

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Pathophysiology and treatment of HIV-related neurocognitive disorders – literature review

Dioniz Vysocki¹, Lukas Pilipavičius²

¹*Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

²*Karoliniškių Polyclinic, Vilnius, Lietuva*

Abstract

Background. Human immunodeficiency virus (HIV), once considered fatal, can now be managed with combined antiretroviral treatment (CART). However, despite expectations of decreasing case numbers, Lithuania's 2022 HIV-1 statistics show an opposite trend. HIV infiltrates and reproduces in brain microglia within the first week of infection, contributing to neurocognitive impairment in up to half of all patients. CART is not always successful in brain virus eradication. A better understanding of pathophysiology of HIV in the brain is expected to lead to the discovery of successful treatments for HIV neurocognitive disorders.

Aim: to review the literature on HIV-induced neurocognitive disorders and present their pathophysiology and treatment options.

Methods. A literature review was conducted on the PubMed database, using keywords: "HIV", "neurocognitive disorder", "dementia", "antiretroviral therapy", and "blood brain barrier". Articles published in the last 14 years in English were selected for the analysis.

Results. Brain microglia is a particularly favourable breeding ground for HIV. Cognitive impairment is related to timing of antiretroviral therapy. Not all antiretroviral therapies penetrate the blood-brain barrier, so microglia cells may remain an HIV reservoir even if no viremia is detected in blood. Pathological changes are observed in laboratory and imaging studies even though viremia is suppressed in blood. Cognitive impairment less often manifests as dementia and more often as milder disorders.

Conclusions. The main treatment for HIV-induced neurocognitive disorders remains the control of viremia with CART. However, in some patients, latent HIV persists in the brain even after achieving systemic virological control.

Keywords: HIV, neurocognitive, disorders, antiretroviral treatment.

Su ŽIV susijusių neurokognityvinių sutrikimų patofiziologija ir gydymas – literatūros apžvalga

Dioniz Vysocki¹, Lukas Pilipavičius²

¹Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva

²Karoliniškių poliklinika, Vilnius, Lithuania

Santrauka

Įvadas. Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija yra gerai žinoma visuomenės sveikatos grėsmė, kuri iki antiretrovirusinio gydymo atradimo 1996 m. buvo mirtina liga. Nors stebint bendras tendencijas atrodo, kad infekcijos atvejų turėtų mažėti, 2022 m. Lietuvos ŽIV-1 statistika nurodo priešingai. Tyrimų dėka žinome, kad virusas jau pirmąją savaitę patenka į galvos smegenų mikrogliją ir ten dauginasi, o antiretrovirusinis gydymas ne visada sėkmingai išnaikina šį lėtinį uždegimą. Net iki pusės visų pacientų pasireiškia kognityvinių funkcinių blogėjimas, kuris progresuoja iki su ŽIV-1 infekcija susijusių neurokognityvinių sutrikimų ir demencijos. Tikimasi, kad geriau supratus infekcijos patofiziologiją smegenyse, pavyks atrasti sėkmingą ŽIV neurokognityvinių sutrikimų gydymą.

Tikslas. Atlikti žmogaus imunodeficito viruso sukeltų neurokognityvinių sutrikimų literatūros apžvalgą ir pristatyti jų patofiziologiją ir gydymo būdus.

Metodika. Literatūros paieška atlikta „PubMed“ duomenų bazėje, naudojant raktažodžius: „žmogaus imunodeficito virusas“, „ŽIV“, „neurokognityviniai sutrikimai“, „demencija“, „antiretrovirusinis gydymas“, „kraujo smegenų barjeras“. Iš mokslinės literatūros šaltinių atrinktos temą atitinkančios publikacijos, paskelbtos per paskutinius 14 metų anglų kalba.

Rezultatai. Smegenų mikrogliją yra itin palanki terpė daugintis ŽIV. Kognityviniai sutrikimai susiję su antiretrovirusinės terapijos paskyrimo laiku. Ne visos antiretrovirusinės terapijos gerai penetruoja kraujo-smegenų barjerą, todėl mikroglijos ląstelės gali likti ŽIV rezervuaru net ir neaptinkant viremijos paciento kraujyje. Laboratoriniuose ir vaizdiniuose tyrimuose pataloginiai pokyčiai stebimi ir supresavus viremiją kraujyje. Kognityviniai pažeidimai rečiau pasireiškia kaip demencija ir dažniau kaip lengvesni sutrikimai.

