

人类免疫缺陷病毒感染初治男性患者糖脂代谢横断面研究

王延雪 胡虹英 李新刚 徐文晶 倪量

【摘要】目的 研究未进行高效抗逆转录病毒治疗(HAART)的初治男性人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者的糖脂代谢情况。**方法** 比较140例尚未进行HAART治疗的初治男性HIV/AIDS患者(病例组)与140例健康者(对照组)的体重指数、空腹血糖、血脂和尿酸等代谢参数的差异。**结果** 与对照组相比,病例组患者空腹血糖显著升高(5.76 mmol/L vs. 5.16 mmol/L, $t=5.265$ 、 $P=0.008$), BMI显著降低(21.79 kg/m² vs. 23.07 kg/m², $t=-4.921$ 、 $P<0.001$), 甘油三酯显著升高(1.45 mmol/L vs. 1.16 mmol/L, $t=3.516$ 、 $P=0.001$), 尿酸显著升高(411.66 μmol/L vs. 350.17 μmol/L, $t=7.167$ 、 $P<0.001$), 高密度脂蛋白胆固醇显著降低(0.98 mmol/L vs. 1.29 mmol/L, $t=-7.275$ 、 $P<0.001$), 差异均具有统计学意义。病例组患者总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇水平均随CD4⁺T细胞计数下降而下降, 高密度脂蛋白胆固醇水平与HIV RNA载量呈负相关。**结论** 初治男性HIV/AIDS患者HAART治疗前已出现空腹血糖升高及血脂等代谢紊乱, 与CD4⁺T细胞计数及HIV RNA载量相关, 治疗过程中需定期监测代谢指标, 评估心血管疾病风险。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒; 初治; 代谢; 高效抗逆转录病毒治疗

A cross-sectional study of glucose and lipid metabolism in highly active antiretroviral therapy-naïve male patients with human immunodeficiency virus infection Wang Yanxue, Hu Hongying, Li Xingang, Xu Wenjing, Ni Liang. Endocrinology Department, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Hu Hongying, Email: hongyinghu@medmail.com.cn

【Abstract】Objective To investigate the metabolism of glucose and lipid in highly active antiretroviral therapy (HAART)-naïve male cases with human immunodeficiency virus (HIV) infection. **Methods** The metabolic parameters of body mass index (BMI), fasting blood glucose (FPG), blood lipid and uric acid were compared between 140 HAART-naïve HIV/AIDS male patients (research group) and 140 healthy subjects (control group), respectively. **Results** Compared with control group, FPG of patients in research group increased significantly (5.76 mmol/L vs. 5.16 mmol/L; $t=5.265$, $P=0.008$), BMI reduced significantly (21.79 kg/m² vs. 23.07 kg/m²; $t=-4.921$, $P<0.001$), triglyceride increased significantly (1.45 mmol/L vs. 1.16 mmol/L; $t=3.516$, $P=0.001$), serum uric acid increased significantly (411.66 μmol/L vs. 350.17 μmol/L; $t=7.167$, $P<0.001$), high density lipoprotein cholesterol decreased significantly (0.98 mmol/L vs. 1.29 mmol/L; $t=-7.275$, $P<0.001$), all with significant differences. The levels of total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol decreased with the decrease of CD4⁺T cell count in the research group. The level of high density lipoprotein cholesterol was negatively correlated with HIV RNA load. **Conclusions** Before the treatment of HAART in male patients with HIV/AIDS, fasting blood glucose and blood lipids have been increased, which is related to the counts of CD4⁺T cells and the load of HIV RNA. The metabolic indexes should be monitored regularly in the course of treatment to evaluate the risk of cardiovascular disease.

