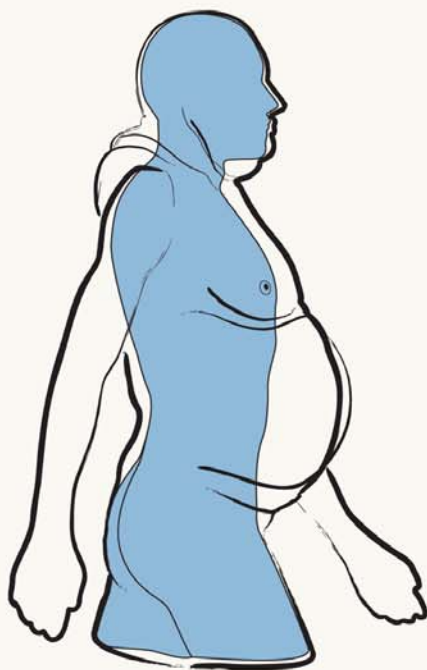


# HIV: MANUALE DI GESTIONE DELLA LIPODISTROFIA

*Manuale per gli operatori*



**nadir**

COMUNITA' SCIENTIFICA E COMUNITA' DEI PAZIENTI  
INSIEME CON PROPOSTE INFORMATIVE E FORMATIVE



# HIV: MANUALE DI GESTIONE DELLA LIPODISTROFIA

*Manuale per gli operatori*

*Comunità scientifica e comunità dei pazienti insieme  
con proposte informative e formative*

*Giovanni:  
a mia moglie e ai miei figli*

*Gabriella:  
a mio marito e alla mia famiglia*

**Dr. Giovanni Guaraldi**

Ricercatore universitario  
Medico infettivologo  
Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali  
Policlinico di Modena  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

**Dr.ssa Gabriella Orlando**

Dottorando di ricerca  
Medico infettivologo  
Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali  
Policlinico di Modena  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Nella terza parte del libro, alcune parti, opportunamente specificate, sono state scritte direttamente dagli operatori della Clinica Metabolica presso la Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali dell'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia.

*Editore:*

Nadir Onlus  
Via Panama 88  
00198 Roma  
Tel. e Fax. 06-8419591  
C.F.: 96361480583  
P.IVA: 07478531002

Sito Web: <http://www.nadironlus.org>

INTRODUZIONE	7
<i>Giovanni Guaraldi e Gabriella Orlando</i>	
<b>Parte prima</b>	
DESCRIZIONE STORICO-EPIDEMIOLOGICA DELLA LIPODISTROFIA	9
Storia della lipodistrofia	
Studi cross-sectional sulla lipodistrofia	
Studi prospettici sulla lipodistrofia	
Case definition	
<i>Gabriella Orlando</i>	
<b>Parte seconda</b>	
LE MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA LIPODISTROFIA	31
La lipoatrofia e la lipoipertrofia	
Descrizione clinica	
Patogenesi	
Trattamento (lipoatrofia/lipoaccumulo)	
Alterazioni del metabolismo glucidico	
Descrizione clinica	
Patogenesi	
Trattamento	
Dislipidemia	
Descrizione clinica	
Patogenesi	
Trattamento	
La sindrome metabolica	
Descrizione clinica	
Patogenesi	
Trattamento	
<i>Gabriella Orlando e Giovanni Guaraldi</i>	
<b>Parte terza</b>	
L'APPROCCIO INTEGRATO NEL TRATTAMENTO DELLA LIPODISTROFIA	95
Riunire la sindrome	
La clinica metabolica	
Valutazioni	
Valutazione diagnostica	
Metabolica	
Antropometrica	
Psicometrica	
Educazione sanitaria	
Valutazione specialistica	
Infettivologo	
Chirurgo-plastico	
Dietologo	
Preparatore Atletico	
Psicologo	
<i>Giovanni Guaraldi</i>	
<b>Appendice 1</b>	
IL TEAM DELLA CLINICA METABOLICA	165
BIBLIOGRAFIA	167
L'ASSOCIAZIONE NADIR ONLUS	189

In questi ultimi anni, nello scenario terapeutico ed epidemiologico dell'HIV, si è detto molto sulla lipodistrofia e sulle alterazioni metaboliche ad essa associate, ma spesso si ha l'impressione che questo crescente numero di informazioni, disponibile dalla letteratura internazionale, non venga trasferito nella gestione clinica della persona con infezione da HIV.

Questo manuale vuole essere uno strumento di consultazione rivolto sia a operatori sanitari che a persone con lipodistrofia, al fine di evidenziare gli aspetti nosologici che hanno già oggi applicazioni cliniche e che rappresentano il razionale della proposta di un servizio polispecialistico dedicato a questa sindrome. Questa trattazione deriva dal risultato della nostra esperienza quotidiana di Clinica Metabolica, che da oltre cinque anni ha permesso la presa in carico di oltre mille persone HIV-positive presso la Clinica delle Malattie Infettive dell'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia.

In questa prospettiva riteniamo pertanto necessario, prima di iniziare la trattazione, ringraziare i tanti colleghi che hanno contribuito con la loro esperienza, e soprattutto con il loro entusiasmo, a costruire questa esperienza culturale multidisciplinare davvero unica. Un ringraziamento ancora più sentito va però alle tante persone che abbiamo incontrato in questa "avventura". Questa esperienza è stata guidata in ogni passo dall'ascolto di tante uniche e preziose storie individuali che ci hanno fatto capire le esigenze delle persone che convivono giornalmente con la lipodistrofia e ci hanno quindi permesso di individuare il nostro percorso formativo e culturale.

Troppo spesso la lipodistrofia viene considerata ineluttabile o un "prezzo da pagare" in rapporto all'efficacia delle terapie antiretrovirali. La lipodistrofia rappresenta oggi la principale manifestazione clinica della persona con infezione da HIV sottoposta ad una

terapia antiretrovirale efficace, pertanto va considerata alla stessa stregua delle infezioni opportunistiche, come una condizione morbosa da prevenire e trattare, che necessita dunque di una tutela sanitaria, di accesso alla cura e di gratuità. Questi fattori distinguono ogni sistema sanitario avanzato.

Senza dubbio tanti aspetti patogenetici, diagnostici e terapeutici sono ancora oscuri e, soprattutto, la rilevanza clinica futura della lipodistrofia, nel suo complesso, appare non del tutto chiara. Proprio per questo motivo occorre registrare il fenomeno nel suo divenire. Ci auguriamo che questo testo possa essere utile ad aiutare gli operatori sanitari a prestare la corretta attenzione alla lipodistrofia nel suo divenire, contestualizzandola nel corso dell'infezione da HIV della singola persona.

Speriamo, infine, che si possa sempre più instaurare una fattiva opera di collaborazione tra gli utenti, i rispettivi infettivologi e gli operatori della Clinica Metabolica dell'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia.

Giovanni Guaraldi e Gabriella Orlando



## DESCRIZIONE STORICO-EPIDEMIOLOGICA DELLA LIPODISTROFIA

*A cura di*

Gabriella Orlando

### STORIA DELLA LIPODISTROFIA

Nel 1997 le "*British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals*" raccomandavano che la terapia antiretrovirale contenesse inibitori della proteasi di HIV (IP), grazie all'importante beneficio in termini di sopravvivenza conferito da questi farmaci [1,2]. Erano note tossicità a breve termine degli inibitori della proteasi di HIV, quali la nefrolitiasi da indinavir, la diarrea e le parestesie periorali da ritonavir, la diarrea da nelfinavir, ma tali effetti collaterali si verificavano precocemente ed erano correlati all'assunzione della terapia, risolvendosi completamente con la sospensione della stessa [3-4].

Nello stesso anno, precisamente l'11 giugno 1997, la Food and Drug Administration pubblicava il caso di 83 persone affette da infezione da HIV che avevano sviluppato iperglicemia o diabete mellito durante la terapia con IP [5]. Dall'anno seguente cominciarono a susseguirsi descrizioni, spesso aneddotiche, di alterazioni della distribuzione del tessuto adiposo corporeo, quali effetti collaterali a lungo termine della terapia antiretrovirale, in particolare della terapia con IP.

Si è così cominciato a definire con il termine "lipodistrofia" una sindrome che includeva non solo alterazioni morfologiche, quali accumulo di tessuto adiposo in sede dorso-cervicale (gobba di bufalo), adiposità centrale, perdita di tessuto adiposo alle estremità e al volto, ma anche alterazioni di parametri di laboratorio, quali aumento dei trigliceridi e del colesterolo, insulino-resistenza e diabete mellito di tipo II [6-12].

Nonostante tutte queste manifestazioni fossero state raggruppate sotto la voce *sindrome lipodistrofica associata all'infezione da HIV*, non era chiaro se si trattasse di entità separate o di componenti di una stessa sindrome clinica.

La mancanza iniziale di una classificazione sistematica e le innumerevoli definizioni di questa condizione coniate arbitrariamente nel tempo (sindrome da ridistribuzione del tessuto adiposo, ATA ovvero alterazioni del tessuto adiposo, ecc.) hanno reso più difficile la reale comprensione del fenomeno, difficoltà espressasi dalle stime di lipodistrofia veramente troppo dissimili fra loro fornite inizialmente dai diversi studi di prevalenza (dal 2% all'84% del campione di popolazione studiata), anche a causa delle diverse metodologie degli studi (valutazione retrospettiva, autovalutazione del paziente, ecc.). In virtù della correlazione temporale tra assunzione di IP e la comparsa di lipodistrofia, era stato all'inizio delineato un ruolo patogenetico esclusivo di questi farmaci. La pubblicazione, però, di casi di lipodistrofia precedenti l'assunzione di IP [13] o durante terapia con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa di HIV (NRTI) in soggetti naive agli IP [14-15], ha presto spostato l'attenzione dei ricercatori sul ruolo degli NRTI, in particolare della stavudina [16].

