

**Auswirkungen von Lopinavir-haltiger hoch-aktiver
antiretroviraler Therapie (HAART) auf den Kohlehydrat- und
Lipidstoffwechsel bei HIV-Infizierten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Patrick Philipp Ingiliz
aus Heidelberg

2008

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. Jürgen K. Rockstroh
2. Gutachter: PD Dr. rer. nat. Dr. med. sci. Dieter Lütjohann

Tag der Mündlichen Prüfung: 15. April 2008

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. T. Sauerbruch

Den HIV-positiven Kindern Malawis

**Auf dass ihnen eine Zukunft mit Zugang zu
antiretroviralen Medikamenten bevorsteht**

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	9
1.1.	HIV – Humanes Immundefizienzvirus	9
1.2.	HAART (hochaktive antiretrovirale Therapie)	10
1.2.1.	Wirkmechanismus der Nukleosidischen Reverse-Transkriptase Inhibitoren (NRTI)	11
1.2.2.	Wirkmechanismus der Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)	11
1.2.3.	Wirkmechanismus der Protease-Inhibitoren (PI)	11
1.2.4.	Wirkmechanismus der Entry-Inhibitoren (EI)	12
1.3.	Nebenwirkungen der Hochaktiven Antiretroviralen Therapie (HAART)	12
1.3.1.	Das Lipodystrophiesyndrom	13
1.4.	Das Metabolische Syndrom	14
1.5.	HIV, HAART und metabolische Veränderungen im Rahmen des Lipodystrophie-Syndroms	14
1.5.1.	Glucosestoffwechsel	14
1.5.2.	HIV und Glucosestoffwechsel	15
1.6.	Lipidstoffwechsel	16
1.6.1.	HDL, LDL, VLDL und Triglyceride	16
1.6.2.	Apolipoprotein B	17
1.6.3.	VLDL-Triglyceride/VLDL-ApoB-Ratio	17
1.6.4.	Lipoprotein (a)	17
1.6.5.	HIV und Lipoproteine	18
1.7.	Fragestellung	19

2.	Patienten, Material und Methoden	22
2.1.	Patientenauswahl	22
2.2.	Glucosestoffwechsel	23
2.2.1.	Nüchterinsulin/C-Peptid-Bestimmung	23
2.2.2.	Nüchternglucose und oraler Glucosetoleranztest	23
2.2.3.	Berechnung der Insulinresistenz – HOMA und QUICKI	24
2.3.	Lipoproteinanalyse	25
2.4.	Statistik	25
3.	Ergebnisse	27
3.1.	Patientenpopulation	27
3.2.	Vergleich der HIV-Infektionsparameter	27
3.3.	Vergleich der antiretroviralen Therapiekombinationen	28
3.4.	Vergleich kardiovaskulärer Risikofaktoren	29
3.5.	Glucosestoffwechsel	29
3.5.1.	Nüchternglucose	29
3.5.2.	2h-Glucose	30
3.5.3.	Nüchterinsulin/C-Peptid	30
3.5.4.	HOMA und QUICKI	31
3.6.	Lipidstoffwechsel	31
3.6.1.	Gesamtcholesterin	31
3.6.2.	Triglyceride	32

3.6.3.	HDL-Cholesterin	36
3.6.4.	LDL-Cholesterin	36
3.6.5.	VLDL-Cholesterin	36
3.6.6.	VLDL-Triglyceride/VLDL-ApoB-Ratio	39
3.6.7.	Apolipoprotein B	39
3.6.8.	Lipoprotein (a)	40
3.6.9.	Freie Fettsäuren	40
4.	Diskussion	41
4.1.	Methodik	42
4.2.	Glucosestoffwechsel	43
4.3.	Lipidstoffwechsel	46
4.4.	Fazit	49
5.	Zusammenfassung	51
6.	Anhang	53
7.	Literaturverzeichnis	67
	Danksagung	83
	Lebenslauf	84

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ApoB	Apolipoprotein B
ART	Antiretrovirale Therapie
BMI	Body-Mass-Index
CD	Cluster of differentiation
CDC	Center for Disease Control
CRABP	Cytoplasmatic retinoic acid-binding protein type 1
ED	Erstdiagnose
FI	Fusionsinhibitoren
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HDL	High-density Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HOMA	Homeostasis model assesment
IFG	Impaired fasting glucose (Gestörte Nüchtern-glucose)
IGT	Impaired glucose tolerance (Gestörte Glucosetoleranz)
LDL	Low-density Lipoprotein (Lipoprotein geringer Dichte)
LPV/r	Ritonavir-geboostetes Lopinavir
Mmol	Millimol
MU	Milliunits (internationale Einheiten)
Ng	Nanogramm (10^{-9} Gramm)
NRTI	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NNRTI	Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
O.G.T.	Oraler Glucosetoleranztest
PI	Proteaseinhibitoren
QUICKI	Quantitative Insulin sensitivity check index
SREBP	Sterol receptor element binding protein
VLDL	Very-low-density Lipoprotein (Lipoprotein sehr geringer Dichte)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

1. Einleitung

1.1. HIV – Humanes Immundefizienz Virus

In Deutschland sind etwa 44.000 Menschen mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert, 5.000 von ihnen befinden sich im Stadium C (AIDS) nach der Klassifikation des Centers for Disease Control (CDC, 1992, Tab. 15, Tab. 16). Unbehandelt verläuft die Immunschwächekrankheit tödlich, und auch in Deutschland sterben trotz modernster Behandlungsmöglichkeiten jährlich 600 bis 700 Menschen an den Folgen des erworbenen Immundefektes (Robert-Koch-Institut Berlin, 2004).

Wenige Wochen nach der Aufnahme infektiöser Viruspartikel kommt es in vielen Fällen zu einem mononukleoseähnlichen Krankheitsbild – dem akuten retroviralen Syndrom. Diese Phase ist von einer hohen Virämie gekennzeichnet. Danach tritt die Virusinfektion in eine chronische (latente) Phase über, deren Dauer, Symptomatik und Virämie sehr variabel ist und von Faktoren bei Wirt und Virus beeinflusst wird. Durchschnittlich nach zehn Jahren führt der unbehandelte Immundefekt zu einem Zusammenbruch des Immunsystems (messbar an abfallenden CD4-Lymphozyten) und zum Auftreten opportunistischer Infektionen, die schließlich unbehandelt letal verlaufen.

Die tragischen Verläufe untherapierter HIV-Infektionen sind in Deutschland zur Seltenheit geworden. Das liegt in erster Linie an der Entwicklung potenter antiretroviraler Medikamente, sogenannte Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und Proteaseinhibitoren. Heutzutage sind über 20 Substanzen aus vier Wirkstoffgruppen (Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Proteaseinhibitoren (PI) und Fusionsinhibitoren (FI)) zur Therapie der HIV-Infektion zugelassen. Weitere Substanzen befinden sich in der Entwicklung (z.B. Chemokinkorezeptorantagonisten, Integraseinhibitoren) und erste Moleküle stehen kurz vor der Zulassung.

In den Industrieländern ist eine HIV-Therapie für die meisten Betroffenen verfügbar. Diese Tatsache hat dazu geführt, dass nun nicht mehr die schweren Folgen des Immundefektes, sondern Langzeitnebenwirkungen der antiretroviralen

Therapie (ART) für die meisten Patienten im Vordergrund stehen. Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion ist in Abb.1 dargestellt.

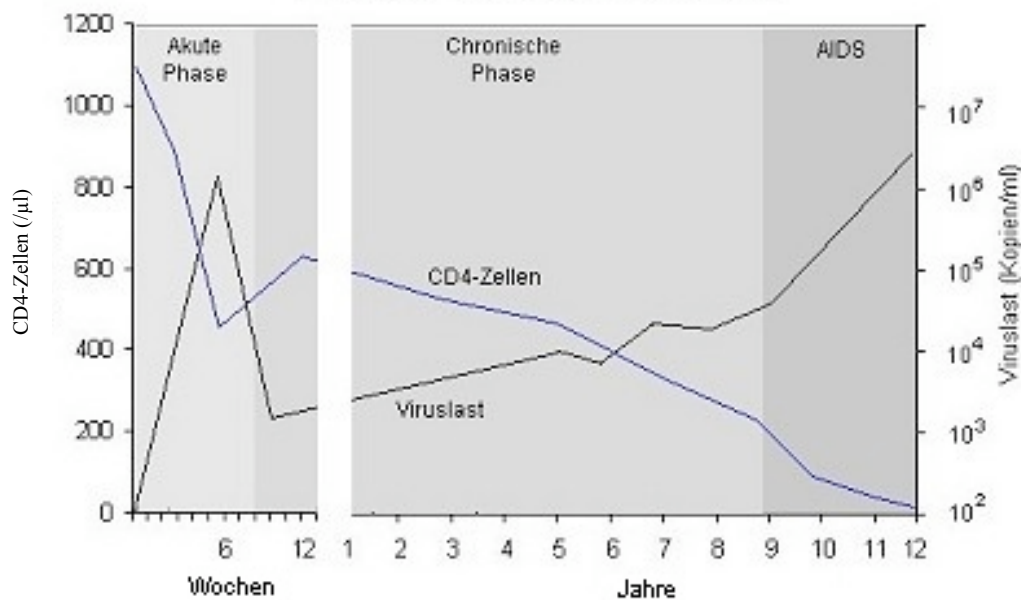


Abb. 1: Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion (unbehandelt) (modifiziert nach Kamps et al., 2006)

1.2. HAART (hochaktive antiretrovirale Therapie)

Als im Jahre 1996 die ersten Proteaseinhibitoren zur Therapie der HIV-Infektion zugelassen wurden, begann eine neue Ära in der HIV-Medizin. Die Studienergebnisse der bis dahin verfügbaren NRTI-Mono- bzw. Duotherapien zeigten, dass eine Kombination von Wirkstoffen der Einzelgabe überlegen war (Delta, 1996, Hammer et al., 1996). Folglich weckte die zusätzliche Gabe einer neuen Wirkstoffgruppe (Proteasehemmer) neue Hoffnungen. „Hit hard and early“ war das Credo von David Ho (Ho et al., 1995), wodurch die Replikation des HI-Virus gebremst werden sollte; manche glaubten sogar, es eradizieren zu können. Die Eradikation gelang nicht, geblieben ist eine erfolgreiche

Kombinationstherapie, mit der es möglich ist, die Virusreplikation im Blut unterhalb der Messgrenzen bisheriger Nachweisverfahren zu senken. Eine immunologische Erholung ist die Folge, messbar an steigenden CD4-Lymphozyten, und klinisch sichtbar durch ausbleibende bzw. sich zurückbildende Krankheitssymptome.

1.2.1. Wirkmechanismus der NRTI (Nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Nukleosidanaloga)

Ihr Ansatzpunkt ist das HIV-Enzym Reverse Transkriptase. Als alternative Substrate oder "falsche Bausteine" konkurrieren sie hier mit physiologischen Nukleosiden, von denen sie sich durch geringe Modifikationen am Zuckermolekül (Ribose) unterscheiden. Durch den Einbau der Nukleosidanaloga kommt es zum Abbruch der DNS-Kette, da keine beständigen Phosphodiesterbrücken zur Doppelstrangstabilisierung aufgebaut werden können (Kamps et al., 2006).

1.2.2. Wirkmechanismus der NNRTI (Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren)

Zielenzym der NNRTIs ist wie bei den Nukleosidanaloga das Enzym Reverse Transkriptase. NNRTIs wurden 1990 erstmals beschrieben. Sie sind jedoch keine „falschen“ Bausteine, sondern binden direkt und nicht-kompetitiv an das Enzym in einem Bereich, der nahe an der Substratbindungsstelle für Nukleoside liegt. Dadurch wird ein Komplex gebildet, durch den eine katalytisch aktive Bindungsstelle der Reversen Transkriptase blockiert wird. Diese kann nun weniger Nukleoside binden; die Polymerisation wird deutlich verlangsamt (Kamps et al., 2006).

1.2.3. Wirkmechanismus der PI (Proteaseinhibitoren)

Die HIV-Protease spaltet ein virales Makromolekül, das so genannte gag-pol-Polyprotein in seine Untereinheiten. Wird die Protease gehemmt und unterbleibt dadurch die proteolytische Aufspaltung bzw. Reifung, entstehen Viruspartikel, die nicht infektiös sind. In dem Wissen um die Molekülstruktur der viral codierten

Protease wurden Anfang der 90er die ersten Proteasehemmer (PIs) designt - die Substanzen wurden so modifiziert, dass sie genau in das aktive Zentrum der HIV-Protease passten (Deeks et al., 1997, Sommadossi, 1999, Eron et al., 2001) (Kamps et al., 2006).

1.2.4. Wirkmechanismus der EI (Entryinhibitoren)

Beim Eintritt von HIV in die CD4-Zelle gibt es drei Schlüssel-Stellen:

1. Die Bindung von HIV an den CD4-Rezeptor ("Attachment" - Ansatzpunkt der Attachment-Inhibitoren)
2. Die Bindung an Korezeptoren CCR-5 und CXCR-4 (Angriff der Korezeptor-Antagonisten) und schließlich
3. Die Fusion von Virus und Zelle (Angriff der Fusionsinhibitoren).

Jeder Schritt des Eintritts von HIV kann theoretisch inhibiert werden. Alle drei Wirkstoffklassen, Attachment-Inhibitoren, Korezeptor-Antagonisten und Fusionsinhibitoren, werden zum jetzigen Zeitpunkt als Entry-Inhibitoren zusammengefasst. Im Mai 2003 wurde in Europa mit T-20 der erste Fusionsinhibitor zugelassen. Zahlreiche weitere Substanzen befinden sich in der Entwicklung, werden jedoch nicht innerhalb der nächsten zwei Jahre verfügbar sein (Kamps et al., 2006).

1.3. Nebenwirkungen der HAART

Nebenwirkungen der HIV-Medikamente sind häufig und stellen ein großes Problem für die Patienten dar. Sie verlangen vom Behandler eine engmaschige Therapieüberwachung und sind für Betroffene der meist genannte Grund, eine Therapie zu beenden oder zu wechseln (Fätkenheuer et al., 2001). Ihr Spektrum umfasst milde Befindlichkeitsstörungen, Kopfschmerzen und gastrointestinale Beschwerden bis hin zu lebensbedrohlichen Krankheitsbildern wie Laktatazidose, Nierenversagen, Steven-Johnson-Syndrom oder Leberversagen.

Die augenscheinlichsten Veränderungen nach Einführung der HAART waren Fettumverteilungsstörungen, die jedoch auch mit metabolischen Veränderungen einhergingen. Schon in den ersten Publikationen wurde für diesen

Symptomkomplex der Begriff "Lipodystrophie-Syndrom" vorgeschlagen (Carr et al., 1998).

1.3.1. Das Lipodystrophiesyndrom

Klinisch imponiert der variabel ausgeprägte Verlust subkutanen Fettgewebes (Lipoatrophie) vor allem im Gesicht (periorbital, bukkal, temporal), am Gesäß und an den Extremitäten. Letzteres führt zum Hervortreten der Venen an den Beinen. Der subkutane Fettverlust kann isoliert oder zusammen mit einer Akkumulation von viszeralem Fettgewebe auftreten. Diese kann gastrointestinale Beschwerden (v.a. Völlegefühl) verursachen, sehr selten sogar zur Hernienbildung der Bauchwand führen. Die zentrale Fettleibigkeit kann auch isoliert vorkommen. Seltener werden atypische Fettpolster im dorsozervikalen Bereich (sog. "Stiernacken" oder "buffalo hump"), am Bauch, oder Lipome der Extremitäten beobachtet (Carr et al., 1998, Saint-Marc et al., 2000). Frauen beklagen nicht selten eine schmerzhaft Vergrößerung der Brüste. Es gibt heute gute Hinweise dafür, dass die klinischen Komponenten des Lipodystrophie-Syndroms - Lipoatrophie, zentrale Adipositas oder die Kombination von beidem Ausdruck unabhängiger Entwicklungsprozesse sind (Behrens et al., 2000, John et al., 2001).

Die Prävalenz des HIV-assoziierten Lipodystrophie-Syndroms wurde aufgrund von Querschnittsuntersuchungen mit 30-50 %, in einer prospektiven Studie über 18 Monate mit 17 % angegeben. Es kann prinzipiell bei allen Medikamentenkombinationen auftreten. Das Risiko für lipodystrophe Veränderungen steigt mit der Dauer der Therapie ebenso wie mit dem Alter der Patienten, dem Ausmaß des Immundefekts sowie einer vorbestehenden Hypertriglyceridämie (Carr et al., 1999, John et al., 2001). Kinder können ebenso betroffen sein wie Erwachsene. Die Fettverteilungsstörungen treten manchmal schon kurz nach Therapieeinleitung oder -umstellung auf. Verbunden mit den körperlichen Veränderungen sind häufig - aber nicht obligat - komplexe metabolische Veränderungen. Dazu gehören periphere und hepatische Insulinresistenz, Glucosetoleranzstörungen, Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, erhöhte freie Fettsäuren und

niedriges "high-density lipoprotein" (HDL). Ähnliche laborchemische Veränderungen werden beim Metabolischen Syndrom (auch Syndrom X oder „deadly quartet“ genannt) bei adipösen Personen beobachtet.

1.4. Das Metabolische Syndrom

Die WHO definiert das Metabolische Syndrom als das Vorliegen einer Insulinresistenz und zwei der folgenden Kriterien: Arterieller Hypertonus, Hypertriglyceridämie, vermindertes HDL-Cholesterin (Männer <35 mg/dl, Frauen <40 mg/dl), ein Body-Mass-Index >30 kg/m² oder eine Albuminurie >20 mg/min (WHO, 1999).

Nach Ford et al. liegt die Prävalenz des Metabolischen Syndromes bei Erwachsenen in den USA bei 23%, zunehmend mit dem Alter. In Europa ist die Prävalenz (mit großen regionalen Unterschieden) etwas tiefer, Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (Hu et al., 2003).

Ergebnisse der Framingham Offspring Studie (Wilson et al., 1999), der Botnia Studie (Isomaa et al., 2001), der Kuopio Ischemic Heart Disease Studie (Lakka et al., 2002) und der ARIC Studie (McNeill et al., 2002) konnten zeigen, dass das Metabolische Syndrom mit einem signifikant erhöhten Risiko für Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität vergesellschaftet ist.

1.5. HIV, HAART und metabolische Veränderungen im Rahmen des Lipodystrophiesyndroms

1.5.1. Glucosestoffwechsel

Definitionsgemäß sind ein Plasmaglukose-Nüchternwert unter 100 mg/dl (5,6 mmol/l) und ein 2 h-Wert unter 140 mg/dl (6,7 mmol/l) im venösen Plasma normoglykämische Werte.

