

Received: 2015.07.28  
Accepted: 2015.08.25  
Published: 2015.12.16

## Choroby współistniejące jako czynniki ryzyka przewlekłej choroby nerek u osób zakażonych HIV

### Comorbidities as risk factors of chronic kidney disease in HIV-infected persons

Zofia Marchewka<sup>1</sup>, Aleksandra Szymczak<sup>2</sup>, Brygida Knysz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pracownia Markerów Nefrotoksyczności Środowiskowej, Katedra i Zakład Toksykologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

#### Streszczenie

Wraz z wydłużeniem czasu przeżycia osób zakażonych HIV, skutecznie leczonych antyretrowirusowo stwierdza się zwiększenie występowania przewlekłych schorzeń niezakaźnych, między innymi przewlekłej choroby nerek. Jej patogenezę w przebiegu zakażenia HIV obejmuje czynniki swoiste dla HIV, czyli bezpośredni wpływ wirusa, stopień upośledzenia odporności oraz toksyczność stosowanych leków. Istotny wpływ wywierają także przewlekłe choroby współistniejące, takie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, które wykazują pewne odrębności w grupie osób zakażonych HIV, także związane z zakażeniem HIV i jego terapią. Artykuł omawia wpływ tych schorzeń na funkcję nerek u osób zakażonych HIV.

**Słowa kluczowe:**

przewlekła choroba nerek • HIV • cukrzyca • nadciśnienie tętnicze • hiperlipidemia

#### Summary

Significant survival prolongation in HIV-infected patients due to effective antiretroviral therapy is connected with increasing prevalence of chronic non-infective diseases in this population, among them chronic kidney disease. The pathogenesis of kidney disease in the setting of HIV includes conditions specific for HIV infection: direct effect of the virus, stage of immunodeficiency and drug toxicity. Chronic comorbidities, such as diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidemia, are additional significant risk factors of kidney disease. In HIV-infected individuals some distinct features of these conditions are observed, which are partly related to the virus and antiretroviral therapy. The article summarizes the effect of comorbidities on kidney function in HIV-infected persons.

**Key words:**

chronic kidney disease • HIV • diabetes mellitus • arterial hypertension • hyperlipidemia

**Full-text PDF:**

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1186343>

**Word count:**

2830

**Tables:**

–

**Figures:**

–

**References:**

44

**Adres autorki:** dr n.med. Aleksandra Szymczak, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław; e-mail: aleksandra.szymczak@umed.wroc.pl

Przewlekłe zaburzenia czynności nerek są coraz częściej stwierdzane u osób zakażonych HIV. Dzięki wprowadzeniu terapii antyretrowirusowej udało się zredukować liczbę infekcji oportunistycznych oraz związanych z nimi zgonów w tej grupie pacjentów. Istotne wydłużenie czasu przeżycia zwiększyło jednak występowanie schorzeń niezakaźnych. Jednym z takich schorzeń jest przewlekła choroba nerek, jej patogenezą w przebiegu zakażenia HIV jest bardzo złożona [17]. Może być spowodowana czynnikami swoistymi dla tych pacjentów, czyli bezpośrednią aktywnością HIV, upośledzeniem odporności oraz toksycznością stosowanych leków, w tym niektórych leków antyretrowirusowych. Coraz więcej doniesień wskazuje jednak na istotny wpływ przewlekłych chorób współistniejących, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia. Schorzenia te dotyczą wprawdzie całej populacji, wykazują jednak pewne odrębności w grupie osób zakażonych HIV. U pacjentów żyjących wiele lat z HIV pojawiają się schorzenia typowe dla wieku średniego i podeszłego, związane z naturalnym starzeniem się, jednak dodatkowy niekorzystny czynnik stanowi samo zakażenie HIV i jego terapia.

Niżej przedstawiono choroby współistniejące, które mogą mieć wpływ na funkcję nerek oraz ich cechy swoiste dla zakażenia HIV.

## CUKRZYCA

Za rozwój cukrzycy u osób zakażonych HIV najbardziej odpowiadają „tradycyjne” czynniki ryzyka – nadwaga i otyłość, różnice rasowe, wiek. Ponadto rozważa się wpływ stosowanej terapii antyretrowirusowej jako czynnika zwiększającego prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy. Bezpośrednie oddziaływanie infekcji HIV jest szeroko dyskutowane, jednak przeprowadzane badania porównujące częstość pojawiania się cukrzycy w populacji osób niezakażonych i zakażonych HIV przynoszą sprzeczne wyniki, co może się wiązać ze zróżnicowaniem etnicznym grup pacjentów oraz brakiem odpowiedniej grupy odniesienia [11,37].