Così, dal 2001, i dati prodotti dalla coorte HOPS (HIV Outpatients Study) [17] hanno sottolineato i principali fattori di rischio per comparsa di lipodistrofia, chiamando in causa tre protagonisti fondamentali: il virus, il soggetto e la terapia antiretrovirale [18-19]. Questi dati hanno ampliato l'orizzonte di osservazione degli studiosi e dei clinici, sottolineando come nella gestione del paziente sieropositivo, dall'inizio della sua storia clinica, sia obbligatorio tenere in considerazione i fattori di rischio per lipodistrofia soprattutto nelle scelte strategiche principali (ossia quando iniziare la terapia e con quali farmaci).

Solo nel 2003 è stata pubblicata la prima "definizione di caso" grazie al lavoro di Andrew Carr, autore di numerose pubblicazioni sul tema, che ha costruito una classificazione oggettiva, il più sensibile e specifica possibile [20-21].

Oggi sappiamo che probabilmente il modo più corretto di descrivere questa condizione clinica è scinderla nelle sue componenti (alterazioni morfologiche lipoatrofiche o lipoipertrofiche, alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico) e che la lipodistrofia è la manifestazione della cronicità dell'infezione da HIV e che quindi si presenta nei vari soggetti con numerose sfaccettature differenti.

Prenderemo ora in considerazione in ordine cronologico i più importanti studi di prevalenza e di incidenza, seguendo passo dopo passo le diverse acquisizioni fino alla Lipodystrophy Case Definition (LDCD) di Andrew Carr.

## STUDI CROSS-SECTIONAL SULLA LIPODISTROFIA

Nel 1998 è iniziata la lunga serie di studi trasversali (o cross-sectional) sulla lipodistrofia e, come evidenziato dalla tabella 1, si apre anche il dibattito sulle stime di prevalenza di questa condizione nelle sue diverse componenti e sugli strumenti diagnostici più adeguati.

Andrew Carr per primo ha descritto sulla rivista AIDS "una sindrome da lipodistrofia periferica associata alla terapia con inibitori della proteasi di HIV" [7]. La diagnosi veniva formulata, sulla base dell'autovalutazione del paziente e dell'esame obiettivo del medico, raccogliendo dati retrospettivi sulla comparsa di qualunque cambiamento dell'aspetto corporeo, in particolare di lipoatrofia al volto o agli arti, più o meno associate a lipoaccumulo centrale. Per il confronto delle percentuali di massa grassa e massa magra corporea era stata introdotta la DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry), grazie alla correlazione esistente tra lipoaccumulo addominale così quantificato e sensibilità insulinica e grazie anche alla concordanza con le misurazioni ottenute dalla TAC [22]. Da questo studio è emerso che i pazienti con lipodistrofia erano stati esposti a terapia con IP per più tempo ( $p=.0001$ ) e che la lipodistrofia era più comune

e più grave nei soggetti che assumevano ritonavir/saquinavir rispetto ad indinavir. La figura 1 illustra la prevalenza di lipodistrofia nel campione dello studio di Carr in relazione alla durata della terapia con IP.

I dati DEXA hanno messo in luce che i pazienti in terapia con IP avevano peso corporeo e massa magra totale paragonabili a soggetti naive agli IP e a volontari sani, mentre, sempre rispetto a questi ultimi, avevano una minore massa grassa totale e nei diversi distretti, ma non a livello addominale.

Già da questi primi risultati emerge la difficoltà a descrivere le forme da lipoaccumulo. Nonostante la maggior parte dei pazienti arruolati in questo studio riportasse aumento della circonferenza addominale, non si è evidenziata una differenza significativa della massa grassa addominale in relazione all'assunzione di IP. Questo non stupisce considerando l'habitus corporeo medio dei partecipanti (casi e controlli) delle coorti americane/australiane.

---

*Note Tabella 1:*

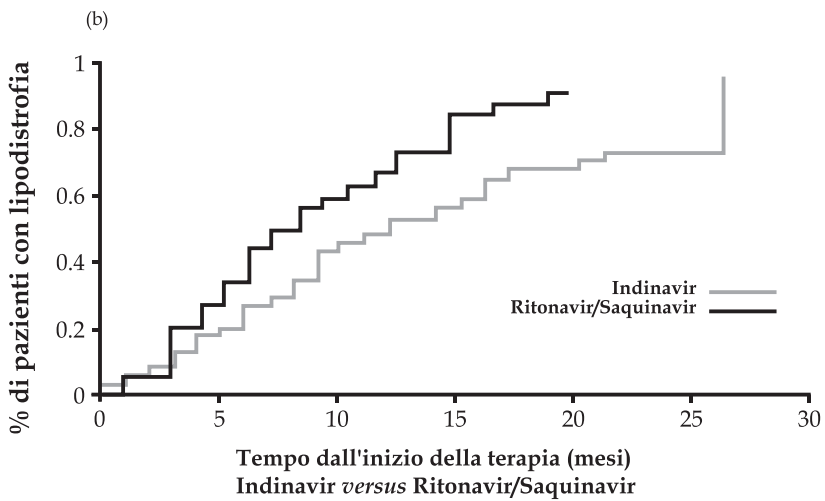
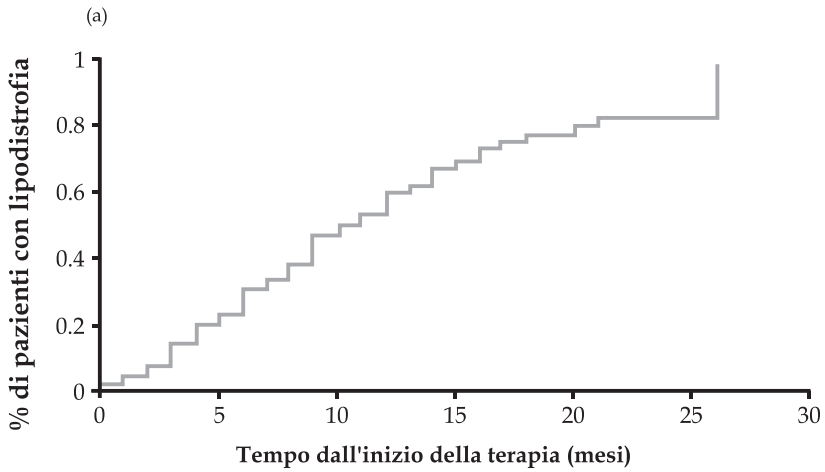
- a) includeva solo pazienti che assumevano una triplice terapia contenente indinavir;
  - b) includeva solo pazienti che assumevano indinavir da almeno 3 mesi;
  - c) includeva solo pazienti che assumevano IP da almeno 6 mesi;
  - d) includeva solo pazienti che assumevano una terapia antiretrovirale stabile da almeno 6 mesi;
  - e) includeva solo pazienti che assumevano almeno una duplice terapia.
- La ridistribuzione del grasso era definita come un aumento della circonferenza addominale e delle dimensioni del seno, con atrofia periferica. Analisi combinata di pazienti in terapia con o senza IP.

Tabella 1

Dati di prevalenza sui cambiamenti corporei di soggetti con infezione da HIV

	<b>Autore</b>	<b>Prevalenza di Pz in terapia con IP</b>	<b>Prevalenza di Pz non in terapia con IP</b>	<b>Metodica di valutazione</b>
<b>Gobba di bufalo</b>	Sutinen 1999	2/95 (2%)	0/32 (0%)	Esame obiettivo e autovalutazione del pz
	Dong 1999	4/116 (3%)		Esame obiettivo e autovalutazione del pz
	Reboli 1998	3/63 (5%)	0/42 (0%)	Autovalutazione del pz
<b>Aumento del seno</b>	Boix 1998	3/272 (1%)		Autovalutazione del pz, Cartella clinica
	Reboli 1998	4/63 (6%)	0/42 (0%)	Autovalutazione del pz
	Dong 1999	15/116 (13%)		Esame obiettivo e autovalutazione del pz
	Sutinen 1999	35/95 (37%)	10/32 (31%)	Autovalutazione del pz
<b>Aumento della circonferenza addominale</b>	Boix 1998	3/272 (1%)		Autovalutazione del pz, Cartella clinica
	Rosenberg 1998	5/72 (7%)		Esame obiettivo
	Dong 1999	19/116 (16%)		Esame obiettivo e autovalutazione del pz
	Reboli 1998	13/63 (21%)	0/42 (0%)	Autovalutazione del pz
	Sutinen 1999	53/95 (56%)	13/32 (41%)	Autovalutazione del pz
<b>Atrofia del volto</b>	Boix 1998	3/272 (1%)		Autovalutazione del pz, Cartella clinica
	Reboli 1998	2/63 (3%)	0/42 (0%)	Autovalutazione del pz
	Viraben 1998 (a)	7/32 (22%)		Esame obiettivo, Cartella clinica
	Wong 1998 (b)	7/29 (24%)		Autovalutazione del pz
<b>Atrofia periferica</b>	Dong 1999	9/116 (8%)		Autovalutazione del pz
	Reboli 1998	7/63 (11%)	0/42 (0%)	Autovalutazione del pz
	Viraben 1998 (a)	4/32 (13%)		Esame obiettivo, Cartella clinica
<b>Sindromi lipodistrofiche</b>	Boix 1998	5/272 (2%)		Autovalutazione del pz, Cartella clinica
	Shaw 1998 (c)	12/96 (13%)		Esame obiettivo
	Dong 1999	21/116 (18%)		Esame obiettivo e autovalutazione del pz
	Bonjoch 1998 (d)	21/84 (18%)	0/16 (0%)	Autovalutazione del pz
	Veny 1998 (c)	35/158 (22%)		Esame obiettivo
	Reboli 1998	15/63 (24%)	0/42 (0%)	Autovalutazione del pz
	Viraben 1998 (a)	8/32 (25%)		Cartella clinica
	Carr 1998	74/116 (64%)	1/32 (3%)	Esame obiettivo e autovalutazione del pz, DEXA
	Gervasoni 1999 (e)	32/306 (11%) (e)		Esame obiettivo e autovalutazione del pz, DEXA
	Carr 1999	95/113 (84%)	1/28 (4%)	Esame obiettivo e autovalutazione del pz

Figura 1 - Comparsa di lipodistrofia in relazione ad assunzione di qualunque inibitore della proteasi (a) o di Indinavir versus Ritonavir/Saquinavir (b)



Un anno dopo lo stesso autore (Carr) ha cercato di descrivere sulla rivista Lancet la storia naturale della lipodistrofia e di costruire criteri diagnostici e marcatori di gravità di questa condizione, utilizzando la precedente coorte di 116 pazienti in terapia con almeno un IP [23]. Anche questa volta per la diagnosi di lipodistrofia è stata necessaria la concordanza tra parere del medico e del paziente.

