

JUSSI SUTINEN

dosentti, infektiosairauksien ja sisätautien erikoislääkäri
HYKS Tulehduskeskus,
infektiosairaudet
jussi.sutinen@hus.fi

NIINA MATIKAINEN

dosentti, endokrinologian ja sisätautien erikoislääkäri
HYKS Vatsakeskus, endokrinologia,
Meilahden sairaala

HIV ja endokriiniset ongelmat

- HIV-potilaiden endokriinisten ongelmien kirjo on vaihtunut taudin muututtua kuolemaan johtavasta immuunivajeesta krooniseksi sairaudeksi.
- Nykyään suurin osa HIV-potilaiden endokriinisista ongelmista diagnosoidaan ja hoidetaan samalla lailla kuin muidenkin potilaiden.
- Krooninen infektio ja HIV-lääkitys lisäävät osteoporoosin ja murtumien riskiä. Myös metaboliset haitat ja miesten hypogonadismi ovat yleisiä.
- HIV-lääkkeiden merkittävät yhteisvaikutukset on muistettava myös endokriinisia sairauksia hoidettaessa. Yhteisvaikutuksia voi ilmaantua esimerkiksi glukokortikoidien, tyroksiinin, kalsiumvalmisteiden ja statiinien kanssa.

Yhdistelmähoitojen käyttöönotto 1990-luvun puolivälissä mullisti HIV-infektion ennusteen. Siihen saakka potilaiden keskimääräinen elinikä tartunnasta kuolemaan oli 10–12 vuotta ja endokriinisista ongelmista suurin osa johtui joko itse viruksesta, etenevästä immuunivajeesta tai siihen liittyneistä opportunistitaudeista. AIDS-vaiheen taudeista esimerkiksi tuberkuloosi ja Kaposin sarkooma saattoivat vaurioittaa endokriinisia elimiä. Nykyään AIDS-vaiheen ongelmat ovat harvinaisia ja niitä todetaan ainoastaan myöhään diagnosoiduilla potilailla.

Tehokkaiden HIV-lääkkeiden ansiosta potilaiden eliniän ennuste näyttää lähestulkoon vastaavan taustaväestön eliniän ennustetta (1). Kääntöpuolena krooninen inflammaatio, pysyvä lääkahoito sinänsä ja hoidon aikaansaama immuuni-

Tyypin 2 diabetes

Diabeteksen esiintyvyys on HIV-positiivisilla suurempi kuin kaltaistetussa taustaväestössä (2). Perinteisistä diabeteksen riskitekijöistä ikääntymisen ja ylipainon merkitys korostuvat yhä useammin myös HIV-positiivisilla. Kohorttitutkimuksissa on todettu eräiden vanhempien HIV-lääkkeiden, kuten stavudiinin, didanosinin, tsidovudiinin ja indinaviirin, lisäävän diabeteksen riskiä (2). Vanhemmat lääkkeet aiheuttivat myös lipodystrofiaa eli ihonalaisen rasvakudoksen katoamista ja viskeraalisen rasvan lisääntymistä. Lipodystrofiaan liittyy maksan rasvoittuminen ja insuliiniresistenssin kehittyminen (3).

Uudemmat hoidot eivät enää aiheuta lipodystrofiaa, ja ne ovat metabolisilta sivuvaikutuksiltaan muutenkin turvallisempia. Tämä heijastuu mm. diabeteksen ilmaantuvuuteen: Ranskassa vuosina 1999–2000 diabeteksen ilmaantuvuus HIV-positiivisilla oli 23,2/1000 henkilövuotta, mutta vuosina 2005–2006 vain 2,7/1000 henkilövuotta (4).

Samalla paastosokeritasolla (7,0–7,9 mmol/l) HIV-positiivisten HbA_{1c}-arvot ovat useissa selvitetyksissä olleet 0,2–0,4 prosenttiyksikköä (2,2–4,4 mmol/mol) pienemmät kuin HIV-negatiivisten (5,6). Selitykseksi on esitetty mm. punasolujen suurta kokoa tai niiden lyhyempää elinikää; ilmiö on liitetty nukleosidirakenteisiin ja ei-nukleosidirakenteisiin käänteiskopioijaentsyymien estäjiin (NRTI ja NNRTI) sekä proteaasinestäjiin (5,7). Yhdysvaltalaisessa hoitosuosituksessa suositellaan harkitsemaan HbA_{1c}:n raja-arvon laske- mista 5,8 %:iin (40 mmol/mol) HIV-positiivisten diabeteksen diagnostiikassa (8).

HIV-potilaiden eliniän ennuste näyttää lähestulkoon vastaavan taustaväestön ennustetta.

palauma (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) voivat aiheuttaa uudenlaisia haittavaikutuksia, myös endokriinisia ongelmia, joiden yhteydessä endokrinologin on hyvä muistaa HIV-infektion mahdollisuus (taulukko 1). Parantuneen ennusteen ansiosta HIV-potilaiden joukko ikääntyy, ja tämä heijastuu myös endokriinisten ongelmien kirjossa. On syytä muistaa, että HIV-tartunnan saanut ja hänen ympäristönsä hyötyvät varhaisesta diagnoosista, joten HIV-testejä on syytä ottaa myös oireettomilta pelkän altistumismahdollisuuden perusteella.