Butt i wsp. zaobserwowali, że sama infekcja HIV nie wpływa na zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy [11]. Co więcej, u osób zakażonych ryzyko było niższe, nawet po skorygowaniu różnic we wskaźniku masy ciała (BMI; body mass index) w obrębie grup. Sprzeczne są natomiast doniesienia oceniające wpływ niskiej liczby limfocytów T CD4<sup>+</sup> na wzrost ryzyka cukrzycy, jednak niski nadir limfocytów T CD4<sup>+</sup> wydaje się mieć związek z wystąpieniem w późniejszych latach cukrzycy [11,27,35].

Stosowanie terapii antyretrowirusowej jest związane z wieloma powikłaniami metabolicznymi m.in. insulinoopornością, nietolerancją glukozy i cukrzycą typu 2.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej są elementem zespołu lipodystrofii związanego z kombinowaną terapią antyretrowirusową (cART; combined antiretroviral therapy), wraz z nieprawidłowościami rozmieszczenia tkanki tłuszczowej i dyslipidemią [14]. W dużych kohortach stwierdzano wpływ terapii antyretrowirusowej na ryzyko rozwoju cukrzycy, szczególnie u osób rozpoczynających terapię jeszcze w latach 90 XX w., z zastosowaniem leków starszych generacji [8]. W analizach oceniających skutki metaboliczne poszczególnych leków ryzyko cukrzycy najczęściej jest związane z niektórymi inhibitorami proteazy (PI; protease inhibitors) oraz nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI; nucleoside reverse transcriptase inhibitors). W 10-letniej obserwacji pacjentów rozpoczynających cART w latach 1997-1999, przeprowadzonej w 47 ośrodkach francuskich, stwierdzono związek wystąpienia cukrzycy z leczeniem stawudyną, dydanozyną i indynawirem. Częstość nowych rozpoznanych cukrzyca znacząco spadła po 2000 r., kiedy pojawiły się nowe leki, obciążone mniejszym ryzykiem metabolicznych działań niepożądanych [12]. Niekorzystny wpływ NRTI, w tym najsilniejsze działanie stawudyny, ale również zydowudyny i dydanozyny, potwierdzono także w innych badaniach [9,16]. Leki te są obecnie rzadziej stosowane na świecie. W przypadku tenofowiru oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI; non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka [35].

Badania *in vitro* na modelach komórkowych pozwoliły sprecyzować przypuszczalny mechanizm indukcji insulinooporności przez inhibitory proteazy. Leki z tej grupy wiążą się niekompetycyjnie z transporterem glukozy typu 4 (GLUT-4; glucose transporter type 4) powodując zmniejszenie translokacji GLUT-4. Zaobserwowano również osłabienie fosforylacji kinazy aktywowanej mitogenami – głównego procesu postreceptorowego przekazywania sygnału. Ponadto przez zaburzenie różnicowania adipocytów dochodzi do indukcji insulinooporności. Różnicowanie adipocytów powoduje wzrost syntezy i sekrecji adiponektyny, która uwrażliwia tkanki na działanie insuliny. NRTI upośledzają funkcję mitochondrialnego DNA w mięśniach, co obniża ekspresję genów uczestniczących w metabolizmie. Istnieją również dowody na wpływ leków antyretrowirusowych na sekrecję insuliny, jednak nie udało się jeszcze wyjaśnić mechanizmu tego oddziaływania. Proponowany jest udział GLUT-2, który jest uważany za istotny element inicjacji kaskady sekrecji insuliny [34,35,38].

Cukrzyca jest najpowszechniej występującą przyczyną przewlekłej choroby nerek. U jednej trzeciej pacjentów z cukrzycą typu 1 rozwija się nefropatia cukrzycowa. W przypadku cukrzycy typu 2 ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek jest mniejsze [29].

Wśród zmian strukturalnych i funkcjonalnych w rozwoju nefropatii cukrzycowej wyróżnić można kilka etapów. Pierwszym zaburzeniem obserwowanym we wczesnych stadiach jest hiperfiltracja kłębuszkowa podwyższająca współczynnik przesączania kłębuszkowego. Znaczące zmiany strukturalne pojawiają się po kilku latach trwania cukrzycy. Są to częściowe pogrubienie błony podstawnej kłębuszków nerkowych i rozrost mezangium, które ostatecznie pochłania kapilary kłębuszków, utrata podocytów, atrofia kanalików nerkowych. Rozrost mezangium jest spowodowany nadmiernym gromadzeniem białek naturalnie występujących w macierzy. Fizjologicznie macierz mezangialna składa się z kolagenu IV i VI, lamininy, fibronektyny, trombospondyny i siarczanu chondroityny. W uszkodzeniach spowodowanych cukrzycą dochodzi do wzmożonej kumulacji kolagenu IV i pozostałych białek oraz wytworzenia nowego kolagenu I oraz III, a także izoform fibronektyny i lamininy. Po 10-15 latach przebiegu cukrzycy typu 1, poza zmianami strukturalnymi, występuje mikroalbuminuria z późniejszą postępującą proteinurią i obniżeniem GFR. Na tym etapie istnieje ryzyko progresji do schyłkowej choroby nerek (ESRD; end-stage renal disease). Jawna nefropatia cukrzycowa charakteryzuje się rozsiazanymi zmianami kłębuszkowymi, guzkowatym stwardnieniem kłębuszków, szklawieniem tętniczek [1,36]. U osób zakażonych HIV z cukrzycą typu 2 wykazano znacznie częstsze występowanie albuminurii w porównaniu z niezakażonymi pacjentami chorymi na cukrzycę (w jednym z badań odsetki pacjentów z albuminurią wynosiły odpowiednio 34 i 16%) [26].

