

**Paula Isabel Marques Simões de Freitas**

**Estudo do Síndrome  
da Lipodistrofia e das Repercussões  
Endócrino-metabólicas e Cardiovasculares  
na Infecção por VIH**

**RESUMO/SUMMARY**

**Orientador:** Professor Doutor José Luís Medina

**Coorientador:** Professor Doutor António Sarmento

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor apresentada à  
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Porto, 2012**

## RESUMO

A infecção VIH e a terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) têm sido associadas a alterações morfológicas (lipodistrofia), metabólicas e endócrinas que podem estar ligadas a aumento do risco cardiovascular. Os doentes com lipodistrofia têm vários graus de redistribuição da gordura, incluindo lipoatrofia, lipohipertrofia e formas mistas de lipodistrofia. O nosso objetivo foi estudar a composição corporal, as alterações metabólicas e endócrinas e a doença cardiovascular de acordo com a presença de lipodistrofia. Conduzimos vários estudos clínicos observacionais, em doente infetados pelo VIH e sob TARc, de forma a responder a estas questões.

Apesar das diferentes metodologias utilizadas previamente na definição de lipodistrofia, havia a necessidade de um método de definição que fosse simples, objetivo e específico para o género. Utilizando a “razão massa gorda tronco/membros” (RMGTM = % de gordura do tronco/% gordura dos membros inferiores avaliada por densitometria), definimos novos pontos de corte, tendo sido pela primeira vez definidos pontos de corte específicos para o género feminino.

A avaliação da composição corporal através de impedância bioelétrica (BIA) permite-nos ter um quadro da composição corporal que não é possível apenas com a antropometria. Os resultados da BIA demonstram que nestes doente, a massa não gorda é semelhante nos vários tipos de redistribuição da gordura, que há ausência de sarcopenia e que existe um aumento da massa gorda nos doentes com acumulação isolada da gordura central e nas formas mistas de lipodistrofia. Independentemente do género, ter peso normal, sobrecarga ponderal ou obesidade é mais comum do que ter peso baixo nos nossos doentes infetados pelo VIH. Apesar dos doentes com lipodistrofia terem uma menor prevalência de sobrecarga ponderal ou obesidade, estes têm um aumento do tecido adiposo visceral, tal como refletido no aumento da razão do tecido adiposo visceral/tecido adiposo subcutâneo determinado por tomografia computadorizada (TC) a nível abdominal.

A prevalência de síndrome metabólica (SM) nestes doentes é elevada, especialmente tendo em conta a média de idade da nossa amostra. Observámos que os doentes com lipodistrofia clínica tinham um risco aos 10 anos de doença coronária significativamente maior, determinado pelo score de Framingham. Os doentes simultaneamente com lipodistrofia clínica e com SM tinham uma maior frequência de ca-

tegorias de risco moderado e elevado do que aqueles com lipodistrofia clínica mas sem SM, enfatizando a importância do diagnóstico clínico desta condição.

Na nossa coorte, a hipertensão arterial não estava associada com insulino-resistência, lipodistrofia ou massa gorda (abdominal total, central ou periférica), mas estava associada com a razão da massa gorda central/periférica.

A insulino-resistência e as alterações da homeostase da glicose aumentavam significativamente com o aumento do RMGTM. A presença de proeminência abdominal, é um importante fator com impacto na RMGTM, expressa pelo perímetro abdominal, razão cintura/anca, razão da gordura visceral/subcutânea a nível abdominal definida por TC, e estava também associada a alterações da homeostase da glicose. Não encontramos qualquer associação entre a massa gorda periférica com insulino-resistência.

Nos doentes infectados pelo VIH, os 2 componentes do síndrome de redistribuição da gordura corporal parecem induzir efeitos deletérios diferentes: a acumulação de gordura central induz aumento do colesterol total, C-LDL e Apo B; e a lipoatrofia isolada induz baixa das Apo A1 e aumento dos triglicéridos. Na análise dos componentes do síndrome de redistribuição do tecido adiposo, a proeminência abdominal parece ser mais importante do que a lipoatrofia nesta associação.

No que concerne a relação entre os níveis de adipocinas e composição corporal, os níveis de leptina eram menores nos doentes com lipodistrofia, indicando sua relação com a gordura corporal total. Encontrámos uma correlação significativa positiva da leptina com HOMA nos doentes com lipodistrofia, o que demonstra o papel desta adipocina na insulino-sensibilidade. A adiponectina é menor nos doentes com acumulação isolada de gordura central e correlaciona-se negativamente com o tecido adiposo visceral. A razão adiponectina/leptina era menor nos doentes com acumulação isolada de gordura central. Os doentes com formas mistas de lipodistrofia tinham níveis mais elevados de PAI-1. Não encontramos diferenças significativas nos níveis de resistina, PAI-1 e ghrelina nos doentes com ou sem de lipodistrofia definida pela RMGTM.