KIRJALLISUUTTA

- 1 Samji H, Cescon A, Hogg RS ym. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One* 2013;8:e81355.
- 2 Hadigan C, Kattakuzhy S. Diabetes mellitus type 2 and abnormal glucose metabolism in the setting of human immunodeficiency virus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:685–96.
- 3 Sutinen J, Häkkinen AM, Westerbacka J ym. Increased fat accumulation in the liver in HIV-infected patients with antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *AIDS* 2002;16:2183–93.
- 4 Capeau J, Bouteloup V, Katlama C ym. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS* 2012;26:303–14.
- 5 Slama L, Palella FJ Jr, Abraham AG ym. Inaccuracy of haemoglobin A1c among HIV-infected men: effects of CD4 cell count, antiretroviral therapies and haematological parameters. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3360–7.
- 6 Glesby MJ, Hoover DR, Shi Q ym. Glycated haemoglobin in diabetic women with and without HIV infection: data from the Women's Interagency HIV Study. *Antivir Ther* 2010;15:571–7.

HIV-lääkityksen aloittaminen vähentää sekä reisiluun kaulan että lannerangan luuntiheyttä.

- 7 Kim PS, Woods C, Georgoff P ym. A1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care* 2009;32:1591–3.
- 8 Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG ym. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;58:e1–34.
- 9 Boccaro F, Lang S, Meuleman C ym. HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:511–23.
- 10 Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R, McComsey GA. Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection. *AIDS* 2016;30:2195–203.

HIV-positiivisilla diabeetikoilla makro- ja mikrovaskulaaristen komplikaatioiden riski on suurentunut, sillä myös HIV-infektio ja HIV-lääkkeet lisäävät esimerkiksi sydäninfarktin, munuaisten vajaatoiminnan ja neuropatian riskiä (8). Myös hyvän hoitovasteen saaneilla HIV-infektioon liittyvä inflammatio ja immuunivasteen altistavat sydän- ja verisuonisairauksille (9). Valtimotaudin riskitekijöitä hoidetaan tavanomaiseen tapaan, elämäntapojen muutosta unohtamatta. Statiinihoidon merkitys on ollut osin epäselvä, mutta tuoreessa tutkimuksessa rosuvastatiinihoidon vaikutus kaulavaltimon sisäkalvon paksuuteen oli HIV-potilailla vastaava kuin muillakin (10).

HIV-positiivisten diabeteksen hoidosta on julkaistu hyvin vähän tutkimuksia. Verrattuna kaltaistettuihin HIV-negatiivisiin diabeetikoihin HIV-positiivisten vaste ainakin metformiini- ja sulfonyyliureahoitoon näyttää samantasoiselta, joskin proteaasineestäjien käyttäjillä hoitovaste voi jäädä heikommaksi (11). Diabeteksen takia HIV-lääkkeitä harkitaan vaihdettavaksi vain, jos potilaalla on käytössä vanhempia, insuliiniresistenssiin johtavia lääkkeitä (tsidovudiini, stavudiini, lopinaviiri, ritonaviiri) (12).

Metformiinia ja glitatsoneja on käytetty HIV-potilaiden lipodystrofian hoidossa eikä haittapahtumariski ole lisääntynyt (13). Sitagliptiini ei heikentänyt HIV-lääkehoidon virologista tai immunologista vastetta lumelääkkeeseen verrattuna, kun sitä tutkittiin 20 potilaalla, joilla ei ollut diabetesta (14).

Käytännössä HIV-potilaiden diabeteslääkkeet voidaan valita samoin perustein kuin muillekin diabeetikoille, kunhan muistetaan mahdolliset yhteisvaikutukset HIV-lääkkeiden kanssa (taulukko 2).

Osteopenia ja osteoporoosi

HIV-positiivisilla on todettu osteopeniaa ja osteoporoosia enemmän kuin taustaväestössä, joskin vanhemmissa tutkimuksissa HIV-potilaiden kevyempi paino näytti selittävän osa tästä erosta (15–17). Sekä suuri- että pienienergiaisen

ten murtumien riski on suurentunut, mutta suurienergiaisen murtumien riski näyttää selittyvän päihteiden käytöllä (18,19). Minkä tahansa HIV-lääkityksen aloittaminen vähentää sekä reisiluun kaulan että lannerangan luuntiheyttä 2–6 % ensimmäisten 1–2 vuoden aikana, ja sen jälkeen luuntiheys näyttää stabiloituvan (15,16). Monet perinteiset osteopenian ja osteoporoosin riskitekijät, kuten tupakointi, runsas alkoholin käyttö, hypogonadismi, inflammaatio tai D-vitamiinin vajaumus, ovat yleisiä HIV-positiivisilla (15). Samanaikainen hepatiitti C -infektio suurentaa murtumariskin 1,2–2,4-kertaiseksi verrattuna pelkästään HIV-infektiota sairastavien riskiin (20).