Rispetto alla precedente valutazione è stato qui introdotto come nuova manifestazione il lipoaccumulo dorso-cervicale (gobba di bufalo) ed è stata definita una griglia di autovalutazione del paziente (Figura 2) per stabilire, tramite punteggi assegnati da 0 a 3, la presenza/assenza (0) e la gravità (lieve:1, moderata:2, grave:3) delle diverse componenti della lipodistrofia. Il punteggio ottenuto è stato poi correlato ai dati ottenuti dalla DEXA.

Le conclusioni hanno mostrato come ci fosse un'associazione significativa tra massa grassa corporea (soprattutto per il tessuto adiposo periferico) e gravità di lipodistrofia autoriportata dal paziente, tra durata dell'infezione da HIV e della terapia con IP e maggior gravità di lipodistrofia. Soggetti che assumevano IP con forme moderate di lipodistrofia avevano concentrazioni maggiori di trigliceridi e di peptide-C rispetto ai soggetti non lipodistrofici.

Predittori di comparsa di lipodistrofia grave sono risultati, quindi, il peso corporeo precedente all'assunzione di IP, la durata della terapia e le concentrazioni di trigliceridi e di peptide-C a digiuno durante terapia con IP. Nonostante la concordanza tra giudizio del medico e del paziente fosse stata in generale molto alta (98%), essa si riduceva nella valutazione del lipoaccumulo addominale centrale, dove la DEXA ha mostrato riduzione del tessuto adiposo sottocutaneo a beneficio di quello intraviscerale.

Dopo circa due anni di esposizione a IP, la lipodistrofia è risultata essere evento comune, progressiva in molti casi, grave per l'11% dei pazienti e senza tendenza alla risoluzione spontanea.

Figura 2 - Griglia di autovalutazione delle manifestazioni cliniche di "lipodistrofia"

Ha mai notato modificazioni del corpo in una o più delle seguenti regioni da quando ha iniziato la terapia antivirale o comunque negli ultimi anni?

La preghiamo di rispondere sì, oppure no e di indicarne l'entità: "L" lieve, "M" moderato, "G" grave.

		Modificazioni Corporee	Entità
1	Collo Taurino	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
2	Gobba di bufalo	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
3	Riduzione di Grasso delle Guance	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
4	Riduzione di Grasso delle Braccia	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
5	Riduzione di Grasso dei Glutei	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
6	Riduzione di Grasso delle Gambe	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
7	Accumulo di Grasso Addominale	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
8	Accumulo di Grasso al Seno	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
9	Accumulo di Grasso nella Regione Sacrale	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
10	Secchezza della pelle	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
11	Secchezza delle labbra	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
12	Accumulo circoscritto di grasso sottocute (Lipomi)	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
13	Dilatazione delle vene superficiali delle braccia	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
14	Secchezza delle labbra	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G

In considerazione dei dati emersi, Andrew Carr ha proposto la seguente prima definizione di caso di lipodistrofia correlata all'assunzione di IP:

**Evidenza clinica** - esame obiettivo o descrizione riportata dal paziente, di una o più delle seguenti caratteristiche dall'inizio della terapia con inibitori della proteasi di HIV-1:

- ✓ perdita del grasso al volto, braccia, gambe o glutei (possibilmente con prominenza delle vene di gambe e braccia);
- ✓ accumulo di grasso nella regione addominale o a livello dorso-cervicale.



**Caratteristiche metaboliche** - una o più delle seguenti caratteristiche dall'inizio della terapia con inibitori della proteasi di HIV-1:

- ✓ iperlipidemia a digiuno (Ch $>$  5.5 mmol/L o TG  $>$  2 mmol/L);
- ✓ peptide -C a digiuno  $>$  2.5 mmol/L;
- ✓ alterata glicemia a digiuno (6.1-7 mmol/L) o diabete mellito (7 mmol/L);
- ✓ intolleranza glucidica (7.8 - 11.1 mmol/L) o diabete mellito definito alla glicemia delle 2 ore all'OGTT, oral glucose tolerance test ( $>$  11.1 mmol/L).

Il paziente non deve aver avuto nei tre mesi precedenti:

- ✓ un evento AIDS-definente o altre importanti malattie;
- ✓ assunzione di anabolizzanti, glucocorticoidi, modulatori del sistema immune.

Ben presto però si registrarono casi di sindrome lipodistrofica in pazienti naive agli IP, ma in terapia con NRTI. Sempre lo stesso Carr nel 2000 ha condotto uno studio retrospettivo caso-controllo per caratterizzare la lipodistrofia (LD) legata all'assunzione di NRTI (in particolare la correlazione tra lipoatrofia e lattacidemia), possibilmente differenziandola da quella dovuta agli IP, in una coorte di soli uomini [15].

Sono stati definiti 14 soggetti con lipoatrofia con o senza lipoaccumulo addominale o dorso-cervicale, in terapia con NRTI, ma naive agli IP, i controlli erano 32 soggetti naive alla terapia antiretrovirale senza LD. Riscontrati 28 soggetti in terapia con NRTI senza LD, 44 in terapia con NRTI+IP senza LD, invece 102 in terapia con NRTI+IP con LD. Nei risultati si legge che i casi hanno presentato una quota significativamente minore di tessuto adiposo sottocutaneo e periferico rispetto ai soggetti in terapia con NRTI senza LD, ma una quota maggiore di tessuto adiposo intraviscerale dei controlli naive alla terapia antiretrovirale. Fattori predittivi di comparsa di lipoatrofia periferica sono stati età, assunzione di stavudina e durata della terapia con NRTI. Nessuna variabile antropometrica, però, è parsa distinguere la lipodistrofia da NRTI da quella da IP.

Questo studio, purtroppo, non ha avuto la potenza statistica per definire la prevalenza della sindrome lipodistrofica da NRTI, né è riuscito a determinare se la lattacidemia precedesse (e potesse quindi predire) la comparsa di lipoatrofia.

Si è comunque cominciato a delineare il concetto che IP e NRTI inducano la comparsa di aspetti diversi e distinguibili di lipodistrofia.

Risultati simili sono stati ottenuti da Saint-Marc [14] nello stesso anno in uno studio di confronto di dati di composizione corporea, distribuzione di grasso e secrezione insulinica fra pazienti in terapia con stavudina (d4T) e pazienti in terapia con zidovudina (AZT). Nei pazienti in terapia con d4T si è osservato una percentuale significativamente minore di grasso corporeo (12.9% vs 15.2%,  $p < .05$ ), una riduzione marcata del rapporto tra tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale ( $0.9+0.63$  vs  $1.92+1.34$ ,  $p < .01$ ), mentre non sono state sottolineate differenze significative nei valori di glicemia, trigliceridemia, insulinemia. Manifestazioni di lipodistrofia (intesa come perdita di tessuto adiposo sottocutaneo al volto, alle tempie, agli arti, all'addome) sono risultate presenti nel 63% dei pazienti in terapia con d4T e nel 18.75% di quelli con AZT, dopo una mediana di 14 mesi. Il rischio relativo di comparsa di lipoatrofia legato all'assunzione di d4T è risultato di 1.95 rispetto all'assunzione di AZT (95% IC, 1.18-3.22).

Nel 2000 si è tenuto a Marrakech il primo simposio sulla lipodistrofia. La "*ART-Associated Lipodystrophy European Comparative Study (ALECS) group*" ha nell'occasione prodotto la "Classificazione di Marrakech" della lipodistrofia.

Le componenti cliniche principali sono state così definite:

- ✓ modificazioni della distribuzione del tessuto adiposo con perdita del grasso sottocutaneo, accumulo di adipe in sede intra-addominale o localizzato (lipomi, gobba di bufalo, aumento del seno nelle donne);
- ✓ alterazioni metaboliche: dislipidemia (ipercolesterolemia, ipetrigliceridemia), resistenza insulinica, diabete mellito.

**Gruppo I : Perdita del grasso**

- a) senza riduzione della bolla di Bichat
- b) con riduzione della bolla di Bichat

**Gruppo II: Accumulo di grasso**

- c) coinvolgimento di un sito
- d) coinvolgimento di > 1 sito
- e) lipomatosi senza altre modifiche

**Gruppo III: Combinazione**

a/b + c/d/e

**Gruppo IV: Alterazioni metaboliche**

	<i>Colesterolemia</i>	<i>Trigliceridemia</i>	<i>Glicemia</i>
0	< 200	< 200	Normali
1	200-239	200-399	< 120
2	240-300	400-1000	> 120
3	> 300	> 1000	Diabete

---

Al CROI del 2001, Kingsley ha presentato uno studio nell'ambito della coorte MACS (Multicenter AIDS Cohort Study) in cui è stata valutata la prevalenza di alterazioni del grasso corporeo in soggetti di sesso maschile sieropositivi e sieronegativi per HIV [24]. E' stata ribadita ancora una volta l'importanza della gravità delle alterazioni morfologiche, per ridurre al massimo i falsi positivi. La prevalenza di qualunque cambiamento corporeo è risultata molto elevata nei due gruppi (33% negli HIV-, 63% negli HIV+) e questo ha rafforzato la convinzione della fragilità di una classificazione che includesse qualunque tipo di alterazione morfologica corporea a prescindere dalla gravità. Confrontando diverse definizioni di lipodistrofia, quella che minimizzava la prevalenza nei soggetti sieronegativi

è risultata essere quella che considerava solo forme moderate o gravi di lipoatrofia periferica (assottigliamento di braccia, gambe e glutei) e di adiposità centrale (aumento della circonferenza addominale e del seno). Utilizzando questa definizione, meno dell'1% dei soggetti sieronegativi e meno del 3% dei soggetti sieropositivi per HIV non in trattamento antiretrovirale sono risultati lipodistrofici, mentre la prevalenza di lipodistrofia nei soggetti in HAART (terapia antiretrovirale altamente efficace) è stata del 20% ( $p < .001$ ). I soggetti in HAART, inoltre, presentavano una maggiore prevalenza di basso colesterolo HDL ( $p < .001$ ), di ipertrigliceridemia ( $p < .001$ ), di iperglicemia ( $p = .03$ ), di iperinsulinemia ( $p = .02$ ). Di seguito riportiamo le caratteristiche della Classificazione MACS di lipodistrofia. Da notare come manchi qualunque riferimento alla lipoatrofia del volto.