Išvados. Pagrindinis ŽIV sukeltų neurokognityvinių sutrikimų gydymas išlieka viremijos kontrolė antiretrovirusiniais medikamentais. Tačiau daliai pacientų latentinis ŽIV išlieka smegenyse net ir pasiekus sisteminę virusologinę kontrolę.

Raktažodžiai: ŽIV, neurokognityviniai, sutrikimai, antiretrovirusinis gydymas.

1. Įvadas

Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) sukelta visuomenės sveikatos krizė pasiekė piką prieš maždaug 40 metų ir žmonija lengviau atsikvėpė tik 1996 m., kai pradėta taikyti kombinuota antiretrovirusinė terapija (angl. *combination antiretroviral therapy*, CART) ligos mirtingumą sumažino perpus (1). Išsivysčiusiose pasaulio šalyse per kelis dešimtmečius pasiekta infekcijos kontrolė ir ligos atvejų kasmet mažėja. Remiantis ŽIV epidemiologine statistika Lietuvoje, mūsų šalyje 2021 m. sergamumo rodiklis buvo gerokai mažesnis nei Europos Sąjungos vidurkis (4,3 atvejo ir 5,1 atvejo 100 tūkst. gyventojų atitinkamai) ir nuo praeito amžiaus kasmet stabiliai mažėjo. Tačiau 2022 m. fiksuotas rekordas, ir sergamumas ŽIV infekcija 2022 m., lyginant su 2021 m., padidėjo du kartus nuo 4,3 iki 8,9 atvejo 100 tūkst. gyventojų (2). Tokiam aukštam sergamumo rodikliui turėjo įtakos didelis skaičius užregistruotų ŽIV užsikrėtusių užsienio šalių piliečių (viso 119), tačiau net ir apskaičiuojant ŽIV sergamumo rodiklį be užsienio šalių piliečių – 2022 m. jis sudarė 4,7 atvejo 100 tūkst. gyventojų, t. y. sergamumas didėjo. Remiantis oficialia statistika, kas antras užsikrėtęs asmuo buvo 30–44 metų amžiaus, 60 proc. asmenų ŽIV infekcija užsikrėtė heteroseksualių santykių metu. Tai yra nerimą kelianti informacija, kadangi užsikrėtę yra jauni, darbingo amžiaus asmenys, o užkrėtimo būdas skiriasi nuo tradiciškai asocijuojamo su ŽIV infekcija (paplitęs mąstymas, kad ŽIV užsikrėčiama naudojant intraveninius narkotikus ar homoseksualių santykių metu), todėl tai gali lemti spartesnę infekcijos plitimą, vėlesnę diagnozės nustatymo laiką ir pavėluotas gydymo galimybes, dažnesnes oportunistines infekcijas. Be pastarųjų ir AIDS, ilgesnė negydytos ŽIV

infekcijos trukmė susijusi su didesne rizika išsivystyti su ŽIV susijusiems neurokognityviniams sutrikimams (angl. *HIV-associated neurocognitive disorders*, HAND), kurie ne tik sumažina ligonio savarankiškumą ir gebėjimą apsitarnauti, bet ir blogina gyvenimo kokybę ir išgyvenamumo rodiklius (3). HAND gali varijuoti nuo lengvų pažintinių funkcijų sutrikimų iki demencijos, kuri gali būti mirtina. Su ŽIV susijusi demencija buvo dažniausias HAND iki CART laikotarpio, dabar išsivysčiusiose pasaulio šalyse toks vėlyvos stadijos psichiatrinis sutrikimas retas. Visgi įdomu tai, kad nors taikant antiretrovirusinį gydymą infekcijos kontrolei sunkios formos HAND sutrikimų mažėja, bendras ŽIV pacientų dalis, kuriems nustatomi kognityviniai sutrikimai, nemažėja – HAND nustatomi 15-55 proc. visų sergančiųjų (4, 5). Dažniau nustatomi kognityviniai sutrikimai, lengvai arba vidutiniškai trikdančios kasdienę veiklą (6). Kai kuriems pacientams sutrikimai turi polinkį progresuoti (7). Net ir praėjus beveik pusei amžiaus nuo ŽIV epidemijos protrūkio, su infekcija susijusių neurokognityvinių sutrikimų specifinis gydymas nėra atrastas ir remiasi bendra kraujo viremijos kontrole naudojant CART. Tačiau tyrimai rodo, kad viremija ne visada koreliuoja su galvos smegenyse vykstančiais pažeidimais (5), todėl HAND patofiziologija tiriama toliau ir ieškoma specifinių gydymo galimybių.