Ze względu na to, że źle kontrolowana glikemia u diabetyków powoduje szybszy rozwój nefropatii cukrzycowej, przewlekła hiperglikemia jest uznawana za główny czynnik powodujący uszkodzenie nerek związane z cukrzycą [29].

Hiperglikemia zwiększa ekspresję wielu czynników wzrostu i cytokin, m.in. transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ ; transforming growth factor- $\beta$ ), czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF; vascular endothelial growth factor), czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ; tumor necrosis factor- $\alpha$ ), które mają wpływ na indukcję i postęp nefropatii cukrzycowej. Duże stężenie glukozy wywołuje także stres oksydacyjny przez generowanie reaktywnych form tlenu (RFT) w wyniku aktywacji oksydazy NADPH. Związana z cukrzycą aktywacja białkowej kinazy C powoduje nerkową kumulację kolagenu IV, lamininy, fibronektyny oraz zwiększoną ekspresję TGF- $\beta$  w kłębuszkach nerkowych przyczyniając się do hipertrofii komórek.

Glukoza może oddziaływać z białkami przez grupę karbonylową. Reakcja ta nazywana jest nieenzymatyczną glikacją prowadzącą do zwiększonej addycji glukozy do białek. Glikacja protein prowadzi do uzyskania końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE; advanced glycation end products). Niedawne badania wykazują, że kumulacja AGE w tkankach działa toksycznie zwiększając przepuszczalność naczyń, indukując syntezę czynników wzrostu i cytokin oraz wpływa na elastyczność i grubość błony

podstawnej kłębuszków nerkowych. Wykryto obecność receptorów dla AGE, których stymulowanie przez zmodyfikowane obecnością AGE proteiny zwiększa stres oksydacyjny komórek, pobudza ekspresję czynników odpowiedzi zapalnej i rozrost mezangium. Zauważono również, że AGE mogą indukować nefropatię przez uszkodzanie i wywołanie hipertrofii podocytów [1,2,29].

## NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Nie ulega wątpliwości, że na podwyższone ciśnienie tętnicze krwi u osób zakażonych HIV wpływ mają czynniki ryzyka wspólne dla całej populacji. Związek między infekcją HIV lub terapią antyretrowirusową a pojawieniem się nadciśnienia, mimo badań, pozostaje niewyjaśniony. Prowadzone obserwacje często dają sprzeczne wyniki, co wiąże się przypuszczalnie z różnicami w metodach i kryteriach diagnostycznych. Ponadto niejednoznaczne wyniki o wpływie cART mogą być spowodowane różnym wpływem poszczególnych grup leków. Częstym rezultatem jest podwyższenie wartości ciśnienia u osób stosujących cART w porównaniu do nieleczonych. W badaniu Bernardino i wsp. czynnikiem ryzyka nadciśnienia była liczba schematów cART, co prawdopodobnie miało związek z czasem terapii [5]. Jednak po uwzględnieniu różnicy wieku osób w poszczególnych grupach stwierdza się brak zależności terapii i ciśnienia krwi. Znaczące podwyższenie wartości ciśnienia skurczowego wykazano jedynie w niektórych badaniach u pacjentów poddanych terapii opartej na NNRTI w porównaniu z pacjentami nieleczonymi [44]. Natomiast w dużym, wielośrodkowym badaniu D:A:D oceniającym działania niepożądane terapii antyretrowirusowej nie wykazano związku terapii z rozwojem nadciśnienia, a skumulowany czas stosowania NNRTI był czynnikiem zmniejszającym ryzyko nadciśnienia [42].

W badaniach Bergersena i wsp. stwierdzono porównywalną częstość występowania nadciśnienia u pacjentów poddanych cART i u osób seronegatywnych [4]. Pacjenci przyjmujący leki antyretrowirusowe mieli nieco wyższe ryzyko pojawienia się nadciśnienia w porównaniu z nieleczonymi, jednak jest to różnica, dla której nie wykazano istotności statystycznej ( $p=0,2$ ). Wzrost występowania nadciśnienia po wprowadzeniu cART może mieć związek z zespołem metabolicznym indukowanym zwłaszcza przez inhibitory proteazy [3].

Wilson i wsp. nie stwierdzili różnicy w ciśnieniu krwi u pacjentów zakażonych HIV bez leczenia oraz niezakażonych [44].