【Key words】 Human immunodeficiency virus (HIV); Newly diagnosed; Metabolism; Highly active antiretroviral therapy (HAART)

随着高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)的广泛实施, 获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency

syndrome, AIDS)患者和人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者病死率显著降低, 存活时间显著延长, 但随之带来的代谢综合征以及心血管病发病率升高, 严重影响患者的远期预后。已有大量研究发现HIV/AIDS患者HAART治疗前已存在代谢紊乱, 但我国患病人群相

关报道较少。本研究分析未经HAART治疗的初治男性HIV/AIDS患者糖脂等代谢情况,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

本研究为横断面研究,对象为2017年6月1日至2017年10月31日首都医科大学附属北京地坛医院门诊收治的140例初治男性HIV/AIDS患者,为病例组。选取完全健康男性140例作为对照组。

1. 入组标准:①根据《艾滋病诊疗指南(2015版)》的诊断标准^[1],经北京市疾病预防控制中心确证抗HIV-1阳性;②年龄18~65岁;③无抗逆转录病毒治疗史。

2. 排除标准:机会性感染,高血压,服用影响血糖、血脂、血尿酸的药物。

二、方法

1. 病例组140例患者分组:①按照CD4⁺T细胞计数分为3组:CD4⁺T > 500个/μl组(24例),CD4⁺T 200~500个/μl组(82例)和CD4⁺T < 200个/μl组(31例);②按照HIV RNA载量分为4组,HIV RNA > 10⁵拷贝/ml组(34例),HIV RNA 5×10⁴~10⁵拷贝/ml组(31例),HIV RNA 10⁴~5×10⁴拷贝/ml组(42例)和HIV RNA < 10⁴拷贝/ml组(30例)。其中3例患者未检测CD4⁺T细胞计数及HIV RNA载量。

2. 所有研究对象均过夜空腹,禁食8~10 h,次日晨8:00~9:00抽取静脉血,检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、尿酸(uric acid, UA)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)并测量身高、体重,体重指数(BMI)=实测体重(kg)÷身高(m²),HIV/AIDS患者检测CD4⁺T细胞计数、HIV RNA载量。

三、统计学处理

采用SPSS 22.0进行统计学分析,计量资料均呈正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组研究对象的指标均数比较采用独立样本 t 检验,多组均数比较采用方差分析,定性资料比较采用卡方检验。代谢参数与HIV RNA载量的相关性采用Pearson相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

病例组患者140例,年龄18~65岁,平均年龄为(31.25±9.19)岁;均经性传播感染HIV。对照组患者140例,年龄18~65岁,平均年龄(32.66±8.05)岁。病例组患者和对照组年龄、血压、吸烟史($\chi^2=0.80$ 、 $P=0.37$)以及糖尿病家族史($\chi^2=1.89$ 、 $P=0.17$)差异均无统计学意义,具有可比性。

二、代谢参数

1. 病例组患者与对照组糖脂等代谢参数:与对照组相比,病例组患者空腹血糖、甘油三酯、尿酸更高,BMI低,高密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇低,差异均具有统计学意义(P 均<0.05),详见表1。

2. 不同CD4⁺T细胞计数组HIV/AIDS初治男性患者糖脂等代谢参数:总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇均随CD4⁺T细胞计数减少而下降,高密度脂蛋白胆固醇在CD4⁺T细胞计数<200个/μl组较200~500个/μl组显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),但与>500个/μl组差异无统计学意义。不同组间空腹血糖、尿酸、甘油三酯差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

3. HIV/AIDS初治男性患者糖脂等代谢参数与HIV RNA载量相关性分析:高密度脂蛋白胆固醇与HIV RNA载量呈负相关($r=-0.246$ 、 $P=0.004$) (相关曲线见图1),其余代谢参数均无显著相关性($P > 0.05$),详见表3。

表1 病例组患者与对照组的糖脂等代谢参数($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	FPG (mmol/L)
病例组	140	31.25±9.19	21.79±2.66	116.34±8.82	70.76±6.70	5.76±1.26
对照组	140	32.66±8.05	23.07±1.56	118.16±7.57	72.11±4.81	5.16±0.49
t 值		-1.370	-4.921	-1.854	-1.950	5.265
P 值		0.172	<0.001	0.065	0.052	<0.001

续表1

组别	例数	UA (μmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
病例组	140	411.66 ± 91.85	1.45 ± 0.93	3.91 ± 0.77	0.98 ± 0.49	2.370 ± 0.63
对照组	140	350.17 ± 43.24	1.16 ± 0.34	4.45 ± 0.57	1.29 ± 0.17	2.585 ± 0.50
t值		7.167	3.516	-6.574	-7.275	-3.142
P值		< 0.001	0.001	< 0.001	< 0.001	0.002