#### *Classificazione MACS*

---

**Assenza di lipodistrofia:** nessuna alterazione o assottigliamento lieve di braccia, gambe o lieve aumento dell'addome o del seno;

**Lipoatrofia periferica:** assottigliamento moderato o severo di braccia o gambe;

**Adiposità centrale:** aumento moderato o severo dell'addome o del seno, o riduzione dei glutei;

**Combinazione dei gruppi:** assottigliamento moderato o severo di braccia o gambe e aumento moderato o severo dell'addome o del seno, o riduzione dei glutei.

---

Un'altra coorte di pazienti HIV-positivi che ha contribuito nel 2001 a chiarire molti aspetti della sindrome lipodistrofica è stata la HOPS (HIV Outpatients Study) [18]. Questa coorte è dinamica e include soggetti affetti da infezione da HIV afferenti a 8 centri Statunitensi esperti nella gestione della patologia.

1077 pazienti di questo gruppo sono stati valutati retrospettivamente per identificare variabili cliniche associate alla presenza di lipoatrofia e di lipoaccumulo. Sono state valutate 3 aree corporee

per la lipoatrofia (assottigliamento delle estremità, dei fianchi e dei glutei, guance scavate), contemporaneamente all'aumento della circonferenza addominale e al lipoaccumulo dorso-cervicale (gobba di bufalo).

Ogni segno è stato definito:

"**lieve**" (evidente solo se appositamente ricercato, nessun cambiamento nei vestiti);

"**moderato**" (facilmente evidente al medico e al paziente, i vestiti diventano larghi);

"**grave**" (immediato allo sguardo di un osservatore casuale, cambiamento nella taglia degli abiti).

Per la diagnosi di lipodistrofia nello studio era sempre necessario il parere concorde del medico e del paziente e solo una manifestazione moderata o severa veniva ricondotta alla presenza di lipodistrofia. Presupposto importante sottolineato dagli autori è che la lipoatrofia, perdita di grasso superficiale localizzata, è clinicamente (visivamente) distinta dalla wasting syndrome, che riflette una perdita totale del grasso corporeo. Il 49% della popolazione in studio ha presentato almeno un segno "di alterata distribuzione di tessuto adiposo" così come veniva definita dall'autore. La manifestazione più frequente è apparsa l'accumulo adiposo centrale (30%), seguito dall'assottigliamento degli arti (26.5%), dei glutei (23%), dalla lipoatrofia alle guance (18.7%), dalla gobba di bufalo (10.3%). Fattori correlati alla comparsa di lipoatrofia sono risultati così l'uso di stavudina o di indinavir, la durata di assunzione di IP superiore ai due anni, l'età (l'età avanzata è fortemente associata alla comparsa di lipodistrofia soprattutto oltre i 40 anni), la riduzione dell'indice di massa corporea (BMI), la durata e gravità dell'infezione da HIV. Il lipoaccumulo era associato, invece, ad età, aumento del BMI, durata di efficace soppressione virale e durata di assunzione della terapia antiretrovirale, soprattutto degli NRTI.

Sono così 3 i protagonisti da esaminare per lo studio di lipodistrofia: ospite, virus e terapia. E' la prima volta che in uno studio di prevalenza vengono considerati fattori di rischio non farmaco-correlati.

L'autore di questa pubblicazione, Lichtenstein, due anni dopo, ha pubblicato uno studio prospettico sui fattori di rischio associati alla comparsa della sola lipoatrofia [19].

Anche dalla "Swiss HIV Cohort" sono stati estratti dati simili [25]. Su 1359 pazienti in terapia antiretrovirale, 578 (43%) hanno manifestato segni di lipodistrofia (definita come presenza di almeno un segno di lipoatrofia con o senza lipoaccumulo). Erano stati esclusi dall'analisi i casi isolati di lipoaccumulo addominale, considerati espressivi di sovrappeso. La lipoatrofia periferica è stata rilevata nel 28% dei soggetti, mentre nel 30% si accompagnavano anche segni di lipoaccumulo. Fattori associati in modo indipendente alla comparsa di lipodistrofia, secondo la definizione dello studio, sono risultati: aumento dell'età, uso di stavudina, uso di abacavir e iperlattacidemia. La prevalenza di lipodistrofia era maggiore nei pazienti in trattamento con stavudina oltre i 24 mesi.

## STUDI PROSPETTICI SULLA LIPODISTROFIA

Nonostante le difficoltà nella definizione di lipodistrofia, nel 2001 si era raggiunto un alto livello di concordanza tra la diagnosi del medico di forme moderate o gravi di LD e di risultati della DEXA e dell'ecografia [23,26]. Purtroppo gli studi trasversali fin qui descritti erano gravati da alcune limitazioni: piccoli campioni di studio, coorti in parte retrospettive e in parte prospettiche. Tutto ciò ha reso difficoltosa la comprensione dei reali fattori di rischio, la valutazione della vera prevalenza di questa condizione, con difficoltà estreme del clinico a calarsi nella gestione quotidiana del paziente ambulatoriale con segni di lipodistrofia.

Esteban Martinez, consapevole di queste criticità, nel 2001 ha riportato i dati di uno studio di coorte prospettico appositamente mirato ad identificare i fattori di rischio per forme moderate e gravi di lipoatrofia e di lipoaccumulo in un campione di soggetti

naive alla terapia antiretrovirale che aveva iniziato un'associazione HAART comprendente 2 NRTI ed almeno un IP tra ottobre 1996 e settembre 1999 [27]. Secondo la definizione dello studio, la lipodistrofia è stata rilevata dalla presenza di alterazioni moderate o gravi della distribuzione del tessuto adiposo corporeo riportate dal paziente e confermate dal medico o segnalate dal medico e condivise dal soggetto. I pazienti sono stati suddivisi sulla base di tre categorie di alterazioni morfologiche: lipoatrofia (perdita di grasso isolata), obesità centrale (lipoaccumulo isolato), forme miste (sia perdita che accumulo di tessuto adiposo).

Conseguentemente vengono raggruppati in due categorie di manifestazioni morfologiche: a) lipodistrofia con lipoatrofia sottocutanea (isolata o in associazione a lipoaccumulo), b) lipodistrofia con obesità centrale (isolata o in associazione a lipoatrofia).

I soggetti che presentavano sia lipoatrofia che lipoaccumulo venivano inclusi in entrambe le categorie. La diagnosi di lipoatrofia richiedeva la conferma da parte del medico della presenza di guance scavate, di prominenza delle vene superficiali degli arti, di perdita del grasso dei glutei riferita dal paziente. Stessa procedura per la diagnosi di lipoaccumulo con aumento della circonferenza addominale, aumento delle dimensioni del seno, comparsa di lipoma dorso-cervicale. Su 497 pazienti arruolati, 85 (17%) avevano sviluppato segni di lipodistrofia durante un periodo di osservazione di 727,1 anni-persona, mentre l'incidenza di una qualunque manifestazione di lipodistrofia è stata di 11,7 per 100 anni-persona. Di questi 85 pazienti, il 21% presentava solo segni di obesità centrale (aumento della circonferenza addominale nel 78% dei casi), il 34% solo lipoatrofia (del volto, degli arti o di entrambi nel 72% dei casi) ed il 45% forme miste (obesità addominale con lipoatrofia del volto, degli arti e dei glutei nel 76% dei casi). L'incidenza di lipoatrofia isolata è stata del 9,2 per 100 anni-persona, di obesità centrale isolata del 7,7 per 100 anni-persona.

Dopo 24 mesi dall'inizio della terapia HAART il 23% dei pazienti ha riferito comparsa di una qualsiasi manifestazione di lipodistrofia, il 20% di lipoatrofia, il 16% di obesità centrale.

Nell'analisi multivariata sono emersi quali fattori di rischio associati alla comparsa di lipodistrofia: sesso femminile (forse per una maggiore attenzione ai cambiamenti morfologici corporei, suggeriscono gli autori stessi), età avanzata (attenzione al bias della fisiologica riduzione di massa magra e all'aumento della massa grassa connessa con l'aumento dell'età) e durata dell'esposizione alla HAART, senza alcuna correlazione con un particolare farmaco. La presenza di lipodistrofia era anche associata ad un maggior incremento della conta assoluta dei CD4 e decremento della carica virale.

L'anno successivo un gruppo di ricercatori canadesi ha pubblicato uno studio prospettico sull'incidenza di manifestazioni di lipodistrofia autoriportate dal paziente in una popolazione di 741 soggetti [28]. All'arruolamento e dopo un anno i pazienti hanno compilato un questionario su dati socio-demografici, sullo stato di salute in generale, sul peso corporeo e sull'occorrenza di 40 sintomi potenzialmente correlati all'assunzione della terapia antiretrovirale. Tra questi sintomi erano compresi la perdita di tessuto adiposo al volto e agli arti, l'aumento delle dimensioni dell'addome, del seno, la comparsa della gobba di bufalo, l'aumento dei livelli plasmatici di trigliceridi e di colesterolo totale. A un anno dall'arruolamento, l'incidenza di lipoatrofia è risultata del 27%, di lipoipertrofia del 21%, mentre il 10% e il 16% del campione presentavano rispettivamente incremento dei trigliceridi e del colesterolo plasmatici. All'analisi multivariata l'incidenza di lipoatrofia è risultata statisticamente associata alla durata dell'assunzione di stavudina e all'aver avuto un evento AIDS-definente, quella di lipoipertrofia all'assunzione di inibitori della proteasi e alla durata di assunzione di ritonavir. Gli autori hanno concluso definendo elevata l'incidenza di alterazioni morfologiche e di dislipidemia nelle persone in terapia antiretrovirale, in sintonia con quanto espresso da altri. In particolare questo studio ha suggerito un ruolo indipendente della classe degli inibitori della proteasi nella comparsa di lipoatrofia e lipoipertrofia. Inoltre l'analisi multivariata, corretta per variabili di confondimento e di collinearità, ha sottolineato come l'assunzione di inibitori della proteasi nei due anni precedenti fosse di primaria importanza nella genesi della lipodistrofia.