Dane epidemiologiczne wskazują na wzrastającą liczbę pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą przewlekłą chorobą nerek. Nadciśnienie jest drugim, po nefropatii cukrzycowej, czynnikiem obserwowanym w rozwoju ESRD. Jotwani i wsp. w retrospektywnym badaniu obejmującym ponad 22 tys. pacjentów zakażonych HIV wykazali, że nadciśnienie tętnicze jest ważnym niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju ESRD, zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i wieloczynnikowej [24].

W literaturze stwardnienie naczyń nerek (nephroangiosclerosis) jest uważane za następstwo starzenia się i pierwotnego nadciśnienia. Uszkodzenia dotyczą zarówno naczyń nerkowych, jak i całej struktury tkankowej nerki. W naczyniach następuje przerost mięśniówki błony wewnętrznej i zewnętrznej oraz włóknienie. Kłębuszki nerkowe są niedokrwione o pogrubionych ścianach, a część ulega stopniowemu zanikowi. Kanaliki nerkowe są atroficzne, a tkanka śródmiąższowa ulega włóknieniu [32]. Klinicznie uszkodzenie nerek związane z nadciśnieniem dzieli się na „łagodne” i „złośliwe” stwardnienie naczyń nerek. „Łagodna” postać rozwija się powoli, nie występują specyficzne szkliwienia i jawna proteinuria. Mimo stopniowego zanikania kłębuszków nerkowych funkcja nerek pogarsza się zauważalnie jedynie u osób o szczególnej predyspozycji (np. rasa czarna). Typ „złośliwy” towarzyszy ciężkiemu nadciśnieniu i charakteryzuje się postępującym włóknieniem, nekrozą oraz niedokrwieniem kłębuszków nerkowych. Inne badania wskazują, że zakres wpływu nadciśnienia na pracę nerek jest znacznie szerszy będąc niezaprzeczanym czynnikiem pogarszającym przebieg przewlekłej choroby nerek [7].

Wzrost systemowego ciśnienia krwi prowadzi do wzrostu ciśnienia kłębuszkowego. Podwyższone ciśnienie kłębuszkowe powoduje rozciąganie ścian kapilar kłębuszka, uszkodzenie śródbłonna i zwiększoną filtrację białek. Dochodzi do uszkodzenia komórek mezangialnych i kanalików proksymalnych oraz włóknienia [25]. W warunkach fizjologicznych wzrost ogólnoustrojowego ciśnienia nie ma dużego wpływu na ukrwienie nerek dzięki mechanizmowi autoregulacji skurczu tętniczki doprowadzającej, co zapewnia przepływ krwi przez nerki oraz ciśnienie hydrostatyczne w kłębuszkach na względnie stałym poziomie. Zatem nerki chronione są przed uszkodzeniami wynikającymi z nadciśnienia tak długo, jak ciśnienie krwi utrzymuje się wewnątrz zakresu autoregulacji. Przekroczenie górnej granicy powoduje rozwój zmian patologicznych. Z obserwacji wynika, że nawet niewielkie obniżenie ciśnienia do wartości mieszczących się w zakresie autoregulacji może skutecznie zapobiegać uszkodzeniom wrażliwych organów [6,7].

Zauważono częstsze występowanie nefropatii nadciśnieniowej w populacji afrykańskiej [28]. W związku z tym upatruje się tu roli predyspozycji genetycznych. Stwierdzono związek polimorfizmu genu łańcuchów ciężkich niemięśniowej miozyny IIA (MYH9), który ulega ekspresji w podocytach i potwierdzono jego udział w różnych stanach patologicznych kłębuszków nerkowych [20].

Powszechny jest pogląd, że podwyższone ciśnienie tętnicze pogarsza przebieg przewlekłej choroby nerek oraz przyspiesza jej progresję do ESRD, jednak dowody z badań epidemiologicznych są niewystarczające, aby bezsprzecznie uznać pierwotne nadciśnienie za przyczynę uszkodzenia nerek [20]. W badaniach nad nefropatią nadciśnieniową wykazano bowiem, że podobny obraz histopatologiczny nerki występuje również wśród pacjentów, u których nigdy wcześniej nie stwierdzono nadciśnienia tętniczego oraz w różnych schorzeniach nerek bez towarzyszących wzrostów ciśnienia

krwi [31]. Dotychczas nie udało się jednoznacznie określić, czy charakterystyczne zmiany strukturalne towarzyszące *nephroangiosclerosis* są wynikiem starzenia się, utrzymującego się nadciśnienia lub innych mechanizmów [32].

## ZABURZENIA GOSPODARKI LIPIDOWEJ

U osób zakażonych HIV czynnikami niekorzystnie wpływającymi na gospodarkę lipidową są: bezpośrednie oddziaływanie wirusa, działania niepożądane terapii antyretrowirusowej oraz pozostałe uwarunkowania spotykane w ogólnej populacji.