Tenofoviirisoprosiili huonontaa luuntiheyttä enemmän kuin muut HIV-lääkkeet, mutta lääkkeen uudempi muoto tenofoviirialafenamidi ei näytä heikentävän luuntiheyttä (16,21). Efavirentsin käyttäjillä on todettu pienempiä D-vitamiinipitoisuuksia kuin muita HIV-lääkkeitä käyttäneillä, ja mekanismiksi on epäilty efavirentsin indusoimaa aktiivisen D-vitamiinin kataboliaa (17,22,23). D-vitamiini- ja kalsiumlisä suurensivat merkittävästi D-vitamiinipitoisuuksia ja vähensivät luuntiheyden heikkenemistä lumelääkkeeseen verrattuna potilailla, jotka aloittivat tenofoviirisoprosiili-emtrisitabiini-efavirentsilääkityksen (24). Muiden yksittäisten HIV-lääkkeiden roolista on vähemmän tietoa, mutta raltegraviiri on aiheuttanut vähemmän luuntiheyden heikentymistä kuin kaksi NRTI-lääkettä, darunaviiri tai atatsanaviiri (25,26).

D-vitamiinin tai fosfaatin puutteesta johtuvan osteomalasian mahdollisuus on syytä muistaa HIV-positiivisilla. D-vitamiinin puutteen riski on suurentunut varsinkin tummaihoisilla henkilöillä ja efavirentsin käyttäjillä. Hypofosfatemian aiheuttamaa osteomalasiaa on kuvattu tenofoviirisoprosiiliin käyttäjillä (27). Lääke voi aiheuttaa proksimaalisen munuaistiehyen vaurion kautta fosfaatin hukkaa virtsaan ja lopulta hypofosfatemian.

HIV-positiivisten osteopenian ja osteoporoosin diagnostiikka ja hoito toteutetaan samalla tavoin kuin muidenkin. FRAX-laskuri saattaa aliarvioida HIV-positiivisten murtumariskiä, ja eurooppalaisessa HIV-hoitosuosituksessa suositellaan harkitsemaan HIV-infektion mukaan ottamista sekundaarisen osteoporoosin aiheuttajaksi FRAX-laskukaavaan (28).

- 11 Han JH, Gordon K, Womack JA ym. Comparative effectiveness of diabetic oral medications among HIV-infected and HIV-uninfected veterans. *Diabetes Care* 2017;40:218–25.
- 12 Monroe AK, Glesby MJ, Brown TT. Diagnosing and managing diabetes in HIV-infected patients: current concepts. *Clin Infect Dis* 2015;60:453–62.
- 13 Sutinen J. The Effects of Thiazolidinediones on Metabolic Complications and Lipodystrophy in HIV-Infected Patients. *PPAR Res* 2009;2009:373524.
- 14 Goodwin SR, Reeds DN, Royal M, Struthers H, Lacity E, Yarasheski KE. Dipeptidyl peptidase IV inhibition does not adversely affect immune or virological status in HIV infected men and women: a pilot safety study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:743–51.
- 15 Compston J. Osteoporosis and fracture risk associated with HIV infection and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:769–80.
- 16 Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Skeletal health in adults with HIV infection. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:63–74.
- 17 Hileman CO, Eckard AR, McComsey GA. Bone loss in HIV: a contemporary review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:446–51.
- 18 Hansen AB, Gerstoft J, Kronborg G ym. Incidence of low and high-energy fractures in persons with and without HIV infection: a Danish population-based cohort study. *AIDS* 2012;26:285–93.
- 19 Shiao S, Broun EC, Arpad SM, Yin MT. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013;27:1949–57.
- 20 Bedimo R, Maalouf NM, Lo Re V 3rd. Hepatitis C virus coinfection as a risk factor for osteoporosis and fracture. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:285–93.
- 21 Antela A, Aguiar C, Compston J ym. The role of tenofovir alafenamide in future HIV management. *HIV Med* 2016;17 suppl 2:4–16.
- 22 Childs K, Welz T, Samarawickrama A, Post FA. Effects of vitamin D deficiency and combination antiretroviral therapy on bone in HIV-positive patients. *AIDS* 2012;26:253–62.
- 23 Dave JA, Cohen K, Micklesfield LK, Maartens G, Levitt NS. Antiretroviral therapy, especially efavirenz, is associated with low bone mineral density in HIV-infected South Africans. *PLoS One* 2015;10:e0144286.
- 24 Overton ET, Chan ES, Brown TT ym. Vitamin D and calcium attenuate bone loss with antiretroviral therapy initiation: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:815–24.

TAULUKKO 1.

HIV-infektion ja lääkehoidon vaikutuksia endokriinisten elinten toimintaan. Nykyään AIDS-vaihe on harvinainen ja endokriiniset ongelmat liittyvät pääosin pitkäkestoiseen inflammatooriseen prosessiin ja HIV-lääkitykseen.