Alla fine del 2003 il gruppo di Andrew Carr ha prodotto uno studio prospettico, non randomizzato su 40 pazienti di sesso maschile, naive alla terapia antiretrovirale, allo scopo di esplorare i cambiamenti corporei che si verificano con l'assunzione della terapia tramite valutazione DEXA, riportando i dati riferiti ad un periodo di osservazione medio di 96 settimane [29]. A 24 settimane di trattamento si è osservato un aumento del tessuto adiposo agli arti e all'addome e della massa magra totale, mentre da quel momento in poi si assisteva ad una progressiva perdita di tessuto adiposo agli arti (con una mediana del 13.6% di tessuto adiposo agli arti perso ogni anno dalla 24-a settimana).

L'assunzione di stavudina, un'alta carica virale basale, un T score maggiore all'inizio e minore alla 24-a settimana, sono risultate variabili associate ad una maggiore perdita di tessuto adiposo agli arti a partire dai sei mesi di terapia. Nell'analisi multivariata, il trattamento con stavudina rappresentava la variabile indipendente più fortemente associata alla lipoatrofia periferica ( $p=0.05$ ). La comparsa di ipercolesterolemia era registrata precocemente, mentre ipertrigliceridemia, iperinsulinemia e perdita di densità minerale ossea si sviluppavano più tardivamente. Contrariamente a quanto è stato enunciato più tardi da altri autori, il maggiore aumento di CD4 e il decremento di carica virale, verificatisi precocemente, sono risultati associati ad aumento del tessuto adiposo periferico, più che alla perdita.

Uno degli studi prospettici più importanti è stato sicuramente quello di Lichtenstein sulla coorte HOPS (HIV OutPatients Study) [19]. L'autore, questa volta, si è concentrato esclusivamente sul fenomeno della lipoatrofia e ha cercato di identificare i fattori clinici associati all'incidenza di lipoatrofia HIV-correlata. Ricordiamo che nella definizione di lipoatrofia utilizzata, ogni segno veniva definito: "lieve" (evidente solo se appositamente ricercato, nessun cambiamento nei vestiti), "moderato" (facilmente evidente al medico e al paziente, i vestiti diventano larghi), "grave" (immediato allo sguardo di un osservatore casuale, cambiamento nella taglia degli abiti) e che per gli scopi dello studio sono state considerate solo manifestazioni moderate o gravi di lipoatrofia.

Secondo il disegno dello studio, i pazienti della coorte HOPS sono stati valutati per la presenza di segni di lipoatrofia in due visite successive a distanza di 21 mesi l'una dall'altra.

Di 337 pazienti senza segni di lipoatrofia alla prima visita, 44 (13.1%) hanno sviluppato nel periodo di osservazione una lipoatrofia moderata o grave.

Questi i fattori di rischio rilevati ad una prima analisi:

- ✓ età avanzata;
- ✓ razza bianca;
- ✓ diagnosi di AIDS;
- ✓ conta assoluta e percentuale dei linfociti CD4;
- ✓ rapporto CD4/CD8;
- ✓ carica virale;
- ✓ Body Mass Index.

Mentre all'analisi multivariata i fattori di rischio significativamente associati all'incidenza di lipoatrofia risultavano:

- ✓ razza bianca ( $p=.003$ );
- ✓ conta assoluta di linfociti CD4 alla seconda osservazione  $< 100$  cell/mm<sup>3</sup> ( $p=.013$ );
- ✓ Body Mass Index minore di 24 Kg/m  $p=.024$ ).

Infine, un'analisi che teneva conto degli indici di gravità della malattia da HIV, non ha trovato correlazioni statisticamente significative tra comparsa di lipoatrofia moderata o grave e assunzione di qualunque classe di antiretrovirali o di singoli farmaci.

Questo dato si contrappone con l'analisi retrospettiva condotta dall'autore nel 2001 in cui l'assunzione di stavudina e di indinavir era stata associata alla comparsa di lipodistrofia definita anche da forme di lipoaccumulo. Un principio interessante, sottolineato comunque in questo studio, è come alcuni fattori correlati all'ospite ed altri connessi alla gravità dell'infezione da HIV (soprattutto il basso nadir di CD4) abbiano mostrato la più forte associazione con l'incidenza di lipoatrofia.

## CASE DEFINITION

Andrew Carr e colleghi, nel tentativo di costruire una definizione clinica di caso di lipodistrofia, nel 2003 hanno creato e pubblicato un modello matematico predittivo costruito su variabili demografiche, cliniche, biochimiche e antropometriche, la cosiddetta LDCD (Lipodystrophy Case Definition) [20]. Il razionale di questo approccio consiste nel fatto che una definizione di "caso" fornisce un metodo oggettivo per determinare prevalenza, incidenza, fattori di rischio, efficacia di trattamenti e soprattutto permette di confrontare risultati di studi differenti.

Si è trattato di uno studio caso-controllo su 1081 pazienti (solo 261, ossia il 15% donne), di cui 417 sono stati classificati lipodistrofici, cioè casi, in presenza di almeno una manifestazione moderata o grave definita dal paziente stesso tramite un questionario e confermata dal medico, e 371 controlli in assenza di manifestazione. Le diagnosi non chiare rappresentavano un gruppo distinto. Utilizzando variabili cliniche oggettive, metaboliche e misure di composizione corporea si è costruito un modello di regressione logistica multipla sui casi e sui controlli.

Il modello, che includeva età, sesso, durata dell'infezione da HIV, stadio dell'HIV secondo il CDC 1993, rapporto vita-fianchi (waist to hip ratio), gap anionico, colesterolo HDL sierico, rapporto tra tessuto adiposo periferico e del tronco, percentuale del tessuto adiposo alle gambe e rapporto tra tessuto adiposo viscerale e tessuto adiposo sottocutaneo (VAT/SAT), è stato associato ai livelli maggiori di sensibilità (79%, 95% IC 70-85) e specificità (80%, 95% IC 71-87) nella diagnosi di lipodistrofia. Da notare, tuttavia, come questo modello non considera le forme pure di lipoaccumulo e le forme di lipomatosi, vista la bassa prevalenza di queste manifestazioni nel campione. Dal modello matematico si è ottenuto un punteggio che, se positivo, indicava la presenza di lipodistrofia, se negativo l'assenza. Resosi conto della scarsa applicabilità clinica di un punteggio non associato ad un indice di gravità per poter documentare peggioramenti o miglioramenti della condizione, Carr, dopo poco tempo, ha elaborato una classi-

ficazione dei punteggi LDCD per definire forme lievi, moderate o gravi [21] di LD. La scala dello studio HOPS (per definire lipoatrofia o lipoaccumulo in 8 regioni corporee) è stata correlata alle misurazioni oggettive (DEXA e TAC) e alle variabili metaboliche (lipidi, glucidi, equilibrio acido-base) utilizzate per ottenere la LDCD. I punteggi della LDCD sono stati così divisi in categorie di gravità crescente per definire la lipodistrofia assente (punteggio LDCD score < 0), di grado 1 (0-9.9), di grado 2 (10-14.9), di grado 3 (15-22.9) e di grado 4 (>23). L'autore ha concluso questo secondo studio affermando che il punteggio della LDCD è la migliore misura di gravità di lipodistrofia e che, contrariamente alle metodiche DEXA e TAC, è sesso-indipendente. Ha poi aggiunto, forse azzardando un po' troppo, che in studi cross-sectional si potrebbe anche abbandonare la valutazione di gravità delle manifestazioni morfologiche autoriportate dal paziente, avendo a disposizione un punteggio continuo.

Nella pratica clinica, la reale implicazione e utilità del punteggio della LDCD non sono ancora chiare. Bisogna inoltre considerare che il modello matematico alla base della LDCD assume che tutte le variabili siano parte di una singola sindrome, concetto assolutamente non condiviso per la lipodistrofia. Nello studio di Carr, i pazienti con alterazioni lievi della ridistribuzione del grasso erano stati esclusi dall'analisi, con conseguente difficoltà a diagnosticare la lipodistrofia in persone con manifestazioni lievi.

Gli autori hanno quindi confrontato diverse variabili nei casi e nei controlli per vedere quali di queste avessero un valore predittivo indipendente. Hanno quindi costruito modelli di regressione logistica pesati per fornire i più alti livelli possibili di sensibilità e specificità per identificare correttamente la lipodistrofia autoriportata dal paziente.

La formula per calcolare il punteggio è disponibile online all'indirizzo internet <http://www.med.unsw.edu.au/ncher>.

Il modello finale ha una sensibilità del 79% e una specificità dell'80%. Convertendo questi in valori predittivi positivi e negativi (più importanti in una valutazione clinica), risultano valori attorno al 67%, ossia una diagnosi positiva o negativa di lipodistrofia può essere erronea in un terzo dei casi.

Oltre a ciò, le valutazioni TAC e DEXA non sono disponibili nella routine clinica e i modelli costruiti senza queste misurazioni sono caratterizzati da valori predittivi ancora minori. In questo lavoro, infine, gli autori hanno confrontato pazienti che riferivano o meno comparsa di lipodistrofia, utilizzando una definizione di consensus della sindrome metabolica e riscontrando che questa si applicava maggiormente a pazienti con lipodistrofia rispetto a quelli senza.

Confrontando lo studio di Carr con lo studio FRAM (Grunfeld et al), che ora descriveremo, si può notare come il presupposto teorico sia opposto, da un lato la convinzione che tutte le manifestazioni si riferiscano ad una singola sindrome, dall'altra l'idea di scindere la lipodistrofia nelle sue varie componenti e di studiarne l'associazione statistica.