Przed wprowadzeniem cART ustalono, że zakażenie HIV może bezpośrednio powodować dyslipidemię. U osób zakażonych obserwowano obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL (lipoproteiny o niewielkiej gęstości; low-density lipoprotein) i HDL (lipoproteiny o dużej gęstości; high-density lipoprotein) oraz podwyższone stężenie triglicerydów we krwi [19].

Hipertriglicydemia u nieleczonych pacjentów może być wynikiem odpowiedzi zapalnej organizmu skierowanej przeciwko infekcji wirusowej. Wykazano bowiem korelację między stężeniem triglicerydów a interferonu  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) w surowicy, którego wytwarzanie zwiększa się w przypadku zakażenia HIV. Zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, hepatocyty poddane działaniu IFN- $\alpha$  wykazują zwiększoną lipogenezę. Ponadto u pacjentów zakażonych HIV aktywność lipazy lipoproteinowej oraz lipazy wątrobowej, które biorą udział w usuwaniu triglicerydów z krążenia, są obniżone w porównaniu do grup kontrolnych [19].

Anomalie w profilu lipidowym u chorych poddanych terapii lekami antyretrowirusowymi pojawiają się zazwyczaj na początku leczenia, najczęściej między 3 a 6 miesiącem. Hipertriglicydemia występuje w 40-80% przypadków, a hipercholesterolemia w 10-50% [40]. Zaburzenia mają profil aterogeny: obserwuje się zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i VLDL oraz apolipoproteiny B, natomiast małe stężenie HDL [10]. Zaburzenia lipidowe związane z terapią antyretrowirusową mogą występować jako izolowane nieprawidłowości lub być składnikiem wspomnianego wyżej zespołu lipodystrofii [14].

Carr i wsp. odkryli homologię strukturalną między częścią katalityczną proteazy HIV oraz dwóch ludzkich białek uczestniczących w metabolizmie lipidów – komórkowe białko wiążące kwas retinowy-1 (CRABP-1; cellular retinoic acid binding protein-1) oraz białko związane z receptorem dla LDL [13]. Inhibitory proteazy związane z CRABP-1 hamują aktywację receptora kwasu 9-cis retinowego i jego dimeryzację z receptorami aktywowanymi przez proliferatory peroksysomów  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ; peroxisome proliferator activated receptor-gamma), co wpływa na różnicowanie adipocytów. Zmiany w tym układzie powodują uwolnienie lipidów do krążenia i hiperlipidemii.

Inny mechanizm dotyczy SREBP (sterol regulatory element binding protein). SREBP stanowi grupę jądrowych



czynników transkrypcyjnych niezbędnych do ekspresji genów uczestniczących w metabolizmie lipidów. W badaniach na myszach udało się powiązać akumulację SREBP z nadmierną syntezą kwasów tłuszczowych oraz stłuszczeniem wątroby [19].

Spośród grup leków stosowanych w terapii antyretrowirusowej indukcja dyslipidemii najsilniej jest zaznaczona w przypadku inhibitorów proteazy. Atazanawir oraz darunawir, jedne z najnowszych i najczęściej obecnie stosowanych PI, wskazywane są jako inhibitory proteazy najsłabiej oddziałujące na profil lipidowy [30,33]. Najsilniejszy niekorzystny wpływ na gospodarkę lipidową wykazano natomiast po zastosowaniu typranawiru, lopinawiru i fosamprenawiru, wzmacnianych małą dawką rytonawiru [18,23,33]. NNRTI w mniejszym stopniu zaburzają gospodarkę lipidową niż inhibitory proteazy, a wśród nich efawirenz powoduje znacznie większy wzrost stężenia triglicerydów niż pozostałe NNRTI. Ta grupa leków powoduje także wzrost stężenia HDL, przeciwnie do inhibitorów proteazy. Stosowanie niektórych NRTI, np. stawudyny i dydanozyny (zwłaszcza w połączeniu) – wiąże się z większym wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, triglicerydów niż w przypadku NtRTI (nukleotydomy inhibitory odwrotnej transkryptazy; nucleotide reverse transcriptase inhibitors) – tenofowiru [19]. Należy podkreślić, że podobnie jak w przypadku opisanego wyżej ryzyka rozwoju cukrzycy, największe zaburzenia lipidowe wywołują najstarsze leki antyretrowirusowe, które są już rzadko stosowane, dzięki pojawieniu się nowych, bezpieczniejszych preparatów. Można się jednak spodziewać ich długofalowego niekorzystnego wpływu u osób stosujących cART od wielu lat, kiedy nie było innych dostępnych terapii [15].

W badaniach na modelach zwierzęcych stwierdzono istotną zależność między stężeniami lipidów a uszkodzeniem kłębuszków nerkowych. U ludzi udało się potwierdzić te dane jedynie w nielicznych przypadkach, dlatego trudno ocenić perspektywną zależność między stężeniami lipidów a zaburzeniami funkcji nerek. Jeszcze dokładnie nie ustalono, w jakim stopniu odchylenia w profilu lipidowym są przyczyną przewlekłej choroby nerek [39].