Sowohl ein erhöhter Nüchtern-Blutzuckerwert (Blutzuckerspiegel vor der Zuckergabe über 126 mg/dl bzw. 7,0 mmol/l) als auch ein erhöhter 2-Stunden-Wert (über 200 mg/dl bzw. 11,1 mmol/l) gelten als Hinweis auf einen Diabetes.

Ist der venöse Nüchternblutzucker <126 mg/dl (7,0 mmol/l), der 2h-Wert aber zwischen 140 und 200 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l) spricht man von gestörter

Glucosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT). Liegt der venöse Nüchternwert zwischen 100 und 126 mg/dl (6,1 mmol/l), der 2h-Wert aber unter 140 mg/dl (7,8 mmol/l) liegt ein gestörter Nüchtern-glucosewert (impaired fasting glucose, IFG) vor. Beide Konstellationen (IGT und IFG) geben einen Hinweis auf das Risiko, einen Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln. Die jeweiligen Grenzwerte sind Tabelle 1 zu entnehmen.

	BZ-Werte (venös)
Diabetes mellitus	
Nüchtern-Glucose und/oder	>126 mg/dl (7,0 mmol/l)
2h-Glucose	>200 mg/dl (11,1 mmol/l)
Gestörte Glucosetoleranz	
Nüchtern-Glucose und	<126 mg/dl (7,0 mmol/l)
2h-Glucose	140-200 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l)
Gestörte Nüchtern-glucose	
Nüchtern-Glucose und	100-126 mg/dl (5,6-7,0 mmol/l)
2h-Glucose	>140 mg/dl (7,8 mmol/l)

Tabelle 1: Blutzucker (BZ)-Grenzwerte für Diabetes und prädiabetische Stoffwechsellagen (modifiziert nach Kerner et al., 2004)

1.5.2. HIV und Glucosestoffwechsel

Schon vor Einführung antiretroviraler Medikamente wurden metabolische Veränderungen (einschließlich Hyperinsulinämie) bei HIV-Infizierten beobachtet (Hadigan et al., 2000). Das legt den Schluss nahe, dass die Virusinfektion selbst einen Einfluß auf Parameter des Lipid- und Glucosestoffwechsels hat.

Seit jedoch die Mortalität und Morbidität HIV-Infizierter durch erfolgreiche Therapiestrategien deutlich gesenkt werden konnte (Palella et al., 1998, Gulick et al., 1997, Hammer et al., 1997), machte die Zunahme metabolischer Veränderungen die Rolle der HAART bei deren Entstehung deutlich. Zwar konnte eine Hyperinsulinämie auch bei Patienten, die nur mit Nukleosidanaloga behandelt wurden, beobachtet werden (Hadigan et al., 2000, 2002), die meisten Fälle traten jedoch unter PI-haltigen Therapieregimen auf (Périard et al., 1999, Tsiodras et al., 2000).

Bei bis zu 40% der Patienten, die ein PI-haltiges Regime erhielten, lässt sich eine gestörte Glucosetoleranz als Folge einer Insulinresistenz nachweisen (Hadigan et al., 2001, Walli et al., 1998). Unklar ist jedoch, wie viele von diesen Patienten wirklich einen Typ 2-Diabetes entwickeln (Schambelan et al., 2002). Besonders diejenigen Patienten mit klassischen Risikofaktoren für Typ 2-Diabetes und die Proteaseinhibitoren einnehmen, scheinen prädisponiert dafür zu sein (Noor et al., 2001).

Hyperinsulinämie konnte zwar als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse identifiziert werden (Desprès et al., 1996), doch erst Langzeitbeobachtungen werden zeigen, ob die HAART-assoziierte Insulinresistenz ähnlich wie beim HIV-Negativen zu kardiovaskulären Komplikationen führt.

Insulinresistenz zeichnet sich durch eine verminderte Hemmung der hepatischen Glukoneogenese und eine verminderte Glucoseaufnahme in die Skelettmuskelzelle aus. Antiretrovirale Medikamente hemmen vermutlich die Aufnahme in die Zelle (Murata et al., 2000) und tragen durch die Fettumverteilung zur Insulinresistenz bei (Hadigan et al., 2001, Mynarcik et al., 2000, Kosmiski et al., 2001). Bei Proteaseinhibitoren setzt eine Insulinresistenz schon vor körperlichen Veränderungen ein (Mulligan et al., 2000, Noor et al., 2001), die PI-induzierte Hemmung des Glucosetransporters GLUT-4 spielt dabei eine Schlüsselrolle (Murata et al., 2000).

1.6. Lipidstoffwechsel

1.6.1. HDL, LDL, VLDL und Triglyceride

Für das high density lipoprotein (HDL) gelten Messwerte >40 mg/dl als günstiger, antiatherogener Faktor. Es besteht aus ApoA1, Cholesterol und Triglyceriden. In erster Linie eliminiert es Cholesterol aus dem Stoffwechsel.

LDL (low density lipoprotein) besteht aus ApoB, Cholesterol und Triglyceriden. Diesem Lipoprotein wird das größte atherogene Potential zugeschrieben. Vermutlich spielt die oxidierte Form eine Schlüsselrolle bei der Atheroskleroseentstehung. Wie beim Lipoprotein (a), bildet oxidiertes LDL Schaumzellen, die die Skleroseentstehung begünstigen. Bei Patienten ohne

weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren gelten sind LDL-Werte über 160 mg/dl mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden und gelten als behandlungsbedürftig.

Bei vielen HIV-Patienten besteht eine Hypertriglyceridämie (>150mg/dl). Die Haupttransportproteine der Triglyceride sind VLDL (very low density lipoproteins). Entweder entsteht eine geringe Anzahl großer VLDL oder eine erhöhte Anzahl kleiner VLDL. Letztere tragen ein großes Risiko für kardiovaskuläre Veränderungen (Richter et al., 2004).

1.6.2. Apolipoprotein B

Apolipoprotein B ist Zellwandbestandteil von LDL und VLDL. Die Apo B-Bestimmung erlaubt eine genauere Abschätzung der Anzahl der LDL- und VLDL-Partikel im Blut und ist weniger Schwankungen bezüglich derer Zusammensetzung unterlegen (Snidermann, 2002). Ein Wert >120mg/dl gilt als erhöht und stellt einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar (Contois et al., 1996, Conelly et al., 1999).

1.6.3. VLDL-Triglyceride/VLDL-ApoB-Ratio

Da VLDL ebenfalls ApoB enthalten lässt sich durch die VLDL-Triglyceride/VLDL-ApoB-Ratio die VLDL Zusammensetzung bestimmen. Eine Ratio unter 5,5 findet man bei Normotriglyceridämie. Eine Ratio zwischen 5,5 und 8 zeigt eine erhöhte Anzahl kleiner VLDL und somit ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse an. Bei familiärer Hypertriglyceridämie, die mit keinem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist, liegt die Ratio über 8.

1.6.4. Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) konnte als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung atherosklerotischer Veränderungen identifiziert werden. Strukturell ist es ein Komplex aus ApoA und LDL. Der pathophysiologische Mechanismus für die Skleroseentstehung entspricht dem des LDL (Koschinsky et al., 1997). Die Plasmaspiegel von Lp(a) sind genetisch determiniert und unterscheiden sich interindividuell erheblich (Boerwinkle et al., 1992). Erhöhte Spiegel >30 mg/dl sind

mit frühzeitiger Atheroskleroseentwicklung vergesellschaftet (Assmann et al., 1996, Utermann, 1989). Insbesondere eine gleichzeitige LDL-Erhöhung erhöht das atherogene Potential von Lipoprotein (a) (Maher et al., 1995).

1.6.5. HIV und Lipoproteine

Die HIV-Infektion selbst führt zu einer Abnahme von insbesondere HDL-Cholesterin, aber auch LDL-Cholesterin und Apolipoprotein B sowie zu einem Anstieg der Triglyceride durch eine VLDL-Erhöhung im Serum (Grinfeld et al., 1992, Constans et al., 1994). Diese Veränderungen sind vermutlich eine Folge infektionsgetriggelter Akutphaseproteine und Zytokine wie Interferon α (Christeff et al., 2002). Manche Autoren schreiben den NRTI keinerlei Veränderungen des Lipidprofils zu (Matthews et al., 2000), andere Studien sahen eine Hypercholesterinämie in 10% und eine Hypertriglyceridämie in 23% der Fälle bei reiner NRTI-Therapie (Friis-Moller et al., 2003). Libre et al. (2006) sahen in einer prospektiven Beobachtung eine Verbesserung des Lipidprofils beim alleinigen Austausch des Nukleosidanalogs Stavudin gegen Tenofovir.

Bei den NNRTI gibt es insgesamt widersprüchliche Studienergebnisse, Nevirapin führt ebenso wie Efavirenz zu einer HDL- und LDL-Cholesterinerhöhung (Van der Walk et al., 2001), bei Efavirenz ist die Gesamtcholesterinerhöhung wohl ausgeprägter (van Leth et al., 2004). Hyper- und Hypotriglyceridveränderungen wurden beschrieben (Martinez et al., 1999, Matthews et al., 2000, Rozenbaum et al., 1999, Katlama et al., 2000).

In PI-haltigen Therapieregimen wurden Hypertriglyceridämien in 40-80%, Hypercholesterinämien in 10-50% der Fälle beschrieben (Carr et al., 1998, Carr et al., 1999, Mulligan et al., 2000, Savès et al., 2002). Pathogenetisch liegt den Lipidveränderungen vermutlich eine vermehrte Apoptose von Adipozyten durch Bindung an CRABP-1 (cytoplasmatic retinoic acid-binding protein type 1) zugrunde. Eine gleichzeitige PI-induzierte Akkumulation von SREBP (sterol receptor element binding protein) in Hepatozyten und Adipozyten führt zu Dyslipidämie und Insulinresistenz (Hui DY, 2003).

Lediglich der azapeptidische Proteaseinhibitor Atazanavir führt, sofern ohne Ritonavir eingenommen, nicht zu Veränderungen des Lipidprofils (Goldsmith und Perry, 2003).

Bei den Patienten, bei denen es zu einer Fettverteilungsstörung kam, traten auch besonders häufig Lipidveränderungen im Blut auf.

1.7. Fragestellung

Die Etablierung hoch aktiver antiretroviraler Therapieregimes (HAART) war mit einer drastischen Verbesserung der Mortalität und Morbidität HIV-infizierter Patienten verbunden (Palella et al., 1998, Gulick et al., 1997, Hammer et al., 1997). Folglich richteten Patienten und Behandler ihren Blick verstärkt auf Nebenwirkungen und Langzeittoxizitäten der HAART (Fantoni et al., 2003).

Metabolische Veränderungen wie Hyperinsulinämie und Dyslipidämie sowie Körperfettumverteilung treten häufig bei HIV-Patienten auf, die eine nukleosidanaloguehaltige oder eine proteaseinhibitorhaltige Therapie erhalten (Grinspoon und Carr, 2005). Diese Veränderungen ähneln denen sehr, die auch beim sogenannten Metabolischen Syndrom HIV-Negativer beobachtet werden (Behrens et al., 2003) und stellen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse dar (Framingham-Offspring-Studie). Die größte Kohortenauswertung bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse bei HIV-Patienten ist die D.A.D.-Studie mit über 23000 Patienten. Sie zeigte eine Zunahme des jährlichen relativen Risikos für einen Myokardinfarkt um 26% in den ersten vier bis sechs Jahren einer HAART. Es konnte demnach ein Zusammenhang zwischen diesem Risiko und der Dauer der Exposition von antiretroviraler Therapie gezeigt werden (Abb. 2).

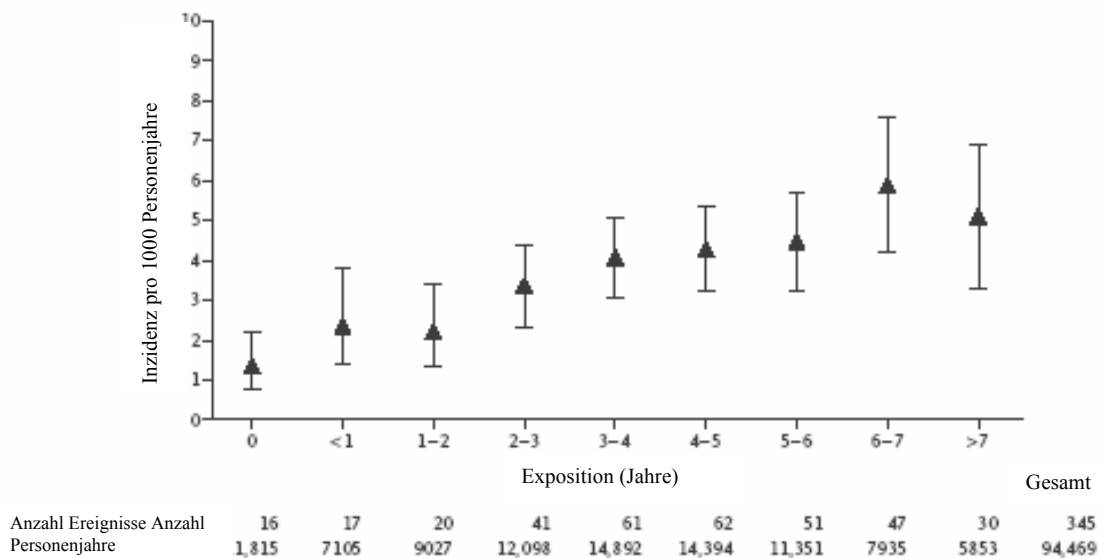


Abb. 2: Inzidenz von Myokardinfarkten nach Dauer antiretroviraler Kombinations-therapie (modifiziert nach DAD study group, 2007)

Darüber hinaus war die Inzidenz von Myokardinfarkten mit höheren Triglyceriden und höherem Gesamtcholesterin verbunden (Friis-Moller et al., 2003), die insbesondere unter proteaseinhibitorhaltiger Therapie auftraten (DAD study group, 2007).

Da es für HIV-Patienten zur Zeit keine Alternative zur langfristigen Einnahme einer HAART gibt (Egger et al., 1997), muss das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gering gehalten werden, insbesondere vor dem Hintergrund von länger behandelten und älter werdenden Patienten. Hierfür ist es notwendig, diejenigen zu erkennen, die zusätzlich zu allgemeinen Risikofaktoren aufgrund ihrer HIV-Infektion oder ihrer HAART ein erhöhtes Risiko zu haben scheinen.

Mit der Querschnittsuntersuchung von 61 Patienten der Immunologischen Ambulanz der Universitätsklinik Bonn soll daher folgenden Fragen nachgegangen werden:

1. Bei wie vielen HIV-Patienten liegen Störungen des Glucose- und Lipidstoffwechsels vor?

2. Welche Rolle spielt dabei HIV selbst, welche die HAART und insbesondere die Proteaseinhibitorkombination Lopinavir/Ritonavir (Kaletra[®])?

3. Stehen die Stoffwechseleränderungen in Zusammenhang mit anderen kardiovaskulären Riskofaktoren wie erhöhter Body-Mass-Index, Nikotinkonsum oder Arterielle Hypertonie?

2. Patienten, Material und Methoden

2.1. Patientenauswahl

Die Immunologische Ambulanz der Universitätsklinik Bonn ist ein Schwerpunktzentrum für HIV-Infizierte Patientinnen und Patienten. Das Patientenkollektiv der Ambulanz umfasst ein breites Spektrum HIV-Positiver mit den unterschiedlichsten Hintergründen was Alter, Infektionsweg und Dauer der Infektion betrifft.

In einer Querschnittsuntersuchung wurden 61 Patienten der Immunologischen Ambulanz der Universitätsklinik Bonn auf Veränderungen des Glucose- und Lipidstoffwechsels untersucht:

- **Gruppe 1:** 22 Patienten mit einer Lopinavir/Ritonavir (Kaletra[®])-haltigen HAART, die seit mehr als sechs Monaten eingenommen wird,
- **Gruppe 2:** 17 Patienten mit einer Proteaseinhibitor-freien HAART, die länger als sechs Monate eingenommen wird und
- **Gruppe 3:** 22 Patienten, die niemals eine HAART erhielten

Kaletra[®] gehört zu den in Deutschland am häufigsten verordneten Proteaseinhibitoren.

Die Patienten wurden einmalig morgens nach zehnstündiger Nahrungskarenz zur Blutentnahme einbestellt. Zur Beurteilung des Glucosestoffwechsels erfolgten Blutuntersuchungen auf Nüchtern-glucose, Nüchterninsulin/C-Peptid und ein oraler Glucosetoleranztest. Die erhobenen Parameter erlauben eine Quantifizierung der Insulinresistenz. Hierfür kamen neben Nüchterninsulin/-C-Peptid, HOMA (homeostasis model assesment) und QUICKI (quantitative Insulin sensitivity check index) zum Einsatz. Diese Verfahren zeigten eine gute Korrelation mit invasiven und zeitaufwendigen Verfahren wie dem Minimal Model (Ascaso et al., 2003).

Der Lipidstatus wurde anhand eines Lipidprofils beurteilt, das folgende Parameter beinhaltete: HDL-, LDL-, VLDL-Cholesterin und kleine, dichte LDL-Partikel sowie Gesamtcholesterin, Triglyceride, Apolipoprotein B, Lipoprotein (a) und Freie Fettsäuren.

Ferner wurden individuelle Risikoparameter für Herz-Kreislaufkrankungen wie Geschlecht, Alter, Gewicht, Blutdruck und Nikotinkonsum dokumentiert. Bezüglich der HIV-Infektion wurden Daten über Dauer der Infektion, CDC Stadium, Surrogatmarker und, falls vorhanden, aktuelle antiretrovirale Therapie erfasst.

2.2. Glucosestoffwechsel

2.2.1. Nüchterinsulin/C-Peptid-Bestimmung

Zur Insulin/C-Peptid-Bestimmung wurde jedem Patienten 5ml Serum entnommen. Die Bestimmung erfolgte im endokrinologischen Labor der Universität Bonn durch Immulite 2000[®], einem Chemilumineszenz enzymimmunometrischen Assay. Der Normbereich dieses Labors liegt für Insulin zwischen 5 und 27 μ U/ml, für C-Peptid zwischen 0,9 und 4 ng/ml .

2.2.2. Nüchternglucose und oraler Glucosetoleranztest

Die Patienten wurden angehalten, drei Tage vor dem Test kohlenhydratreiche Nahrung (> 150g/Tag) einzunehmen und unmittelbar vor dem Test eine 10-stündige Fastenphase einzuhalten. Rauchen vor oder während des Tests wurde nicht gestattet. Nach Abnahme des Nüchternglucosewertes aus Venenblut im Sitzen bzw. im Liegen wurden 300ml Stärkehydrolysat (Dextro[®] O.G.T., Roche) entsprechend 75g Glucose innerhalb von 5 Minuten oral eingenommen. Nach 120min erfolgte die Folgebestimmungen aus kapillarem Vollblut (Hämolyat).