| | AIDS-vaiheen sairaus tai sen hoito | Lääkehoidolla hallittu HIV-infektio |
|---|--|--|
| Aivolisäke | Vajaatoiminta, vuoto, nekroosi – HIV-viruksen tai opportunisti-infektion infiltraatio | Poikkeava kortikotropiinin, tyreotropiinin, kasvuhormonin tai gonadotropiinin erityis – krooninen infektio, stressi, opiaatit – mekanismit huonosti tunnettuja |
| Kilpirauhanen | Vajaatoiminta – HIV-viruksen tai opportunisti-infektion infiltraatio Krooniseen sairauteen liittyvä matala T ₄ v | Hypotyreoosi – epäselvä mekanismi – lääkevaikutus Matala T ₄ v (tyroksinihoidossa tai ilman) – lääkityksen aiheuttama T ₄ :n katabolian muutos tai laboratoriomenetelmän ongelma, merkitys? Basedowin tauti, autoimmuunireoidiitti – immuunipalautuma lääkehoidon aloituksen jälkeen |
| Lisämunuainen | Vajaatoiminta, nekroosi, vuoto, tuumorit – HIV-viruksen tai opportunisti-infektion infiltraatio – rifampisiini Glukokortikoidiresistenssi, hyporenineeminen hyperaldosteronismi – HIV-proteiinit Hyporenineeminen hypoaldosteronismi – sulfa-trimetopriimi | Cushingin oireyhtymä – CYP 3A4:n estäjä ja glukokortikoidihoito Suurentunut kortisolipitoisuus – krooninen infektio ja stressi, suurentunut corticosteroid binding globulin-pitoisuus Toiminnallinen hyperkortisolismi – infektion, HIV-lääkityksen aiheuttama muutos kortisolin metaboliassa tai glukokortikoidireseptorin herkkyydessä Hypokortisolismi – CYP 3A4:n induktori |
| Sukupuolirauhaset | Vajaatoiminta – HIV-viruksen tai opportunisti-infektion infiltraatio – lipodystrofia ja kiihtynyt testosteronin aromatisaatio miehillä | Miehen hypogonadismi – monitekijäinen, mahdollisesti lääkehoito – sukupuolihormoneja sitovan globuliinin pitoisuuden suurentuminen Amenorrea, anovulaatio – HIV-infektio, liitännäissairaudet |
| Luusto | Luun muodostuksen ja hajotuksen epätasapaino (uncoupling) – HIV-proteiinit ja sytokiinit Osteoporoosi – laihtuminen, kakeksia | Osteoporoosi, suurentunut murtumariski – HIV-lääkityksen aloitus, riskitekijöiden kasautuminen Osteomalasia – tenofoviirisoprosessiin aiheuttama hypofosfatemia, D-vitamiinin puute |
| Metabolinen oireyhtymä ja diabetes | Lipodystrofia – vanhat HIV-lääkkeet Insuliiniresistenssi ja dyslipidemia – infektio, lääkkeet Beetasolutuho, insuliinin puute – HIV-viruksen tai opportunisti-infektion infiltraatio, pentamidiini | Lievästi suurentunut diabeteksen riski, dyslipidemia, suurentunut sydän- ja verisuonitautiriski – HIV-lääkkeet – krooninen inflammatio, riskitekijöiden kasautuminen |

Jos luuntiheys on heikentynyt, kannattaa tenofoviirisoprosessi vaihtaa muuhun HIV-lääkkeeseen. Myös proteaasimestäjän ja efavirensin vaihtamista esimerkiksi raltegraviriin voi harkita. Suun kautta otettavia bisfosfonaat-

teja ja tsoledronihappoa on käytetty HIV-lääkkeiden kanssa ongelmitta, mutta HIV-positiivisten teriparatidi- tai denosumabihoidosta ei ole tutkimuksia (29). Kalsiumlisä on syytä ottaa vähintään 4–6 tunnin aikaerolla integraasin-

- 25 Martin A, Moore C, Mallon PW ym. Bone mineral density in HIV participants randomized to raltegravir and lopinavir/ritonavir compared with standard second line therapy. *AIDS* 2013;27:2403–11.
- 26 Brown TT, Moser C, Currier JS ym. Changes in bone mineral density after initiation of antiretroviral treatment with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, or raltegravir. *J Infect Dis* 2015;212:1241–9.
- 27 Mateo L, Holgado S, Marinosa ML ym. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Rheumatol* 2016;35:1271–9.
- 28 European AIDS Clinical Society. European Guidelines for the treatment of HIV-positive adults in Europe (päivitetty lokakuu 2016). <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
- 29 Compston J. HIV infection and bone disease. *J Intern Med* 2016;280:350–8.
- 30 Parsa AA, Bhargoo A. HIV and thyroid dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord* 2013;14:127–31.
- 31 Dev N, Sahoo R, Kulshreshtha B, Gadpayle AK, Sharma SC. Prevalence of thyroid dysfunction and its correlation with CD4 count in newly-diagnosed HIV-positive adults—a cross-sectional study. *Int J STD AIDS* 2015;26:965–70.
- 32 Weetman AP. Thyroid abnormalities. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:781–90.
- 33 University of Liverpool. HIV Drug Interactions (siteerattu 18.12.2016). <http://www.hiv-druginteractions.org>
- 34 Chen F, Day SL, Metcalfe RA ym. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:98–106.
- 35 Edmunds MR, Mellington F, Ford RL, Torlinska B, Manavi K, Boelaert K. Clinical challenges of thyroid eye disease in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:779–87.
- 36 Chrousos GP, Zapanti ED. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in HIV infection and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:791–806.
- 37 Mayo J, Collazos J, Martinez E, Ibarra S. Adrenal function in the human immunodeficiency virus-infected patient. *Arch Intern Med* 2002;162:1095–8.
- 38 Lo J, Grinspoon SK. Adrenal function in HIV infection. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:205–9.

estäjiin lääkeresistenssin kehittymisen riskin vuoksi (taulukko 2).