注: BMI: 体重指数, SBP: 收缩压, DBP: 舒张压, FPG: 空腹血糖, UA: 血尿酸, TG: 甘油三酯, TC: 总胆固醇, HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 不同 CD4⁺T 细胞计数组 HIV/AIDS 患者代谢参数 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI (kg/m ²)	FPG (mmol/L)	UA (μmol/L)	TG (mmol/L)
CD4 ⁺ T > 500个/μl组	24	21.60 ± 1.97	5.99 ± 1.45	413.67 ± 101.91	1.52 ± 0.72
CD4 ⁺ T 200~500个/μl组	82	21.72 ± 2.86	5.84 ± 1.40	415.48 ± 78.16	1.49 ± 1.07
CD4 ⁺ T < 200个/μl组	31	22.03 ± 2.31	5.41 ± 0.48	403.13 ± 114.53	1.31 ± 0.63
F值		0.796	1.787	0.207	0.461
P值		0.229	0.172	0.813	0.632

组别	例数	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
CD4 ⁺ T > 500个/μl组	24	4.25 ± 0.72	0.94 ± 0.16	2.67 ± 0.63
CD4 ⁺ T 200~500个/μl组	82	3.97 ± 0.78	0.98 ± 0.24	2.37 ± 0.64
CD4 ⁺ T < 200个/μl组	31	3.51 ± 0.66	0.84 ± 0.22	2.13 ± 0.55
F值		7.239	4.689	5.151
P值		0.001	0.011	0.007

注: BMI: 体重指数, FPG: 空腹血糖, UA: 血尿酸, TG: 甘油三酯, TC: 总胆固醇, HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

表 3 糖脂等代谢参数与 HIV RNA 载量的相关性 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI (kg/m ²)	FPG (mmol/L)	UA (μmol/L)	TG (mmol/L)
HIV RNA > 10 ⁵ 拷贝/ml组	34	21.52 ± 3.02	5.63 ± 1.27	401.18 ± 106.63	1.70 ± 0.95
HIV RNA 5 × 10 ⁴ ~10 ⁵ 拷贝/ml组	31	21.79 ± 3.11	5.85 ± 1.71	391.65 ± 89.34	1.27 ± 0.66
HIV RNA 10 ⁴ ~5 × 10 ⁴ 拷贝/ml组	42	22.02 ± 2.10	5.76 ± 0.72	435.64 ± 91.65	1.64 ± 1.18
HIV RNA < 10 ⁴ 拷贝/ml组	30	21.62 ± 2.56	5.89 ± 1.37	412.77 ± 75.45	1.28 ± 0.91
r值		-0.103	-0.089	-0.028	0.081
P值		0.236	0.306	0.749	0.348

组别	例数	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
HIV RNA > 10 ⁵ 拷贝/ml组	34	3.64 ± 0.76	0.81 ± 0.19	2.16 ± 0.58
HIV RNA 5 × 10 ⁴ ~10 ⁵ 拷贝/ml组	31	4.01 ± 0.72	0.95 ± 0.28	2.49 ± 0.63
HIV RNA 10 ⁴ ~5 × 10 ⁴ 拷贝/ml组	42	3.99 ± 0.87	0.95 ± 0.20	2.35 ± 0.68
HIV RNA < 10 ⁴ 拷贝/ml组	30	3.87 ± 0.89	1.04 ± 0.20	2.51 ± 0.59
r值		-0.066	-0.246	-0.032
P值		0.450	0.004	0.710

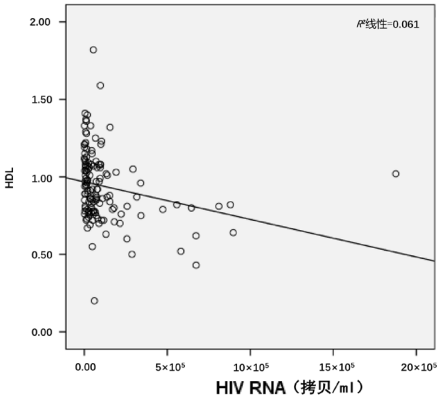


图1 HIV RNA载量与HDL-C相关性曲线

讨 论

大量研究发现, 高效抗逆转录病毒治疗 (HAART) 在显著延长HIV/AIDS患者生存时间的同时, 也导致了一系列代谢紊乱, 如体脂分布异常 (主要是内脏脂肪积聚及中心性肥胖)、脂代谢紊乱、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 及2型糖尿病, 代谢综合征发生率升高^[2-3], 而且, 心血管病风险较一般人群明显升高^[4]。其中, 心肌梗死和卒中发生率增加2倍^[5-6], 突发心源性死亡增加4倍^[7]。