A espessura da íntima média carotídea (EIMC), um marcador precoce de aterosclerose, era maior nos doentes com lipodistrofia do que naqueles sem lipodistrofia. A EIMC estava associada com a massa gorda total, central e com a razão da gordura central/periférica a nível abdominal. Os doentes com proeminência abdominal, independentemente de terem lipoatrofia clínica tinham uma maior EIMC, mas os doentes com lipoatrofia periférica isolada tinham uma maior EIMC do que doentes sem lipodistrofia. A acumulação da gordura central tinha um maior impacto na EIMC

nos doentes VIH tratados sob TARc; não obstante, o papel da lipoatrofia isolada não deve ser desconsiderado.

Em conclusão, a lipodistrofia tem um importante impacte nas alterações metabólicas e cardiovasculares. No entanto, deverá ser realçado, que os doentes com maior razão da gordura central/periférica (doentes com acumulação da gordura central e formas mistas de lipodistrofia) eram aqueles que apresentavam mais alterações. Porém, não podemos ignorar o papel da lipoatrofia periférica como possível contribuinte para estas alterações metabólicas e cardiovasculares.

## SUMMARY

HIV infection and combined antiretroviral therapy (cART) have been associated with morphologic abnormalities (lipodystrophy) and linked through metabolic and endocrine alterations to increased cardiovascular risk. Patients with lipodystrophy had various features and degrees of fat redistribution, including lipoatrophy, lipohypertrophy or mixed forms of lipodystrophy. We aimed to study body composition, metabolic, endocrine alterations and cardiovascular disease according to the presence of lipodystrophy. We conducted several observational clinical studies in order to answer to above research questions. Despite different methodologies have been used to define lipodystrophy, there was a need of a simple, objective and gender-specific definition. We defined new gender-specific cutoffs to FMR ( $FMR = \% \text{ of trunk} / \% \text{ of lower limbs fat mass by DXA}$ ) and for the first time in female patients. Body composition evaluation through bioelectrical impedance (BIA) gave us a picture of body composition that is not possible to have with anthropometry. The results of BIA demonstrated a similar fat-free mass along the fat distribution spectrum, absence of sarcopenia and increase in fat mass in patients with isolated central fat accumulation and mixed forms of lipodystrophy. Regardless of gender, being of normal weight, overweight or obese is more common than being underweight in our HIV-infected patients. Despite having a lower prevalence of overweight or obesity, lipodystrophic patients had an increased proportion of VAT, as reflected by the increased VAT/SAT fat ratio determined by CT at abdominal level. The prevalence of MS was high, especially taking into account the mean age of our sample and it was also observed that patients with CL had a significantly higher risk of coronary heart disease at 10 years, measured by the Framingham risk score. Also, those with CL and with MS had higher frequencies of moderate and high risk categories than those with CL but without MS, emphasizes the importance of the clinical diagnosis of this condition.

In our cohort, hypertension was not associated with IR, lipodystrophy or fat mass (total abdominal, central and peripheral), but was associated with central/peripheral fat mass ratio.

IR and glucose homeostasis abnormalities significantly increased with increasing FMR. Abdominal prominence, an important factor impacting the FMR, expressed by abdominal circumference, waist/hip ratio, visceral and trunk fat defined by CT, was also associated with glucose homeostasis disturbances. No association was observed between peripheral fat mass with IR.

In HIV infected patients, the 2 components of body fat redistribution syndrome seemed to induce different deleterious effects: central fat accumulation induced increased total cholesterol, LDL cholesterol and Apo B; and isolated lipoatrophy induced low Apo A1 and high triglycerides. In the analysis of the components of adipose tissue redistribution syndrome, abdominal prominence seems to be more important than lipoatrophy in this association.

In what concern adipokines and body composition hormones, leptin levels were lower in patients with lipodystrophy, indicating its close relationship with total body fat. A significant positive correlation of leptin with HOMA in patients with lipodystrophy demonstrates the role of this adipokine in insulin sensitivity. Adiponectin was lower in patients with isolated central fat accumulation and negatively correlated with visceral adipose tissue. The adiponectin/leptin ratio was lower in patients with isolated central fat accumulation. Patients with mixed forms of lipodystrophy had higher levels of PAI-1. No significant differences in resistin, PAI-1 and ghrelin levels in patients with or without lipodystrophy defined by FMR were found.

Carotid IMT, a surrogate marker for atherosclerosis, was higher in patients with lipodystrophy than patients without lipodystrophy. cIMT was associated with total and central fat mass and with the ratio central/peripheral fat. Patients with abdominal prominence, independently of having clinical lipoatrophy had a higher cIMT, but patients with isolated peripheral lipoatrophy had a higher cIMT than patients with no lipodystrophy. Central fat accumulation had a major impact on cIMT in HIV cART treated patients; nevertheless, the role of isolated lipoatrophy should not be disregarded.

In conclusion, lipodystrophy had an important impact in metabolic and cardiovascular abnormalities, nonetheless, patients with higher central/peripheral fat ratio (patients with central fat accumulation and mixed forms of lipodystrophy) were those that presented more alterations. One should not however ignore the role of peripheral lipoatrophy as a contributor to these metabolic and cardiovascular changes.