95% CI 0,1-0,8;  $p=0,010$ ). Ženski spol (OR 11,1 95% CI 3,8-33,3;  $p=0.001$ ), liječenje HAART-om  $\geq 25$  mjeseci u odnosu na  $< 25$  mjeseci (OR 6,2 95% CI 1,8-21,7;  $p=0.005$ ) i dulje trajanje HIV infekcije prije otpočinjanja liječenja HAART-om (po 12 mjeseci) (OR 1,2 95% CI 1,1-1,3;  $p=0.004$ ) su također u neovisnoj svezi sa većom šansom pojave lipohipertrofije.

Longitudinalna analiza je pokazala da su osobe zaražene HIV-om imale značajan porast ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida nakon započinjanja antiretrovirusnog liječenja. Porast je bio najizraženiji u prvih 3 do 6 mjeseci liječenja (prosječno povećanje u prva tri mjeseca je: 25% za ukupni kolesterol, 22% za LDL-kolesterol, 18% za HDL-kolesterol i 43% za trigliceride). U longitudinalnoj analizi, pridržavanje mediteranske prehrane, niti fizička aktivnost nije imalo utjecaj na razine lipida.

Srednja vrijednost ukupnog kolesterola u osoba zaraženih HIV-om koje su liječene kombinacijom nenukleozidnog analoga s inhibitorom proteaze (NNRTPI) je statistički znatno viša (-10,5% CI -10,9-10,0%;  $p=0,007$ ) ako se usporedi sa osobama liječenim kombinacijom analoga nukleozida s nenukleozidnim



analogom (NRTNRTNNRT) ili sa osobama liječenim kombinacijom analoga nukleozida s inhibitorom proteaze (NRTNRTPI) (-8,8% CI -10,0-7,5%;  $p=0,019$ ).

Osobe liječene kombinacijom analoga nukleozida s inhibitorom proteaze (NRTNRTPI) imale su statistički veću vjerojatnost povećanja triglicerida (-26,9% CI -36,1-20,4%;  $p=0,012$ ) ako se usporede osobama liječenim kombinacijom analoga nukleozida i nenukleozidnim analogom (NRTNRTNNRT).

Od pojedinih lijekova, indinavir/ritonavir imali su najnepovoljniji učinak na profil lipida.

Ostali značajni čimbenici u svezi s povećanjem razine ukupnog kolesterola u serumu su: dob starija od 39 godina (-9,2% CI -9,4-9,0%;  $p=0,028$ ), heteroseksualni put prijenosa HIV infekcije (-9,6% CI -13,0-6,7%;  $p=0,028$ ), bazične vrijednosti hemoglobina veće od 123 g/l u krvi (-10,2% CI -10,7-9,6%;  $p=0,002$ ), pušenje (-6,8% CI -8,3-5,4%;  $p=0,041$ ), a virusno opterećenje >400 kopija/ml HIV RNK (5,1% CI 4,6-5,7%;  $p=0,012$ ) je u svezi sa nižim razinama ukupnog kolesterola. Bazični broj CD4 limfocita  $\geq 50$  stanica u  $\text{mm}^3$  je u svezi s povećanjem HDL-kolesterola (-14,1% CI -16,8-11,8%;  $p=0,007$ ) u odnosu na osobe <50 CD4 limfocita. Muški spol (15,8% CI 12,0-19,0%;  $p=0,033$ ) i konzumacija etanola  $\geq 10$  g/d (18,2% CI 14,1-23,3%;  $p=0,017$ ) su u svezi sa sniženjem HDL-kolesterola. Starija dob od 39 godina (-13,0% CI -13,4-12,6%;  $p=0,024$ ) i bazične vrijednosti hemoglobina veće od 123 g/l (-12,7% CI -13,1-12,1%;  $p=0,013$ ) i pušenje (-11,3% CI -14,5-8,7%;  $p=0,029$ ) su u svezi sa povećanjem razine LDL kolesterola.

**Zaključci:** Osobe zaražene HIV-om iz Hrvatske, koje ne puše i pridržavaju se umjereno do visoko mediteranskoj prehrani imale su manju vjerojatnost razvoja kliničkog sindroma lipoatrofije. Umjereno do visoko pridržavanje mediteranskoj

prehrani bilo je u svezi sa manjim rizikom razvoja lipohipertrofije. Mediteranska prehrana i fizička aktivnost nisu utjecale na razine lipida u serumu osoba liječenih HAART-om. Glavni čimbenik porasta lipida bilo je antiretrovirusno liječenje, kombinacija nenukleozidnog analoga s inhibitorom proteaze rezultirala je većim porastom kolesterola i triglicerida nego kombinacije analoga nukleozida s nenukleozidnim analogom ili inhibitorom proteaze.

**Ključne riječi:** HIV infekcija, HAART, lipoatrofija, lipohipertrofija, mediteranska prehrana, fizička aktivnost, lipidi, pušenje.

## 7. Sažetak na engleskom jeziku

**Background:** Lipoatrophy, lipohypertrophy and increased serum lipids are frequently observed during long-term highly active antiretroviral therapy (HAART) in persons with human immunodeficiency virus (HIV) infection. We investigated whether the consumption of a Mediterranean diet and physical activity are associated with lower risk of body shape changes and dyslipidemia in Croatian HIV-infected patients treated with HAART. The purpose of this study was to classify risk factors associated with these conditions.

**Methods:** Between May 2004 and June 2005, we conducted a cross-sectional study of 136 adults with HIV-infection who were treated with HAART for at least one year. Lipoatrophy and lipohypertrophy were assessed by self-report and physical examination. Adherence to the Mediterranean diet was determined by a 150-item questionnaire; a 0 to 9-point diet scale was created that stratified respondents as having low adherence (<4 points) and medium to high adherence ( $\geq 4$  points). Physical activity was assessed by an international physical activity questionnaire (IPAQ). Between July 1997 to May 2005 we prospectively collected demographic information and analyzed lipid levels in 117 participants infected with the human immunodeficiency virus at six time points during their first year of antiretroviral treatment.

We used analysis of variance for repeated measurements for the analysis of the total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, and triglycerides over time (procedure MIXED, SAS 9.1.3)

**Results:** In our cross-sectional study we found that lipoatrophy was present in 56 (41%) and lipohypertrophy in 25 (32%) of patients infected with HIV. In multivariate analysis we found that non-smokers with a dietary score  $\geq 4$  had lower risk for lipoatrophy (OR 0,3 95% CI 0,1-0,8;  $p=0.021$ ). Stavudine use (OR 3,9 95% CI 1,7-9,3;  $p=0.001$ ), female gender (OR 0,3 95% CI 0,1-0,9;  $p=0.023$ ), and duration of HAART for every twelve months (OR 1,5 95% CI 1,2 -1,9;  $p=0.001$ ) were also independently associated with a higher risk of lipoatrophy. A medium to high adherence to the Mediterranean diet was associated with lower risk of lipohypertrophy (OR 0.3, 95% CI 0.1-0.8;  $p=0.010$ ). Female gender (OR 11,1 95% CI 3,8-33,3;  $p=0.001$ ), longer duration of HAART  $\geq 25$  months compared with those  $< 25$  months (OR 6,2 95% CI 1,8-21,7;  $p=0.005$ ), and longer known duration of HIV-infection prior to HAART (per 12 months) (OR 1,2 95% CI 1,1-1,3;  $p=0.004$ ) were also independently associated with a higher risk of lipohypertrophy.

Longitudinal study showed increased values of the total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides among participants infected with the human immunodeficiency virus after initiation of antiretroviral therapy. The increase was most expressed in the first 3 till 6 months of treatment (average increase at 3 months: 25% for total cholesterol, 22% for LDL-cholesterol, 18% for HDL-cholesterol and 43% for triglycerides). In the longitudinal study, neither adherence to the Mediterranean diet nor physical activity had an influence on lipid levels.