Kilpirauhanen

Ennen tehokkaiden HIV-hoitojen aikakautta merkittävä osa kilpirauhasen toimintahäiriöistä liittyi siihen kohdistuneisiin opportunistitautteihin AIDS-vaiheen potilailla, esimerkiksi tuberkuloosiin, Kaposin sarkoomaan tai Pneumocystis jirovecii- tai kryptokokki-infektioon (30). Kilpirauhasen toimintahäiriöt yleistyvät HIV-infektion edetessä (31), mutta myös hyvän hoitovasteen saavuttaneilla HIV-positiivisilla näyttää olevan varsinkin subkliinisiä kilpirauhassairauksia enemmän kuin taustaväestössä. Häiriö voi olla hypotalamuksen, aivolisäkkeen, kilpirauhasen tai perifeerisen kudoksen tasolla, mutta mekanismeja ei tunneta tarkkaan (taulukko 1) (30).

Hypotyreoosi

Sekä kliinisen että subkliinisen hypotyreoosin esiintyvyys on HIV-positiivisilla noin kaksinkertainen verrattuna esiintyvyyteen taustaväestössä (32). Suurin osa hypotyreooseista ei selity tyypillisellä autoimmuunireoidiitilla (32).

HIV-positiivisten hypotyreoosia hoidetaan samalla tavalla kuin muidenkin. Tapausselostuksissa on kuvattu levotyrokseenin vaikutuksen heikentyneen, kun potilaalle on aloitettu proteaasinestäjä-lääkitys (ritonaviiri, lopinaviiri). Näiden HIV-lääkkeiden arvellaan aiheuttavan levotyrokseenin metaboloitumista glukuronidation kautta (33), ja samanlainen vaikutus voisi olla myös efavirensilla, mutta ei esimerkiksi integraasinestäjillä.

Pelkkä vapaan tyroksiinin (T_4) matala taso tarkoittaa tilannetta, jossa T_4 -arvo on viitealueen alapuolella, mutta tyreotropiinitaso (TSH) on normaali ja potilailla on normaali vaste tyreotropiinin vapauttajahormoniin (TRH). Tätä tilaa on raportoitu ilmenneen 2–6 %:lla HIV-positiivisista (32). Syyksi on epäilty sitä, että jotkin HIV-lääkkeet häiritsevät T_4 :n määrittäytystä. Oireettomien potilaiden kilpirauhastointia suositellaan seuraamaan, mutta lääkitys ei ole aiheellista (32).

Hypertyreoosi

Basedowin tautia on arvioitu olevan noin 3 %:lla HIV-positiivisista naisista ja 0,2 %:lla miehistä (34). Se liittyy erityisesti lääkityksen

jälkeiseen immuunipalaumaan eli IRIS-reaktioon, joka ilmaantuu yleensä vasta 1–3 vuotta HIV-hoidon aloittamisen jälkeen; infektoihin kohdistuvat IRIS-reaktiot ilmaantuvat yleensä jo ensimmäisten kolmen kuukauden aikana (30). Myös IRIS-reaktion aiheuttamia autoimmuunireoidiitteja on kuvattu (32). HIV-positiivisilla Basedowin tautiin liittyvät silmäoireet ovat harvinaisia (35).

Tyreostaatteja voi käyttää ongelmitta HIV-lääkkeiden kanssa. Radiojodihoidon tai kirurgisen hoidon aiheet ovat samat kuin muillakin potilailla.

Kortisoliaineenvaihdunta

Hypotalamus-aivolisäke-lisämunaaisakselin toiminnan muutokset ovat yleisiä sekä modernin HIV-lääkityksen aikana että AIDS-vaiheen infektiossa. Vaikka kortisoliaineenvaihdunnan diagnostiikka on haasteellista, on tärkeä tulkita oirelähtöisesti potilaan laboratoriolöydökset unohtamatta lääkeaineinteraktioita.

Toiminnallinen hyperkortisolismi

Sekä oireisilla että oireettomilla HIV-potilailla kortisolin ja kortikotropiinin pitoisuudet (ACTH) ovat usein suurentuneet, mutta toisaalta kummankin vaste kortikoliberiini-altistukseen (CRH) on usein heikentynyt. Syiksi on epäilty infektiioon liittyvää mm. sytokiiniin tai viruksen proteiinien aiheuttamaa hypotalamuksen, aivolisäkkeen tai lisämunaaisen stimulaatiota.

HIV-proteiinit voivat toimia glukokortikoidireseptorin koaktivaattoreina, jolloin kehittyä poikkeava herkkyys glukokortikoideille (36). Toisaalta AIDS-vaiheen potilailla on kuvattu myös kudosten glukokortikoidiresistenssiä, jolloin näennäisestä hyperkortisolismista huolimatta potilaalle kehittyä jopa lisämunaaisen vajaatoiminnan oireita (36).

Lisämunaisten vajaatoiminta

Lisämunaisten vajaatoiminta voi johtua aivolisäkkeen tai lisämunaisten infektiosta, kasvaimesta, verenvuodosta tai nekroosista. AIDS-vaiheen potilaalle tehdyissä ruumiinavauksissa jopa 90 %:lla on todettu sytomegaloviruksen aiheuttama lisämunaaisen tulehdus (36). Kliinistä lisämunaisten vajaatoimintaa on todettu suhteellisen harvoin, sillä oireiden arvioidaan ilmaantuvan vasta, kun lisämunaaisista on tu-

TAULUKKO 2.