Lo studio FRAM (Fat Redistribution and Metabolic Alterations) è stato concepito come risposta all'assunto che le diverse componenti della sindrome lipodistrofica siano correlate fra loro [30]. Secondo quest'ultimo, infatti, non c'è una ragione a priori per pensare che la lipoatrofia e la lipoipertrofia siano riferibili a una causa comune poiché studi epidemiologici suggeriscono che cause diverse, o almeno molti fattori influenti in relazione all'ospite, alla terapia, alla malattia, possano favorire in modo differente lo sviluppo di lipoatrofia e di lipoipertrofia [18].

Il FRAM è uno studio multicentrico, cross-sectional, caso-controllo che si propone di descrivere la prevalenza e le caratteristiche delle alterazioni morfologiche e metaboliche di soggetti con infezione da HIV in terapia antiretrovirale di combinazione e di controlli negativi appaiati per età e sesso, attraverso valutazioni antropometriche di risonanza magnetica e DEXA, valutazioni autoriportate dai pazienti e visite eseguite da personale esperto. Tra i primi risultati dello studio, confermati dalle valutazioni strumentali e dai pazienti stessi, è emerso che la lipoatrofia è più frequente nella popolazione HIV ed è maggiormente evidenziata nella regione del tronco e negli arti, con conseguenze più severe negli arti rispetto al tronco. I soggetti HIV con o senza lipoatrofia

presentavano comunque una quota minore di tessuto adiposo sottocutaneo, rispetto ai controlli, all'analisi DEXA e alla risonanza magnetica. Contrariamente a quanto ci si aspettava, il tessuto adiposo viscerale (VAT) è risultato significativamente minore nei soggetti HIV rispetto ai controlli a prescindere dalla presenza di lipoatrofia. Inoltre, è stata rilevata una prevalenza di lipoaccumulo dorso-cervicale simile nei soggetti di sesso maschile in HAART e nei controlli appaiati in sovrappeso. Un dato che colpisce è che la gobba di bufalo non è mai stata descritta in adulti non affetti da infezione da HIV e da morbo di Cushing. I risultati del FRAM suggeriscono che la lipoatrofia sia un fenomeno HIV-associato e che l'accumulo di grasso viscerale non lo sia. Altri studi stanno analizzando le variabili metaboliche ed i ruoli di fattori correlati allo stato immune o alla terapia sulla lipodistrofia per quantificare l'influenza relativa dei vari fattori sullo sviluppo delle alterazioni morfologiche e metaboliche, così da definirne la relativa importanza.

Lo studio sulla "case definition" e lo studio FRAM hanno affrontato il problema della definizione di lipodistrofia da punti di vista diversi e sono giunti a conclusioni completamente differenti. Il modo migliore per comprenderli è considerarli insieme. Lo studio di Carr, basato sull'autovalutazione del paziente della presenza o assenza di lipodistrofia, delinea pazienti con lipoatrofia e sindrome metabolica. Lo studio FRAM, invece, mostra che la lipoatrofia e il lipoaccumulo si possono verificare nello stesso soggetto quasi casualmente, a prescindere dal fatto che il paziente li percepisca o meno.

## LE MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA LIPODISTROFIA

*A cura di*

Gabriella Orlando e Giovanni Guaraldi

La storia dell'infezione da HIV nei paesi industrializzati può essere classificata in due periodi, una precedente e una seguente l'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace o Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). La HAART, disponibile nella pratica clinica dai primi mesi del 1997, ha modificato così radicalmente le manifestazioni cliniche della malattia da HIV e le necessità di gestione assistenziale, che molti autori hanno denominato questi periodi "ere", rispettivamente pre e post-HAART. Al contrario, in molti paesi in via di sviluppo la mancanza di accesso ai farmaci antiretrovirali rende tutt'oggi la clinica dell'infezione da HIV analoga all'era pre-HAART, ma ciò non toglie che, almeno potenzialmente, già da ora sia necessario preoccuparsi preventivamente dell'impatto clinico e di organizzazione sanitaria che sarà determinato da un sempre più allargato accesso ai farmaci.

Nell'era pre-HAART, le manifestazioni metaboliche e morfologiche dell'infezione da HIV erano rappresentate dall'AIDS wasting [1]. Questa malnutrizione proteico-energetica si caratterizzava sia per una perdita di massa grassa e di massa magra, sia per un'ipertrigliceridemia. La patogenesi dall'AIDS wasting era multifattoriale e le terapie nutrizionali erano inefficaci in assenza di una stabilizzazione del quadro clinico definente l'AIDS. Questa condizione clinica era associata ad una diminuzione della sopravvivenza e della qualità di vita. L'introduzione della HAART ha portato ad una rapida diminuzione di incidenza dei quadri di AIDS wasting [2]. Tuttavia, le manifestazioni metaboliche-morfologiche non sono affatto scomparse. All'AIDS wasting, già agli inizi del 1997, si è sostituito un progressivo incremento di alterazioni

metaboliche e morfologiche caratterizzate dai già citati quadri di lipoatrofia, lipoipertrofia, dislipidemia e resistenza insulinica [3], alterazioni metaboliche che si associano a fenomeni accelerati di aterosclerosi e all'aumento del rischio cardiovascolare [4]. Mentre le alterazioni metaboliche e il rischio cardiovascolare rappresentano le complicanze che maggiormente condizionano la sopravvivenza del soggetto HIV, le alterazioni morfologiche (specialmente la lipoatrofia) sono i problemi più frequentemente riportati dai pazienti.

In questa parte tratteremo della definizione, eziologia, patogenesi ed approccio terapeutico delle tre principali manifestazioni cliniche di lipodistrofia. In particolare: lipoatrofia, resistenza insulinica, dislipidemia. Queste condizioni cliniche talora si sovrappongono sia nelle definizioni che negli obiettivi di trattamento. Complessivamente le alterazioni metaboliche e morfologiche possono contribuire alla diagnosi clinica di Sindrome Metabolica, di cui accenniamo. La sindrome metabolica non è un evento necessariamente HIV-correlato, ma le manifestazioni cliniche di lipodistrofia rendono tale sindrome più frequente e più grave nel soggetto con lipodistrofia. In questa parte abbiamo scelto di tenere separate lipoatrofia/lipoipertrofia, resistenza insulinica e dislipidemia per maggior chiarezza espositiva in termini descrittivi di prevalenza, patogenesi e manifestazioni cliniche. Nella parte terza del libro cercheremo di ricomporre, in un quadro unitario, l'approccio al trattamento di queste condizioni cliniche che spesso coesistono nello stesso paziente.

## **LA LIPOATROFIA E LA LIPOIPERTROFIA**

### **Descrizione clinica**

I soggetti con infezione da HIV in HAART possono presentare due forme distinte di alterazioni del grasso corporeo: la lipoatrofia e la lipoipertrofia. Queste manifestazioni possono verificarsi isolatamente o contemporaneamente.



Alcuni soggetti vanno incontro ad una perdita del tessuto adiposo sottocutaneo del corpo (lipoatrofia) che si presenta, abitualmente, in maniera progressiva, come una riduzione di volume dei glutei, un assottigliamento degli arti e una progressiva magrezza del volto, inizialmente nel suo terzo medio, in corrispondenza della bolla del bichat, ma successivamente anche nella regione temporale e mentoniera. Spesso si nota la prominente delle vene superficiali, soprattutto nelle gambe, visibili fino alla porzione superiore della coscia. La prominente delle vene non deriva da una variazione intrinseca del diametro delle stesse, quanto piuttosto da una perdita del tessuto adiposo circostante. I fenomeni di lipoipertrofia sono stati descritti talora come eventi rapidi spesso correlati all'inizio della HAART o a repentini incrementi ponderali.

Nell'evoluzione temporale delle alterazioni morfologiche, spesso i primi elementi osservati erano la lipoipertrofia della regione mammaria (nelle donne) e del volume addominale e talora fenomeni di accumulo localizzati in sede sottocutanea come la cosiddetta "gobba di bufalo". Precocemente questo fenomeno poteva ridursi anche spontaneamente per lasciare spazio ad una progressiva lipoatrofia più evidente nei glutei, arti e volto. Con il passare del tempo, spesso anche le forme lipoatrofiche "pure" evolvevano verso un progressivo accumulo intraviscerale. In ogni caso occorre sottolineare che l'evoluzione delle alterazioni morfologiche è estremamente variabile da soggetto a soggetto e spesso si osservano rapidi cambiamenti peggiorativi in occasione di modifiche delle terapie (antiretrovirale o interferonica) piuttosto che non a causa di infezioni intercorrenti, mentre i miglioramenti appaiono solo lentamente progressivi. La quantità totale di tessuto adiposo può essere normale o ridotta e alcuni pazienti possono riferire, con la progressione della lipoatrofia, anche riduzione del peso corporeo [3].

La relazione tra i fenomeni di lipoatrofia sottocutanea e di lipoaccumulo intra-addominale non è chiara. Alcuni studi epidemiologici suggeriscono che siano due compartimenti distinti influenzati in modo indipendente [7]. In alcuni pazienti, un aumento del

tessuto adiposo viscerale si associa ad un incremento del tessuto adiposo sottocutaneo nella porzione superiore del corpo, così da ricordare pazienti sieronegativi con sindrome metabolica. Gli studi epidemiologici mostrano una diversa prevalenza dei fenomeni di lipoatrofia e di lipoaccumulo in relazione alle diverse razze. I tassi di prevalenza appaiono minori nei soggetti afro-americani e ispanici [8]. Nello studio multicentrico SALSAs, sono emerse differenze nella prevalenza nei due sessi [10]. Gli uomini riferivano più frequentemente lipoatrofia, le donne lipoaccumulo. Alcune interessanti casistiche pediatriche italiane hanno documentato le stesse manifestazioni di alterata distribuzione del tessuto adiposo in bambini infetti peripartum [11].