The mean total cholesterol was higher in participants receiving a combination of a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and a protease inhibitor (NNRTPI) (-10,5% CI -10,9-10,0%;  $p=0,007$ ) compared to participants receiving

a combination of a nucleoside analogs with a non-nucleoside analog (NRTNRTNNRT) or a combination of a nucleoside analogs and a protease inhibitor (NRTNRTPI) (-8,8% CI -10,0-7,5%;  $p=0,019$ ).

Participants receiving a combination of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor and a protease inhibitor (NRTNRTPI) had higher triglyceride serum levels (-26,9% CI -36,1-20,4;  $p=0,012$ ) than participants receiving a combination of nucleoside analogs with a non-nucleoside analog (NRTNRTNNRT).

Among individual drug treatments, indinavir/ritonavir had the most unfavorable lipid profile.

Other factors significantly associated with higher total cholesterol levels in serum were age older than 39 years (-9,2% CI -9,4-9,0%;  $p=0,028$ ), heterosexual HIV transmission (-9,6% CI -13,0-6,7%;  $p=0,028$ ), a baseline hemoglobin levels higher than 123 g/l (-10,2% CI -10,7-9,6%;  $p=0,002$ ), smoking (-6,8% CI -8,3-5,4%;  $p=0,041$ ), and viral loads >400 copy/ml HIV RNA (5,1% CI 4,6-5,7%;  $p=0,012$ ) were significantly associated with lower total cholesterol level. Baseline CD4 lymphocyte counts  $\geq 50 \text{ mm}^3$  were associated with higher HDL-cholesterol levels (-14,1% CI -16,8-11,8%;  $p=0,007$ ) compared with participants with < 50 CD4 lymphocyte. Male gender (15,8% CI 12,0-19,0%;  $p=0,033$ ) and participants who consumed ethanol  $\geq 10 \text{ g/d}$  had a lower of HDL-cholesterol level (18,2% CI 14,1-23,3%;  $p=0,017$ ). Age older than 39 years (-13,0% CI -13,4-12,6%;  $p=0,024$ ), baseline hemoglobin level higher than 123 g/l (-12,7% CI -13,1-12,1%;  $p=0,013$ ) and smoking (-11,3% CI -14,5-8,7%;  $p=0,029$ ) were associated with higher LDL-cholesterol level.

**Conclusions:** HIV-infected persons from Croatia who did not smoke and who moderately or highly adhere to the Mediterranean diet are least likely to develop

the clinical syndrome of lipoatrophy. Moderate to high adherence to the Mediterranean diet is also associated with a lower risk of lipohypertrophy. Mediterranean diet and physical activity appear to have no effect on serum lipids in persons on HAART. Antiretroviral therapy was the principal factor found to increase lipid levels, the treatment with a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and a protease inhibitor had a higher effect on total cholesterol and triglyceride levels than combinations of nucleoside reverse transcriptase inhibitors with a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor or a protease inhibitor.

**Keywords:** HIV-infection, HAART, lipoatrophy, lipohypertrophy, Mediterranean diet, physical activity, lipids, smoking.

## 8. Literatura

1. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-60.
2. Correll PK, Law MG, McDonald AM, Cooper DA, Kaldor JM. HIV disease progression in Australia in the time of combination antiretroviral therapies. *Med J Aust* 1998;169(9):469-72.
3. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1999;353(9156):863-8.
4. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003;362(9377):22-9.
5. Lundgren JD, Mocroft A. The impact of antiretroviral therapy on AIDS and survival. *J HIV Ther* 2006;11(2):36-8.
6. Geeraert L, Kraus G, Pomerantz RJ. Hide-and-Seek: The Challenge of Viral Persistence in HIV-1 Infection. *Annu Rev Med* 2007.
7. Sedaghat AR, Siliciano JD, Brennan TP, Wilke CO, Siliciano RF. Limits on replenishment of the resting CD4+ T cell reservoir for HIV in patients on HAART. *PLoS Pathog* 2007;3(8):e122.
8. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005;352(1):48-62.
9. Miller J, Carr A, Emery S, et al. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med* 2003;4(3):293-301.
10. Lichtenstein KA. Redefining lipodystrophy syndrome: risks and impact on clinical decision making. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39(4):395-400.
11. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *Aids* 1998;12(7):F51-8.
12. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353(9170):2093-9.
13. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160(13):2050-6.
14. Green ML. Evaluation and management of dyslipidemia in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med* 2002;17(10):797-810.
15. Sutinen J. Interventions for managing antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(1):25-33.
16. Lenert LA, Feddersen M, Sturley A, Lee D. Adverse effects of medications and trade-offs between length of life and quality of life in human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 2002;113(3):229-32.
17. Carr A, Law M. An objective lipodystrophy severity grading scale derived from the lipodystrophy case definition score. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33(5):571-6.

18. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipotrophy. *Aids* 2006;20(16):2043-50.
19. Waters L, Nelson M. Long-term complications of antiretroviral therapy: lipotrophy. *Int J Clin Pract* 2007;61(6):999-1014.
20. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349(21):1993-2003.
21. Carr A, Ory D. Does HIV cause cardiovascular disease? *PLoS Med* 2006;3(11):e496.
22. Waters L, John L, Nelson M. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review. *Int J Clin Pract* 2007;61(1):105-18.
23. Gazzard B, Bernard AJ, Boffito M, et al. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2006). *HIV Med* 2006;7(8):487-503.
24. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Jama* 2006;296(7):827-43.
25. Begovac J. Smjernice za antiretrovirusno liječenje odraslih bolesnika u Hrvatskoj u 2004. godini *Infektološki glasnik* 2003;23(3):113-24.
26. Carr A. Cardiovascular risk factors in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34 Suppl 1:S73-8.
27. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(1):10-4.
28. Shevitz A, Wanke CA, Falutz J, Kotler DP. Clinical perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome: an update. *Aids* 2001;15(15):1917-30.
29. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356(9239):1423-30.
30. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. In: *Services DoHaH, ed.; 2008:1-128.*
31. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360(9327):119-29.
32. Sterling TR, Chaisson RE, Keruly J, Moore RD. Improved outcomes with earlier initiation of highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study. *J Infect Dis* 2003;188(11):1659-65.
33. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349(24):2293-303.
34. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354(3):251-60.
35. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *Jama* 2001;285(9):1155-63.
36. Yeni P, Cooper DA, Aboulker JP, et al. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomised trial. *Lancet* 2006;368(9532):287-98.



37. Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006;43(1):99-102.
38. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B\*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(12):4180-5.
39. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *Jama* 2004;292(2):191-201.
40. Sheran M. The nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors efavirenz and nevirapine in the treatment of HIV. *HIV Clin Trials* 2005;6(3):158-68.
41. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346(26):2039-46.
42. Dragsted UB, Gerstoft J, Youle M, et al. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antivir Ther* 2005;10(6):735-43.
43. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999;341(25):1865-73.
44. Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004;350(18):1850-61.
45. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998;351(9106):871-5.
46. 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.
47. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, et al. Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(2):121-31.
48. Thiebaut R, Daucourt V, Mercie P, et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. Groupe d'Epidemiologie Clinique du Syndrome d'Immunodeficiency Acquis en Aquitaine. *Clin Infect Dis* 2000;31(6):1482-7.
49. 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.
50. Kravcik S. Update on HIV lipodystrophy. *HIV Clin Trials* 2004;5(3):152-67.
51. Jacobson DL, Knox T, Spiegelman D, Skinner S, Gorbach S, Wanke C. Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis* 2005;40(12):1837-45.
52. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *Aids* 2003;17 Suppl 1:S141-8.
53. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *Aids* 2000;14(10):1309-16.

54. Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001;357(9256):592-8.
55. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *Aids* 2001;15(11):1389-98.
56. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001;32(1):130-9.
57. van der Valk M, Gisolf EH, Reiss P, et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *Aids* 2001;15(7):847-55.
58. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351(9106):867-70.
59. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *Aids* 1999;13(13):1659-67.
60. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G, et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *Aids* 1999;13(4):465-71.
61. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *Aids* 2000;14(1):37-49.
62. Chene G, Angelini E, Cotte L, et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002;34(5):649-57.
63. Saves M, Raffi F, Capeau J, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;34(10):1396-405.
64. Mulligan K, Parker RA, Komarow L, et al. Mixed patterns of changes in central and peripheral fat following initiation of antiretroviral therapy in a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(5):590-7.
65. Fat Distribution in Women With HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42(5):562-71.
66. Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *Aids* 1998;12(6):F37-9.
67. Massip P, Marchou B, Bonnet E, Cuzin L, Montastruc JL. Lipodystrophia with protease inhibitors in HIV patients. *Therapie* 1997;52(6):615.
68. Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, et al. Incidence of and risk factors for lipodystrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32(1):48-56.
69. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003;361(9359):726-35.
70. Milinkovic A. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *Coll Antropol* 2006;30 Suppl 2:59-62.
71. Milinkovic A, Martinez E. Current perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome. *J Antimicrob Chemother* 2005.
72. Sattler F. Body habitus changes related to lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 2):S84-90.

73. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *Aids* 2005;19(10):1051-8.
74. Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *Aids* 2001;15(2):231-9.
75. Calza L, Manfredi R, Farneti B, Chiodo F. Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(1):54-9.
76. Nolan D, Hammond E, Martin A, et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *Aids* 2003;17(9):1329-38.
77. Shikuma CM, Hu N, Milne C, et al. Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipoatrophy. *Aids* 2001;15(14):1801-9.
78. Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs* 2003;63(23):2555-74.
79. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *Aids* 2000;14(1):51-7.
80. Moyle GJ. Lipid abnormalities during ART: it's the drug, not the class. *AIDS Read* 2004;14(1):15-6, 20-2.
81. Worm D, Kirk O, Andersen O, et al. Clinical lipoatrophy in HIV-1 patients on HAART is not associated with increased abdominal girth, hyperlipidaemia or glucose intolerance. *HIV Med* 2002;3(4):239-46.
82. Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *Jama* 2003;289(22):2978-82.
83. 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.
84. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(1):35-43.
85. Dube MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000;31(6):1467-75.
86. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000;108(2):143-52.
87. Brinkman K, ter Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *Aids* 1998;12(14):1735-44.
88. Cherry CL, Gahan ME, McArthur JC, Lewin SR, Hoy JF, Wesselingh SL. Exposure to dideoxynucleosides is reflected in lowered mitochondrial DNA in subcutaneous fat. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(3):271-7.
89. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Increased risk of lipoatrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *Aids* 2002;16(18):2447-54.
90. Drechsler H, Powderly WG. Switching effective antiretroviral therapy: a review. *Clin Infect Dis* 2002;35(10):1219-30.
91. El Hadri K, Glorian M, Monsempes C, et al. In vitro suppression of the lipogenic pathway by the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz in 3T3 and human preadipocytes or adipocytes. *J Biol Chem* 2004;279(15):15130-41.

92. Esser S, Helbig D, Hillen U, Dissemond J, Grabbe S. Side effects of HIV therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(9):745-54.
93. Dube MP, Parker RA, Tebas P, et al. Glucose metabolism, lipid, and body fat changes in antiretroviral-naïve subjects randomized to nelfinavir or efavirenz plus dual nucleosides. *Aids* 2005;19(16):1807-18.
94. Dube MP, Komarow L, Mulligan K, et al. Long-term body fat outcomes in antiretroviral-naïve participants randomized to nelfinavir or efavirenz or both plus dual nucleosides. Dual X-ray absorptiometry results from A5005s, a substudy of Adult Clinical Trials Group 384. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(5):508-14.
95. Estrada V, De Villar NG, Larrad MT, Lopez AG, Fernandez C, Serrano-Rios M. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for human immunodeficiency virus-infected patients with lipoatrophy. *Clin Infect Dis* 2002;35(1):69-76.
96. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;349(11):1036-46.
97. John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. *Antivir Ther* 2001;6(1):9-20.
98. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;351(9119):1881-3.
99. Behrens GM, Meyer-Olson D, Stoll M, Schmidt RE. Clinical impact of HIV-related lipodystrophy and metabolic abnormalities on cardiovascular disease. *Aids* 2003;17 Suppl 1:S149-54.
100. Engelson ES. HIV lipodystrophy diagnosis and management. Body composition and metabolic alterations: diagnosis and management. *AIDS Read* 2003;13(4 Suppl):S10-4.
101. Saint-Marc T, Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. *Aids* 1999;13(15):2188-9.
102. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial. *Jama* 2002;288(2):207-15.
103. Martin A, Smith DE, Carr A, et al. 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.
104. Boyd MA, Carr A, Ruxrungtham K, et al. Changes in body composition and mitochondrial nucleic acid content in patients switched from failed nucleoside analogue therapy to ritonavir-boosted indinavir and efavirenz. *J Infect Dis* 2006;194(5):642-50.
105. Smith DE, Carr A, Law M, et al. Thymidine analogue withdrawal for lipoatrophic patients on protease-sparing therapy improves lipoatrophy but compromises antiviral control: the PIILR extension study. *Aids* 2002;16(18):2489-91.
106. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37(5):613-27.
107. Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK, et al. Circulating interferon-alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991;90(2):154-62.

108. Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327(5):329-37.
109. Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, et al. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Med* 1993;94(5):515-9.
110. Aberg JA. Management of dyslipidemia and other cardiovascular risk factors in HIV-infected patients: case-based review. *Top HIV Med* 2006;14(4):134-9.
111. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(5):1045-52.
112. Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E, et al. Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest* 1994;24(6):416-20.
113. Fernandez-Miranda C, Pulido F, Carrillo JL, et al. Lipoprotein alterations in patients with HIV infection: relation with cellular and humoral immune markers. *Clin Chim Acta* 1998;274(1):63-70.
114. Zangerle R, Sarcletti M, Gallati H, Reibnegger G, Wachter H, Fuchs D. Decreased plasma concentrations of HDL cholesterol in HIV-infected individuals are associated with immune activation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7(11):1149-56.
115. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86(1):27-31.
116. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *Aids* 1999;13(18):2493-505.
117. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10(4):S1-S10.
118. Manfredi R, Chiodo F. Disorders of lipid metabolism in patients with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs, and role of hypolipidaemic therapy with bezafibrate. *J Infect* 2001;42(3):181-8.
119. Periard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999;100(7):700-5.
120. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *Aids* 1999;13(10):F63-70.
121. Mooser V. Atherosclerosis and HIV in the highly active antiretroviral therapy era: towards an epidemic of cardiovascular disease? *Aids* 2003;17 Suppl 1:S65-9.
122. Thiebaut R, Dabis F, Malvy D, Jacqmin-Gadda H, Mercie P, Valentin Vd. Serum triglycerides, HIV infection, and highly active antiretroviral therapy, Aquitaine Cohort, France, 1996 to 1998. Groupe d'Epidemiologie Clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(3):261-5.
123. Mauss S, Stechel J, Willers R, Schmutz G, Berger F, Richter WO. Differentiating hyperlipidaemia associated with antiretroviral therapy. *Aids* 2003;17(2):189-94.
124. Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12(3):313-9.
125. Distler O, Cooper DA, Deckelbaum RJ, Sturley SL. Hyperlipidemia and inhibitors of HIV protease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4(2):99-103.