Yleisimpien endokrinologiassa käytettyjen lääkkeiden yhteiskäyttö HIV-lääkkeiden kanssa.

| Lääkeaine | HIV-lääke | Yhteisvaikutus |
|--|---|---|
| DIABETESLÄÄKKEET | | |
| Metformiini | Dolutegraviiri | Metformiinin pitoisuus suurenee 1,6–1,8-kertaiseksi. Yhteiskäyttö mahdollista, mutta yhteisvaikutus huomioitava ainakin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. |
| Glinidit, gliptiinit, sulfonyyliureat | Ritonaviiri, kobisistaatti, efavirentsi | Yhteisvaikutukset mahdollisia, yhteiskäyttö sallittu. Gliptiineistä metaboliareittien perusteella alogliptiinilla ja vildagliptiinilla vähiten yhteisvaikutuksia. Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia HIV-lääkkeiden kanssa. |
| GLP-analogit, glukosin-kuljettajaproteiini 2:n estäjät | Ritonaviiri, kobisistaatti, efavirentsi | Yhteisvaikutukset mahdollisia, yhteiskäyttö sallittu. |
| Pioglitatsoni | Ritonaviiri, kobisistaatti, efavirentsi | Yhteisvaikutukset mahdollisia, yhteiskäyttö sallittu. |
| Insuliinit | | Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia HIV-lääkkeiden kanssa. |
| OSTEOPOROOSILÄÄKKEET | | |
| Bisfosfonaatit, tsoledronihappo | Dolutegraviiri, elvitegraviiri, raltegraviiri | Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia HIV-lääkkeiden kanssa. |
| Kalsium | | Kalsium ja muut polyvalentit kationit otettava vähintään 4–6 tunnin aikaerolla näiden HIV-lääkkeiden imeytymisen varmistamiseksi. |
| KILPIRAUHASLÄÄKKEET | | |
| Levotyroksiini | Ritonaviiri, lopinaviiri | Levotyroksiinin vaikutus saattaa heikentyä. |
| Karbimatsoli, propyyliourasiili | | Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia HIV-lääkkeiden kanssa. |
| LISÄMUNUAISTEN VAJAATOIMINNAN LÄÄKKEET | | |
| Hydrokortisoni, fludrokortisoni | Ritonaviiri, kobistaatti, Efavirentsi, nevirapiini, etraviriini | Hydrokortisonin ja fludrokortisonin teho voi voimistua, yhteiskäyttö mahdollista. Hydrokortisonin ja fludrokortisonin teho voi heikentyä, yhteiskäyttö mahdollista. |
| MIEHEN HYPOGONADISMI | | |
| Testosteroni | | Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia HIV-lääkkeiden kanssa. |

- 39 Schwarze-Zander C, Klingmuller D, Klumper J, Strassburg CP, Rockstroh JK. Triamcinolone and ritonavir leading to drug-induced Cushing syndrome and adrenal suppression: description of a new case and review of the literature. *Infection* 2013;41:1183–7.
- 40 Dobs AS. Androgen therapy in AIDS wasting. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:379–90.
- 41 Rochira V, Guaraldi G. Hypogonadism in the HIV-infected man. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:709–30.
- 42 Ashby J, Goldmeier D, Sadeghi-Nejad H. Hypogonadism in human immunodeficiency virus-positive men. *Korean J Urol* 2014;55:9–16.
- 43 Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ ym. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536–59.

houtunut yli 80 % (36,37). Myös tuberkuloosi voi aiheuttaa lisämunuaisten vajaatoimintaa vaurioittamalla joko aivolisäketä tai lisämunuaista (38).

Pitkälle edennyt HIV-infektio voi vaikeuttaa lisämunuaisten vajaatoiminnan oireiden tunnistamista, koska molempiin voi liittyä esimerkiksi väsymystä, hypotoniaa tai laihtumista. Aamukortisoliarvo saattaa kuitenkin olla suurentunut, kuten edellä on kuvattu, ja siksi normaali arvo ei varmuudella sulje pois vajaatoimintaa. Tavallisin diagnostiikassa käytetty testi on ACTH-rasituskoe (36).

Lääkkeiden vaikutus lisämunuaisten toimintaan CYP 3A4:n kautta metaboloituvien kortikosteroidien käyttö yhdessä ritonaviirin tai kobisistaatin kanssa voi johtaa iatrogeeniseen Cushingin tautiin, jopa silloin, kun steroidia on käytetty paikallisesti esimerkiksi astman (flutikasoni)

tai tulehduksellisen suolistosairauden (bude-nosidi) hoidossa, tai jopa yksittäisten triamsinolonin-injektoiden jälkeen (33,38,39). Näiden steroidivalmisteiden käyttöä lopetettaessa potilaat voivat tarvita pitkäaikaista hydrokortisonikorvaushoitoa ennen oman lisämunuaistoiminnan käynnistymistä.

Tuberkuloosilääkkeistä rifampisiini voi CYP 3A4 -induktorina nopeuttaa myös endogeenisten steroidien metaboliaa ja laukaista Addisonin taudin potilailla, joiden lisämunuaisten reservi on vajaa esimerkiksi HIV-infektion vuoksi (38).