2. Metodika

Literatūros apžvalga atlikta medicininėje duomenų bazėje „PubMed“. Paieškai naudoti raktažodžiai: „žmogaus imunodeficito virusas“ (angl. *human immunodeficiency virus*), „ŽIV“ (angl. *HIV*), „neurokognityviniai sutrikimai“ (angl. *neurocognitive disorders*), „demencija“

(angl. *dementia*), „kombinuota antiretrovirusinė terapija“ (angl. *combination antiretroviral therapy*), „kraujo smegenų barjeras“ (angl. *blood brain barrier*). Atrinktos temą atitinkančios publikacijos, parašytos anglų kalba ir publikuotos 2010-2024 metais. Atsižvelgus į visus kriterijus, šioje literatūros apžvalgoje remtasi 33-imis moksliniais straipsniais.

3. Rezultatai

3.1. HAND patofiziologija

Į žmogaus organizmą patekus ir pradėjus daugintis ŽIV, jau pirmąją savaitę (3-5 d.) infekuoti monocitai ir CD4⁺ ląstelės migruoja per kraujo-smegenų barjerą ir infekuoja astroцитus, makrofagus ir mikrogliją (8). Pastarosios ląstelės sudaro iki penktadalio visų galvos smegenų ląstelių ir yra itin jautrios ŽIV infekcijai (9, 10). Ji pasižymi struktūrinėmis ir funkcinėmis savybėmis, reikalingomis infekcijai daugintis ir išlikti (11). Mikroglijoje ŽIV DNR išlieka ir kraujyje nesant viremijos, todėl galvos smegenys laikomos ŽIV infekcijos rezervuaru net ir supresavus infekciją (12, 13). Besidaugindamas virusas išskiria baltymus gp120 ir Tat, taip pat uždegiminius citokinus, chemokinus ir oksidacinio streso mediatorius, kurie sukelią lėtinį uždegimą, imuninių ląstelių aktyvaciją ir neuronų destrukciją (14). Daugelis išskiriamų metabolitų trikdo neuronų sinapsių funkcionavimą, o Tat baltymas tiesiogiai skatina neuronų apoptozę ir pasižymi neurotoksiškumu dėl sukeltos neuromediatoriaus glutamato veiklos disreguliacijos (15). Smegenyse vykstantis uždegimas padidina kraujo-smegenų barjero pralaidumą, todėl į audinius patenka dar daugiau viruso dalelių ir uždegiminių mediatorių, tokių kaip interleukinas-6 ir tumoro nekrozės faktorius alfa (TNF-alfa)(16). Uždegimo sukeltas oksidacinis stresas,

mitochondrijų disfunkcija, sutrikusi neurotrofika ir lipidų peroksidaciją kartu su tiesioginiu viruso replikacijos sukeltu neuronų pažeidimu sudaro HAND patofiziologinę grandinę (17). Manoma, kad susijusi ir genetika: APOE ε4 alelis, kuris susietas su didesne Alzheimerio ligos išsivystymo rizika, yra susijęs ir su didesne ŽIV užsikrėtusių asmenų kognityvinių funkcijų pablogėjimo rizika (18).