Die Glucosewerte wurden im biochemischen Labor der Medizinischen Klinik der Universität Bonn mittels Glucose Flex[®] reagent cartridge bestimmt. Die Bestimmung erfolgt durch eine Hexokinase-Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase Methode nach Kunst et al. (1983).

2.2.3. Berechnung der Insulinresistenz – HOMA und QUICKI

Matthews et al. entwickelten 1985 ein Rechenmodell zur genaueren Abschätzung der Insulinsensitivität bzw. Insulinresistenz – das homeostasis modell assessment (HOMA). Die HOMA ermöglicht eine Messung der hepatischen Insulinsensitivität und der basalen hepatischen Glucoseproduktion (Radikova 2003).

Wir führten eine HOMA Bestimmung aus den Nüchtern-glucose- und Nüchterninsulinwerten bei allen Patienten nach folgender Formel durch:

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Nüchterninsulin (in } \mu\text{U/ml)} \times \text{Nüchtern-glucose (in mmol/l)}}{22,5}$$

In verschiedenen Studien konnte die Korrelation mit dem als Goldstandard geltenden hyperinsulinämischen-euglykämischen Clamp bestätigt werden (Matthews et al., 1985, Stumvoll et al., 2000, Matsuda und de Fronzo, 1999).

Haffner et al. (1996) konnten zeigen, dass bei einem HOMA-WERT zwischen 3,3 und 4 auch nach Jahren kein Diabetes auftritt. Auch andere Studien zeigten eine Korrelation zwischen fehlender Insulinresistenz und HOMA-Werten unter 4 (Ascaso et al. 2001), so dass wir ebenfalls „3“ als cut-off anlegten.

Ein weiteres Rechenmodell zur Abschätzung der Insulinsensitivität stellt der Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) (Katz et al., 2000) dar. Er wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log \text{Nüchterninsulin (in } \mu\text{U/ml)} + \log \text{Nüchtern-glucose (in mg/dl)}}$$

Für schlanke Personen liegt der Durchschnittswert bei 0,382 (Katz et al., 2000). In verschiedenen Studien wurde ein Vorteil von QUICKI gegenüber HOMA beschrieben, da er für größere Schwankungsbereiche der Insulinsensitivität

angelegt wurde (Hrebiczek et al., 2002, Kirwan et al., 2001, Bastard et al., 2001). In unseren Beobachtungen haben wir einen cut-off für 0,38 angelegt.

2.3. Lipoproteinanalyse

Jedem Patienten wurde am Untersuchungstag 8ml Vollblut abgenommen und bei 2300 U/min 15min zentrifugiert. 2ml Serum wurden abpipettiert und bei -70°C tiefgefroren. In zwei Etappen (jeweils 35 und 26 Proben) wurden diese Proben an das Institut für Fettstoffwechselstörungen und Hämostaseologie Prof. Richter in Windach verschickt.

Dort wurde eine Lipoproteinanalyse durchgeführt. Diese beinhaltete neben einer Triglycerid-, HDL-, LDL und VLDL-Cholesterin Bestimmung die Messung von ApoB, Lp(a) und freien Fettsäuren.

VLDL wurden durch Ultrazentrifugation (Beckman Airfuge, Krefeld, Deutschland) bei einer Dichte von 1.006 g/ml (4 Stunden, 20°C , 95 000 U/min) mit einem A-95 Rotor mit 8 x 20 mm Ultra-Clear Röhrchen bestimmt. Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride im Serum oder Lipoprotein-Fraktionen wurden mit kommerziell erhältlichen Enzymatischen Assays (Synchron CX5, Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland) bestimmt, Apolipoprotein B und Lipoprotein (a) durch Turbidimetrie mit der selben Ausstattung.

Der Antikörper gegen Lipoprotein (a) der bei diesem Assay verwendet wurde stammt von der Firma Technoclone, Wien, Österreich. LDL-Cholesterin wurde aus dem Unterstand nach Ultrazentrifugation bestimmt, indem HDL-Cholesterin von der Gesamtcholesterinkonzentration des Unterstandes abgezogen wurde.

2.4. Statistik

Die Daten wurden als Median und Spanne (Minimum-Maximum) dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS[®] Version 15.0. für Windows (2006).

Da Alters- und Geschlechtsverteilung in den 3 Patientengruppen unterschiedlich sind und sowohl das Alter, wie auch das Geschlecht die Ergebnisse beeinflussen können, wurden bei allen Tests auf Gruppenunterschiede zunächst ANCOVA-Modelle mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariate gerechnet. Die

Ausreißer in manchen Zielgrößen wurden vorher durch die Verwendung der natürlichen Logarithmen paralyisiert. Zusätzlich wurden die Residuen auf Varianzhomogenität und Normalverteilung geprüft.

Wenn Alter und Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Zielgröße haben, wurden diese aus dem Modell entfernt und eine einfaktorielle ANOVA gerechnet.

Falls nichtparametrische Tests verwendet wurden (wenn keine Normalverteilung der Residuen angenommen werden kann) kamen folgende statistische Testverfahren zur Anwendung: Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-Test und Chi²-Test. In jedem Fall wurden aufgrund der geringen Fallzahlen exakte Tests verwendet (Modul Exact Tests von SPSS).

3. Ergebnisse

3.1. Patientenpopulation

Im Zeitraum von Februar 2005 bis Juni 2006 wurden insgesamt 62 Patienten in drei Gruppen untersucht. 22 Patienten erhielten eine Lopinavir-haltige HAART (Gruppe 1), 18 hatten ein PI-freies Therapieregime seit mindestens 6 Monaten (Gruppe 2) und 22 Patienten (Gruppe 3) hatten nie eine HAART erhalten. Eine Patientin (Gruppe 2) wurde nicht ausgewertet, da bei ihr eine HIV-2-Infektion vorlag. Die Patienten waren überwiegend männlich, mit einem prozentualen Anteil von 95,5% in der Lopinavir-Gruppe, 58,8% in der PI-freien Gruppe und 90,9% bei den Patienten ohne HAART. Das Alter lag im Median bei 45 Jahren, 46 Jahren und 37 Jahren für die jeweiligen Gruppen.

3.2. Vergleich der HIV-Infektionsparameter

Die Infektionsdauer lag in den jeweiligen Gruppen im Median bei 5 Jahren, 7 Jahren und 5 Jahren. 11/22 (50%) Patienten aus der Lopinavir-Gruppe befanden sich im Stadium C3 ihrer HIV-Infektion, im Vergleich zu 35,3% bzw. 13,6% in den anderen beiden Gruppen.

Die Zahl der CD4-Lymphozyten lag im Median bei 435/ μ l (20% der Gesamtlmphozyten), 407/ μ l (28%) und 278/ μ l (19%). Die Viruslast lag dementsprechend bei 50, 50 und 37.249 Kopien/ml.

Als Infektionsweg wurde in den meisten Fällen homosexueller Geschlechtsverkehr angegeben, in der Gruppe 1 mit 72,2%, in der Gruppe 2 mit 41,2% und in der Gruppe 3 mit 59,1%.

In Tabelle 2 sind die jeweiligen Patientencharakteristika nach Gruppen zusammengefasst.

	Gruppe 1 (Lopinavir)	Gruppe 2 (kein PI)	Gruppe 3 (keine HAART)
Anzahl (n)	22	17	22
Alter, median [Jahre]	45	46	37
Spanne (Minimum-Maximum)	29-68	24-66	24-50
Geschlecht m [%]	21 (95,5%)	10 (58,8%)	20 (90,9%)
ED HIV, median	2001	1998	2001
Spanne (Minimum-Maximum)	1990-2004	1991-2004	1992-2005
Infektionsweg Homo	16 (72,7%)	8 (47%)	13 (59,1%)
Hetero	1 (4,5%)	1 (5,9%)	3 (13,6%)
IVDA	1 (4,5%)	0	3 (13,6%)
HPL	2 (9%)	4 (23,5%)	0
Unbekannt/andere	2 (9%)	4 (23,5%)	3 (13,6%)
Stadium CDC C3	11 (50,0%)	6 (35,3%)	3 (13,6%)
HIV VL, median [Kopien/ml]	50	50	37.249
Spanne (Minimum-Maximum)	50-2.337	50-9.825	3.766-313.704
CD 4, median [μ l]	432	407	278
Spanne (Minimum-Maximum)	33-1.360	110-1.024	1-649
CD4, median [%]	20%	28%	19%
Spanne (Minimum-Maximum)	6%-43%	8%-43%	0-31%

Tab. 2: Patientencharakteristika

3.3. Vergleich der antiretroviralen Therapiekombinationen

Die Tabellen 3 und 4 im Anhang zeigen die Kombinationstherapien der einzelnen Patienten in den Gruppen 1 und 2. Die Verteilung antiretroviraler Medikamente in der Gruppe 1 neben geboostetem Lopinavir war folgende: 20/22 (91%) nahmen zusätzlich Lamivudin oder Emtricitabin ein, 18/22 (82%) Tenofovir, 3/22 (14%)

Stavudin, 2/22 Abacavir, 2/22 Zidovudin (jeweils 9%) und einer Atazanavir (4,5%). In der „PI-freien“ Gruppe 2 erhielten 16/17 (94%) Lamivudin oder Emtricitabin, 9/17 (53%) Abacavir, 8/17 (47%) Zidovudin, 5/17 (29%) Tenofovir, 2/17 (12%) Stavudin und einer (6%) Didanosin. Daneben nahmen 6/17 (35%) Nevirapin, 5/17 (29%) Efavirenz ein.

3.4. Vergleich kardiovaskulärer Risikofaktoren

Die Body-Mass-Indices (BMI) lagen im Median bei 22,59 kg/m², 25,82 kg/m² und 24,61 kg/m² für die jeweiligen Gruppen. Die einmalig gemessenen systolischen Blutdruckwerte hatten Medianwerte von 120 mmHg, 120 mmHg und 110 mmHg, bei den Diastolen fanden sich Medianwerte von 75 mmHg, 80 mmHg und 72,5 mmHg. 41% der Lopinavir-Patienten waren Raucher, und 41% der Patienten mit PI-freier HAART und sogar 50% der Patienten ohne HAART.

3.5. Glucosestoffwechsel

3.5.1. Nüchternglucose

7/22 (32%) Patienten aus der Lopinavir-Gruppe wiesen erhöhte Nüchternglucosewerte (>100 mg/dl) auf. In der PI-freien Gruppe 2 waren es 8/17 (47%) Patienten und in der HAART-freien Gruppe 3 fanden sich erhöhte Nüchternzuckerwerte bei 3/22 (14%) Patienten. Eine Erhöhung des Nüchternblutzuckers korrelierte hierbei mit dem Vorhandensein einer antiretroviralen Therapie signifikant ($p=0,002$, Exakter Tests nach Mann/Whitney). Sowohl Alter, Geschlecht und deren Wechselwirkung hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Nüchternglucosewerte ($p>0,8$).

Einen Blutzucker >126 mg/dl fand sich bei zwei Patienten aus der Kaletra[®] - Gruppe, bei zwei Patienten aus der PI-freien Gruppe und bei keinem Patienten ohne HAART. Abb. 3 zeigt die Verteilung der Nüchternblutzucker in den drei untersuchten Gruppen.

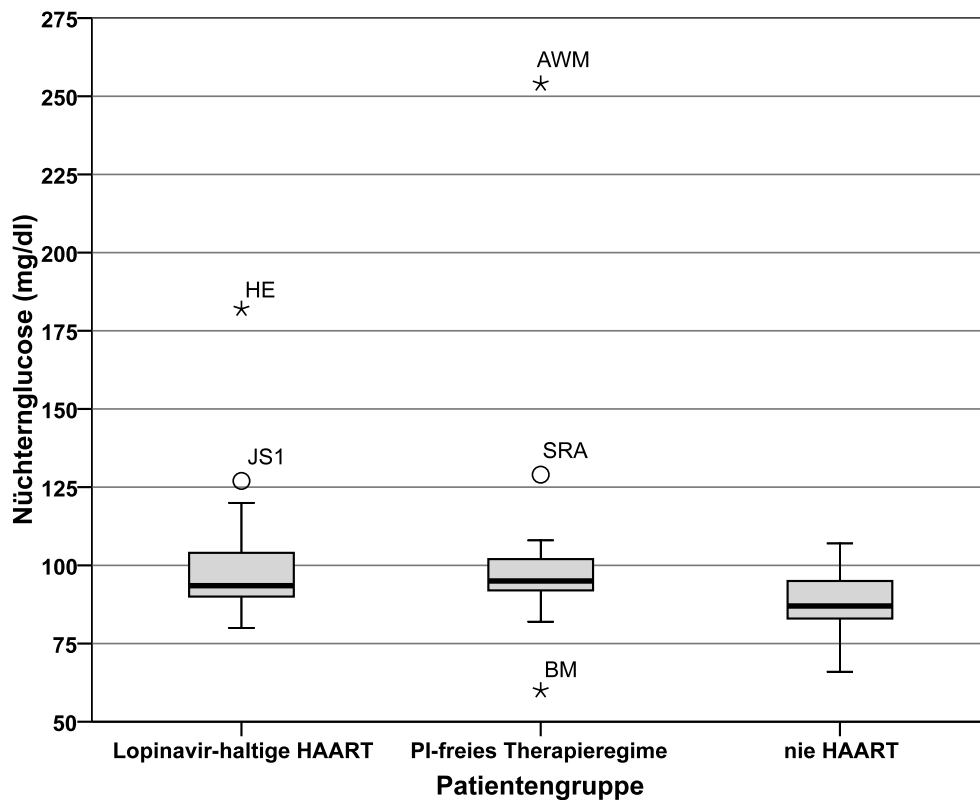


Abb. 3: Boxplot der Nüchternblutzuckerwerte in den 3 Patientengruppen

3.5.2. 2h-Glucose

2/22 Patienten aus Gruppe 1 hatten 2h-Blutzuckerwerte >140 mg/dl (IGT), davon einer >200 mg/dl (Diabetes mellitus). Dies fand sich bei 3 Patienten aus Gruppe 2 (davon einer >200 mg/dl) und bei keinem Patienten aus Gruppe 3. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

3.5.3. Nüchterninsulin/C-Peptid

6/22 (27%) Patienten in Gruppe 1, 3/17 (18%) und 3/20 (15%) in den Gruppen 2 und 3 hatten einen erhöhten Nüchterninsulinspiegel >16 μ U/ml, was statistisch nicht signifikant war.

Die jeweiligen Nüchterninsulinspiegel sind in Abb. 4 zusammengefasst.

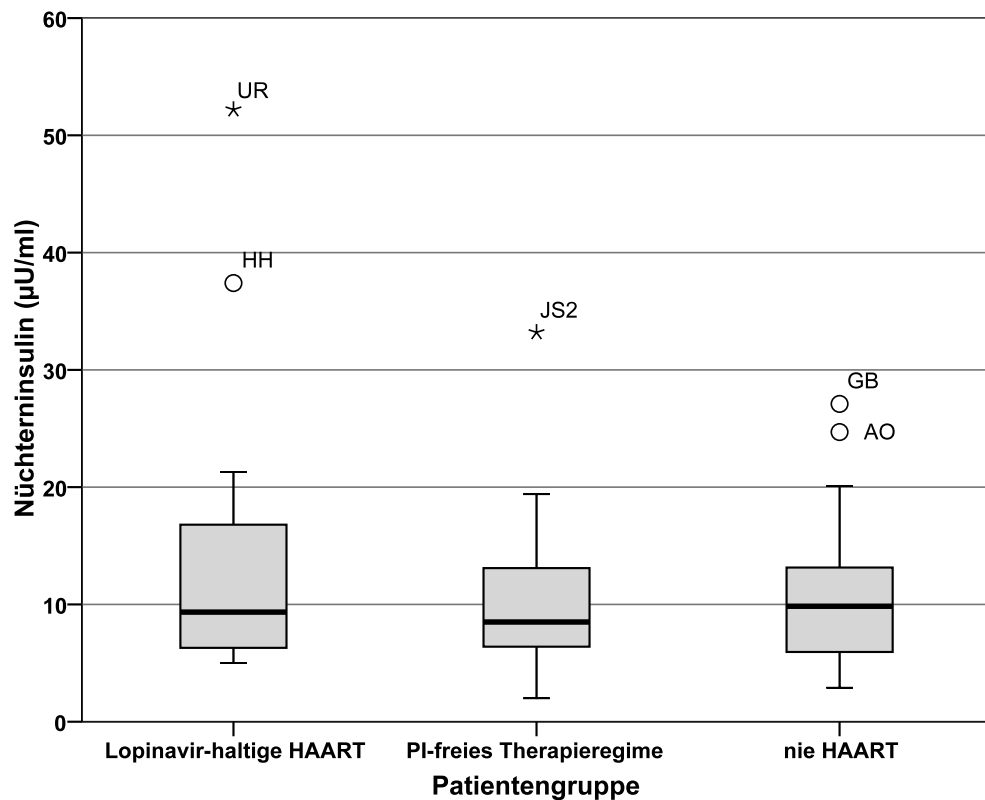


Abb. 4: Boxplot für Nüchterninsulinwerte in den 3 Patientengruppen

Für C-Peptid mit jeweils 4/22, 2/17 und 1/21 Patienten mit Werten über 4 ng/ml fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.5.4. HOMA und QUICKI

Für HOMA-Werte >3 konnte keine statistische Signifikanz ermittelt werden: 9/22, 5/17 und 6/20 Patienten in den jeweiligen Gruppen lagen über dem festgelegten cut-off. Keine Unterschiede fanden sich dementsprechend auch beim QUICKI.

3.6. Lipidstoffwechsel

3.6.1. Gesamtcholesterin

Die Cholesterinwerte lagen im Median bei 201 mg/dl (Spannweite 138-270), 195 mg/dl (130-268) und 162,5 mg/dl (121-258). 11/21 (52%), 6/14 (43%) und 4/16 (25%) in den jeweiligen Gruppen hatten Werte über 200 mg/dl.

Die Verteilung ist in Abb. 5 dargestellt.