Lisämunuaisten vajaatoimintaa hoidetaan kuten HIV-negatiivisillakin. Hydrokortisoni metaboloituu maksan CYP 3A4:n kautta ja myös fludrokortisonilla voi olla CYP 3A4 -välitteistä metaboliaa, joten CYP 3A4:n estäjät (ritonaviiri, kobisistaatti) ja induktorit (efavirentsi, nevirapiini, etraviriini) voivat joko voimistaa tai heikentää korvaushoidon lääkevaikutusta (33).

44Crum-Cianflone NF, Bavaro M, Hale B ym. Erectile dysfunction and hypogonadism among men with HIV. AIDS Patient Care STDS 2007;21:9-19.

Miehen hypogonadismi

Ennen nykyisten HIV-lääkkeiden aikakautta hypogonadismi oli yleistä AIDS-vaiheen potilailla ja testosteronihoitoa käytettiin AIDS-vaiheen kuihtumisen hoidossa (40). Tehokkaiden HIV-hoitojen myötä hypogonadismin yleisyys on vähentynyt. Arviot sen nykyisestä esiintyvyydestä vaihtelevat suuresti, mutta kolmessa yli 300 potilaan tutkimuksessa hypogonadismia oli noin 25 %:lla 40–50-vuotiaista miehistä (41,42).

HIV-potilaiden hypogonadismissa on mukana monta tekijää: hypogonadismin perinteiset riskitekijät, kuten ylipaino, ikääntyminen tai krooninen sairaus (erityisesti maksa-, munuais- tai sydänsairaudet), mutta myös HIV-infektioon ja HIV-lääkkeisiin liittyviä tekijöitä (41). Hypogonadismin riskiä ei ole yhdistetty mihinkään yksittäiseen HIV-lääkkeeseen.

HIV-potilailla hypogonadismin taustalla on useammin hypotalamuksen tai aivolisäkkeen

Nykyinen HIV-lääkitys aiheuttaa selvästi vähemmän endokriinisia ongelmia kuin vanhemmat lääkkeet.

toiminnan häiriö kuin primaarinen kivesten vajaatoiminta (41). Mahdollisia hypogonadotropioppisen hypogonadismin syitä voivat olla esimerkiksi AIDS-vaiheissa potilailla hypofyysin opportunisti-infektiot tai maligniteetit. Myös HIV-lääkkeiden aiheuttama lipodystrofia on hypogonadismin riskitekijä, sillä runsas viskeraalinen rasvakudos lisää androgeenien aromatisointia estrogeeneiksi, jotka ovat erityisen tehokkaita estämään gonadotropioppisten hormonien tuotantoa (41). Päihteiden käyttäjillä opiaatit tai metadonikorvaushoito voivat vähentää gonadotropioppisten hormonien tuotantoa. Suoraa kivesten vauriota saattavat aiheuttaa opportunistitaudit tai mahdollisesti HI-virus itse.

HIV-potilaiden hypogonadismin diagnostiikka, hoito ja seuranta toteutetaan samalla lailla kuin muidenkin potilaiden. Perustutkimuksena käytetään seerumin testosteronipitoisuuden mittaamista aamulla. Näyte tutkitaan vain potilailta, joilla oireiden perusteella epäillään hypogonadismia (43). Hypogonadismin mahdollisuus on hyvä muistaa myös osteoporoosin selvityksissä. Seerumin testosteronipitoisuuden

ollessa normaalin alarajalla sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) tai vapaan laskeennallisen testosteronipitoisuuden määrittämisestä voi olla hyötyä, sillä HIV-positiivisilla SHBG-taso voi vaihdella (42,43).

On myös syytä muistaa, että itse HIV-infektioon liittyvä väsymys ja depressio sekä HIV-tartunnan pelon aiheuttama libidon ja erektion heikkeneminen saattavat muodostaa hypogonadismia muistuttavan oirekuvan. Erektiohäiriön takana on useammin depressio kuin hypogonadismi (44).

Lääkkeiden yhteisvaikutusten riski

HIV-lääkkeiden ja muun hoidon yhteisvaikutusten riski kuuluu aina huomioida HIV-potilaiden hoidossa. Tämä koskee myös endokriinologiaa lääkkeitä (taulukko 2). Suurin osa näiden lääkkeiden yhteisvaikutuksista välittyy CYP 3A4:n välityksellä, mutta yhteisvaikutuksia on muidenkin isoentsyymien kanssa. HIV:n hoidossa käytettävät ritonaviiri ja kobisistaatti ovat erittäin voimakkaita CYP 3A4:n estäjiä, jolloin sitä kautta metaboloituvien lääkkeiden pitoisuudet voivat nousta toksiselle tasolle. Osa HIV-lääkkeistä on taas CYP 3A4 -entsyymin induktoreita, jolloin yhteisvaikutus on päinvastainen

Monet lääkkeet voivat heikentää HIV-lääkkeiden tehoa ja siten aiheuttaa viruksen lääkeresistenssiä. Protonipumpun estäjät nostavat mahan pH:ta ja heikentävät atatsanaviirin ja rilpiviriinin imeytymistä, ja polyvalentit kationit (rauta, kalsium, magnesium) voivat heikentää integraasien imeytymistä.