Zauważono, że u mężczyzn z prawidłową funkcją nerek stężenie cholesterolu „nie-HDL” powyżej 196,1 mg/dl oraz podwyższona wartość stosunku całkowity cholesterol: cholesterol HDL ( $\geq 6,8$ ) dwukrotnie podnosi ryzyko wystąpienia niewydolności nerek [39]. Fried i wsp. wykazali, iż leki hipolipemizujące (np. statyny) nie wpływają korzystnie na sprawność filtracji nerkowej wyrażanej przez współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR; glomerular filtration rate) [21]. Można zatem upatrywać związku przyczynowo-skutkowego między spadkiem stężenia lipidów a zwalnianiem progresji choroby nerek. W badaniach Muntnera i wsp. zauważono, że stężenia HDL oraz triglicerydów są ważnymi czynnikami prognostycznymi wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy, która jest miernikiem funkcji nerek [34]. Spośród lipidów największy wpływ i najsilniejszą statystyczną zależność wykazano dla triglicerydów. Zaobserwowano, że małe stężenie HDL

oraz hipertriglicerydemia zwiększają ryzyko upośledzenia funkcji nerek.

Związek między chorobą nerek a lipidami został po raz pierwszy zaproponowany w 1858 r. przez Virchowa, który zasugerował, że tłuszczowa degeneracja tkanki nabłonkowej nerek bierze udział w rozwoju choroby Brighta (kłębuszkowe zapalenie nerek). W późniejszych badaniach odkryto, że lipidy mogą powodować proliferację komórek mezangium oraz uszkadzać komórki nabłonka nerek [22]. Mechanizm lipotoksyczności nerkowej nie jest w pełni wyjaśniony, ale wiele badań wskazuje na rolę lipoprotein bogatych w triglicerydy, wolnych kwasów tłuszczowych i ich metabolitów w procesie uszkadzania komórek nerek [43]. U pacjentów z uszkodzeniem nerek lipoproteiny o małej gęstości podlegają oksydacji, co powoduje formowanie małych lipoprotein i wzmoczoną syntezę utlenionego LDL. Krążące LDL wiążą się z glikozaminoglikanami w błonie podstawnej kłębuszków nerkowych zwiększając ich przepuszczalność. Ponadto komórki mezangium mogą pochłaniać cząstki LDL. Hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia są uważane za jedną z przyczyn nieprawidłowego funkcjonowania podocytów, co wtórnie prowadzi do szklwienia (stwardnienia) mezangium kłębuszków nerkowych. Ponadto zauważono, że jeśli pH wewnątrzkanalikowe jest bliskie punktowi izoelektrycznemu apoproteiny, mogą one ulegać precypitacji i inicjować schorzenia kanalików nerkowych i zmiany śródmiąższowe w nerkach [22].

W dotychczasowych badaniach więcej uwagi poświęcono zależności między dyslipidemią a progresją choroby u pacjentów ze stwierdzonymi schorzeniami nerek, a zależność u osób zdrowych była przedmiotem nielicznych obserwacji, toteż nadal pozostaje wiele niejasności, które wymagają dalszych badań [34]. Ze względu na powolne dokonywanie się zmian patologicznych konieczne są długoletnie badania obserwacyjne obejmujące duże grupy pacjentów.