126. Fajas L, Schoonjans K, Gelman L, et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression by adipocyte differentiation and determination factor 1/sterol regulatory element binding protein 1: implications for adipocyte differentiation and metabolism. *Mol Cell Biol* 1999;19(8):5495-503.
127. Osborne TF. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): key regulators of nutritional homeostasis and insulin action. *J Biol Chem* 2000;275(42):32379-82.
128. Fauvel J, Bonnet E, Ruidavets JB, et al. An interaction between apo C-III variants and protease inhibitors contributes to high triglyceride/low HDL levels in treated HIV patients. *Aids* 2001;15(18):2397-406.
129. Valdez JR, Cassetti I, Suleiman JM, et al. The Safety and Efficacy of Switching Stavudine to Tenofovir DF in Combination with Lamivudine and Efavirenz in HIV-1-Infected Patients: Three-Year Follow-up After Switching Therapy. *HIV Clin Trials* 2007;8(6):381-90.
130. Eron JJ, Jr., Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *Aids* 2000;14(11):1601-10.
131. van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *Aids* 2001;15(18):2407-14.
132. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000;31(5):1216-24.
133. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2006;7(6):404-10.
134. Bergersen BM, Sandvik L, Bruun JN, Tonstad S. Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(8):625-30.
135. Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol* 1998;81(4A):13B-7B.
136. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001;135(6):447-59.
137. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *Aids* 2003;17(17):2479-86.
138. Rimland D, Guest JL, Hernandez I, Del Rio C, Le NA, Brown WV. Antiretroviral therapy in HIV-positive men is associated with increased apolipoprotein CIII in triglyceride-rich lipoproteins. *HIV Med* 2005;6(5):326-33.
139. Austin MA. Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease. The epidemiologic evidence and beyond. *Am J Epidemiol* 1989;129(2):249-59.
140. Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M, Marti A, Martinez JA, Martin-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr* 2002;41(4):153-60.
141. Barringer TA. Mediterranean diets and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3(6):437-45.

142. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61(6 Suppl):1402S-6S.
143. Keys A, Grande F. Role of dietary fat in human nutrition. III. Diet and the epidemiology of coronary heart disease. *Am J Public Health* 1957;47(12):1520-30.
144. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986;124(6):903-15.
145. Fung T, Hu FB, Fuchs C, et al. Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. *Arch Intern Med* 2003;163(3):309-14.
146. Michels KB, Edward G, Joshipura KJ, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(21):1740-52.
147. Choi SB. Benefits of Mediterranean diet affirmed, again. *Cmaj* 2003;169(4):316.
148. Perez-Jimenez F. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest* 2005;35(7):421-4.
149. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348(26):2599-608.
150. Martinez-Gonzalez MA, Sanchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol* 2004;19(1):9-13.
151. Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev* 1997;55(11 Pt 1):383-9.
152. Owen RW, Mier W, Giacosa A, Hull WE, Spiegelhalder B, Bartsch H. Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene. *Food Chem Toxicol* 2000;38(8):647-59.
153. Kromhout D, Keys A, Aravanis C, et al. Food consumption patterns in the 1960s in seven countries. *Am J Clin Nutr* 1989;49(5):889-94.
154. Lasheras C, Fernandez S, Patterson AM. Mediterranean diet and age with respect to overall survival in institutionalized, nonsmoking elderly people. *Am J Clin Nutr* 2000;71(4):987-92.
155. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, et al. Diet and overall survival in elderly people. *Bmj* 1995;311(7018):1457-60.
156. Kris-Etherton PM. AHA Science Advisory. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. American Heart Association. Nutrition Committee. *Circulation* 1999;100(11):1253-8.
157. Covas MI, Nyyssonen K, Poulsen HE, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145(5):333-41.
158. Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr* 2001;73(1):1-2.
159. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1986;124(1):17-27.
160. Masella R, Vari R, D'Archivio M, et al. Extra Virgin Olive Oil Biophenols Inhibit Cell-Mediated Oxidation of LDL by Increasing the mRNA Transcription of Glutathione-Related Enzymes. *J Nutr* 2004;134(4):785-91.
161. Yang TT, Koo MW. Inhibitory effect of Chinese green tea on endothelial cell-induced LDL oxidation. *Atherosclerosis* 2000;148(1):67-73.
162. Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J, Mata P. Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol. *Atherosclerosis* 2002;163(2):385-98.

163. Barzi F, Woodward M, Marfisi RM, Tavazzi L, Valagussa F, Marchioli R. Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(4):604-11.
164. Fito M, Cladellas M, de la Torre R, et al. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis* 2005;181(1):149-58.
165. Weinbrenner T, Cladellas M, Isabel Covas M, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003;168(1):99-106.
166. Mata P, Alonso R, Lopez-Farre A, et al. Effect of dietary fat saturation on LDL oxidation and monocyte adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(11):1347-55.
167. Moreno JJ. Effect of olive oil minor components on oxidative stress and arachidonic acid mobilization and metabolism by macrophages RAW 264.7. *Free Radic Biol Med* 2003;35(9):1073-81.
168. Hodgson JM, Puddey IB, Croft KD, et al. Acute effects of ingestion of black and green tea on lipoprotein oxidation. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5):1103-7.
169. Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch Intern Med* 1995;155(4):381-6.
170. Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Spiegelhalter B, Bartsch H. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur J Cancer* 2000;36(10):1235-47.
171. Guzik TJ, West NE, Pillai R, Taggart DP, Channon KM. Nitric oxide modulates superoxide release and peroxynitrite formation in human blood vessels. *Hypertension* 2002;39(6):1088-94.
172. Miro-Casas E, Farre Albaladejo M, Covas MI, et al. Capillary gas chromatography-mass spectrometry quantitative determination of hydroxytyrosol and tyrosol in human urine after olive oil intake. *Anal Biochem* 2001;294(1):63-72.
173. Murkovic M, Lechner S, Pietzka A, Bratacos M, Katzogiannos E. Analysis of minor components in olive oil. *J Biochem Biophys Methods* 2004;61(1-2):155-60.
174. Togna GI, Togna AR, Franconi M, Marra C, Guiso M. Olive oil isochromans inhibit human platelet reactivity. *J Nutr* 2003;133(8):2532-6.
175. Diebolt M, Bucher B, Andriantsitohaina R. Wine polyphenols decrease blood pressure, improve NO vasodilatation, and induce gene expression. *Hypertension* 2001;38(2):159-65.
176. Zern TL, Fernandez ML. Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *J Nutr* 2005;135(10):2291-4.
177. Kris-Etherton PM, Keen CL. Evidence that the antioxidant flavonoids in tea and cocoa are beneficial for cardiovascular health. *Curr Opin Lipidol* 2002;13(1):41-9.
178. Parthasarathy S, Khoo JC, Miller E, Barnett J, Witztum JL, Steinberg D. Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: implications for dietary prevention of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(10):3894-8.
179. Kuhn H, Borchert A. Regulation of enzymatic lipid peroxidation: the interplay of peroxidizing and peroxide reducing enzymes. *Free Radic Biol Med* 2002;33(2):154-72.
180. Awad AB, Fink CS. Phytosterols as anticancer dietary components: evidence and mechanism of action. *J Nutr* 2000;130(9):2127-30.
181. Visioli F, Bellomo G, Galli C. Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247(1):60-4.