3.2. HAND ir gydymas CART

Vienintelis ŽIV infekcijos (ir kartu jos sukeltų neurokognityvinių sutrikimų) gydymas šiais dienais yra kombinuota antiretrovirusinė terapija. Tačiau gydant HAND ši terapija veiksmingiausia gydymą pradėjus anksti (tyrimas atliktas lyginant CART veiksmingumą skyrus iškart po diagnozės *versus* 24 savaitės po diagnozės)(19) ir poveikis pasireiškia tik daliai pacientų (20). 2010 metų tyrimo duomenimis, iš 1,5 tūkst. CART vartojančių sergančiųjų net pusė (47 proc.) turėjo HAND, o 2014 metų tyrimas parodė, kad net ir vartojant CART ir pasiekus ilgalaikę viremijos supresiją kraujyje, dalis pacientų progresuoja nuo asimptominio iki kasdienę veiklą trikdančio HAND (4, 7). Kaip minėta, atradus ŽIV gydymą sunkių formų HAND stipriai sumažėjo (dabar ŽIV sukelta demencija sudaro tik du procentus visų HAND), bet lengvesnių formų HAND pasireiškimas klinikinėje praktikoje nemažėja, o sutrikimai pasireiškia anksčiau ligos eigoje ir mažiau imunosupresuotiems asmenims nei prieš CART erą (21). Net ir asimptomiškai sutrikimai siejami su triskart išaugusia mirtingumo rizika, lyginant su ŽIV pacientais be HAND (22). Kombinuota antiretrovirusinė terapija siejama su kognityvinės patologijos stabilizavimu, ne gydymu: iš 197 ŽIV pacientų, tik 10 proc. kognityvinės funkcijos gydymo eigoje pagerėjo,

77 proc. pažintinės funkcijos keturių metų laikotarpiu išliko stabilios, o 13 proc. pacientų jos blogėjo (23). Kito tyrimo duomenimis, šiais laikais asimptominiai (kasdienės veiklos ir apsitarnavimo nesutrikdantys) HAND sudaro apie 70 proc. visų HAND, bet net ketvirtadaliui pacientų jie progresuoja (4). Remiantis pateikta informacija, ŽIV sukelti neurokognityviniai sutrikimai specifinio gydymo neturi ir dabartinė pacientų priežiūra orientuota į sutrikimo progresavimo stabdymą.

3.3. Terapinė pažanga

Atliekama daugybė klinikinių tyrimų, kurių metu bandoma atrasti gydymą, galintį užkirsti kelią HAND išsivystymui. Vienas tiriamų metodų – išnaikinti ŽIV rezervuarą galvos smegenų ląstelėse. Manoma, kad bėgant laikui uždegimas smegenyse tampa latentinis, todėl CART jo paveikti negali ir kognityvinio pažeidimo laipsnis nekoreliuoja su kraujyje esančia viremija. Norint sustabdyti lėtinį uždegimą, virusą reikia aktyvuoti ir sužadinti imuninį atsaką, todėl kuriami latentiskumą veikiantys preparatai (angl. *latency-reversing agents*)(24). Kitas metodas – rinktis CART, pasižyminčią didžiausia geba difunduoti per kraujo-smegenų barjerą (25, 26). Deja, dažnai šie medikamentai būna labiau toksiški nei mažesnio centrinės nervų sistemos pralaidumo vaistai, ir nors klinikiniais tyrimais įrodyta, kad jie sumažina viremiją cerebrospinaliniame skystyje, nėra tyrimų, patvirtinančių įtaką HAND išsivystymui (27). Įdomu tai, kad geriau per kraujo-smegenų barjerą difunduojantys medikamentai pasižymėjo didesniu neurotoksiškumu nei įprasta CART, ir tai sukėlė įtarimų, kad ŽIV antiretrovirusinė terapija yra neurotoksiška, pasižymi kognityvine pažaida ir gali sukelti HAND (28-31). Tačiau CART yra