## Patogenesi

La nostra conoscenza dei meccanismi patogenetici della lipodistrofia è decisamente aumentata negli ultimi anni. Nonostante si sia prestata molta attenzione al ruolo dei farmaci antiretrovirali, molti studi epidemiologici suggeriscono che l'eziologia del danno metabolico e morfologico sia multifattoriale con ruoli indipendenti dovuti alla malattia, all'ospite e alla terapia. I fattori di rischio chiamati in causa sono non solo le associazioni di antiretrovirali, ma anche fattori legati allo stato immunitario (di deplezione o di immunoricostruzione), al background ormonale, alla patologia mitocondriale, all'attivazione citochimica e ad una predisposizione genetica. Possiamo così sinteticamente schematizzare le ipotesi patogenetiche della lipodistrofia:

<p><b>Farmaci antiretrovirali</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Alterazione dell'espressione genica</li> <li>· Disfunzione mitocondriale</li> </ul>
<p><b>Immunodeplezione o Immunoricostruzione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Attivazione di citochine</li> <li>· Disfunzione del sistema immune</li> </ul>
<p><b>Influenze ormonali</b></p>
<p><b>Predisposizione genetica individuale</b></p>
<p><b>Fattori non correlati all'infezione da HIV</b></p>

Il mantenimento delle dimensioni dei vari compartimenti corporei può essere analizzato a diversi livelli. A livello tissutale, nei compartimenti di tessuto adiposo esiste un equilibrio tra proliferazione e morte cellulare. In quest'ottica, Domingo e colleghi hanno suggerito che la lipoatrofia derivi da una perdita di adipociti per apoptosi [12]. A livello cellulare, il contenuto di adipociti nel tessuto adiposo è influenzato da cambiamenti nella sintesi di trigliceridi o nella lipolisi. Kotler e colleghi hanno, così, mostrato elevati livelli di lipolisi in condizioni basali nel tessuto adiposo asportato da soggetti affetti da infezione da HIV con o senza lipodistrofia autoriportata [13], mentre altri studi in vivo hanno documentato un aumento delle concentrazioni sieriche di acidi grassi [14-15]. Quindi, la lipoatrofia può verificarsi come risultato sia di un cambiamento nei depositi di grasso, sia nella mobilizzazione dei lipidi.

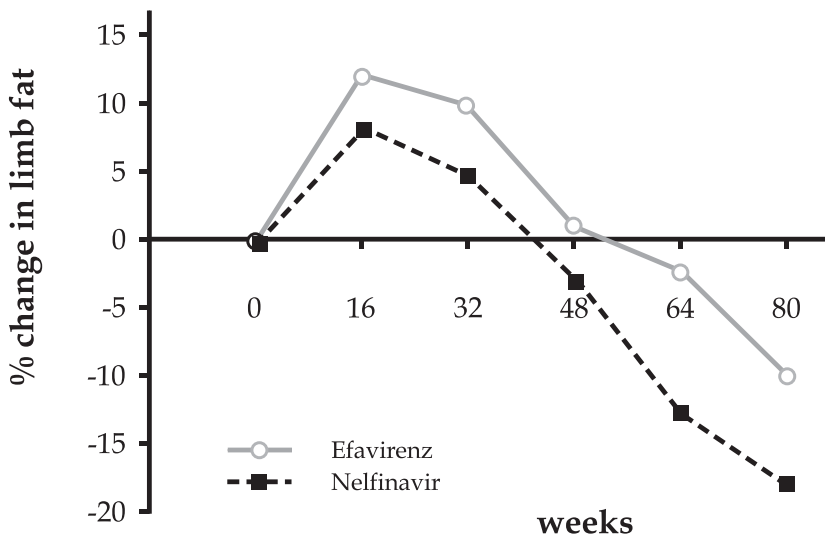
### Patogenesi legata alla HAART

Diversi studi hanno analizzato i meccanismi alla base dello sviluppo della lipoatrofia connessi con l'assunzione di inibitori delle proteasi (IP) o di analoghi nucleosidici (NRTI). Come premessa è necessario sottolineare che le evidenze sul ruolo patogenetico degli IP sui fenomeni di lipoatrofia e di lipoaccumulo sono relativamente poco chiare mentre appaiono meglio definite le evidenze di tossicità degli NRTI. Gli IP sono stati i primi farmaci ritenuti responsabili della genesi della lipodistrofia all'inizio dell'era HAART, quando virtualmente tutte le associazioni contenevano IP [3]. Per esempio, il lipoaccumulo addominale era denominato "Crix belly" dal nome commerciale dell'indinavir a cui frequentemente si associava.

Uno studio retrospettivo di Kotler e colleghi ha valutato le variazioni di composizione corporea in pazienti con più del 10% di calo ponderale, rilevando che pazienti naive alla terapia e quelli in monoterapia con NRTI avevano una simile perdita di massa magra e grassa, mentre quelli in duplice terapia e in HAART avevano una perdita di massa grassa maggiore rispetto a quella

magra [Maia B, Engelson ES, de Sousa Lopes H, Tavares RS, Wang J, Kotler DP. Implication of 10% weight loss in HIV infection: effect of antiretroviral therapy. FASEB. Sottomessa per pubblicazione]. Numerosi studi hanno documentato, con diverse metodologie sperimentali, la presenza di alterazioni nella crescita e nella funzione degli adipociti in presenza degli IP. Capeau et al hanno studiato in particolare gli effetti degli IP sull'adipogenesi [24], dimostrando, in colture cellulari, la dislocazione nucleare di un fattore di trascrizione, SREBP-1 (steroid regulatory element binding protein-1c) implicato in tale fenomeno. Durante l'incubazione delle cellule con indinavir emergeva una maturazione anormale della proteina laminina A/C, coinvolta nella formazione dei pori nucleari. I meccanismi precisi alla base dei difetti di maturazione della laminina e della traslocazione del SREBP-1 non erano chiari, ma questi risultati suggeriscono che gli inibitori della proteasi portino ad alterazioni dell'attività di fattori trascrizionali o proteine regolatorie nell'adipogenesi. Dal punto di vista clinico lo studio ACTG5005s confermava questo dato mostrando che la terapia con nelfinavir era associata ad un peggioramento della lipoatrofia rispetto a quella con efavirenz (Figura 1).

Figura 1 - Cambiamento mediano percentuale del tessuto adiposo agli arti a seconda della randomizzazione IP/NNRTI nello studio ACTG 5005s



Un'ipotesi interessante è che la tossicità degli IP non sia dovuta tanto ad un ruolo tossico diretto, quanto piuttosto ad un loro effetto sugli elementi regolatori del tessuto adiposo. In ogni caso l'assenza di reversibilità delle alterazioni morfologiche dopo sostituzione degli IP, sia nei trial clinici che nella pratica clinica, suggerisce che l'effetto tossico degli IP non sia così rilevante.

Come già detto, la patogenesi di danno da NRTI è meglio definita e clinicamente maggiormente significativa. Già i primi studi epidemiologici hanno mostrato una forte correlazione tra terapia con analoghi nucleosidici, soprattutto analoghi della timidina (stavudina e zidovudina), e lipoatrofia. In particolare la stavudina è in grado di indurre la lipoatrofia in maniera più precoce e più consistente rispetto alla zidovudina. Non tutti gli analoghi nucleosidici quindi hanno una uguale tossicità: abacavir, lamivudina, emtricitabina e tenofovir sembrano meno implicati sui fenomeni lipoatrofici rispetto ai farmaci sopra citati.

Già nel "First International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV", nel 1999, si cominciò a ipotizzare che la lipoatrofia indotta da NRTI fosse dovuta ad una tossicità mitocondriale per interferenza di questi farmaci con l'enzima mitocondriale polimerasi- $\gamma$  [25]. Nella letteratura non HIV era infatti già noto che la Lipomatosi Congenita Multipla, sindrome lipodistrofica congenita, fosse caratterizzata da alterazioni del DNA mitocondriale (mtDNA) e della fosforilazione ossidativa, soprattutto attraverso la via del complesso del citocromo 4. Studi in vitro hanno confermato questo dato mostrando come l'incubazione di cellule epatiche o di linfociti con NRTI portava ad una riduzione del contenuto di mtDNA confrontato con il DNA nucleare. Parimenti in vivo diversi lavori hanno descritto la perdita di mtDNA nei soggetti con HIV e lipoatrofia [26-28]. Siamo però ancora lontani dalla possibilità di disporre di un singolo test di laboratorio in grado di valutare la tossicità mitocondriale indotta dagli NRTI e tutt'ora sussistono rilevanti problemi metodologici circa i test di laboratorio da utilizzare, circa la riproducibilità dei dati che si generano (con particolare riferimento al rischio di contaminazione del campione biologico con le piastrine, le quali dispongono di un alto numero di mitocondri) e

non ultimo, circa la percezione che nei vari tessuti l'espressione della tossicità mitocondriale sia sostanzialmente diversa. E' poi indubbio che l'HIV di per se sia in grado di determinare un danno mitocondriale che si traduce in un invecchiamento precoce del tessuto attivando fenomeni di apoptosi. Infatti la deplezione del mtDNA è stata evidenziata, anche se in misura minore, in pazienti con infezione da HIV, ma naive alla terapia.

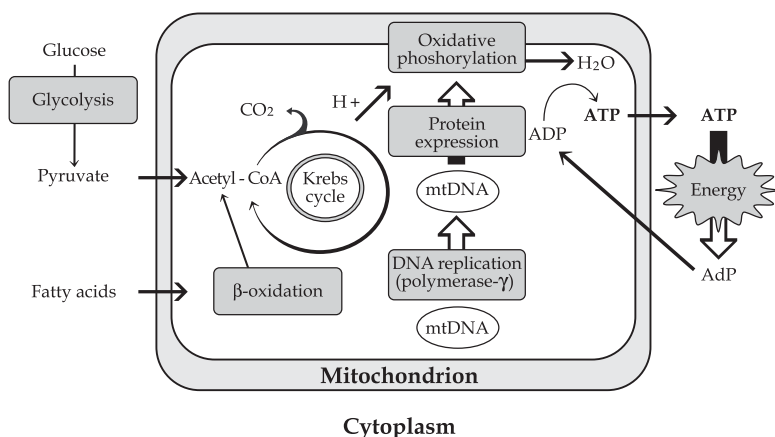
In ogni caso oggi si tende a ritenere che diverse manifestazioni cliniche che comprendono neuropatia, miopatia, statosi epatica, acidosi lattica, pancreatite, pancitopenia, disfunzione renale tubulare prossimale, possano essere condotte ad un meccanismo patogenetico comune rappresentato dalla tossicità mitocondriale.