182. Sierksma A, Sarkola T, Eriksson CJ, van der Gaag MS, Grobbee DE, Hendriks HF. Effect of moderate alcohol consumption on plasma dehydroepiandrosterone sulfate, testosterone, and estradiol levels in middle-aged men and postmenopausal women: a diet-controlled intervention study. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28(5):780-5.
183. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988;319(5):267-73.
184. Colditz GA, Branch LG, Lipnick RJ, et al. Moderate alcohol and decreased cardiovascular mortality in an elderly cohort. *Am Heart J* 1985;109(4):886-9.
185. Sierksma A, van der Gaag MS, van Tol A, James RW, Hendriks HF. Kinetics of HDL cholesterol and paraoxonase activity in moderate alcohol consumers. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26(9):1430-5.
186. Hendriks HF, Veenstra J, van Tol A, Groener JE, Schaafsma G. Moderate doses of alcoholic beverages with dinner and postprandial high density lipoprotein composition. *Alcohol* 1998;33(4):403-10.
187. van der Gaag MS, van Tol A, Scheek LM, et al. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis* 1999;147(2):405-10.
188. van der Gaag MS, van Tol A, Vermunt SH, Scheek LM, Schaafsma G, Hendriks HF. Alcohol consumption stimulates early steps in reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 2001;42(12):2077-83.
189. Dimmitt SB, Rakic V, Puddey IB, et al. The effects of alcohol on coagulation and fibrinolytic factors: a controlled trial. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9(1):39-45.
190. Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 2001;357(9258):763-7.
191. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99(2):237-42.
192. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998;101(8):1581-90.
193. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995;96(6):2882-91.
194. Mancini M, Parfitt VJ, Rubba P. Antioxidants in the Mediterranean diet. *Can J Cardiol* 1995;11 Suppl G:105G-9G.
195. Tavani A, La Vecchia C. Fruit and vegetable consumption and cancer risk in a Mediterranean population. *Am J Clin Nutr* 1995;61(6 Suppl):1374S-7S.
196. Lupo A. Nutrition in general practice in Italy. *Am J Clin Nutr* 1997;65(6 Suppl):1963S-6S.
197. de Lorgeril M. Mediterranean diet in the prevention of coronary heart disease. *Nutrition* 1998;14(1):55-7.
198. Cade WT, Peralta L, Keyser RE. Aerobic exercise dysfunction in human immunodeficiency virus: a potential link to physical disability. *Phys Ther* 2004;84(7):655-64.

199. Crystal S, Fleishman JA, Hays RD, Shapiro MF, Bozzette SA. Physical and role functioning among persons with HIV: results from a nationally representative survey. *Med Care* 2000;38(12):1210-23.
200. O'Dell MW, Meighen M, Riggs RV. Correlates of fatigue in HIV infection prior to AIDS: a pilot study. *Disabil Rehabil* 1996;18(5):249-54.
201. Keyser RE, Peralta L, Cade WT, Miller S, Anixt J. Functional aerobic impairment in adolescents seropositive for HIV: a quasiexperimental analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81(11):1479-84.
202. Cade WT, Peralta L, Keyser RE. Aerobic capacity in late adolescents infected with HIV and controls. *Pediatr Rehabil* 2002;5(3):161-9.
203. Gunn SM, Brooks AG, Withers RT, et al. Determining energy expenditure during some household and garden tasks. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(5):895-902.
204. Roubenoff R, Schmitz H, Bairos L, et al. Reduction of abdominal obesity in lipodystrophy associated with human immunodeficiency virus infection by means of diet and exercise: case report and proof of principle. *Clin Infect Dis* 2002;34(3):390-3.
205. Roubenoff R, McDermott A, Weiss L, et al. Short-term progressive resistance training increases strength and lean body mass in adults infected with human immunodeficiency virus. *Aids* 1999;13(2):231-9.
206. Terry L, Sprinz E, Stein R, Medeiros NB, Oliveira J, Ribeiro JP. Exercise training in HIV-1-infected individuals with dyslipidemia and lipodystrophy. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38(3):411-7.
207. Achten J, Jeukendrup AE. Optimizing fat oxidation through exercise and diet. *Nutrition* 2004;20(7-8):716-27.
208. Friedlander AL, Casazza GA, Horning MA, Usaj A, Brooks GA. Endurance training increases fatty acid turnover, but not fat oxidation, in young men. *J Appl Physiol* 1999;86(6):2097-105.
209. van Aggel-Leijssen DP, Saris WH, Wagenmakers AJ, Senden JM, van Baak MA. Effect of exercise training at different intensities on fat metabolism of obese men. *J Appl Physiol* 2002;92(3):1300-9.
210. Craig CL, Marshall AL, Sjoström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(8):1381-95.
211. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(9 Suppl):S498-504.
212. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *Bmj* 2005;330(7498):991.
213. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *Bmj* 2006;332(7544):752-60.
214. 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.
215. Hendricks KM, Dong KR, Tang AM, et al. High-fiber diet in HIV-positive men is associated with lower risk of developing fat deposition. *Am J Clin Nutr* 2003;78(4):790-5.
216. 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.

217. Heath KV, Hogg RS, Singer J, Chan KJ, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Antiretroviral treatment patterns and incident HIV-associated morphologic and lipid abnormalities in a population-based cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(4):440-7.
218. Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27(3):237-44.
219. Young J, Rickenbach M, Weber R, et al. Body fat changes among antiretroviral-naïve patients on PI- and NNRTI-based HAART in the Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther* 2005;10(1):73-81.
220. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *Aids* 2003;17(8):1179-93.
221. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *Aids* 2003;17(7):971-9.
222. Jones R, Sawleshwarkar S, Michailidis C, et al. Impact of antiretroviral choice on hypercholesterolaemia events: the role of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone. *HIV Med* 2005;6(6):396-402.
223. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *Aids* 2003;17(14):2045-52.
224. Martinez E, Domingo P, Galindo MJ, et al. Risk of metabolic abnormalities in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy that contains lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis* 2004;38(7):1017-23.
225. Negro E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002;34(4):504-10.
226. Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *Aids* 1999;13(7):805-10.
227. Tashima KT, Bausserman L, Alt EN, Aznar E, Flanigan TP. Lipid changes in patients initiating efavirenz- and indinavir-based antiretroviral regimens. *HIV Clin Trials* 2003;4(1):29-36.
228. van Leth F, Phanuphak P, Stoes E, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS Med* 2004;1(1):e19.
229. van Leth F, Hall DB, Lange JM, Reiss P. Plasma lipid concentrations after 1.5 years of exposure to nevirapine or efavirenz together with stavudine and lamivudine. *HIV Med* 2006;7(6):347-50.
230. Asztalos BF, Schaefer EJ, Horvath KV, et al. Protease inhibitor-based HAART, HDL, and CHD-risk in HIV-infected patients. *Atherosclerosis* 2006;184(1):72-7.
231. Hsue PY, Waters DD. What a cardiologist needs to know about patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation* 2005;112(25):3947-57.
232. Berthold HK, Parhofer KG, Ritter MM, et al. Influence of protease inhibitor therapy on lipoprotein metabolism. *J Intern Med* 1999;246(6):567-75.
233. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002;360(9347):1747-8.
234. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356(17):1723-35.