gyvybę gelbstintis gydymas, kuris ŽIV sergantiesiems negali būti nutrauktas, todėl šių tyrimų rezultatai ir toliau tik interpretuojami. Naujų vaistų atradimo nenumatoma – farmacinėms kompanijoms trūksta finansinių paskatų gydyti HAND. Kol kas perspektyviausiai atrodo intranazalinis insulinas, kuris kelių klinikinių tyrimų metu tiek sveikiems, tiek Alzheimerio liga sergantiems žmonėms pagerino kognityvines funkcijas (32). Insulinas pasižymi įvairiu metaboliniu ir neurotrofiniu poveikiu ir gali tiesiogiai slopinti uždegiminių citokinų aktyvumą galvos smegenų audiniuose (33). Atliekant bandymus su pelėmis, intranazalinė insulino terapija atsatė HAND sukeltus hipokampo pažeidimus ir pagerino kognityvinę funkciją iki sveikos pelių populiacijos lygio (34). Tyrimai su žmonėmis dar nėra atliekami.

4. Išvados

Su ŽIV susiję neurokognityviniai sutrikimai pasireiškia iki pusės visų pacientų ir yra susiję su viruso rezervuaru galvos smegenų mikroglijoje. CART apsaugo nuo sunkių formų kognityvinių sutrikimų, tačiau daliai pacientų išlieka kasdinių kognityvinių funkcijų sutrikimai, kurie gali progresuoti.

Literatūros šaltiniai

1. Sacktor N. Changing clinical phenotypes of HIV-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol.* 2018 Apr;24(2):141-145.
2. <https://nvsc.lrv.lt/lt/uzkrečiamuju-ligu-valdymas/pasauline/ziv-aids-epidemiologine-situacija-lietuvoje-europoje-pasaulyje/>
3. Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, Haughey N, Slusher B, Pletnikov M, Mankowski JL, Brown A, Volsky DJ, McArthur JC. HIV-associated neurocognitive disorder--

pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016 Apr;12(4):234-48.

4. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, Woods SP, Ake C, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Rivera-Mindt M, Vigil OR, Taylor MJ, Collier AC, Marra CM, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I; CHARTER Group. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010 Dec 7;75(23):2087-96.

5. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *Journal of neurovirology*. 2011;17(1):3-16.

6. McArthur JC, Steiner J, Sacktor N, Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. *Annals of neurology*. 2010;67(6):699-714.

7. Grant I, Franklin DR Jr, Deutsch R, Woods SP, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Collier AC, Marra CM, Clifford DB, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Smith DM, Heaton RK; CHARTER Group. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*. 2014 Jun 10;82(23):2055-62.

8. Whitney J.B., Hill A.L., Sanisetty S., Penaloza-MacMaster P., Liu J., Shetty M., Parenteau L., Cabral C., Shields J., Blackmore S., et al. Rapid seeding of the viral reservoir prior to SIV viraemia in rhesus monkeys. *Nat. Cell Biol*. 2014;512:74-77.

Biol. 2014;512:74-77.

doi: 10.1038/nature13594.

9. Polazzi E., Monti B. Microglia and neuroprotection: From in vitro studies to therapeutic applications. *Prog. Neurobiol*. 2010;92:293-315.

doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.06.009.

10. Cenker J.J., Stultz R.D., McDonald D. Brain Microglial Cells Are Highly Susceptible to HIV-1 Infection and Spread. *AIDS Res. Hum. Retrovir*. 2017;33:1155-1165.

doi: 10.1089/aid.2017.0004.

11. Eisele E., Siliciano R.F. Redefining the Viral Reservoirs that Prevent HIV-1 Eradication. *Immunity*. 2012;37:377-388.

doi: 10.1016/j.immuni.2012.08.010.

12. Ko A., Kang G., Hattler J.B., Galadima H.I., Zhang J., Li Q., Kim W.-K. Macrophages but not Astrocytes Harbor HIV DNA in the Brains of HIV-1-Infected Aviremic Individuals on Suppressive Antiretroviral Therapy. *J. Neuroimmune Pharmacol*. 2019;14:110-119.

doi: 10.1007/s11481-018-9809-2.

13. Gray L.R., Roche M., Flynn J.K., Wesselingh S.L., Gorry P.R., Churchill M.J. Is the central nervous system a reservoir of HIV-1? *Curr. Opin. HIV Aids*. 2014;9:552-558.

doi: 10.1097/COH.000000000000108.