## PODSUMOWANIE

Przewlekłe upośledzenie funkcji nerek ma złożoną patogenezę. Wraz z wydłużeniem i poprawą jakości życia u osób zakażonych HIV występują takie same czynniki ryzyka jak w populacji ogólnej. Są jednak często dodatkowo modyfikowane i wzmacniane przez zaburzenia związane bezpośrednio z zakażeniem HIV, jak również działaniami niepożądanymi stosowanych leków antyretrowirusowych. Szczególną uwagę zwraca się na takie choroby, jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia gospodarki lipidowej, występujące częściej u osób zakażonych HIV w porównaniu do populacji osób niezakażonych. Patomechanizm tych zaburzeń nie został do końca poznany u zakażonych HIV. Przełomowe okazały się wyniki badania SMART [41], w którym wykazano istotną rolę samego wirusa w oddziaływaniu na wiele narządów, w tym nerek. Monitorowanie funkcji nerek u leczonych i nieleczonych antyretrowirusowo, dobór leków u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bez działania nefrotoksycznego, skuteczna terapia antyretrowirusowa, jak również prawidłowe leczenie chorób współistniejących, to obecnie najistotniejsze czynniki warunkujące dobrą jakość życia i dłuższe przeżycie u osób zakażonych HIV.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Abrass C.K.: Diabetic nephropathy. Mechanisms of mesangial matrix expansion. *West. J. Med.*, 1995; 162: 318-321
- [2] Balakumar P., Arora M.K., Reddy J., Anand-Srivastava M.B.: Pathophysiology of diabetic nephropathy: involvement of multifaceted signalling mechanism. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2009; 54: 129-138
- [3] Barbaro G.: Metabolic and cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Curr. HIV Res.*, 2006; 4: 79-85
- [4] Bergersen B.M., Sandvik L., Dunlop O., Birkeland K., Bruun J.N.: Prevalence of hypertension in HIV-positive patients on highly active retroviral therapy (HAART) compared with HAART-naive and HIV-negative controls: results from a Norwegian study of 721 patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2003; 22: 731-736
- [5] Bernardino J.I., Mora M., Zamora F.X., Arribas B., Montes M.L., Pascual-Pareja F., Jose B.S., Pena J.M., Arribas J.R.: Hypertension and isolated office hypertension in HIV-infected patients determined by ambulatory blood pressure monitoring: prevalence and risk factors. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2011; 58: 54-59
- [6] Bidani A.K., Griffin K.A.: Long-term renal consequences of hypertension for normal and diseased kidneys. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2002; 11: 73-80
- [7] Bidani A.K., Griffin K.A.: Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. *Hypertension*, 2004; 44: 595-601
- [8] Brown T.T., Cole S.R., Li X., Kingsley L.A., Palella F.J., Riddler S.A., Visscher B.R., Margolick J.B., Dobs A.S.: Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165: 1179-1184
- [9] Brown T.T., Li X., Cole S.R., Kingsley L.A., Palella F.J., Riddler S.A., Chmiel J.S., Visscher B.R., Margolick J.B., Dobs A.S.: Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*, 2005; 19: 1375-1383
- [10] Bucher H.C., Richter W., Glass T.R., Magenta L., Wang Q., Cavasini M., Vernazza P., Hirschel B., Weber R., Furrer H., Battegay M., Bernasconi E.: Small dense lipoproteins, apolipoprotein B, and risk of coronary events in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2012; 60: 135-142
- [11] Butt A.A., McGinnis K., Rodrigues-Barradas M.C., Crystal S., Simberkoff M., Goetz M.B., Leaf D., Justice A.C.: Veterans Aging Cohort Study: HIV infection and the risk of diabetes mellitus. *AIDS*, 2009; 23: 1227-1234
- [12] Capeau J., Bouteloup V., Katlama C., Bastard J.P., Guiyedi V., Salmon-Ceron D., Protopopescu C., Lepout C., Raffi F., Chene G.: Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS*, 2012; 26: 303-314
- [13] Carr A., Samaras K., Burton S., Law M., Freund J., Chisholm D.J., Cooper D.A.: A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*, 1998; 12: F51-F58
- [14] Carr A., Samaras K., Thorisdottir A., Kaufmann G.R., Chisholm D.J., Cooper D.A.: Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*, 1999; 353: 2093-2099
- [15] DAD Study Group; Friis-Moller N., Reiss P., Sabin C.A., Weber R., Monforte A.D., El-Sadr W., Thiébaud R., De Wit S., Kirk O., Fontas E., Law M.G., Phillips A., Lundgren J.D.: Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 1723-1735
- [16] De Wit S., Sabin C.A., Weber R., Worm S.W., Reiss P., Cazanave C., El-Sadr W., Monforte Ad., Fontas E., Law M.G., Friis-Moller N., Phillips A.; Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study: Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*, 2008; 31: 1224-1229
- [17] Di Biagio A., Rosso R., Vitale F., Cardinale F., Sormani M.P., Secondo G., Di Stefano L., Viscoli C.: Risk factors for chronic kidney disease among human immunodeficiency virus-infected patients: A European case control study. *Clin. Nephrol.*, 2011; 75: 518-523
- [18] Eron J. Jr., Yeni P., Gathe J. Jr., Estrada V., DeJesus E., Staszewski S., Lackey P., Katlama C., Young B., Yau L., Sutherland-Phillips D., Wannamaker P., Vavro C., Patel L., Yeo J., Shaefer M.; KLEAN study team: 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: 476-482
- [19] Feenev E.R., Mallon P.W.: HIV and HAART-associated dyslipidemia. *Open Cardiovasc. Med. J.*, 2011; 5: 49-63
- [20] Freedman B.I., Sedor J.R.: Hypertension-associated kidney disease: perhaps no more. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 19: 2047-2051
- [21] Fried L.F., Orchard T.J., Kasiske B.L.: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int.*, 2001; 59: 260-269
- [22] Gyebi L., Soltani Z., Reisin E.: Lipid nephrotoxicity: new concept for an old disease. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2012; 14: 177-181
- [23] Hicks C.B., Cahn P., Cooper D.A., Walmsley S.L., Katlama C., Clotet B., Lazzarin A., Johnson M.A., Neubacher D., Mayers D., Valdez H.; RESIST investigator group: Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*, 2006; 368: 466-475
- [24] Jotwani V., Li Y., Grunfeld C., Choi A.I., Shlipak M.G.: Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. *Am. J. Kidney Dis.*, 2012; 59: 628-635
- [25] Kes P., Basić-Jukić N., Ljutić D., Brunetta-Gavranić B.: The role of arterial hypertension in development of chronic renal failure. *Acta Med. Croatica*, 2011; 65 (suppl. 3): 78-84
- [26] Kim P.S., Woods C., Dutcher L., Georgoff P., Rosenberg A., Mican J.A., Kopp J.B., Smith M.A., Hadigan C.: Increased prevalence of albuminuria in HIV-infected adults with diabetes. *PLoS One*, 2011; 6: e24610
- [27] Krishnan S., Schouten J.T., Atkinson B., Brown T., Wohl D., Mc Comsey G.A., Glesby M.J., Shikuma C., Haubrich R., Tebas P., Campbell T.B., Jacobson D.L.: Metabolic syndrome before and after initiation of antiretroviral therapy in treatment-naive HIV-infected individuals. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2012; 61: 381-389
- [28] Krummel T., Bazin D., Faller A.L., Hannedouche T.: Hypertensive nephrosclerosis. *Presse Med.*, 2012; 41: 116-124
- [29] Lehmann R., Schleicher E.D.: Molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Clin. Chim. Acta*, 2000; 297: 135-144
- [30] Lu C.L., Lin Y.H., Wong W.W., Lin H.H., Ho M.W., Wang N.C., Hsieh S.M., Sheng W.H., Hung C.C., Chen M.Y.: Outcomes of switch to atazanavir-containing combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with hyperlipidemia. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2011; 44: 258-264
- [31] Manitius J.: Nefropatia nadciśnieniowa – niektóre poglądy i kontrowersje. *Postępy Nauk Med.*, 2004; 4: 32-34
- [32] Meyrier A.: Hypertensive nephrosclerosis. Pathogenesis, diagno-