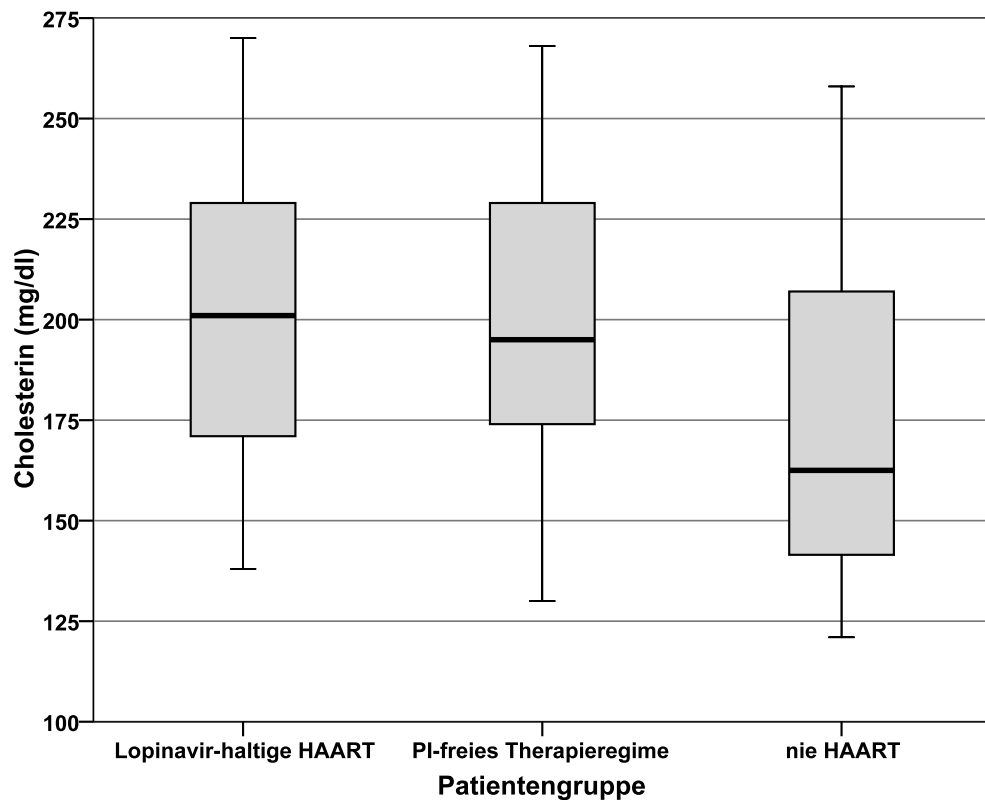


Abb. 5: Boxplot für Nüchterncholesterinwerte in den 3 Patientengruppen

Trotz der deutlichen Tendenz eines erhöhten Cholesterinspiegels im Zusammenhang mit der Einnahme antiretroviraler Substanzen (s. Abb. 5), war der Unterschied nicht statistisch signifikant ($p=0,137$, Exakter Test nach Fisher).

Die Mittelwertunterschiede beim Cholesterin zwischen Gruppe 1+2 (zusammengefasst) und der Gruppe 3 waren jedoch statistisch signifikant ($p=0,031$, Exakter Mann-Whitney-U-Test). Alter und Geschlecht haben in dieser Stichprobe keinen signifikanten Einfluss auf den Cholesterinspiegel. Auch hier wurde vorher ein ANCOVA-Modell gerechnet, Logarithmieren ist nicht erforderlich (NV-Annahme hinreichend erfüllt). Alter und Geschlecht haben in dieser Stichprobe keinen signifikanten Einfluss auf den Cholesterinspiegel.

3.6.2. Triglyceride

Die deutlichste Veränderung fand sich bei den Triglyceriden. Bei insgesamt 26/51 Patienten waren diese erhöht. Eine statistische Signifikanz ($p=0,007$) zeigte sich für erhöhte Triglyceridwerte und eine Lopinavir/r-haltige Therapie, wobei 15/21 (71%) in der Kaletra[®]-Gruppe dieses Merkmal aufwiesen. 5/14 (36%) und 6/16 (31%) hatten in den beiden anderen Gruppen erhöhte Triglyceride.

Abb. 6 zeigt die Triglyceridverteilung in der Kaletra[®]-Gruppe im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen.

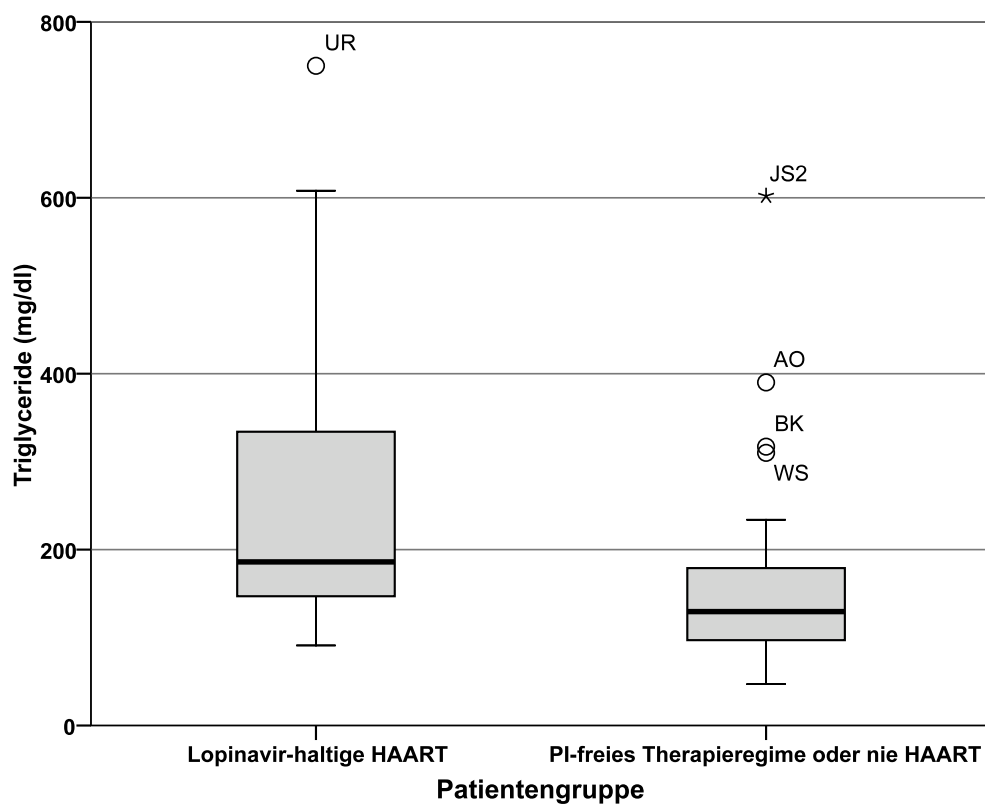


Abb. 6: Boxplot der Nüchterntriglyceridwerte für Gruppe 1: HAART mit Lopinavir/r gegen Gruppe 2/3: HAART ohne PI und keine HAART)

Allerdings unterliegen die Triglyceridbestimmungen in dieser Studie sowohl einem Alters- wie einem starken Geschlechtseffekt. Weiter fehlten hier insgesamt 10 Werte (Missing). Anteilig fehlten mehr Frauen (4/10, 40%) als Männer (6/51, 12%). Da hier ein starker Geschlechtseffekt vorliegt, bewirkte die ungleiche Verteilung der Missing eine zusätzliche Verzerrung.

Die Verteilungen der Triglyceride sind in allen Patientengruppen rechtsschief. Deshalb wurden wieder die natürlichen Logarithmen der Triglyceride verwendet.

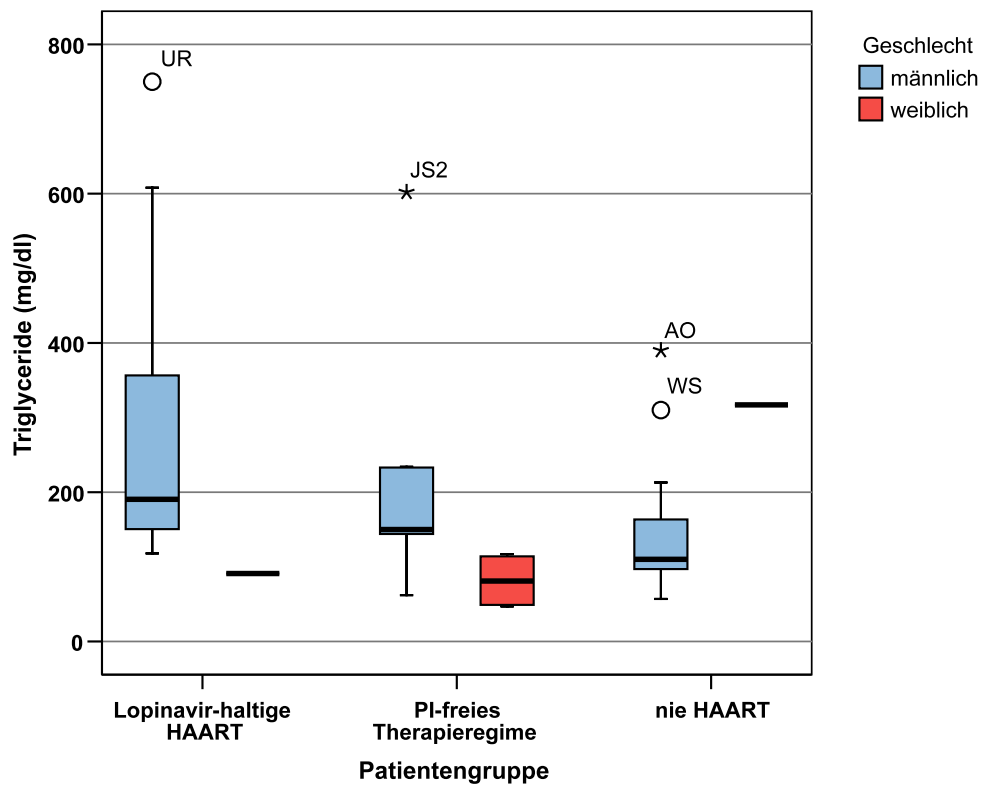


Abb. 7: Boxplot der Nüchterntriglyceridwerte nach Gruppen und Geschlecht

Es waren insgesamt noch 6 Frauen enthalten: jeweils eine in den Gruppen 1 und 3 und 4 in der Gruppe 2. Abgesehen von einer Frau in Gruppe 3, die als Ausreißer innerhalb der Frauen angesehen werden kann, haben die Frauen deutlich geringere Werte für die Triglyceride.

Betrachtet man nur die Männer, dann ist der Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2 nicht mehr signifikant ($p=0,128$, Exakter Mann-Whitney-Test). Auch der Unterschied zwischen den Gruppen 2 und 3 ist nicht signifikant. Nur zwischen den Gruppen 1 und 3 ist ein signifikanter Mittelwertunterschied nachweisbar. Selbst unter Berücksichtigung einer Alpha-Adjustierung nach Tuckey's HSD für Mehrfachvergleiche bleibt der Unterschied signifikant ($p=0,012$).

Allerdings nehmen mit dem Alter die Triglyceridwerte tendenziell zu. Da Gruppe 3 signifikant „jünger“ war als die beiden anderen Gruppen, wurde der Alterseffekt verglichen.

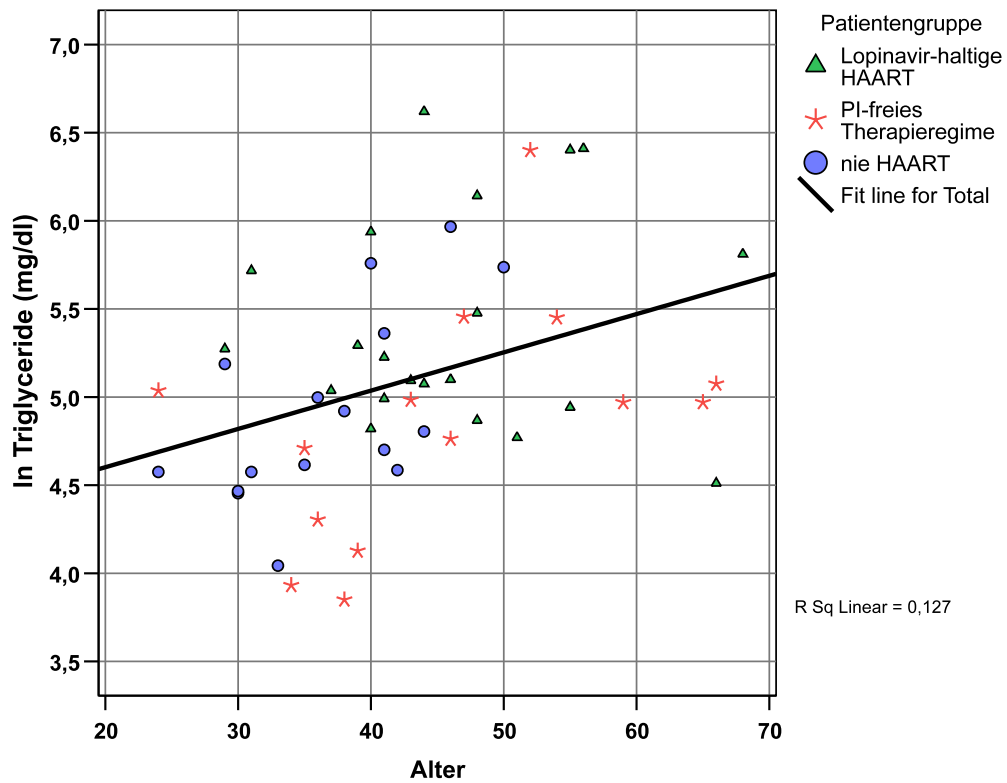


Abb. 8: Scatterplot zur Darstellung des Alterseffektes bei der Triglyceridbestimmung

In einem Gesamtmodell mit $\ln(\text{Triglyceride})$ als Zielgröße, Patientengruppe und Geschlecht als Einflussfaktor und dem Alter als Kovariate war die Patientengruppe kein signifikanter Faktor mehr ($p=0,099$, partieller F-Test). Als geschätzte rücktransformierte Randmittel für Triglyceride ergeben sich für die 3 Gruppen folgende Werte: 171 mg/dl, 112 mg/dl und 127 mg/dl. Diese Werte ergäben sich bei einem Alter von 43 Jahren (Durchschnittsalter der Stichprobe). Fasst man die Gruppen 2 und 3 jedoch wieder zu einer zusammen, wird der Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2+3 doch noch statistisch signifikant ($p=0,037$, partieller F-Test).

3.6.3. HDL-Cholesterin

Ein günstiges HDL-Cholesterin > 40mg/dl fand sich bei 8/21 (38%), 7/14 (50%) und 4/16 (25%) der Patienten, jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.6.4. LDL-Cholesterin

Lediglich 2/21 (10%), 1/14 (7%) und 3/16 (19%) der Patienten hatten ein erhöhtes LDL-Cholesterin.

3.6.5. VLDL-Cholesterin

Analog zu den erhöhten Triglyceriden fand sich auch beim VLDL-Cholesterin eine hohe Signifikanz ($p=0,008$) einer Korrelation mit einer Kaletra[®]-Therapie: Die Werte lagen im Median bei 36 mg/dl (Spannweite 19-143), 29,5 mg/dl (12-98) und 25,5 mg/dl (12-68) (Abb. 7).

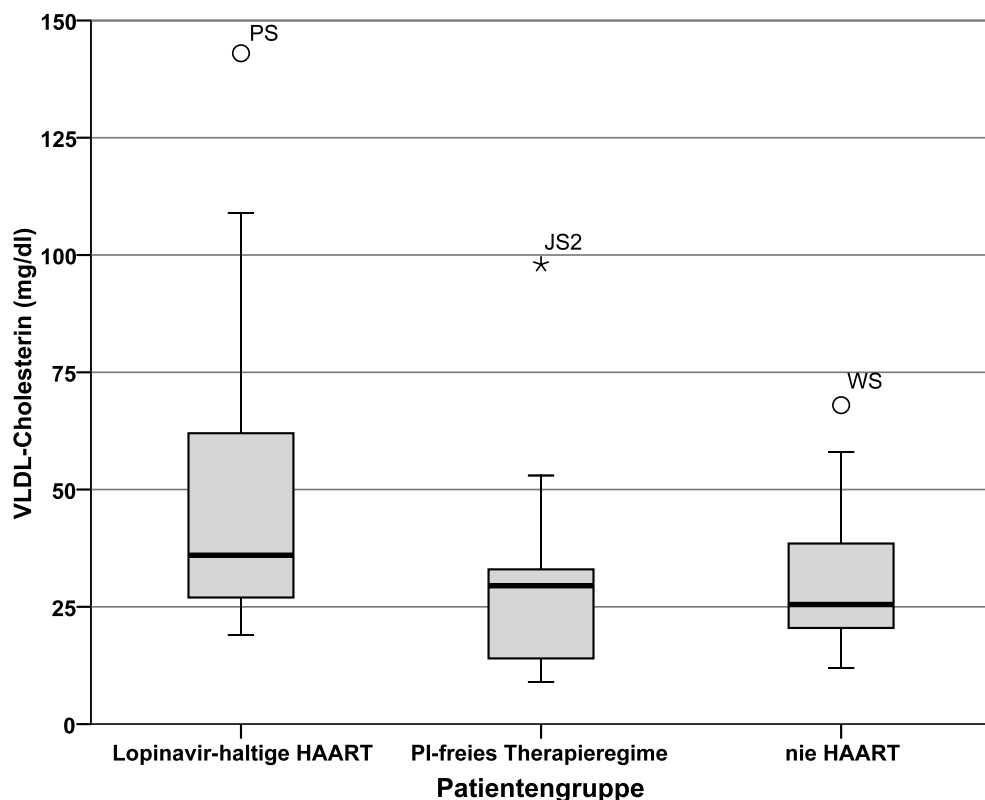


Abb. 9: Boxplot für VLDL-Cholesterin in den 3 Patientengruppen

Da VLDL-Cholesterin zu einem großen Teil aus Triglyceriden bestehen, waren die Ergebnisse nahezu identisch.