235. Thomas-Geevarghese A, Raghavan S, Minolfo R, et al. Postprandial response to a physiologic caloric load in HIV-positive patients receiving protease inhibitor-based or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):146-54.
236. Kannel WB, Giordano M. Long-term cardiovascular risk with protease inhibitors and management of the dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2004;94(7):901-6.
237. Caramelli B, de Bernoche CY, Sartori AM, et al. Hyperlipidemia related to the use of HIV-protease inhibitors: natural history and results of treatment with fenofibrate. *Braz J Infect Dis* 2001;5(6):332-8.
238. Echevarria KL, Hardin TC, Smith JA. Hyperlipidemia associated with protease inhibitor therapy. *Ann Pharmacother* 1999;33(7-8):859-63.
239. Kumar PN, Rodriguez-French A, Thompson MA, et al. A prospective, 96-week study of the impact of Trizivir, Combivir/nelfinavir, and lamivudine/stavudine/nelfinavir on lipids, metabolic parameters and efficacy in antiretroviral-naive patients: effect of sex and ethnicity. *HIV Med* 2006;7(2):85-98.
240. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(1):21-31.
241. Nuesch R, Srasuebku P, Ananworanich J, Ruxrungtham K, Phanuphak P, Duncombe C. Monitoring the toxicity of antiretroviral therapy in resource limited settings: a prospective clinical trial cohort in Thailand. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(3):637-44.
242. Llibre JM, Domingo P, Palacios R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *Aids* 2006;20(10):1407-14.
243. Anastos K, Lu D, Shi Q, et al. Association of serum lipid levels with HIV serostatus, specific antiretroviral agents, and treatment regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(1):34-42.
244. Grover SA, Coupal L, Gilmore N, Mukherjee J. Impact of dyslipidemia associated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy. *Am J Cardiol* 2005;95(5):586-91.
245. Domingo P, Labarga P, Palacios R, et al. Improvement of dyslipidemia in patients switching from stavudine to tenofovir: preliminary results. *Aids* 2004;18(10):1475-8.
246. Murphy RL, Smith WJ. Switch studies: a review. *HIV Med* 2002;3(2):146-55.
247. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, de la Cruz JJ, Gonzalez-Lahoz J. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *Aids* 2000;14(7):807-12.
248. Ruiz L, Negredo E, Domingo P, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with hiv-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27(3):229-36.
249. Carr A, Hudson J, Chuah J, et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study. *Aids* 2001;15(14):1811-22.
250. Raffi F, Bonnet B, Ferre V, et al. Substitution of a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for a protease inhibitor in the treatment of patients with undetectable plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA. *Clin Infect Dis* 2000;31(5):1274-8.

251. Walli RK, Michl GM, Bogner JR, Goebel FD. Improvement of HAART-associated insulin resistance and dyslipidemia after replacement of protease inhibitors with abacavir. *Eur J Med Res* 2001;6(10):413-21.
252. Negredo E, Ribalta J, Paredes R, et al. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *Aids* 2002;16(10):1383-9.
253. Fisac C, Virgili N, Ferrer E, et al. A comparison of the effects of nevirapine and nelfinavir on metabolism and body habitus in antiretroviral-naive human immunodeficiency virus-infected patients: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5186-92.
254. Tebas P, Yarasheski K, Henry K, et al. Evaluation of the virological and metabolic effects of switching protease inhibitor combination antiretroviral therapy to nevirapine-based therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20(6):589-94.
255. De Luca A, Cozzi-Lepri A, Antinori A, et al. Lopinavir/ritonavir or efavirenz plus two nucleoside analogues as first-line antiretroviral therapy: a non-randomized comparison. *Antivir Ther* 2006;11(5):609-18.
256. Pereira SA, Branco T, Corte-Real RM, et al. Long-term and concentration-dependent beneficial effect of efavirenz on HDL-cholesterol in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(5):601-4.
257. Bickel M, Rickerts V, Stephan C, et al. The Protease Inhibitor Transfer Study (PROTRA 1): abacavir and efavirenz in combination as a substitute for a protease inhibitor in heavily pretreated HIV-1-infected patients with undetectable plasma viral load. *HIV Med* 2005;6(3):179-84.
258. Rojas C, Coplan PM, Rhodes T, Robertson MN, DiNubile MJ, Guess HA. Indinavir did not further increase mean triglyceride levels in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse transcriptase inhibitors: an analysis of three randomized clinical trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12(5):361-9.
259. Arnaiz JA, Mallolas J, Podzamczar D, et al. Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load. *Aids* 2003;17(6):831-40.
260. Lee GA, Rao MN, Grunfeld C. The effects of HIV protease inhibitors on carbohydrate and lipid metabolism. *Curr HIV/AIDS Rep* 2005;2(1):39-50.
261. Young J, Weber R, Rickenbach M, et al. Lipid profiles for antiretroviral-naive patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther* 2005;10(5):585-91.
262. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* 2004;189(6):1056-74.
263. Shafran SD, Mashinter LD, Roberts SE. The effect of low-dose ritonavir monotherapy on fasting serum lipid concentrations. *HIV Med* 2005;6(6):421-5.
264. Valerio L, Fontas E, Pradier C, et al. Lopinavir/ritonavir combination and total/HDL cholesterol ratio. *J Infect* 2005;50(3):229-35.
265. Montes ML, Pulido F, Barros C, et al. Lipid disorders in antiretroviral-naive patients treated with lopinavir/ritonavir-based HAART: frequency, characterization and risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(5):800-4.
266. Eron J, Jr., Yeni P, Gathe J, Jr., et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368(9534):476-82.

267. Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *Aids* 2004;18(4):641-9.
268. Leon A, Martinez E, Sarasa M, et al. Impact of steady-state lopinavir plasma levels on plasma lipids and body composition after 24 weeks of lopinavir/ritonavir-containing therapy free of thymidine analogues. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(4):824-30.
269. Cooper CL, van Heeswijk RP, Gallicano K, Cameron DW. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clin Infect Dis* 2003;36(12):1585-92.
270. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort. *HIV Med* 2005;6(2):114-21.
271. de Araujo PS, de Alencar Ximenes RA, Lopes CF, Duarte JY, da Silva MM, Carneiro EM. Antiretroviral treatment for HIV infection/AIDS and the risk of developing hyperglycemia and hyperlipidemia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007;49(2):73-8.
272. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004;109(13):1603-8.
273. Depairon M, Chessex S, Sudre P, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals--focus on protease inhibitor therapy. *Aids* 2001;15(3):329-34.
274. Mercie P, Thiebaut R, Lavignolle V, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med* 2002;34(1):55-63.
275. van der Gaag MS, Sierksma A, Schaafsma G, et al. Moderate alcohol consumption and changes in postprandial lipoproteins of premenopausal and postmenopausal women: a diet-controlled, randomized intervention study. *J Womens Health Gen Based Med* 2000;9(6):607-16.
276. Volcik KA, Ballantyne CM, Fuchs FD, Sharrett AR, Boerwinkle E. Relationship of Alcohol Consumption and Type of Alcoholic Beverage Consumed With Plasma Lipid Levels: Differences Between Whites and African Americans of the ARIC Study. *Ann Epidemiol* 2007.
277. Sattler FR, Qian D, Louie S, et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *Aids* 2001;15(15):2001-10.
278. Walli R, Herfort O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *Aids* 1998;12(15):F167-73.
279. Bach-Faig A, Geleva D, Carrasco JL, Ribas-Barba L, Serra-Majem L. Evaluating associations between Mediterranean diet adherence indexes and biomarkers of diet and disease. *Public Health Nutr* 2006;9(8A):1110-7.
280. Renaud S, de Lorgeril M, Delaye J, et al. Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1995;61(6 Suppl):1360S-7S.
281. Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr* 2006;9(1A):105-10.
282. Moyle GJ, Lloyd M, Reynolds B, Baldwin C, Mandalia S, Gazzard BG. Dietary advice with or without pravastatin for the management of hypercholesterolaemia associated with protease inhibitor therapy. *Aids* 2001;15(12):1503-8.
283. Understanding local Mediterranean diets: a multidisciplinary pharmacological and ethnobotanical approach. *Pharmacol Res* 2005;52(4):353-66.
284. Visioli F, Bogani P, Grande S, Galli C. Mediterranean food and health: building human evidence. *J Physiol Pharmacol* 2005;56 Suppl 1:37-49.