Yhteisvaikutuksia voi tarkistaa lääkkeiden tuoteselosteista ja lisäksi esimerkiksi Liverpoolin yliopiston HIV-lääkkeisiin erikoistuneilta sivuilta (<http://www.hiv-druginteractions.org>).

HIV-lääkkeet poikkeavan laboratoriolöydöksen syynä

Useat HIV-lääkkeet, kuten dolutegraviiri ja kobisistaatti voivat aiheuttaa seerumin kreatiniinitason nousua vaikuttamatta itse glomerulusfunktioon. Tämä voi häiritä esimerkiksi diabeettisen nefropatian diagnostiikkaa ja toisaalta munuaisten kautta metaboloituvia lääkkeitä saatetaan annostella liian pienillä annoksilla.

HIV-lääkkeistä erityisesti tenofoviiridisoproksiili voi aiheuttaa proksimaalisen munuaistubuluksen vauriota, joka ilmenee mm. proteinuriana, hypofosfatemiana ja kreatiniinin nousuna.

SIDONNAISUUDET

Jussi Sutinen: Konsultointipalkkiot (advisory board) (Gilead, MSD), apuraha laitokselle (Gilead), luontopalkkiot (Gilead, Jansen, MSD), esimiehen nimeämien koulutusten kulut (Bristol Myers Squibb, Gilead, GSK, MSD).
Niina Matikainen: Konsultointipalkkiot (Novo Nordisk), luontopalkkiot (Takeda), esimiehen nimeämien koulutusten kulut (Amgen, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda).

Tubuluksen kautta erittyvät proteiinit ovat enimmäkseen muita kuin albumiinia, joten tutkimalla esimerkiksi U-prot/krea- ja U-alb/krea-suhteet on mahdollista tarkemmin arvioida, onko proteinuria merkki ensisijassa esimerkiksi diabeteksen aiheuttamasta glomerulusvauriosta vai tenofoviirisoprosiiliin aiheuttamasta tubulusvauriosta. Tenofoviirista on vastikään saatu markkinoille uudempi muoto tenofoviirialafenamidi, johon tubulusvaurion riskiä ei näytä liittyvän.

Lopuksi

HIV-potilaiden endokriinisten ongelmien kirjo elää HIV-infektion ennusteen muuttuessa ja

hoidon kehittyessä. Valtaosa HIV-potilaiden nykyisistä endokriinisista ongelmista diagnosoidaan ja hoidetaan kuten muidenkin potilaiden. Nykyinen HIV-lääkitys aiheuttaa selvästi vähemmän endokriinisia ongelmia kuin 1990-luvulla käytössä olleet lääkkeet, mutta lääkehoidossa on muistettava merkittävien yhteisvaikutusten riski.

Infektiolääkärin kuuluu tunnistaa tavallisten endokriinisten sairauksien oireet, diagnostiikka ja hoito sekä tarvittaessa konsultoida endokrinologia. Kaikkien klinikkojen on hyvä muistaa HIV-testaus omassa potilasjoukossaan. ●

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
HIV and endocrine disorders

JUSSI SUTINEN

M.D., Ph.D., Infectious Diseases
Consultant, Helsinki University
Hospital
jussi.sutinen@hus.fi

NIINA MATIKAINEN

HIV and endocrine disorders

The course of HIV infection has dramatically changed since the development of combination antiretroviral therapy (cART) in the mid-1990s. Today, the prognosis of an HIV-infected person diagnosed before severe immunosuppression approaches that of the general population.

Before the era of cART, most endocrine diseases affecting HIV-infected patients were due to severe immunosuppression. The most common AIDS-defining opportunistic infections damaging endocrine organs included tuberculosis, Kaposi sarcoma and cytomegalovirus. These diseases are still occasionally encountered in patients diagnosed only at the late stage of HIV infection.

The great majority of the HIV-infected patients today are receiving cART with good virologic and immunologic response, and therefore the spectrum of their endocrine diseases resembles that of the general population. Traditional risk factors for many endocrine diseases such as obesity for diabetes or smoking for osteoporosis are prevalent among HIV-infected patients and should be targeted accordingly. In addition, low grade inflammation persists even in patients with good treatment response. This inflammation together with potential adverse effects of the lifelong cART may act as additional triggers for endocrine disorders. The improved prognosis leads to an ageing HIV population, which will also have an effect on many endocrine diseases.

In the present review we discuss the most common endocrine diseases among HIV-infected patients, such as type 2 diabetes, osteopenia/osteoporosis, thyroid dysfunction and adrenal insufficiency as well as male hypogonadism. Infectious diseases specialists must recognize the signs and symptoms of the most common endocrine diseases. Good co-operation with endocrinologists is needed for the specific diagnostic approaches and treatment modalities.

The risk of potentially severe drug-drug interactions must always be considered when treating patients receiving cART, e.g. ritonavir may increase the AUC of simvastatin up to 3000% or lead to iatrogenic Cushing's syndrome when used concomitantly with inhaled fluticasone. The interactions are also relevant with many over-the-counter products, e.g. supplementary calcium or iron may significantly reduce the absorption of integrase inhibitors used in cART and lead to the development of irreversible HIV drug resistance.