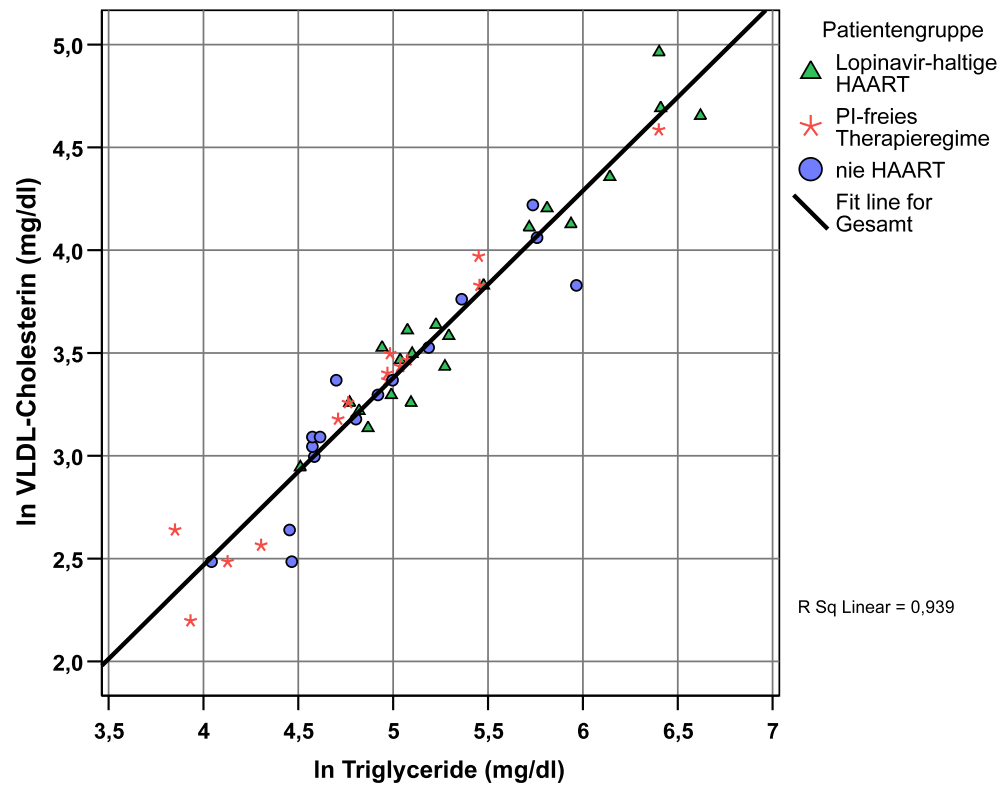


Abb. 10: Scatterplot zum Vergleich der VLDL-Cholesterin und Triglyceridmessungen

Auch hier zeigte sich eine starke Alters- und Geschlechtsabhängigkeit. Das ANCOVA-Modell der logarithmierten VLDL-Cholesterin-Werte erfüllt die Voraussetzungen normalverteilter Residuen und homogener Varianzen hinreichend gut. Die Unterschiede zwischen den Patientengruppen waren nach einer Alters- und Geschlechtsadjustierung des Modells statistisch nicht mehr signifikant ($p=0,121$, partieller F-Test). Die geschätzten Randmittel für die drei Gruppen waren nach Rücktransformation der Skalen 34 mg/dl, 23 mg/dl und 26 mg/dl.

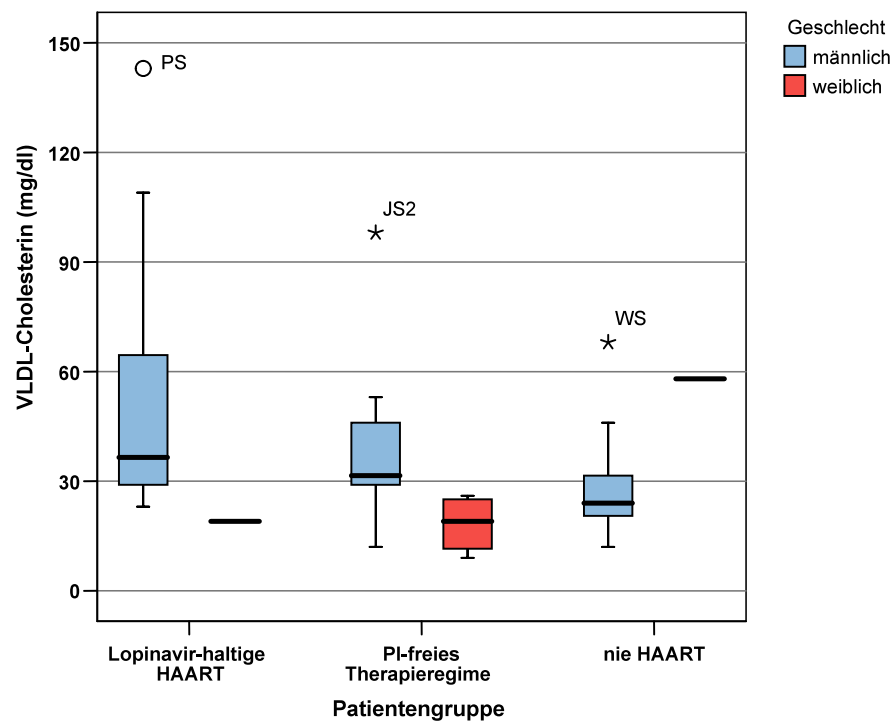


Abb. 10: Boxplot für VLDL-Cholesterin nach Gruppen und Geschlecht

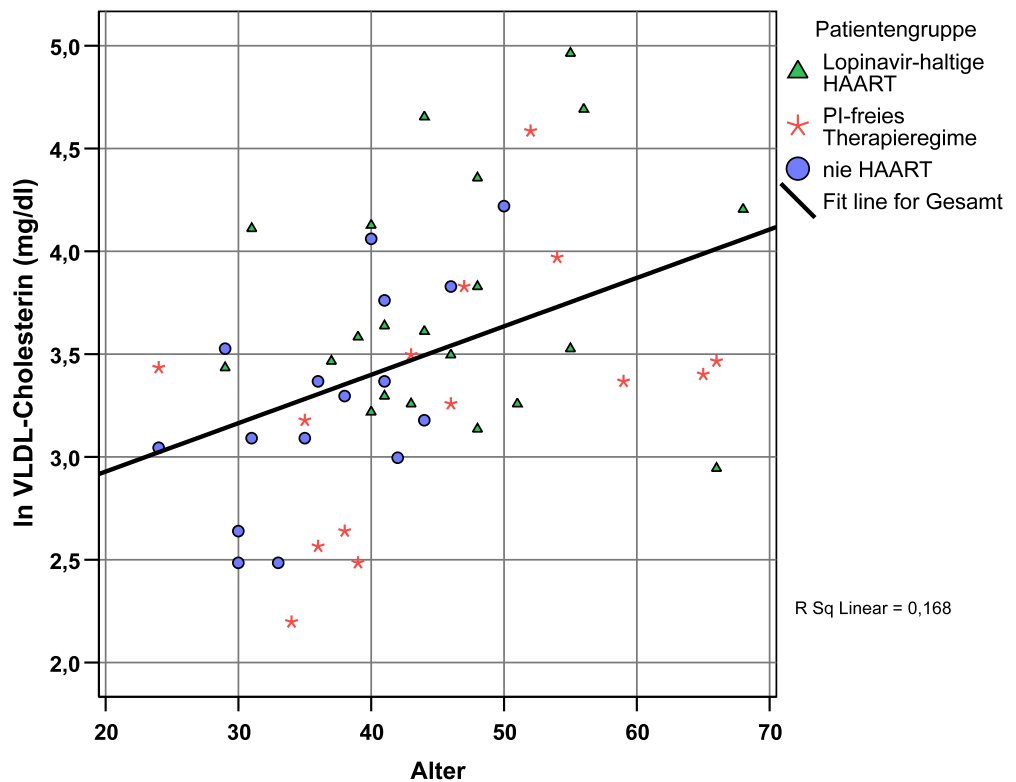


Abb. 11: Scatterplot zur Darstellung des Alterseffektes bei VLDL-Cholesterin

Fasst man jedoch wieder die Gruppen 2 und 3 zu einer zusammen, wird der Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2+3 doch noch knapp statistisch signifikant ($p=0,044$, partieller F-Test).

3.6.6. VLDL-Triglyceride/VLDL-ApoB-Ratio

5/21 (23,8%), 3/14 (21%) und 6/16 (37,5%) hatten eine VLDL-Triglyceride/VLDL-ApoB-Ratio zwischen 5,5 und 8. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

3.6.7. Apolipoprotein B

Für eine Erhöhung von Apolipoprotein B konnte keine statistische Signifikanz zwischen den drei Armen gefunden werden: 3/21 (14%), 1/14 (7%), jedoch kein Patient aus der HAART-freien Gruppe.

3.6.8. Lipoprotein (a)

Lp(a) als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor war in keiner der Gruppen signifikant erhöht: 7/18 (39%), 5/14 (36%) und 3/15 (20%).

3.6.9. Freie Fettsäuren

In der Kaletra[®]-Gruppe lagen die Freien Fettsäuren im Median bei 0,68, in der PI-freien Gruppe bei 0,54 und in der Gruppe ohne HAART bei 0,36 ($p=0,52$).

4. Diskussion

Die hier durchgeführte Querschnittsanalyse von 61 HIV-1-positiven Patienten hatte zum Ziel, die Auswirkungen der HIV-Infektion selbst und deren Therapie mit Lopinavir/r auf metabolische Veränderungen im Rahmen des Lipodystrophiesyndroms zu evaluieren. Aufgrund der Zunahme des HIV-assoziierten Lipodystrophiesyndroms seit Einführung der Proteaseinhibitoren, wurde eine „Ritonavir-geboostetes Lopinavir-Gruppe 1“ (einem der am häufigsten verordneten Proteaseinhibitoren) einer Gruppe 2 mit einer Therapie ohne jegliche Proteaseinhibitoren und einer unbehandelten Gruppe 3 gegenübergestellt.

In den beiden „therapierten Gruppen“ (1 und 2) gab es keine Beschränkungen bezüglich der Auswahl der Therapiekombinationen. Vermutlich können jedoch auch Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Veränderungen des Glucose- (Hadigan et al., 2000) und des Lipidstoffwechsel (Friis-Moller et al., 2003) induzieren, was insbesondere für das Nukleosidanalogen Stavudin gezeigt wurde (Llibre et al., 2003). Der Anteil der Patienten, die Stavudin erhielten, war in beiden Gruppen vergleichbar hoch (14% Gruppe 1 und 12% Gruppe 2). Patienten in der Lopinavir-Gruppe erhielten mehr Tenofovir (82% Gruppe 1 gegenüber 29% Gruppe 2). Patienten in der PI-freien Gruppe nahmen mehr Abacavir (53% Gruppe 2 gegenüber 9% Gruppe 1) und mehr Zidovudin ein (47%/9%). In beiden Gruppen war Lamivudin bzw. Emtricitabin am häufigsten Bestandteil einer Kombinationstherapie (91% Gruppe 1/94% Gruppe 2). Die Medikamentenverteilung lässt den Schluss zu, dass diese Studie geeignet ist, die Ergebnisse der Gruppe 1 wirklich auf Lopinavir/r zurückzuführen, da gerade Tenofovir und Lamivudin/Emtricitabin Medikamente mit geringem lipodystrophischem Potential sind (Moyle GJ et al., 2006, Shlay JC et al., 2005).

Der Altersschnitt (im Median) lag in der „untherapierten“ Gruppe 3 mit 37 Jahren signifikant unter den beiden anderen (45 und 46 Jahre), was sich dadurch erklärt, dass sich eine Indikation für eine Therapie mit der Dauer der Infektion (und somit möglicherweise mit dem Alter) ergibt. Die Teilnehmer waren überwiegend männlich, entsprechend dem hohen Anteil männlicher HIV-Infizierter in Deutschland.

Keine signifikanten Unterschiede konnten bezüglich der Kriterien eines metabolischen Syndromes innerhalb der drei untersuchten Gruppen gesehen werden: Insgesamt erfüllten 13/61 (21%) Patienten die Kriterien für einen erhöhten arteriellen Blutdruck ($RR_{\text{syst}} > 130$ mmHg und/oder $RR_{\text{diast}} > 80$ mmHg) und nur zwei Patienten hatten einen BMI > 30 kg/m². Wie in vielen vorausgehenden Untersuchungen HIV-positiver Patientenkollektive auch, lag der Anteil der Raucher in allen Gruppen sehr hoch (41-50%).

4.1. Methodik

Die in dieser Studie angewandte Methodik birgt gewisse Risiken bezüglich der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Alle Blutentnahmen erfolgten einmalig, was eine Kontrolle pathologischer Werte unmöglich macht. Zudem konnte nicht eruiert werden, ob eine 10-stündige Nahrungskarenz wirklich eingehalten wurde und ob die Patienten die vorgeschriebene kohlenhydratreiche Diät einhielten.

Dennoch ist der orale Glucosetoleranztest eine etablierte, kostengünstige und einfache Methode zur Bestimmung der Insulinsensitivität des Gewebes.

Aus Praktikabilitätsgründen und um den Patienten wiederholte Venenpunktionen zu ersparen, erfolgten alle Glucose-0h-Werte aus Venenblut, die Verlaufswerte wurden aus Kapillarblut bestimmt.

Durch die verschiedenen Abnahmetechniken (Hämolysat und Venenplasma) sind die Blutzuckerwerte nur bedingt vergleichbar. Zwar erfolgt im Labor der Klinischen Biochemie der Universität Bonn die Bestimmung mittels der gleichen Methode (s.o.), mit identischen Kalibratoren, Standards und Kontrollen, die WHO-Standards gelten allerdings nur für Venenblutkontrollen.

Die Insulinbestimmung im Plasma nach 8-stündiger Nahrungskarenz ist ebenfalls eine praxisnahe Methode zur Bestimmung der Insulinresistenz, da sie kostengünstig und leicht durchführbar ist und bereits in vielen großen Studien Anwendung fand (Haffner et al., 1992, Desprès et al., 1996). Hohe Plasmaspiegel deuten auf eine Insulinresistenz hin (Monzillo und Hamdy, 2003). Dennoch hängen die Plasmainsulinspiegel nicht nur von der Insulinsensitivität ab, sondern auch von Insulinsekretion, -Verteilung und -Abbau (Ferrannini und Mari, 1998).

Beim manifesten Diabetes spiegelt eine erniedrigte Insulinplasmakonzentration sowohl die Insulinresistenz des Gewebes als auch die verringerte β -Zellfunktion wieder.

Die Insulinbestimmung dient daher in erster Linie zur Abschätzung der Insulinsensitivität beim normoglykämischen Patienten (Laakso, 1992, Anderson et al., 1995, Philips et al., 1994).

Ein methodisches Problem stellt die pulsatile Insulinausschüttung beim Menschen dar, die die Spiegelbestimmung beeinflussen kann. Aufgrund der längeren Halbwertszeit unterliegt C-Peptid nicht diesen Schwankungen.

In der Paris Prospective Study (Fontbonne et al., 1989) wurde ein strengere Insulin-Plasmanüchternspiegel von 16 mU/l als cut-off bezeichnet, der auch in dieser Beobachtung verwendet wurde. Der obere Normbereich für das C-Peptid liegt bei 4 ng/ml.

4.2. Glucosestoffwechsel

Die hier erhobenen Daten unterstützen die These, dass HIV-Therapien, bestimmte Faktoren des metabolischen Syndroms negativ beeinflussen können. So konnten z.B. deutliche Veränderungen des Glucosestoffwechsels unter HAART beobachtet werden. 32% der Patienten mit Lopinavir/r-haltiger HAART, und sogar 47% der Patienten mit PI -freier HAART, jedoch nur 14% der Patienten ohne HAART wiesen erhöhte Nüchternblutzucker >100 mg/dl auf, jedoch nur jeweils ein Patient in Gruppe 1 und 2 hatte Werte über 126 mg/dl, was bei wiederholt erhöhtem Wert sogar den WHO-Kriterien für einen Diabetes mellitus entspräche. Die Studie konnte also mit statistischer Signifikanz ($p=0,041$) zeigen, dass eine HIV-Therapie unabhängig der verwendeten Wirkstoffgruppen zu einer Erhöhung des Nüchternblutzuckers führen kann.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei Noor et al. (2004), die eine Erhöhung des Nüchternblutzuckers unter LPV/r beschrieben. In anderen Erhebungen wurden jedoch keine Veränderungen der Nüchternblutzuckerspiegel unter Lopinavir/r-haltiger Therapie gesehen (Lee et al., 2004, Martinez et al., 2004). Und auch Hadigan et al. (2001) konnten zeigen, dass sich die Nüchternblutzucker von

therapierten HIV-Patienten nicht von denen HIV-Negativer mit vergleichbarem Alter und Body-Mass-Indices unterscheiden.

Von den insgesamt 18 Patienten mit erhöhten Nüchternzuckern hatten nur neun (50%) einen BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ und nur einer $>30 \text{ kg/m}^2$. Vorausgesetzt, die Studienkriterien einer 10-stündigen Nahrungskarenz wurden eingehalten, so bleibt hier der zwingende Verdacht, dass zumindest bei einem Teil der Patienten die HAART zur Entstehung einer diabetischen Stoffwechsellage führte.

Auch wenn die erhöhten 2h-Glucosewerte keine statistische Signifikanz bezüglich einer Korrelation mit einer HIV-Therapie aufwiesen, so ist dennoch bemerkenswert, dass sich keinerlei Veränderungen bei den Patienten ohne HIV-Therapie zeigen liessen.

Ähnlich fielen die Ergebnisse bei den Nüchterninsulinspiegeln aus. Sie waren ebenfalls in keiner Gruppe signifikant verändert, obgleich sich ein Trend bezüglich erhöhter Spiegel in der Kaletra[®]-Gruppe erkennen lässt (27% in Gruppe 1 gegenüber 15% in Gruppe 3). HOMA und QUICKI, also Quotienten, die sich zur Abschätzung der Insulinresistenz aus Nüchtern-glucose und Nüchterninsulin errechnen lassen, waren durch diese gering veränderten Werte auch nicht signifikant verändert und zeigten die gleiche Tendenz wie die Nüchterninsulinspiegel.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse für Patienten mit einer HIV-Therapie eine Zunahme von denjenigen Faktoren, die das Risiko für eine spätere Diabetesentwicklung ansteigen lassen: Gestörte Nüchtern-glucose und Gestörte Glucosetoleranz. Kaletra[®]-haltige Therapieregime konnten sich hierbei nicht als größere Risikofaktoren herausstellen, als andere Therapien. Schon in der prä-HAART-Ära wurde der Zusammenhang zwischen HIV-Infektion und prädiabetischer Stoffwechsellage untersucht und kontrovers diskutiert: Hommes et al. (1991) sahen ähnlich unserer Beobachtung eine günstige Entwicklung der Insulinresistenz bei untherapierten Patienten. Hadigan et al. (1999) beschrieben metabolische Veränderungen des Glucosestoffwechsels bei HIV-Patienten, messbar an erhöhten Nüchterninsulinspiegeln, und führten dies auf die HIV-Infektion selbst zurück.

2001 beschrieben Hadigan et al. hingegen keine Veränderung der Nüchtern-glucosespiegel von behandelten HIV-Patienten (jedweder Therapie) im Vergleich zu einem HIV-negativen Kontrollkollektiv mit vergleichbaren BMI und Alter, jedoch deutliche Erhöhung von Nüchterninsulin und 2h-Glucose-Wert als Zeichen einer Insulinresistenz. Zur Klärung der Rolle der HIV-Infektion selbst konnte somit auch diese Studie keine eindeutige Lösung anbieten. Insgesamt ist auch die Patientenzahl und die Methode (einmalige Messung!) begrenzt aussagekräftig. Dennoch zeigen die Ergebnisse analog zur Literatur (Koutkia und Grinspoon, 2004) einen deutlichen Trend hinsichtlich des Einflusses jedweder HIV-Therapie auf den Glucosestoffwechsel.