285. Barrios A, Blanco F, Garcia-Benayas T, et al. Effect of dietary intervention on highly active antiretroviral therapy-related dyslipemia. *Aids* 2002;16(15):2079-81.
286. Hu FB. Plant-based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. *Am J Clin Nutr* 2003;78(3 Suppl):544S-51S.
287. Rajendran M, Manisankar P, Gandhidasan R, Murugesan R. Free radicals scavenging efficiency of a few naturally occurring flavonoids: a comparative study. *J Agric Food Chem* 2004;52(24):7389-94.
288. Prior RL. Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. *Am J Clin Nutr* 2003;78(3 Suppl):570S-8S.
289. Kim HY, Kim OH, Sung MK. Effects of phenol-depleted and phenol-rich diets on blood markers of oxidative stress, and urinary excretion of quercetin and kaempferol in healthy volunteers. *J Am Coll Nutr* 2003;22(3):217-23.
290. Liu S, Lee IM, Ajani U, Cole SR, Buring JE, Manson JE. Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: The Physicians' Health Study. *Int J Epidemiol* 2001;30(1):130-5.
291. Ortega RM. Importance of functional foods in the Mediterranean diet. *Public Health Nutr* 2006;9(8A):1136-40.
292. Vainio H, Weiderpass E. Fruit and vegetables in cancer prevention. *Nutr Cancer* 2006;54(1):111-42.
293. Alarcon de la Lastra C, Barranco MD, Motilva V, Herrerias JM. Mediterranean diet and health: biological importance of olive oil. *Curr Pharm Des* 2001;7(10):933-50.
294. Biesalski HK. Diabetes preventive components in the Mediterranean diet. *Eur J Nutr* 2004;43 Suppl 1:I/26-30.
295. Tzima N, Pitsavos C, Panagiotakos DB, et al. Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and blood pressure levels, in overweight and obese people; the Attica study. *Lipids Health Dis* 2007;6:22.
296. Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr* 2001;20(1):5-19.
297. Aherne SA, O'Brien NM. Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition* 2002;18(1):75-81.
298. Williamson G, Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2005;81(1 Suppl):243S-55S.
299. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev* 1998;56(11):317-33.
300. Jiang R, Jacobs DR, Jr., Mayer-Davis E, et al. Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2006;163(3):222-31.
301. Djousse L, Hunt SC, Arnett DK, Province MA, Eckfeldt JH, Ellison RC. Dietary linolenic acid is inversely associated with plasma triacylglycerol: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2003;78(6):1098-102.
302. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145(1):1-11.
303. Kris-Etherton PM, Zhao G, Binkoski AE, Coval SM, Etherton TD. The effects of nuts on coronary heart disease risk. *Nutr Rev* 2001;59(4):103-11.
304. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985;312(19):1205-9.

305. Daviglius ML, Stamler J, Orenca AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336(15):1046-53.
306. Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *Jama* 2002;287(14):1815-21.
307. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Jama* 1995;274(17):1363-7.
308. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2(8666):757-61.
309. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105(16):1897-903.
310. Khan F, Elherik K, Bolton-Smith C, et al. The effects of dietary fatty acid supplementation on endothelial function and vascular tone in healthy subjects. *Cardiovasc Res* 2003;59(4):955-62.
311. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110(4):368-73.
312. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002;20(8):1493-9.
313. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):343S-8S.
314. Chin JP, Gust AP, Nestel PJ, Dart AM. Marine oils dose-dependently inhibit vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans. *Hypertension* 1993;21(1):22-8.
315. Grimsgaard S, Bonna KH, Hansen JB, Myhre ES. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;68(1):52-9.
316. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354(9177):447-55.
317. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002;346(15):1113-8.
318. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *Jama* 1998;279(1):23-8.
319. Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Kuller LH, Tracy RP, Siscovick DS. n-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77(2):319-25.
320. Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Siscovick DS. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003;107(10):1372-7.
321. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation* 2003;108(2):155-60.
322. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107(3):363-9.
323. Pradhan AD, Ridker PM. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? *Eur Heart J* 2002;23(11):831-4.



324. Tavani A, Pelucchi C, Negri E, Bertuzzi M, La Vecchia C. n-3 Polyunsaturated fatty acids, fish, and nonfatal acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104(19):2269-72.
325. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9356):477-85.
326. Pedersen JI, Ringstad J, Almendingen K, Haugen TS, Stensvold I, Thelle DS. Adipose tissue fatty acids and risk of myocardial infarction--a case-control study. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(8):618-25.
327. Buckley R, Shewring B, Turner R, Yaqoob P, Minihane AM. Circulating triacylglycerol and apoE levels in response to EPA and docosahexaenoic acid supplementation in adult human subjects. *Br J Nutr* 2004;92(3):477-83.
328. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(5 Suppl):1645S-54S.
329. Khan S, Minihane AM, Talmud PJ, et al. Dietary long-chain n-3 PUFAs increase LPL gene expression in adipose tissue of subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *J Lipid Res* 2002;43(6):979-85.
330. Park Y, Harris WS. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res* 2003;44(3):455-63.
331. Stark KD, Holub BJ. Differential eicosapentaenoic acid elevations and altered cardiovascular disease risk factor responses after supplementation with docosahexaenoic acid in postmenopausal women receiving and not receiving hormone replacement therapy. *Am J Clin Nutr* 2004;79(5):765-73.
332. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* 2002;61(3):345-58.
333. Pepe S, McLennan PL. Cardiac membrane fatty acid composition modulates myocardial oxygen consumption and postischemic recovery of contractile function. *Circulation* 2002;105(19):2303-8.
334. Rivelles AA, Maffettone A, Vessby B, et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2003;167(1):149-58.
335. Yu S, Derr J, Etherton TD, Kris-Etherton PM. Plasma cholesterol-predictive equations demonstrate that stearic acid is neutral and monounsaturated fatty acids are hypocholesterolemic. *Am J Clin Nutr* 1995;61(5):1129-39.
336. Howard BV, Hannah JS, Heiser CC, et al. Polyunsaturated fatty acids result in greater cholesterol lowering and less triacylglycerol elevation than do monounsaturated fatty acids in a dose-response comparison in a multiracial study group. *Am J Clin Nutr* 1995;62(2):392-402.
337. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12(8):911-9.
338. Gardner CD, Kraemer HC. Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(11):1917-27.
339. Grundy SM. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. *N Engl J Med* 1986;314(12):745-8.
340. Mensink RP, Katan MB. Effect of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high-density lipoproteins in healthy men and women. *Lancet* 1987;1(8525):122-5.
341. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67(3 Suppl):577S-82S.

342. Berry EM, Eisenberg S, Friedlander Y, et al. Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins--the Jerusalem Nutrition Study. II. Monounsaturated fatty acids vs carbohydrates. *Am J Clin Nutr* 1992;56(2):394-403.
343. Castro P, Miranda JL, Gomez P, et al. Comparison of an oleic acid enriched-diet vs NCEP-I diet on LDL susceptibility to oxidative modifications. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(1):61-7.
344. Kris-Etherton PM, Lefevre M, Beecher GR, Gross MD, Keen CL, Etherton TD. Bioactive compounds in nutrition and health-research methodologies for establishing biological function: the antioxidant and anti-inflammatory effects of flavonoids on atherosclerosis. *Annu Rev Nutr* 2004;24:511-38.
345. Visioli F, Galli C. Biological properties of olive oil phytochemicals. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2002;42(3):209-21.
346. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77(5):1146-55.
347. Schroder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem* 2007;18(3):149-60.
348. Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005;28(3):719-25.
349. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140(3):211-9.
350. Higdon JV, Frei B. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2003;43(1):89-143.
351. Visioli F, Borsani L, Galli C. Diet and prevention of coronary heart disease: the potential role of phytochemicals. *Cardiovasc Res* 2000;47(3):419-25.
352. Birk TJ, MacArthur RD, Lipton LM, Levine SD. Aerobic exercise training fails to lower hypertriglyceridemia levels in persons with advanced HIV-1 infection. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2002;13(6):20-4.
353. Jones SP, Doran DA, Leatt PB, Maher B, Pirmohamed M. Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy. *Aids* 2001;15(15):2049-51.
354. Thoni GJ, Fedou C, Brun JF, et al. Reduction of fat accumulation and lipid disorders by individualized light aerobic training in human immunodeficiency virus infected patients with lipodystrophy and/or dyslipidemia. *Diabetes Metab* 2002;28(5):397-404.
355. Yarasheski KE, Tebas P, Stanerson B, et al. Resistance exercise training reduces hypertriglyceridemia in HIV-infected men treated with antiviral therapy. *J Appl Physiol* 2001;90(1):133-8.