IR及脂代谢紊乱是HIV/AIDS患者最常见的两种代谢异常。目前研究发现,这些患者HAART治疗前已出现脂代谢紊乱^[8]。国外研究报道脂代谢紊乱形式主要表现为TG升高,TC、LDL-C及HDL-C降低,导致TC/HDL比值异常。高HIV病毒血症及低CD4⁺T淋巴细胞计数均与低HDL-C独立相关^[9]。另外HIV载量与LDL-C降低及TG升高相关^[10]。本研究结果显示,HIV/AIDS初治男性患者已出现血脂明显异常,表现为TG升高,TC、LDL-C及HDL-C降低,HDL-C在CD4⁺T < 200个/ μ l组患者显著低于200~500个/ μ l组,但与CD4⁺T > 500个/ μ l组患者差异无统计学意义,考虑可能与CD4⁺T > 500个/ μ l组患者例数较少有关,另外HDL-C与HIV RNA载量呈负相关,与以上报道相似。但本研究未显示HIV载量与LDL-C及TG的相关性,考虑可能与研究例数较少以及均为男性有关。肖江等^[11]报道HIV感染者HAART前血脂异常主要表现为HDL降低。兰丽娟等^[12]研究则发现AIDS男性初治患者的血清总胆固醇低于同期健康男性,未发现其他血脂指标异常。关于未治疗的HIV/AIDS患者血脂异常机制,研究表明部分与极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)分泌增加、清除减少有关,此机制目前仍未明确,可能与病毒感染本身、微生物通过脂多糖易位、IFN- α 等细胞因子异常或脂蛋白E增加有关^[13]。

目前研究已证实接受HAART治疗的HIV/AIDS患者IR及2型糖尿病发生率升高。HOMA-IR和HOMA- β 是临床广泛应用的评估胰岛素敏感性、胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的模型参数。研究表明,存在基线IR的HIV/AIDS患者进展为糖尿病的机率显著升高,估计基线HOMA-IR升高者发生糖尿病的几率升高5倍^[14-15]。但新诊断HIV/AIDS患者是否存在血糖升高报道较少,且不同种族患者结果不一。法国学者Bousaffa等^[16]发现新诊断尚未抗病毒治疗的HIV感染者空腹血糖无明显升高,但HOMA-IR及HOMA- β 均升高,推测可能是HOMA- β 升高、胰岛素分泌增加抵消了IR的作用,另外CD4⁺T < 200个/ μ l与空腹血糖升高独立相关,但差异无统计学意义。几内亚比绍的一项研究则表明未行抗病毒治疗的HIV感染者糖尿病发生率升高,并且与传统危险因素如年龄、糖尿病家族史等有关^[17]。国内学者Shen等^[18]对2 006例我国新诊断为HIV感染者调查发现血糖升高的发生率为19.99%,其中空腹血糖调节受损(impaired fasting

glucose regulation, IFG)发生率为9.47%, 10.52%患者合并糖尿病,高龄、低CD4⁺T及少数民族与血糖升高均相关。另外前述兰丽娟等^[12]研究也发现新诊断AIDS患者空腹血糖较对照组显著升高,HOMA-IR升高,但HOMA- β 下降。本研究结果也表明初治HIV感染者较对照组空腹血糖显著升高,但本研究未行胰岛素抵抗及胰岛功能研究。目前国内外研究均支持CD4细胞低于200个/ μ l与空腹血糖升高相关,故建议HAART治疗过程中对低CD4水平及40岁以上或存在其他传统糖尿病危险因素的患者尤其需加强血糖监测和生活方式指导,从而早期发现并干预糖尿病。

关于HIV感染者尿酸的报道较少,曾有研究发现HIV感染者尿酸升高,痛风的年发生率较一般人群升高^[19]。本研究表明初治男性HIV/AIDS患者尿酸水平较对照组显著升高,且排除了应用影响尿酸代谢的药物,此前尚未见国内有相关文献报道。