Der dahinterstehende Mechanismus ist vermutlich mit direkten Auswirkungen antiretroviraler Medikamente, und insbesondere der Proteaseinhibitoren, auf die Glucoseaufnahmefähigkeit der Adipozyten zurückzuführen (Koutkia und Grinspoon, 2004). Murata et al. (2000) zeigten einen spezifischen Effekt einer Proteasehemmer-haltigen Therapie auf die insulinstimulierte Glucoseaufnahme und auf den GLUT-4-Rezeptor in 3T3-L1 Adipozyten.

HAART-induzierte Inselzellfunktion und gestörte hepatische Glucoseproduktion konnten als weitere Störfaktoren des Glucosestoffwechsels erkannt werden (Woerle et al., 2003, Schwarz et al., 2004). Vermehrte Lipolyse durch Veränderung der Körperkomposition und durch Fettumverteilung, ausgelöst durch chronische HAART, kann vermutlich ebenfalls zu einer Insulinresistenz bei HIV-Patienten beitragen. Daher wird auch der Fettumverteilung ein Einfluß auf den Zuckerstoffwechsel zugeschrieben (Grinspoon, 2003), wie es auch schon bei HIV-negativen Kollektiven gezeigt werden konnte (Arioglu et al., 2000).

Darüber hinaus stehen Proteaseinhibitoren im Verdacht, die Umwandlung von Proinsulin zu Insulin stören zu können (Behrens et al., 1999).

Analog zu den genannten Ergebnissen fielen die Messwerte der Freien Fettsäuren aus. Zwar konnte keine statistische Signifikanz ($p=0,52$) für eine der Gruppen gefunden werden, so zeigte sich dennoch auch hier ein deutlicher Trend zu erhöhten FFS bei HAART. Überschüssige Freie Fettsäuren im Blutkreislauf stehen im Verdacht die Insulinsensitivität durch unzureichende Fettspeicherung in Muskel- und Lebergewebe stören (Gan et al., 2002, Sutinen et al., 2002), was zu gestörter

Glucoseverwertung und Insulin-gesteuerter Hemmung der Glykogenolyse und Glukoneogenese führt (Behrens et al., 2002, Van der Walk et al., 2001). So konnten erhöhte FFS schon mehrfach bei HIV-Patienten mit antiretroviraler Therapie beschrieben werden (Meininger et al., 2002, Hadigan et al., 2002).

Ob die hier beobachtete HAART-induzierte Insulinresistenz auch mit verändertem virologischem Ansprechen, wie dies für die chronische Hepatitis C gezeigt wurde (Romero-Gomez et al., 2005), oder mit nicht-alkoholischer Steatohepatitis (Neuschwander-Tetri und Caldwell, 2003) verbunden sein kann, muss in weitergehenden Studien untersucht werden.

4.3. Lipidstoffwechsel

Ebenfalls konnten in dieser Querschnittsstudie klare Veränderungen des Lipidstoffwechsels beobachtet werden. Am deutlichsten drückten sich diese in erhöhten Triglyceridspiegeln aus, die bei über der Hälfte der Patienten gemessen wurden. Mit statistischer Signifikanz ($p=0,007$) hatten die meisten dieser Patienten eine HAART und insbesondere eine Kaletra[®]-haltige Therapie.

Diese Beobachtung deckt sich mit Daten aus der Literatur, denn Lipidveränderungen bei HIV-Patienten werden häufig beschrieben (Koutkia und Grinspoon, 2004). Schon vor der HAART-Ära konnten Hypertriglyceridämien bei HIV-Patienten gesehen werden (Grunfeld et al., 1991). Seit dem breiten Einsatz antiretroviraler Therapien jedoch, sind schwere Hypertriglyceridämien beschrieben worden, insbesondere bei Patienten, die mit Proteaseinhibitoren behandelt wurden. Martinez et al. (2004) fanden eine signifikante Erhöhung der Triglyceridwerte nach 6 Monaten Lopinavir/r-haltiger Therapie, und dies ebenfalls vor allem bei Patienten, die schon zuvor Protease-Inhibitoren erhalten hatten. Auch Lee et al. (2003) konnten diesen Effekt beschreiben. Im Einklang mit den Ergebnissen dieser Studie finden sich jedoch auch Berichte über Hypertriglyceridämien und Hypercholesterinämien bei nicht-PI-haltiger Therapie (Friis-Moller et al., 2003, Mauss et al., 2003).

Ein Problem dieser Studie stellt jedoch die ungleiche Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen den Gruppen dar. Insbesondere war die therapiefreie Gruppe 3 signifikant jünger als die beiden anderen Gruppen. Die

ANCOVA-Analyse mit Alter und Geschlecht als Kovariate egalisierte die statistische Signifikanz, die Grundtendenz blieb jedoch bestehen. Bei größeren Patientengruppen mit gleicher Werteverteilung wären die Unterschiede auch hier wieder signifikant.

Wenn auch die Gesamtcholesterinkonzentrationen nicht in einer der drei Gruppen statistisch signifikant erhöht waren, so lässt sich dennoch ein Trend zuungunsten einer HIV-Therapie ablesen: 52%, 43% und 25% der Cholesterinwerte lagen über dem oberen Normwert von 200 mg/dl in den jeweiligen Gruppen. Der Mittelwertvergleich zwischen den Gruppen war überdies signifikant erhöht bei Patienten, die eine HAART erhalten ($p=0,031$).

In den Cholesterinuntergruppen HDL und LDL fanden sich keine Unterschiede. 38%, 50% und 25% hatten ein (günstiges) HDL-Cholesterin über 40 mg/dl. 10%, 7% und 19% hatten erhöhte LDL-Cholesterinwerte. Analog zu den Triglyceriden, waren die VLDL-Cholesterinpartikel signifikant in der Kaletra[®]-Gruppe erhöht ($p=0,008$). Die ANCOVA-Analyse mit Alter und Geschlecht als Kovariate schwächte jedoch diese Signifikanz analog zu den Triglyceriden ab. Dennoch blieb die Tendenz für erhöhtes VLDL-Cholesterin bei Lopinavir/r-haltiger HAART bestehen.

Die Ursache der Triglycerid- und Gesamtcholesterinerhöhung liegt vermutlich in den vermehrten VLDL-Partikeln, die sich aus beiden Lipoproteinen zusammensetzen. Als zugrunde liegender Mechanismus wird eine Interaktion zwischen antiretroviralen Medikamenten und dem Sterol regulatory element binding protein 1C diskutiert (Mooser und Carr, 2001).

Proteaseinhibitor-haltige Therapieregime konnten in vielen Studien für eine Erhöhung von Triglyceriden, VLDL-, LDL-Cholesterin jedoch nicht von HDL-Cholesterin verantwortlich gemacht werden (Echevarria et al., 1999, Mulligan et al., 2000, Périard et al., 1999). Doch auch unter PI-freien Therapien treten Lipidveränderungen auf (Calza et al., 2003). Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen diese Beobachtung.

Ein weiteres Ziel dieser Analyse war, die Rolle der HIV-Infektion selbst bei der Veränderung metabolischer Marker zu klären. Immerhin hatten in dieser Beobachtung auch 25% der unbehandelten Patienten erhöhte Triglyceride. Der

hohe Anteil von Fettstoffwechselstörungen in allen drei Gruppen lässt den Schluss zu, dass prinzipiell die Virusinfektion als solche ein auslösender Faktor sein kann. In der Literatur finden sich hierzu dennoch gegenteilige Beobachtungen. Schon lange vor der Etablierung antiretroviraler Therapiestrategien wurden auch schon Lipidveränderungen bei HIV-Patienten beschrieben (Penzak et al., 2000, Sellmayer et al., 1996). Es ist jedoch anzumerken, dass Hypocholesterinämien und Hypertriglyceridämien grundsätzlich mit chronischen Infektionen assoziiert sind, und somit auch mit der HIV-Infektion (Calza et al., 2003). Diese Lipidveränderungen sind jedoch in der Regel mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien verbunden und stammen somit aus den frühen neunziger Jahren, als eine frühzeitige therapeutische Intervention noch nicht möglich war (Constans et al., 1994). Patienten, die sich in Betreuung einer HIV-Spezialambulanz befinden und keine Therapie erhalten sind jedoch häufig diejenigen, die aufgrund einer stabilen Immunitätslage noch keine Medikamente benötigen. Analog zu dieser Beobachtung befanden sich in dieser Studie die untherapierten Patienten (Gruppe 3) überwiegend in den Frühstadien ihrer Infektion und waren jünger.

Was jedoch bei den therapierten Patienten zu den beschriebenen Veränderungen führt, konnte noch nicht vollständig geklärt werden. Carr et al. (1998) machen für die Dyslipidämien eine Interaktion zwischen Proteaseinhibitoren mit CRABP-1 und dem Lipoprotein Receptor-related Protein verantwortlich, das an der Entfernung Triglycerid-reicher Lipoproteinreste aus dem Plasma verantwortlich ist. Weshalb jedoch auch Dyslipidämien bei nicht-PI-haltigen Therapien auftreten, kann dieses Modell nicht erklären. Brinkmann et al. (1999) vermuten eine gehemmte oxidative Phosphorylierung durch mitochondriale Toxizität der ART. Grunfeld et al. (1991) machten erhöhte Zytokinspiegel (Interferon γ und TNF α) für die Triglyceriderhöhung verantwortlich.

Ob die hier beobachteten Fettstoffwechselveränderungen letztlich zu einer Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse führen, werden natürlich erst Langzeitbeobachtungen zeigen können. Dennoch kann mit Hilfe einer genaueren Untersuchung der Lipoproteinzusammensetzung möglicherweise eine Einordnung nach dem Muster bzw. Risikoprofil bekannter Hyperlipoproteinämien gelingen.

Hierzu diene die systematische Bestimmung der Apolipoprotein B-Spiegel, zu denen bisher wenige Daten in HIV-positiven Kollektiven veröffentlicht wurden. Als Zellwandbestandteil der Lipoproteine LDL und VLDL erlaubt es eine genauere Abschätzung der Anzahl der Partikel im Blut, denn anders als die Lipoproteine selbst ist ApoB nicht den Schwankungen der Messwerte aufgrund der Partikelgröße unterlegen (Sniderman et al., 2002). Jedes VLDL und jedes LDL-Partikel enthält genau ein Molekül ApoB, und daher korreliert die Menge an Plasma-ApoB mit der Menge an atherogenen Partikel. In dieser Analyse fand sich ein erhöhtes ApoB (>120 mg/dl) bei insgesamt vier Patienten. Die Fallzahl ist zu klein, um eine Signifikanz zugunsten einer der drei Gruppenmerkmale offen zu legen. Dennoch trat auch hier keine einzige ApoB-Erhöhung in der Gruppe auf, die keine Therapie erhielt.

Mauss et al. (2003) konnten in einer Untersuchung von 187 HIV-Patienten mit und ohne antiretrovirale Therapie eine Zunahme der Triglyceride, der VLDL und keine ApoB-Erhöhung feststellen und verglichen die Lipidveränderungen bei HIV-Infektion daher mit denen bei familiärer Hypertriglyceridämie, einer Fettstoffwechselstörung, die zu keiner Erhöhung des Atheroskleroserisikos führt. Dieser Vergleich ist interessant und deutet auf die eigentliche klinische Bedeutung dieser Stoffwechseleränderungen hin: der Abschätzung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse. Da auch in dieser Erhebung in erster Linie eine Zunahme der VLDL-Partikel und der Triglyceride gemessen wurde, führten wir eine Kalkulation der VLDL/ApoB-Ratio durch. Die Ratio ermöglicht eine Aussage über die Größe der VLDL-Partikel: eine Ratio zwischen 5,5 und 8 lässt auf einen erhöhten Anteil kleiner VLDL-Partikel schließen, die mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko verbunden sind. In dieser Studie konnte in keiner der drei Gruppen ein signifikant erhöhter Anteil kleiner VLDL-Partikel gesehen werden.

Lipoprotein (a) ist ein unabhängiger (vermutlich genetisch determinierter) Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Es gibt keinen Nachweis und auch keinen Grund für eine Erhöhung von Lp(a) bei HIV-Patienten. Die in dieser Beobachtung gewonnenen Daten zeigten auch keine Erhöhung von Lp(a) unter einer HIV-Therapie. Die Bestimmung gewinnt jedoch dann Bedeutung, wenn es darum geht Risikopatienten zu erkennen.

4.4. Fazit

Diese Querschnittsanalyse von 61 HIV-Patienten hatte zum Ziel, die Rolle antiretroviraler Medikamente bei der Veränderung biologischer Parameter zu untersuchen, die mit einer Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse vergesellschaftet sind. Dieser Zusammenhang konnte für die Entwicklung einer Insulinresistenz für jedwede HAART, für eine Dyslipidämie insbesondere für Kaletra[®] mit statistischer Signifikanz gezeigt werden. Zur Abschätzung des „echten“ Risikos, dass von diesen Veränderungen ausgeht, sind prospektive Langzeituntersuchungen wie die DAD-Studie (DAD-Study Group, 2007) geeignet. Hier konnte eine Verdopplung des Risikos für Myokardinfarkte nach 5 Jahren HAART-Exposition gezeigt werden. Zudem war das Risiko signifikant mit der Einnahme von Proteaseinhibitoren gegenüber NNRTI verbunden und die Autoren führten dies auf die ausgeprägteren Dyslipidämien zurück.

Letztlich bleiben kardiovaskuläre Ereignisse multifaktorielle Geschehen, die von genetischen Faktoren, Lebensstil und biologischen Parametern abhängen. Dies stellt den Behandler vor die Herausforderung, diejenigen mit einem erhöhten Risiko zu erkennen, zu beraten und gegebenenfalls therapeutisch einzugreifen.

5. Zusammenfassung

Mit der Verfügbarkeit antiretroviraler Therapien konnte die Morbidität und Mortalität HIV-Infizierter gesenkt werden. Nicht AIDS, sondern Begleiterkrankungen und Nebenwirkungen stehen für den Betroffenen im Vordergrund und verlangen vom Behandler Wachsamkeit. Große Aufmerksamkeit wurde daher in den letzten Jahren der Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse und deren Risikofaktoren bei HIV-Patienten geschenkt.

In der hier vorgelegten Querschnittsanalyse 61 HIV-infizierter Patienten konnte der Beitrag antiretroviraler Therapien bei der Entstehung eines metabolischen Syndromes verdeutlicht werden. Die gewonnenen Daten zeigen, dass Veränderungen des Glucose-, aber insbesondere des Lipidstoffwechsels bereits bei einem großen Teil HIV-Positiver vorhanden sind. Antiretrovirale Therapien führen jedoch zu einer Zunahme dieser Veränderungen. Diese Tatsache traf zwar für alle Medikamentenklassen zu, war jedoch unter einer Lopinavir/r-haltigen Therapie am stärksten ausgeprägt.

Mit statistischer Signifikanz ($p=0,041$) haben Patienten mit einer antiretroviralen Therapie auch erhöhte Nüchternblutzucker (32% in Gruppe 1, 47% in 2 und 14% in 3), Patienten mit einer Lopinavir-haltigen Therapie ebenfalls erhöhte Triglyceridspiegel (71% in Gruppe 1 gegenüber 36% und 31% in Gruppe 2 und 3, $p=0,007$) und erhöhtes VLDL-Cholesterin ($p=0,008$).

Zwar zeigten sich die augenscheinlichsten Veränderungen im Fettstoffwechsel, die gemessenen Hypertriglyceridämien und VLDL-Erhöhungen entpuppten sich jedoch bei genauerer Analyse nicht als solche, die mit einem erhöhtem Atheroskleroserisiko vergesellschaftet sind. Zudem unterlagen diese Untersuchungen einem ausgeprägtem Alters- und Geschlechtseffekt, der die deutlichen Veränderungen etwas abschwächte.

Es gibt zum heutigen Zeitpunkt für HIV-Patienten keine Alternative zur antiretroviralen Therapie. Ein Abbruch aufgrund metabolischer Veränderungen erlaubt sich nicht aufgrund der katastrophalen Folgen eines fortschreitenden Immundefektes. Und auch ein Therapiewechsel ist nicht immer möglich und indiziert. Andererseits werden ohnehin erst Langzeitbeobachtungen die reale Bedeutung der gewonnenen Daten zeigen, und es scheint außer Frage, dass

sowohl genetische Faktoren wie auch Lebensstil (Körperkomposition, Rauchen) das Risikoprofil des einzelnen Patienten definieren.

Es ist folglich für den Behandler unerlässlich, diejenigen Patienten zu erkennen, die ein besonderes Risiko tragen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine standardisierte und regelmässige Kontrolle metabolischer Parameter hierfür unabdingbar ist.