14. Rappaport J, Volsky DJ. Role of the macrophage in HIV-associated neurocognitive disorders and other comorbidities in patients on effective antiretroviral treatment. *J Neurovirol*. 2015;21:235-41.

15. Elendu C, Aguocha CM, Okeke CV, Okoro CB, Peterson JC. HIV-related neurocognitive disorders: Diagnosis, Treatment, and Mental Health Implications: A Review. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Oct 27;102(43):e35652.

16. Valcour VG, Ananworanich J, Agsalda M, et al.. HIV DNA reservoir increases risk for

- cognitive disorders in cART-naïve patients. *PLoS One*. 2013;8:e70164. Erratum in: *PLoS One*. 2014;9(1). doi:10.1371/annotation/18c308ec-1cff-4e93-b4bb-6c9fc3a25a15.
17. Kovalevich J, Langford D. Neuronal toxicity in HIV CNS disease. *Future Virol*. 2012;7:687–98.
18. Mind Exchange Working Group. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1004–17.
19. Robertson KR. Can we afford to wait? ART and the CNS Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Feb. 13, 2017; Seattle, WA. p. 2017.
20. Crum-Cianflone NF, Moore DJ, Letendre S, Poehlman Roediger M, Eberly L, Weintrob A, Ganesan A, Johnson E, Del Rosario R, Agan BK, Hale BR. Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology*. 2013;80:371–379. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0776.
21. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, Calmy A, Chave JP, Giacobini E, Hirschel B, Du Pasquier RA. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010;24:1243–1250.
22. Vivithanaporn P, Heo G, Gamble J, Krentz HB, Hoke A, Gill MJ, et al. Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study. *Neurology*. 2010;75(13):1150–8.
23. Sacktor N, Skolasky RL, Seaberg E, Munro C, Becker JT, Martin E, et al. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*. 2016;86(4):334–40.
24. Hill AL, Rosenbloom DI, Fu F, Nowak MA, Siliciano RF. Predicting the outcomes of treatment to eradicate the latent reservoir for HIV-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:13475–13480.
25. Letendre SL, et al. ING116070: a study of the pharmacokinetics and antiviral activity of dolutegravir in cerebrospinal fluid in HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naïve subjects. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1032–1037.
26. Ellis RJ, et al. Randomized trial of central nervous system-targeted antiretrovirals for HIV-associated neurocognitive disorder. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1015–1022.
27. Cusini A, Vernazza PL, Yerly S, Decosterd LA, Ledergerber B, Fux CA, Rohrbach J, Widmer N, Hirschel B, Gaudenz R, Cavassini M, Klimkait T, Zenger F, Gutmann C, Opravil M, Gunthard HF, Swiss HIVCS. Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 2013;62:28–35. doi: 10.1097/QAI.0b013e318274e2b0.
28. Etherton MR, Lyons JL, Ard KL. HIV-associated neurocognitive disorders and antiretroviral therapy: current concepts and controversies. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17:485.
29. Robertson K, Liner J, Meeker RB. Antiretroviral neurotoxicity. *J Neurovirol*. 2012;18:388–399.
30. Tovar-y-Romo LB, et al. Dendritic spine injury induced by the 8-hydroxy metabolite of efavirenz. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;343:696–703.

31. Ma Q, et al. Long-term efavirenz use is associated with worse neurocognitive functioning in HIV-infected patients. *J Neurovirol.* 2015.
32. Craft S, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol.* 2012;69:29–38
33. Craft S, Cholerton B, Baker LD. Insulin and Alzheimer's disease: untangling the web. *J Alzheimers Dis.* 2013;33:S263–S275.
34. Kim BH, Kelschenbach J, Borjabad A, Hadas E, He H, Potash MJ, Nedelcovych MT, Rais R, Haughey NJ, McArthur JC, Slusher BS, Volsky DJ. Intranasal insulin therapy reverses hippocampal dendritic injury and cognitive impairment in a model of HIV-associated neurocognitive disorders in EcoHIV-infected mice. *AIDS.* 2019 May 1;33(6):973-984.