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是仅次于肝脏疾病所导致HIV感染者发病及死亡的第2位非HIV相关病因。李太生等^[20]发现尚未给予HAART治疗的HIV感染者存在多种CVD危险因素,其中糖尿病发病率为4.6%,只有极少数患者的危险因素得到控制。随着HIV感染者的老龄化,HIV本身及HAART治疗带来的代谢紊乱以及心血管病等问题亟待解决。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组.艾滋病诊疗指南(2015版)[J]. 中华传染病杂志,2015,33(10):577-593.
- [2] Naidu S, Ponnampalvanar S, Kamaruzzaman SB, et al. Prevalence of metabolic syndrome among people living with HIV in developing countries: A systematic review[J]. AIDS Patient Care STDS,2017,31(1):1-13.
- [3] Non LR, Escota GV, Powderly WG. HIV and its relationship to insulin resistance and lipid abnormalities[J]. Transl Res,2017,183(5):41-56.
- [4] Quiros-Roldan E, Raffetti E, Foca E, et al. Incidence of cardiovascular events in HIV-positive patients compared to general population over the last decade: a population-based study from 2000 to 2012[J]. AIDS Care,2016,28(12):1551-1558.
- [5] Triant VA, Lee H, Hadigan C, et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease[J]. J Clin Endocrinol Metab,2007,92(7):2506-2512.
- [6] Rasmussen LD, Engsig FN, Christensen H, et al. Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study[J]. AIDS,

- 2011;25(13):1637-1646.
- [7] Islam FM, Wu J, Jansson J, et al. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis[J]. *HIV Med*,2012,13(8):453-468.
- [8] Rose H, Woolley I, Hoy J, et al. HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs the effect of treatment[J]. *Metabolism*,2006,55(1):90-95.
- [9] El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort[J]. *HIV Med*,2005,6(2):114-121.
- [10] Raposo MA, Gna A, Guimarães NS, et al. Metabolic disorders and cardiovascular risk in people living with HIV/AIDS without the use of antiretroviral therapy[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*,2017,50(5):598-606.
- [11] 肖江, 郇桂菊, 李鑫, 等. 高效抗逆转录病毒治疗对艾滋病患者机体代谢的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2011,5(2):133-141.
- [12] 兰丽娟, 刘大风, 陈竹, 等. 初治获得性免疫缺陷综合征男性患者的糖脂代谢特点[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2016,10(3):280-284.
- [13] Timmons T, Shen C, Aldrovandi G, et al. Microbial translocation and metabolic and body composition measures in treated and untreated HIV infection[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*,2014,30(3):272-277.
- [14] Araujo S, Bañón S, Machuca I, et al. Prevalence of insulin resistance and risk of diabetes mellitus in HIV-infected patients receiving current antiretroviral drugs[J]. *Eur J Endocrinol*,2014,171(5):545-554.
- [15] Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment[J]. *AIDS*,2012,26(3):303-314.
- [16] Boufassa F, Goujard C, Viard JP, et al. Immune deficiency could be an early risk factor for altered insulin sensitivity in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: the ANRS COPANA cohort[J]. *Antivir Ther*,2012,17(1):91-100.
- [17] Steiniche D, Jespersen S, Erikstrup C, et al. Diabetes mellitus and impaired fasting glucose in ART-naïve patients with HIV-1, HIV-2 and HIV-1/2 dual infection in Guinea-Bissau: a cross-sectional study[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*,2016,110(4):219-227.
- [18] Shen Y, Wang Z, Liu L, et al. Prevalence of hyperglycemia among adults with newly diagnosed HIV/AIDS in China[J]. *BMC Infect Dis*,2013,13:79.
- [19] Walker UA, Hoffmann C, Enters M, et al. High serum urate in HIV-infected persons: the choice of the antiretroviral drug matters[J]. *AIDS*,2006,20(11):1556-1558.
- [20] Guo F, Hsieh E, Lv W, et al. Cardiovascular disease risk among Chinese antiretroviral-naïve adults with advanced HIV disease[J]. *BMC Infect Dis*,2017,17(1):287.

(收稿日期: 2018-04-08)

(本文编辑: 孙荣华)

王延雪, 胡虹英, 李新刚, 等. 人类免疫缺陷病毒感染初治男性患者糖脂代谢横断面研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018,12(6):521-525.