6. Anhang

Patient	Alter	Geschlecht	HIV ED	CDC	Infektionsweg	VL c/ml	CD4/ μ l	CD4 %	HAART
UA	40	2	1991	C3	MSM	50	988	40	LPV/r, TDF, CBV
MB	46	2	1992	B2	MSM	2337	628	32	3TC, TDF, LPV/r
HB	62	2	2003	C3	MSM	50	33	12	3TC, TDF, LPV/r
PB	55	2	2003	B3	MSM	50	189	12	3TC, TDF, LPV/r
RB	66	1	2004	C3	unbekannt	50	66	6	3TC, TDF, LPV/r
JD	39	2	2001	C3	MSM	50	529	33	3TC, d4T, LPV/r
HE	43	2	1993	C3	MSM	50	922	24	LPV/r, 3TC, d4T
TE	41	2	1998	C3	MSM	50	208	18	LPV/r, 3TC, TDF
IF	48	2	2001	B3	MSM	50	477	17	3TC, d4T, LPV/r
VG	40	2	2004	B3	MSM	50	432	20	3TC, TDF, LPV/r
HH	56	2	1994	A3	MSM	50	439	22	TDF, ABC, LPV/r
GK	29	2	2002	A2	HPL	50	788	33	3TC, TDF, LPV/r
ML	37	2	1990	B3	unbekannt	50	1360	28	3TC, TDF, LPV/r
EHM	48	2	2002	C3	MSM	50	379	18	3TC, ABC, LPV/r
FNM	31	2	2003	C3	HPL	1291	169	9	FTC, TDF, LPV/r
DN	41	2	1992	C3	Hetero	50	176	7	3TC, TDF, LPV/r
JN	68	2	2003	A2	MSM	50	540	20	FTC, TDF, LPV/r
UR	44	2	1991	B3	MSM	50	286	19	FTC, TDF, LPV/r
ES	51	2	1990	C3	MSM	50	645	22	LPV/r, ATV, TDF
FS	44	2	1996	C3	MSM	50	388	26	3TC, AZT, TDF, LPV/r
JS	48	2	2001	A2	IVDA	1062	187	19	LPV/r, TDF, 3TC
PS	55	2	2003	B1	MSM	50	769	43	3TC, TDF, LPV/r

Tab. 3: Patientencharakteristika Gruppe 1 (1=weiblich, 2=männlich); VL, HIV-Viruslast; MSM, homosexueller Geschlechtsverkehr; HPL, Hochprävalenzland, IVDA, intravenöser Drogengebrauch; 3TC, Lamivudin; d4T, Stavudin; TDF, Tenofovir; FTC, Emtricitabin; ATV, Atazanavir; AZT, Zidovudin

Patient	Alter	Geschlecht	HIV ED	CDC	Infektionsweg	VL c/ml	CD4/ μ l	CD4 %	HAART
MB	36	2	1998	A2	MSM	50	811	36	CBV, EFV
HJ	54	2	1993	B2	unbekannt	50	660	34	3TC, ABC, TDF, EFV
JJ	47	2	1994	A3	MSM	4343	155	8	TZV
MK	34	1	1992	B3	unbekannt	50	881	43	TZV
StK	35	1	1996	C3	HPL	50	314	33	3TC, ABC, EFV
SK	28	1	1999	A2	FSF	50	481	33	TZV
PL	48	1	2000	A3	unbekannt	50	585	36	TZV
AWM	51	1	2001	B3	HPL	107	480	16	TZV
JM	39	2	1998	A2	MSM	50	984	43	3TC, ABC, NVP
HM	65	2	1995	C3	MSM	50	110	22	ddI, TDF, EFV
BM	46	1	1996	C3	HPL	50	403	16	TZV
MMO	38	1	2003	A3	Hetero	50	355	28	FTC, TDF, NVP
JS	52	2	1991	B3	MSM	50	1024	30	3TC, TDF, NVP
SRA	59	2	1999	C3	unbekannt	50	407	19	3TC, TDF, NVP
DW	24	2	2003	C3	HPL	50	199	11	CBV, NVP
TW	43	2	2004	B3	MSM	50	188	9	3TC, d4T, EFV
KW	66	2	1996	C3	MSM	9825	296	12	3TC, d4T, NVP

Tab. 4: Patientencharakteristika Gruppe 2 (1=weiblich, 2=männlich); VL, HIV-Viruslast; MSM, männlicher homosexueller Geschlechtsverkehr; FSF, weiblicher homosexueller Geschlechtsverkehr; HPL, Hochprävalenzland; CBV, Lamivudin und Zidovudin; TZV, Lamivudin und Zidovudin und Abacavir; 3TC, Lamivudin; ABC, Abacavir; d4T, Stavudin; ddI, Didanosin; TDF, Tenofovir; FTC, Emtricitabin; EFV, Efavirenz; NVP, Nevirapin

Patient	Alter	Geschlecht	HIV ED	CDC	Infektionsweg	VL c/ml	CD4/ μ l	CD4 %	HAART
AB	30	2	2002	A1	MSM	3766	186	10	keine
LA	41	2	1998	A2	MSM	126282	329	13	keine
GB	30	2	2001	A3	IVDA	5608	186	20	keine
MB	32	2	2005	A2	unbekannt	14939	649	25	keine
AOE	35	2	2002	A2	Hetero	32206	182	25	keine
SH	38	2	1994	B2	MSM	9198	239	19	keine
GH	42	2	1996	B1	MSM	41682	545	31	keine
BK	40	1	1992	A3	IVDA	70010	173	19	keine
MK	41	2	2003	A2	MSM	34295	216	25	keine
RK	36	2	1994	A2	Transfusion	40203	388	26	keine
HL	36	2	2000	A2	MSM	313704	313	23	keine
DM	44	2	1998	A2	unbekannt	8267	217	18	keine
RM	29	2	2001	A2	MSM	41595	343	15	keine
TM	33	2	1994	A2	IVDA	13398	288	22	keine
AO	46	2	1988	A3	MSM	138.000	304	15	keine
DP	24	2	2003	A2	MSM	44.800	274	19	keine
UP	38	2	2001	C3	MSM	126617	171	16	keine
MR	42	2	2005	C3	MSM	116852	94	9	keine
SR	31	2	2005	A2	MSM	16076	357	19	keine
WS	50	2	2004	C3	Hetero	82.441	1	0	keine
MS	36	1	1997	A2	Hetero	6.715	339	18	keine
OS	40	2	2004	A2	MSM	7.878	282	22	keine

Tab. 5: Patientencharakteristika Gruppe 3 (1=weiblich, 2=männlich); VL, HIV-Viruslast

Patient	G0h mmol/l (<6,1)	G0h mg/dl (<110)	G2h	Insulin (<16)	C-Peptid	HOMA (<3)	QUICKI (>0,38)
UA	4,773	86	115	18,3	2,82	3,88204	0,31279818
MB	5,3835	97	88	8,7	1,52	2,08162	0,34172952
HB	4,44	80	115	5,3	1,69	1,04586667	0,38060935
PB	5,61	102	113	7,7	1,75	1,91986667	0,3454123
RB	4,44	80	72	5,6	2,3	1,10506667	0,37717659
JD	5,106	92	70	5	1,32	1,13466667	0,37555049
HE	10,101	182	443	12,7	2,91	5,70145333	0,2972762
TE	6,216	112	72	5,3	1,81	1,46421333	0,36055605
IF	4,551	82	69	6,3	1,31	1,27428	0,36857467
VG	4,995	90	84	12,1	2,14	2,6862	0,32926929
HH	6,66	120	117	37,4	4,7	11,0704	0,2738186
GK	4,9395	89	97	7,3	1,25	1,60259333	0,35552865
ML	5,0505	91	92	8,8	1,24	1,97530667	0,34440906
DN	5,0505	91	66	9,9	1,57	2,22222	0,33844652
JN	5,217	94	92	16,8	4,59	3,89536	0,3126527
FNM	5,1615	93	95	20,5	3,12	4,7027	0,30485604
EHM	5,1615	93	147	7,8	2,66	1,78932	0,34957976
UR	6,1605	111	83	52,2	7,66	14,29236	0,26574588
FS	5,217	94	117	21,3	3,54	4,93876	0,30289194
JS	7,0485	127	103	15,5	3,08	4,85563333	0,30356979
PS	5,55	100	95	5,13	6,06	1,2654	0,36898771
ES	5,772	104	93	11,9	2,26	3,05274667	0,32335458

Tab. 6: Ergebnisse Glucosestoffwechsel Gruppe 1, in Klammern die gewählten cut-offs. G0h, Nüchtern glukose; G2h, 2h-Glukose.

Patient	G0h mmol/l	G0h mg/dl	G2h	Insulin	C-Peptid	HOMA	QUICKI
MB	5,994	108	73	4,8	2,07	1,27872	0,36836958
HJ	5,217	94	141	17,5	3,99	4,05766667	0,31092923
JJ	5,661	102	71	11,9	2,45	2,99404	0,32423875
MK	5,106	92	123	4,4	0,72	0,99850667	0,38354728
StK	5,106	92	62	6,4	1,3	1,45237333	0,36101503
SK	5,661	102	103	13,1	2,4	3,29596	0,31991079
PL	5,6055	101	96	5,4	1,72	1,34532	0,36540157
AWM	14,097	254	352	19,4	2,34	12,1547467	0,27080929
JM	4,995	90	123	6,5	1,62	1,443	0,36138188
HM	5,2725	95	109	8,5	2,14	1,99183333	0,34398038
BM	3,33	60	77	7	1,65	1,036	0,38120662
MMO	4,9395	89	75	2	1,21	0,43906667	0,4443615
JS	5,1615	93	107	33,2	6,44	7,61608	0,28656407
SRA	7,1595	129	172	6,9	2,07	2,19558	0,33904755
DW	5,661	102	102	8,5	1,9	2,1386	0,34036538
TW	5,8275	105	52	11,8	2,12	3,0562	0,32330325
KW	4,551	82	102	14,6	5,02	2,95309333	0,32486869

Tab. 7: Ergebnisse Glucosestoffwechsel Gruppe 2. G0h, Nüchtern glukose; G2h, 2h-Glukose.

Patient	G0h mmol/l	G0h mg/dl	G2h	Insulin	C-Peptid	HOMA	QUICKI
AB	4,44	80	83	6,1	1,02	1,20373333	0,37196571
LA	5,9385	107	104	7,7	1,41	2,03228667	0,34295029
GB	5,883	106	106	27,1	2,56	7,08574667	0,28916149
MB	4,8285	87	93	20,1	3,73	4,31346	0,30838353
AOE	4,773	86	90	13,2	1,92	2,80016	0,32732449
SH	4,884	88	88	5,8	1,54	1,25898667	0,3692884
GH	4,773	86	72	2,9	1,3	0,61518667	0,41720618
BK	4,8285	87	100	10,6	3,11	2,27476	0,33728802
MK	5,2725	95	95	13,1	3,6	3,06976667	0,32310231
RK	4,7175	85	95	4,5	1,08	0,9435	0,38720198
HL	4,8285	87	62	6,5	2,27	1,3949	0,36331498
DM	4,7175	85	101	Nd	Nd		
RM	4,884	88	68	14,8	2,8	3,21258667	0,32105363
TM	3,8295	69	68	5,1	0,93	0,86802	0,39270831
AO	5,4945	99	66	24,7	4,99	6,03174	0,29513045
DP	4,1625	75	84	9,1	1,32	1,6835	0,35284537
UP	4,2735	77	139	6,7	1,78	1,27255333	0,36865469
MR	3,663	66	67	11,2	3,43	1,82336	0,34858242
SR	5,2725	95	88	Nd	1,69		
WS	4,6065	83	128	5,4	2,12	1,10556	0,37714902
MS	5,0505	91	117	12,9	1,43	2,89562	0,32577204
OS	5,772	104	49	11,9	2,52	3,05274667	0,32335458

Tab. 8: Ergebnisse Glucosstoffwechsel Gruppe 3, nd = nicht durchgeführt. G0h, Nüchtern glukose; G2h, 2h-Glukose.

Patient	Chol	Trigl	HDL	LDL	VLDL	VLDL Trigl	VLDL ApoB	LDL ApoB	ApoB	Lp(a)	FFS	Kleine dichte VLDL
JN	241,0	334,0	31,0	143,0	67,0	189,0	34,0	90,0	124,0	Nd	,68	22,8
UA	233,0	379,0	43,0	128,0	62,0	238,0	23,0	86,0	109,0	33,0	,27	7,4
VG	229,0	124,0	32,00	172,0	25,00	48,00	15,00	98,00	113,0	12,00	,44	6,9
MB1	213,0	164,0	41,00	139,0	33,00	75,00	18,00	93,00	111,0	7,00	,32	11,6
ML	201,0	154,0	43,00	126,0	32,0	65,0	15,	73,0	88,0	104,0	,79	13,6
IF	205,0	130,0	38,0	144,0	23,0	63,0	12,0	78,0	90,0	112,0	,45	17,5
JD	178,0	199,0	42,0	100,0	36,0	128,0	17,0	61,0	78,0	11,0	,24	5,9
FS	217,0	160,0	49,0	131,0	37,0	86,0	17,0	73,0	90,0	11,0	,87	10,2
FNM	186,0	304,0	41,0	84,0	61,0	145,0	35,0	74,0	109,0	13,0	,15	7,2
DN	151,0	186,0	27,0	86,0	38,0	102,0	16,0	58,0	74,0	12,0	,88	9,7
PS	270,0	603,0	33,0	94,0	143,0	480,0	30,0	43,0	73,0	Nd	,69	9,6
RB	198,0	91,0	51,0	128,0	19,0	23,0	12,0	74,0	86,0	17,0	1,1	6,9
HB	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
GK	159,0	195,0	24,0	104,0	31,0	109,0	14,0	70,0	84,0	98,0	,51	21,3
EHM	171,0	465,0	25,0	68,0	78,0	299,0	29,0	59,0	88,0	65,0	,84	12,0
HH	248,0	608,0	31,0	108,0	109,0	474,0	36,0	85,0	121,0	Nd	,84	14,4
JS1	138,0	239,0	33,0	59,0	46,0	181,0	15,0	74,0	89,0	7,0	,06	Nd
TE	189,0	147,0	30,0	132,0	27,0	69,0	19,0	72,0	91,0	9,0	,84	12,4
UR	213,0	750,0	26,0	82,0	105,0	450,0	35,0	62,0	97,0	59,0	,96	15,4
HE	142,0	163,0	44,0	72,0	26,0	83,0	16,0	53,0	69,0	15,0	,68	8,1
PB	145,0	140,0	29,0	82,0	34,0	84,0	17,0	52,0	69,0	8,0	1,01	11,1
ES	252,0	118,0	36,0	190,0	26,0	46,0	16,0	116,0	132,0	121,0	,37	28,2

Tab. 9: Ergebnisse Lipidstoffwechsel Gruppe 1, nd=nicht durchgeführt. Chol, Cholesterin; Trigl, Triglyceride; Lp(a), Lipoprotein (a); FFS, freie Fettsäuren.

Patient	Chol	Trigl	HDL	LDL	VLDL	VLDL Trigl	VLDL ApoB	LDL ApoB	ApoB	Lp(a)	FFS	Kleine dichte VLDL
JS2	251,0	602,0	25,0	128,0	98,0	408,0	35,0	83,0	118,0	13,0	,92	20,2
MK	183,0	51,0	51,0	123,0	9,0	13,0	9,0	73,0	82,0	11,0	,67	7,1
MMO	180,0	47,0	65,0	101,0	14,0	21,0	14,0	74,0	88,0	68,0	,75	12,6
KW	130,0	160,0	21,0	77,0	32,0	78,0	19,0	64,0	83,0	20,0	,59	6,5
HM	194,0	144,0	35,0	129,0	30,0	70,0	15,0	76,0	91,0	12,0	,54	10,6
StK	210,0	111,0	49,0	137,0	24,0	46,0	11,0	79,0	90,0	72,0	,53	9,8
JM	164,0	62,0	37,0	115,0	12,0	19,0	7,0	61,0	68,0	18,0	,45	9,3
BM	201,0	117,0	46,0	129,0	26,0	58,0	12,0	78,0	90,0	114,0	,48	21,1
HJ	233,0	233,0	37,00	143,0	53,0	151,0	23,0	98,0	121,0	11,0	,73	16,0
SRA	168,0	144,0	56,0	83,0	29,0	82,0	14,0	46,0	60,0	5,0	,32	Nd
AWM	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
SK	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
TW	268,0	146,0	43,0	194,0	33,0	67,0	17,0	103,0	120,0	79,0	,29	16,9
PL	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
MB2	174,0	74,0	66,0	95,0	13,0	30,0	11,0	61,0	72,0	4,0	,74	8,5
JJ	196,0	234,0	27,0	123,0	46,0	148,0	19,0	76,0	95,0	10,0	,38	16,0
DW	229,0	154,0	54,0	144,0	31,0	67,0	15,0	91,0	106,0	65,0	,42	19,4
JS2	251,0	602,0	25,0	128,0	98,0	408,0	35,0	83,0	118,0	13,0	,92	20,2

Tab. 10: Ergebnisse Lipidstoffwechsel Gruppe 2, nd=nicht durchgeführt. Chol, Cholesterin; Trigl, Triglyceride; Lp(a), Lipoprotein (a); FFS, freie Fettsäuren.

Patient	Chol	Trigl	HDL	LDL	VLDL	VLDL Trigl	VLDL ApoB	LDL ApoB	ApoB	Lp(a)	FFS	Kleine dichte VLDL
MB3	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
BK	186,0	317,0	40,0	88,0	58,0	217,0	15,0	67,0	82,0	6,0	,20	6,9
HL	121,0	148,0	26,0	66,0	29,0	68,0	10,0	45,0	55,0	36,0	,18	6,0
SH	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
WS	228,0	310,0	32,0	128,0	68,0	172,0	30,0	74,0	104,0	67,0	,87	22,2
RK	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
TM	133,0	57,0	47,0	74,0	12,0	26,0	6,0	38,0	44,0	6,0	,29	7,7
GH	155,0	98,0	34,0	101,0	20,0	47,0	10,0	56,0	66,0	13,0	,36	Nd
SR	155,0	97,0	38,0	95,0	22,0	40,0	14,0	61,0	75,0	8,0	1,0	10,1
AO	138,0	390,0	13,0	79,0	46,0	183,0	27,0	72,0	99,0	4,0	,59	16,1
RM	145,0	179,0	26,0	85,0	34,0	88,0	16,0	58,0	74,0	4,0	,19	8,4
MK2	241,0	110,0	36,0	176,0	29,0	58,0	16,0	102,0	118,0	27,0	,58	15,6
MS	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
AOE	230,0	101,0	43,0	165,0	22,0	34,0	12,0	83,0	95,0	49,0	,39	5,3
MR	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
DP	178,0	97,0	32,0	125,0	21,0	39,0	12,0	73,0	85,0	8,0	,41	8,8
UP	164,0	137,0	21,0	116,0	27,0	42,0	16,0	88,0	104,0	7,0	,45	6,5
AB	127,0	86,0	28,0	85,0	14,0	35,0	8,0	60,0	68,0	29,0	,35	6,3
DM	166,0	122,0	37,0	105,0	24,0	66,0	12,0	64,0	76,0	10,0	,17	6,1
GB	161,0	87,0	34,0	115,0	12,0	38,0	8,0	58,0	66,0	Nd	,32	Nd
OS	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
LA	258,0	213,0	48,0	167,0	43,0	110,0	20,0	89,0	109,0	5,0	,78	26,7

Tab. 11: Ergebnisse Lipidstoffwechsel Gruppe 3, nd=nicht durchgeführt. Chol, Cholesterin; Trigl, Triglyceride; Lp(a), Lipoprotein (a); FFS, freie Fettsäuren.