sis and management. Saudi J. Kidney Dis. Transpl., 1999; 10: 267-274

[33] Mills A.M., Nelson M., Jayaweera D., Ruxrungtham K., Cassetti I., Girard P.M., Workman C., Dierynck I., Sekar V., Abeele C.V., Lavreys L.: Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. AIDS, 2009; 23: 1679-1688

[34] Muntner P., Coresh J., Smith J.C., Eckfeldt J., Klag M.J.: Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. Kidney Int., 2000; 58: 293-301

[35] Petoumenos K., Worm S. W., Fontas E., Weber R., De Wit S., Bruyand M., Reiss P., El-Sadr W., Monforte A.D., Friis-Moller N., Lundgren J.D., Law M.G.; D:A:D Study Group: Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. J. Int. AIDS Soc., 2012; 15: 17426

[36] Pyram R., Kansara A., Banerji M.A., Loney-Hutchinson L.: Chronic kidney disease and diabetes. Maturitas, 2012; 71: 94-103

[37] Rasmussen L.D., Mathiesen E.R., Kronborg G., Pedersen C., Gerstoft J.: Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. PLoS One, 2012; 7: e44575

[38] Samaras K.: Prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in HIV-1 infection treated with combined antiretroviral therapy. J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 2009; 50: 499-505

[39] Schaeffner E.S., Kurth T., Curhan G.C., Glynn R.J., Rexrode K.M., Baigent C., Buring J.E., Gaziano J.M.: Cholesterol and the risk of re-

nal dysfunction in apparently healthy men. J. Am. Soc. Nephrol., 2003; 14: 2084-2091

[40] Sprinz E., Lazzaretti R.K., Kuhmmer R., Ribeiro J.P.: Dyslipidemia in HIV-infected individuals. Braz. J. Infect. Dis., 2010; 14: 575-588

[41] Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr W.M., Lundgren J., Neaton J.D., Gordin F., Abrams D., Arduino R.C., Babiker A., Burman W., Clumeck N., Cohen C.J., Cohn D., Cooper D., Darbyshire J., Emery S. i wsp.: CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N. Engl. J. Med., 2006; 355: 2283-2296

[42] Thiébaud R., El-Sadr W.M., Friis-Moller N., Rickenbach M., Reiss P., Monforte A.D., Morfeldt L., Fontas E., Kirk O., De Wit S., Calvo G., Law M.G., Dabis F., Sabin C.A., Lundgren J.D.; Data Collection of Adverse events of anti-HIV Drugs Study Group: Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients. Antivir. Ther., 2005; 10: 811-823

[43] Wahba I.M., Mak R.H.: Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome – mechanistic links to chronic kidney disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2007; 2: 550-562

[44] Wilson S.L., Scullard G., Fidler S.J., Weber J.N., Poulter N.R.: Effects of HIV status and antiretroviral therapy on blood pressure. HIV Med., 2009; 10: 388-394

---

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.