## 9. Životopis

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime **Drago Turčinov**  
Bračno stanje oženjen, dvoje djece  
Adresa Kninski trg 7, Zagreb  
Telefon 01 6199-019  
Mobilni telefon 098 657 170  
Elektronska pošta drago.turcinov@zg.t-com.hr  
Državljanstvo Hrvatsko  
Datum rođenja 24. 10. 1962.  
Matični broj iz upisnika znanstvenika 230652

### RADNO ISKUSTVO

• Datum 12. 1999.—danas  
Ustanova zaposlenja Klinika za infektivne bolesti "Fran Mihaljević"  
Naziv radnog mjesta Specijalist infektolog  
Funkcija Liječnik  
Područje rada Hitna infektološka ambulanta

### SPECIJALIZACIJA

• Datum 12. 1999. Specijalistički ispit  
Ustanova Klinika za infektivne bolesti "Fran Mihaljević"  
1993-1999. specijalizacija iz infektivnih bolesti

### OBRANA MAGISTERIJA

• Datum 09. 1996.  
Naslov Antropogenetska analiza lezije fragmenta  $\alpha$ -globin gena na 16. kromosomu  
Sažetak magisterija Prvi korak je bio utvrditi srodstvo (pregledom crkvenih registara) između dva probanda, jednog sa delecijom i drugog sa triplikacijom  $\alpha$ -globin gena na otoku Silbi. Obavljeno je mapiranje restrikcijom endonukleaza za proučavanje ustroja  $\alpha$ -globin gena u potomaka ovih probanda. Tako je određena stabilnost ovog oštećenja kroz generacije.

### OPĆA PRAKSA

Godina 07.1989.-09. 1993.  
Mjesto Silba  
Ustanova Medicinski centar Zadar  
Funkcija liječnik

## ŠKOLOVANJE

Datum 25. 05. 1988  
Mjesto Zagreb  
Ustanova Medicinski fakultet  
Zvanje Doktor medicine

## STRANI JEZICI

Govori Engleski, Talijanski, Njemački  
Piše Engleski  
Čita Engleski,

**USAVRŠAVANJE** University of California, San Francisco,  
CAPS International Program Writing Sabbatical Institute for Global Health  
50 Beale Street, Suite 1200 San Francisco, California, April 24 to June 2,  
2006

Scientific Writing and Evidence-Based Medicine  
University of California, San Francisco, Andrija Štampar School of Public  
Health and The University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb Cavtat,  
Croatia, June 27-July 1, 2005

Clinical Research: Focus on HIV/AIDS  
University of California, San Francisco, and Institute for Global Health and the  
University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb Cavtat, Croatia, October  
13-18, 2003.

Suradnik na projektu. Epidemiološka, klinička i laboratorijska obilježja HIV-  
infekcije u eri vrlo djelotvornog antiretrovirusnog liječenja u bolesnika iz  
Hrvatske» Svibanj 2002.

Stručni postdiplomski studij iz infektologije. Medicinski fakultet Zagreb 1997.

Postdiplomski studij prirodnih znanosti iz biologije-antropologije.  
Prirodoslovno-matematički fakultet Zagreb 1991.

Vanjski suradnik. Institut za antropologiju, Zagreb, 1991-1996.

Istraživanje patoloških promjena prostate..Zavod za patologiju, KB Sestre  
milosrdnice Zagreb Ožujak 1987-travanj 1988.

Department of Pathology Karolinska Hospital University of Stockholm,  
Sweden August 4- September 3, 1986.

Department of Pathology Sahlgren Hospital University of Goteborg,  
Sweden June 2-August 1, 1986.

Pathology Research: Focus on Lectins Hahnemann University,  
Philadelphia, Pennsylvania June 1-September 3, 1985.

Dipartimento di Pathologia, Universitaria.Carregi, Firenze, Italia, June 15-  
September 10, 1984.

Služba za patologiju, Medicinski centar Zadar, 7. lipnja-10 rujna, 1982.

**ČLANSTVO** Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo infektologa, Hrvatsko društvo  
antropologa, Hrvatsko društvo medicinske antropologije, Hrvatska liječnička  
komora.

**OBJAVLJENI  
RADOVI**

1. Puljiz I, Kuzman I, Markotic A, Turcinov D, Matic M, Makek N. Electrocardiographic changes in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(8):594-598.
2. Puljiz I, Kuzman I, Turcinov D, Markotic A, Celjuska E. Clinical and epidemiologic characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in patients treated at the Dr. Fran Mihaljevic Clinic for Infectious Diseases in Zagreb. *Acta Med Croatica* 2003;57(5):347-53. Croatian.
3. Kuzman I, Puljiz I, Turcinov D, Markotic A, Turkovic B, Aleraj B, Andric Z, Petkovic D, Tutek V, Herendic B, Iskra M, Pandak N, Misetic Z, Peric L, Jelaska D, Majetic-Sekovanic M, Ledina D, Misic-Majerus L, Radonic R. The biggest epidemic of hemorrhagic fever with renal syndrome in Croatia. *Acta Med Croatica* 2003;57(5):337-46. Croatian.
4. Turčinov D, Kuzman I, Puljiz I. Brill-Zinsserova bolest još uvijek se pojavljuje u Hrvatskoj: retrospektivna analiza 25 hospitaliziranih bolesnika. *Liječ Vjesn* 2002;124:293-6.
5. Turcinov D, Krishnamoorthy R, Janićijević B, Marković I, Mustać M, Lapoumeroulie C, Chavantre A, Rudan P. Anthropogenetical analysis of abnormal human  $\alpha$ -globin gene cluster arrangement on chromosome 16. *Coll Antropol* 2000;24(2):295-301.
6. Turcinov D, Kuzman I, Herendić B: Failure of Azithromycin in Treatment of Brill Zinsser Disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(6):1737-8.
7. Turčinov D, Himbele M. Učinkovitost standardnih lijekova u ambulantno liječenih proljeva u dječjoj dobi do 14 godina . *Infektol glasnik* 2000;20(4):157-160.
8. Kuzman, I., Markotić, A., Turčinov, D., Beus I: An epidemic of hemorrhagic fever with renal syndrome in Croatia in 1995. *Lijec Vjesn* 1997 Nov-Dec;119(11-12):311-5. Croatian.
9. Turčinov D, Baličević D, Belicza M. Pathological Changes in the Prostate of Randomized Autopsy Material. *Med Jad* 1997;28(1-4):97-105.
10. Turčinov D: Aplikacija prometazina kao anestetika za malu kiruršku obradu rana na Silbi. *Pharmaca* 1993;31(1-2)31-7.
11. Turčinov D: The influence of fluphenazine-decanoate with sustained release on postzosteric paresthesia and neuralgia. *Med Jad* 1992;22(1-4):95-7.
12. Turčinov D, Damjanov I. Massive Edema of the Ovary. *Path Res Pract* 1987;182:124-26.
13. Mao Che L, Turčinov D, Damjanov I. Lectins as Markers for Eosinophilic Leukocytes. *Histochemistry* 1987;86:269-73.
14. Turčinov D, Dujella J. Dermoid cystic teratoma of the ovary. *Med Jad* 1985;15(1):31-44.