Patient	Körpergröße	Körpergewicht	BMI	RR syst	RR diast	Rauchen
UA	1,64	75,5	28,0710886	90	70	1
MB	1,86	94,5	27,3152966	130	80	1
HB	1,72	63	21,2952948	90	60	2
PB	1,8	69	21,2962963	140	90	1
RB	1,7	49	16,9550173	120	80	2
JD	1,82	75,5	22,7931409	120	70	1
HE	1,83	62	18,5135418	130	80	1
TE	2	108	27	145	105	2
IF	1,84	74	21,8572779	100	60	1
VG	1,92	72	19,53125	100	60	1
HH	1,72	86	29,0697674	nd	nd	2
GK	1,73	71	23,7228107	130	90	nk
ML	1,78	58	18,3057695	110	70	1
EHM	1,73	67	22,3863143	100	60	2
FNM	1,85	99,5	29,0723156	120	80	2
DN	1,9	98,5	27,2853186	130	80	2
JN	1,78	68	21,4619366	120	70	1
UR	1,96	78	20,30404	nd	nd	nk
ES	1,68	77	27,281746	120	80	2
FS	1,87	131	37,4617518	145	90	2
JS	1,87	77	22,019503	100	70	2
PS	1,72	85	28,7317469	110	70	2

Tab. 12: Ergebnisse kardiovaskuläre Risikofaktoren Gruppe 1, 1=Raucher, 2=Nichtraucher, nd=nicht durchgeführt, nk=unbekannt

Patient	Alter	Geschlecht	Körpergröße	Körpergewicht	BMI	RR syst	RR diast	Rauchen
MB	36	2	1,83	70,5	21,0516886	140	80	1
HJ	54	2	1,91	104	28,5079905	160	100	nk
MK	34	1	1,58	58	23,2334562	100	70	1
JJ	47	2	1,83	75,5	22,5447162	140	80	2
StK	35	1	1,6	75	29,296875	90	60	2
SK	28	1	1,79	86	26,8406105	130	80	1
PL	48	1	1,72	71,5	24,1684694	100	70	1
AWM	51	1	1,68	87,5	31,0019841	120	80	2
JM	39	2	1,74	72	23,7812128	110	60	2
HM	65	2	1,76	57	18,401343	90	60	2
BM	46	1	1,63	83,5	31,4276036	120	90	2
MMO	38	1	1,66	75	27,2173029	120	90	1
JS	52	2	1,82	81,5	24,6045164	120	80	1
SRA	59	2	1,65	78	28,6501377	150	90	2
DW	24	2	1,65	70,3	25,8218549	120	80	2
TW	43	2	1,78	80	25,2493372	130	90	1
KW	66	2	1,76	87	28,0862603	145	75	2

Tab. 13: Ergebnisse kardiovaskuläre Risikofaktoren Gruppe 2, 1=Raucher, 2=Nichtraucher

Patient	Alter	Geschlecht	Körpergröße	Körpergewicht	BMI	RR syst	RR diast	Rauchen
AB	30	2	1,8	67	20,6790123	125	75	2
LA	41	2	1,68	68,5	24,2701247	120	90	2
GB	41	2	1,87	99	28,3107896	100	70	1
MB	32	2	1,73	84	28,0664239	110	80	1
AOE	35	2	1,9	101	27,9778393	140	90	2
SH	38	2	1,72	54	18,2531098	110	60	1
GH	42	2	1,78	73	23,0400202	110	70	1
BK	40	1	1,67	57	20,4381656	100	70	1
MK	41	2	1,76	83	26,794938	nd	nd	2
RK	36	2	1,71	77,5	26,5038815	90	60	1
HL	36	2	1,9	82	22,7146814	90	60	1
DM	45	2	1,81	94,5	28,8452733	100	75	2
RM	29	2	1,67	71	25,4580659	110	70	2
TM	33	2	1,83	89	26,5758906	130	80	1
AO	46	2	1,8	80	24,691358	120	90	2
DP	24	2	1,8	68	20,9876543	110	80	2
UP	38	2	1,78	67	21,1463199	110	80	2
MR	42	2	1,76	76	24,535124	120	70	2
SR	31	2	1,65	62	22,7731864	110	80	1
WS	50	2	1,8	82	25,308642	130	70	1
MS	36	1	1,73	76	25,3934311	nd	nd	2
OS	40	2	1,78	77,5	24,4602954	100	70	1

Tab. 14: Ergebnisse kardiovaskuläre Risikofaktoren Gruppe 3, 1=Raucher, 2=Nichtraucher, nd=nicht durchgeführt

Kategorie A

Asymptomatische HIV-Infektion

- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)

Kategorie B

Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:

- Bazilläre Angiomatose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses.
- Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38.5 Grad oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe
- Listeriose
- Orale Haarleukoplakie (OHL)
- Oropharyngeale Candidose
- Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar sind
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
- Periphere Neuropathie

Kategorie C

AIDS-definierende Erkrankungen

- Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen
- Candidose, ösophageal
- CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)
- CMV-Retinitis (mit Visusverlust)
- Enzephalopathie, HIV-bedingt
- Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis)
- Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
- Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
- Kryptokokkose, extrapulmonal
- Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Lymphom, Burkitt
- Lymphom, immunoblastisches
- Lymphom, primär zerebral
- Mycobacterium avium complex or M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
- Pneumocystis-Pneumonie
- Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres)
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral
- Wasting-Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv

Tab 15: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

Kategorie 1: ≥ 500 CD4-Zellen/ μ l

Kategorie 2: 200 bis 499 CD4-Zellen/ μ l

Kategorie 3: < 200 CD4-Zellen/ μ l

Tab 16: Immunologische Kategorien der CDC-Klassifikation

7. Literaturverzeichnis

Anderson RL, Hamman RF, Savage PJ, Saad MF, Laws A, Kades WW, Sands RE, Cefalu W. Exploration of simple insulin sensitivity measures derived from frequently sampled intravenous glucose tolerance (FSIGT) tests. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 724-732

Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, Rother KI, Gottlieb N, Liebermann J, Herion D, Kleiner DE, Reynolds J, Premkumar A, Sumner AE, Hoofnagle J, Reitmann ML, Taylor SI. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med* 2000; 133: 263–274

Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3320-3325

Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 530-533

Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77:1179-1184

Bastard JP, Robert JJ, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Hainque B. Is quantitative insulin sensitivity check index a fair insulin sensitivity index in humans? *Diabetes Metab* 2001; 27: 69-70

Behrens GM, Boerner AR, Weber K, van der Hoff J, Ockenga J, Brabant G. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 110: 1319-1327

Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, Stoll M, Schmidt RE. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: 63-70

Behrens GM, Stoll M, Schmidt RE. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what is it, what causes it and how can it be managed? *Drug Saf* 2000; 23: 57-76

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): 149-154

Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1992; 90: 52-60

Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354: 1112-1115

Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlipidemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 89-99

Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 10-14

Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 51-58

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: 2093-2099

Carter VM, Hoy JF, Bailey M, Colman PG, Nyulasi I, Mijch AM. The prevalence of lipodystrophy in an ambulant HIV-infected population: it all depends on the definition. *HIV Med* 2001; 2: 174-180

Christeff N, Melchior JC, de Truchis P, Perronne C, Gougeon ML. Increased serum interferon alpha in HIV-1 associated lipodystrophy syndrome. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 43-50

Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E, Dumon MF, Pellegrin I, Sergeant C, Simonoff M, Brossard G, Barbeau P, Fleury H. Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 416-420

Contois JH, McNamara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PW, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996; 42: 515-523

Connelly PW, Poapst M, Davignon J, Lussier-Cacan S, Reeder B, Lessard R, Hegele RA, Csima A. Reference values of plasma apolipoproteins A-I and B, and association with nonlipid risk factors in the populations of two Canadian provinces: Quebec and Saskatchewan. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *Can J Cardiol* 1999; 15: 409-418

DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, Thiébaud R, De Wit S, Kirk O, Fontas E, Law MG, Phillips A, Lundgren JD.: Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356: 1723-1735

Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *Jama* 1997; 277:145-153

Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. *Lancet* 1996; 348: 283-291

Desprès JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ.. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996; 334: 952-957

Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M, Rickenbach M, Malinverni R, Vernazza P, Battegay M. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. *Swiss HIV Cohort Study*. *BMJ* 1997; 315: 1194-1199

Eron JJ, Haubrich R, Lang W, Pagano G, Millard J, Wolfram J, Snowden W, Pedneault L, Tisdale M. A phase II trial of dual protease inhibitor therapy: amprenavir in combination with indinavir, nelfinavir, or saquinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 458-461

Echevarria KL, Hardin TC, Smith JA. Hyperlipidemia associated with protease inhibitor therapy. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 859–863

Fantoni M, Del Borgo C, Autore C. Evaluation and management of metabolic and coagulative disorders in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2003; 17(Suppl 1): S162-169

Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 1998; 16: 895-906

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287: 356-359

From the Center of Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41(RR-17):1-19

Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thibault N, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GE. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia*. 1989; 32: 300-304

Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monfort A, Pradier C, Morfeldt L, Mateu S, Law M, El-Sadr W, De Wit S, Sabin CA, Phillips AN, Lundgren JD; DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy: results from the DAD study. DAD Study Group. *AIDS* 2003; 17: 1179–1193.

Gan SK, Samaras K, Thompson CH, Kraegen EW, Carr A, Cooper DA. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes* 2002; 51: 3163-3169

Goldsmith DR, Perry CM. Atazanavir. *Drugs* 2003; 63: 1679-1693

Grinspoon S. Mechanisms and strategies for insulin resistance in Acquired immune deficiency syndrome. *CID* 2003; 37 (Suppl 2): 85-90

Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 48-62

Grunfeld C, Pang M, Doerrler W. Circulating interferon alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991; 90: 154-162

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. *Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1045-1052

Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, Richman DD, Valentine FT, Jonas L, Meibohm A, Emini EA, Chodakewitz JA. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 734-739

Hadigan C, Borgonha S, Rabe J, Young V, Grinspoon S. Increased rates of lipolysis among human immunodeficiency virus-infected men receiving highly active antiretroviral therapy. *Metabolism* 2002; 51:1143-1147

Hadigan C, Corcoran C, Stanley T, Piecuch S, Klibanski A, Grinspoon S. Fasting hyperinsulinemia in human immunodeficiency virus-infected men: relationship to body composition, gonadal function, and protease inhibitor use. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 35-41

Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, Davis B, Sax P, Stanley T, Wilson PW, D'Agostino RB, Grinspoon S. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human

immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 130-139

Hadigan C, Miller K, Corcoran C, Anderson E, Basgoz N, Grinspoon S. Fasting hyperinsulinemia and changes in regional body composition in human immunodeficiency virus–infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1932–1937

Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 1992; 41: 715-722

Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, Eron JJ, Feinberg JE, Balfour HH, Deyton LR, Chodakewitz JA, Fischl MA. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997; 337: 725-733

Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995; 333: 450-451

Kamps BS, Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion. In: Hoffmann C, Kamps BS, Rockstroh JK, Hrsg, HIV.NET 2006, 2006, Steinhäuser Verlag: 31-33

Hommes MJ, Romijn JA, Endert E, Eeftinck Schattenkerk JK, Sauerwein HP. Insulin sensitivity and insulin clearance in human immuno-deficiency virus–infected men. *Metabolism* 1991; 40: 651–656

Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 144-147

Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K . Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. Arch Intern Med 2004;164:1066-1076

Hui DY. Effects of HIV protease inhibitor therapy on lipid metabolism. Prog Lipid Res 2003; 42: 81-92

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2001; 24: 683-689

John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. Antivir Ther 2001; 6: 9-20

Katlama C. Successful substitution of protease inhibitors with Sustiva (efavirenz) in patients with undetectable plasma HIV-1 RNA levels: results of a prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 266-027) [abstract LbPeB7044]. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 9-14, 2000

Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2402-2410

Kerner W, Brückel J, Böhm BO, Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: Scherbaum WA, Kiess W, Hrsg., Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG - Aktualisierung der 1. Auflage, 2001, Deutsche Diabetes-Gesellschaft: 1-10

Kirwan JP, Huston-Presley L, Kalhan SC, Catalano PM. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24: 1519-1521

Kosmiski LA, Kuritzkes DR, Lichtenstein KA, Glueck DH, Gourley PJ, Stamm ER, Scherzinger AL, Eckel RH. Fat distribution and metabolic changes are strongly correlated and energy expenditure is increased in the HIV lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2001; 15: 1993-2000

Koutkia P, Grinspoon S. HIV-associated Lipodystrophy: Pathogenesis, Prognosis, Treatment and Controversies. *Annu Rev Med* 2004; 55: 303-317

Kunst A, Draeger B, Ziegenhorn J. UV-methods with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Methods of Enzymatic Analysis, Vol VI*, Bergmeyer, HU, Ed, Verlag Chemie, Deerfield, FL 1983: 163-172

Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1992; 137: 959-965

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288: 2709-2716

Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, Lo JC, Schwarz JM, Aweeka FT, Mulligan K, Schambelan M, Grunfeld C. Metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS* 2004; 18: 641-649

Llibre JM, Domingo P, Palacios R, Santos J, Perez-Elias MJ, Sanchez-de la Rosa R, Miralles C, Antela A, Moreno S; Lipo-Rec Study Group. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS*. 2006; 20: 1407-1414

Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *Jama* 1995; 274: 1771-1774

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: 181-188

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: 805-810

Martinez E, Domingo P, Galindo MJ, Milinkovic A, Arroyo JA, Baldovi F, Larrousse M, Leon A, de Lazzari E, Gatell JM. Risk of metabolic abnormalities in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy that contains Lopinavir-Ritonavir. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1017-1023

Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanco JL, Bianchi L, Buirra E, Conget I, Casamitjana R, Mallolas J, Gatell JM. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1266-1273

Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1462-1470

Matthews GV, Moyle GJ, Mandalia S, Bower M, Nelson M, Gazzard BG. Absence of association between individual thymidine analogues or nonnucleoside analogues and lipid abnormalities in HIV-1-infected persons on initial therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 310-315

Mauss S, Stechel J, Willers R, Schmutz G, Berger F, Richter WO. Differentiating hyperlipidaemia associated with antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 189–194

McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AS. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001; 24: 460-464.

McNeill AM, Girman CJ, Rosamond W, Ballantyne CM. A new definition of the metabolic syndrome predicts incident coronary heart disease and stroke. Presented at: 75th Scientific Session of the American Heart Association; November 17-20, 2002; Chicago, Ill. Abstract.

Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 323–319

Noor MA, Parker RA, O'Mara E, Grasela DM, Currie A, Hodder SL, Fiedorek FT, Haas DW. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS* 2004; 18: 2137-2144

Meininger G, Hadigan C, Laposata M, Brown J, Rabe J, Young V, Grinspoon S. Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus–infected subjects with fat redistribution. *Metabolism* 2002; 51: 260–266

Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, Hay P, Fakoya A, Murphy M, Scullard G, Leen C, Reilly G; RAVE (Randomized Abacavir versus Viread Evaluation) Group UK. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS*. 2006; 20: 2043-2450

Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, Lo JC, Schambelan M. 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: 35-43

Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *Biol Chem* 2000; 275: 20251-20254

Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS* 2002; 16: 859-863

Mynarcik DC, McNurlan MA, Steigbigel RT, Fuhrer J, Gelato MC. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25: 312-321

Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic Steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219

Noor MA, Lo JC, Mulligan K, Schwarz JM, Halvorsen RA, Schambelan M, Grunfeld C. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001; 15: 11-18

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860

Penzak SR, Chuck SK. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. *Scand J Infect* 2000; 32: 111-123

Périard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, Marcovina SM, Glauser MP, Nicod P, Darioli R, Mooser V, for the Swiss HIV Cohort Study. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation* 1999; 100: 700–705

Perseghin G, Caumo A, Caloni M, Testolin G, Luzi L. Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improves its association with insulin sensitivity in nonobese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4776-4781

Phillips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med* 1995; 12: 931

Radikova Z. Assessment of insulin sensitivity/resistance in epidemiological studies. *Endocr Regul* 2003; 37: 189-194

Robert-Koch-Institut Berlin. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten und Trends. Epidemiologische Kurzinformation des AIDS-Zentrums im Robert Koch-Institut. Stand: Ende 2004. <http://www.rki.de> (Zugriffsdatum: 15.04.2005)

Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez CM, Corpas R, Cruz M, Grande L, Vazquez L, Munoz-De-Rueda P, Lopez-Serrano P, Gila A, Gutierrez ML, Perez C, Ruiz-Extremera A, Suarez E, Castillo J. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636-641

Rozenbaum W, Adda N, Nguyen T. Prospective follow-up of a PI substitution for efavirenz in patients with HIV-related lipodystrophy syndrome [abstract 068]. *Antivir Ther* 1999; 4: 56

Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R, Lang JM, Gastaut JA, Touraine JL. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000; 14: 37-49

Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dube MP, Gerber JG, Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Mulligan K, Powderly WG, Saag MS; International AIDS Society-USA. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31: 257-275

Schwarz JM, Lee GA, Park S, Noor MA, Lee J, Wen M. Indinavir increases glucose production in healthy HIV-negative men. *AIDS* 2004; 18: 1852-1854

Sellmayer DE, Grunfeld C. Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endocr Rev* 1996; 17: 518-532

Shlay JC, Visnegarwala F, Bartsch G, Wang J, Peng G, El-Sadr WM, Gibert C, Kotler D, Grunfeld C, Raghavan S; Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). Body composition and metabolic changes in antiretroviral-naive patients randomized to didanosine and stavudine vs. abacavir and lamivudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 147-155

Snidermann AD. How, when, and why to use apolipoprotein B in clinical practice. *Am J Cardiol* 2002; 90: 48-54

Sommadossi JP. HIV protease inhibitors: pharmacologic and metabolic distinctions. *Aids* 1999; 13(Suppl 1): S29-40

Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, Seppala-Lindros A, Vekhavaara S, Halavaara J. Increased fat accumulation in the liver in HIV-infected patients with antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *AIDS* 2002; 16: 2183-2193

The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 1933-2003

Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A. Syndrome X and mortality: a populationbased study: Risk Factor and Life Expectancy Research Group. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 958-966

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: 2050–2056

Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989; 246: 904-910

Van der Walk M, Bisshop PH, Romijn JA, Ackermans MT, Lange JM, Endert E. Lipodystrophy in HIV-1-positive patients is associated with insulin resistance in multiple metabolic pathways. *AIDS* 2001; 15: 2093-2100

van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F, Wood R, Bloch M, Katlama C, Kastelein JJ, Schechter M, Murphy RL, Horban A, Hall DB, Lange JM, Reiss P. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS Med* 2004; 1: 19

Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T; Jager H; Dieterle C; Bogner JR; Landgraf R; Goebel FD. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 167-173

Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1104-1109

Woerle HJ, Mariuz PR, Meyer C, Reichman RC, Popa EM, Dostou JM. Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. *Diabetes* 2003; 52: 918-925

World Health Organisation. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organisation, 1999

Danksagung

Herrn Professor Jürgen K. Rockstroh möchte ich für die Überlassung des Themas, die außerordentliche Betreuung, die stetige Verfügbarkeit (trotz großer räumlicher Distanz) und die vielen interessanten wissenschaftlichen Diskussionen danken, die die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Ein Dank geht ebenfalls an Herrn Dr. Martin Vogel und an das gesamte Team der Immunologischen Ambulanz der Uniklinik Bonn für die Auswahl der Patienten, die Durchführung der Blutentnahmen und die Zurverfügungstellung der Daten.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Mutter, Frau Christina Ingiliz, danken, die es mir ermöglichte, mein Medizinstudium durchzuführen und mich dabei jederzeit kompromisslos unterstützte.