### Tossicità mitocondriale e lipoatrofia

Il meccanismo con cui una disfunzione mitocondriale promuova la lipoatrofia non è stato definito con certezza, ma sicuramente coinvolge una ridotta produzione di ATP. L'adipe ha una quota di tessuto metabolicamente attivo inferiore rispetto ad altri tessuti presenti nel cervello, cuore, fegato, tuttavia le sue limitate funzioni quali l'accumulo e la mobilizzazione dei lipidi richiedono grosse quantità di energia. Per questo motivo, l'effetto principale della perdita di ATP si traduce in una riduzione dei depositi di grasso e si manifesta clinicamente nella lipoatrofia. In circostanze normali, l'ATP viene prodotto nei mitocondri attraverso la glicolisi che parte dal piruvato e dagli acidi grassi liberi (Figura 2). Due gruppi carbossilici (acetati) entrano nel ciclo di Krebs e sono ossidati a CO<sub>2</sub>, mentre gli equivalenti idrogenioni (H<sup>+</sup>) generati prendono la via del citocromo per produrre H<sub>2</sub>O e ATP. L'energia così fornita viene utilizzata per la sintesi e l'esterificazione degli acidi grassi liberi e per l'accumulo intracellulare di trigliceridi. In presenza di danno mitocondriale, al fine di ridurre l'energia disponibile per il deposito dei grassi, vengono alterati i normali meccanismi metabolici di deposito dei metabolici intermedi con progressivo accumulo di acido lattico. L'iperlattacidemia è forse il più temibile danno di funzionalità mitocondriale essendo gravato da un alto tasso di mortalità. Valori elevati di livelli di acidi grassi circolanti

sono stati ripetutamente documentati nei soggetti con infezione da HIV rinforzando questa ipotesi [15-16, 29]. Le Clerq ha studiato la cinetica del lattato con infusioni esogene di lattato e successive misurazioni della clearance [30]. La clearance del lattato è stata poi valutata in riferimento alle concentrazioni endogene, poiché il lattato esogeno dovrebbe avere lo stesso livello di clearance dell'endogeno. Questa ricerca ha permesso di rilevare livelli simili di clearance nei soggetti HIV con o senza iperlattacidemia, verosimilmente quindi la causa dell'iperlattacidemia dipende da un'aumentata produzione più che da una ridotta eliminazione di acido lattico. Johnson ha studiato il metabolismo del tessuto adiposo sottocutaneo in biopsie di 56 pazienti con infezione da HIV con o senza lipodistrofia confrontati con controlli sani [14]. I soggetti con lipodistrofia presentavano una quota maggiore di tessuto adiposo viscerale dei controlli e dei soggetti senza lipodistrofia, mentre i controlli avevano più tessuto adiposo sottocutaneo degli altri due gruppi. Incubazioni in vitro di breve durata hanno fatto osservare un aumento del rilascio di lattato e glicerolo dal tessuto, quest'ultimo prodotto nella lipolisi, maggiore nei soggetti con infezione da HIV rispetto ai controlli, senza differenza tra lipodistrofici e non. In riferimento alla terapia antiretrovirale, sia la produzione di lattato dal tessuto che la concentrazione serica di questo risultavano associati all'uso di NRTI, anche se non è stata notata nessuna differenza significativa tra l'assunzione di zidovudina e stavudina.

Figura 2 - Produzione di ATP nel mitocondrio



### Tossicità mitocondriale da NRTI e lipoatrofia

Non è facile studiare il rapporto tra NRTI e lipoatrofia dal momento che gli NRTI non sono la sola causa di tossicità mitocondriale. Infatti, diversi studi eseguiti sui monociti circolanti nel sangue periferico e sugli adipociti hanno mostrato evidenze di deplezione del mtDNA in soggetti HIV non in trattamento [31].

Lo studio Gilead 903, che confrontava tenofovir con stavudina in associazione a lamivudina ed efavirenz, ha valutato il contenuto di mtDNA in linfociti circolanti [32]. A 48 settimane, si osservava un aumento del mtDNA in entrambi i bracci di trattamento, maggiore in quello con tenofovir. La spiegazione di questo risultato inaspettato può essere legata ad effetti divergenti della terapia, con una ridotta replicazione di HIV e di risposta immune/infiammatoria, che possa portare a limitare la perdita di DNA mitocondriale da stavudina. Inoltre, le conseguenze sul mtDNA di un'infezione da HIV non trattata potrebbero essere più pesanti di quelle di un regime HAART contenente stavudina. Ci sono abbastanza evidenze in letteratura per arguire l'ipotesi che la tossicità mitocondriale da NRTI sia predittiva dello sviluppo di lipoatrofia. Studi epidemiologici e ricerche in vitro hanno evidenziato una forte correlazione tra analoghi timidinici, lipoatrofia e riduzione del DNA mitocondriale.

I risultati dell'ACTG384 e del CPCRA FIRST, poi, hanno indagato, in particolare, il ruolo degli NRTI, in particolare stavudina e zidovudina, in valutazioni longitudinali mostrando variazioni quantitative sull'evoluzione della lipoatrofia che comunque veniva descritta con entrambi gli analoghi timidinici.

Oltre agli analoghi timidinici, i diversi NRTI determinano differenti livelli di perdita di mtDNA e di lipoatrofia, soddisfacendo anche il criterio del gradiente biologico di rischio in base al livello di affinità degli stessi con la polimerasi- $\gamma$  mitocondriale. A tutt'oggi non ci sono prove che gli inibitori della proteasi alterino la funzionalità mitocondriale.



### Altri fattori patogenetici

Gli studi epidemiologici sulla lipoatrofia/lipoaccumulo hanno mostrato con chiarezza che i farmaci antiretrovirali non rappresentano i soli fattori di rischio associati a questa condizione.

Età, sesso, razza, anamnesi familiare di disordini metabolici, peso corporeo e le sue variazioni nel tempo, dieta, stile di vita, sono tutti fattori che influiscono sulla redistribuzione di tessuto adiposo. Tra questi, però, la durata della malattia, la gravità dell'immunodepressione, l'entità dell'immunoricostituzione durante la terapia antiretrovirale, influenzano in maniera maggiormente significativa l'entità della lipoatrofia [7]. Lichtenstein sulla coorte HOPS ha evidenziato un'associazione tra nadir (il valore più basso registrato di CD4) ed aumento dei CD4 durante la HAART e sviluppo di lipodistrofia, indipendentemente dai singoli farmaci assunti [7].

Il rapporto tra alterazioni immunologiche e redistribuzione del tessuto adiposo nell'infezione da HIV appare mediato dalla risposta citochinica all'infezione. Le citochine proinfiammatorie stimolano la lipolisi e inibiscono la lipogenesi. Alcune ricerche di laboratorio sottolineano correlazioni tra redistribuzione del grasso, alterazioni metaboliche e attivazione persistente delle citochine proinfiammatorie.

Ledru ha documentato una disregolazione del sistema immune nei soggetti HIV in HAART, trovando un numero maggiore di linfociti CD8+ contenenti il fattore di necrosi tumorale (TNF), associato alla presenza di dislipidemia [35]. Mynarcik ha riportato un'associazione tra resistenza insulinica, lipoatrofia e concentrazioni seriche di TNF solubile in soggetti con infezione da HIV [36]. Kotler ha dimostrato una più alta produzione di TNF e di IL-6 nel tessuto adiposo sottocutaneo in soggetti HIV con lipodistrofia rispetto a quelli senza lipodistrofia o a controlli sani [14]. In nessuno di questi studi si documentava un'associazione diretta con un determinato farmaco.

Gli effetti dell'infiammazione e dell'immunoricostituzione possono non essere limitati ai soggetti con infezione da HIV.

Recenti lavori sulla resistenza insulinica e il grasso corporeo in pazienti con epatite da HCV, con o senza coinfezione da HIV, hanno rivelato che i soggetti con epatite C e i coinfezti HCV/HIV avevano una probabilità maggiore di sviluppare sia resistenza insulinica che lipoatrofia rispetto ai pazienti con la sola infezione da HIV [37-38]. Molti studi hanno dimostrato che l'infezione da HCV promuove la resistenza insulinica, rispetto a controlli sani. Inoltre la lipoatrofia è stata descritta anche in associazione alla terapia con interferone alfa che rappresenta di per sé un evento proinfiammatorio iatrogeno [39].

### **Trattamento (lipoatrofia/lipoaccumulo)**

La comprensione dei meccanismi patogenetici alla base delle alterazioni morfologiche ci consente di pianificare un approccio più razionale al trattamento di queste manifestazioni. Come precedentemente detto da molti autori, sia la lipoatrofia che il lipoaccumulo sono caratteristiche preminentemente osservate in soggetti che eseguono HAART. In alcuni studi, oltre il 50% delle persone con infezione da HIV in HAART presentava un lipoaccumulo o una lipoatrofia, e le manifestazioni apparivano più gravi nei soggetti più anziani con una malattia da HIV più avanzata e di maggiore durata.

L'espressione della lipoatrofia periferica e del lipoaccumulo centrale, frequentemente associati in ogni individuo, è influenzata da fattori genetici e ambientali, quali dieta ed esercizio fisico e dall'esposizione agli antiretrovirali. Detto ciò, il trattamento non può che essere complesso. La seguente tabella illustra le strategie di intervento proposte per il trattamento della lipoatrofia e del lipoaccumulo intraviscerale. Nella programmazione di un intervento è importante stabilire degli obiettivi realistici del trattamento, anche se spesso i risultati non appaiono pienamente soddisfacenti per il paziente e per il clinico. Inoltre bisogna far comprendere come i cambiamenti possano essere piccoli e lenti nel tempo. Non bisogna poi considerare separatamente il trattamento delle alterazioni morfologiche dagli eventuali disordini metabolici associati.

## Trattamenti proposti per le alterazioni morfologiche

Strategie di trattamento		Razionale ed efficacia
<i>Dieta ed esercizio fisico</i>	16 settimane di allenamento con una dieta ipolipemizzante ad alto contenuto di fibre	. Riduzione del tessuto adiposo corporeo totale del 2% soprattutto nel tronco
	Dieta controllata ed allenamento	. Breve termine: riduce il grasso viscerale . Lungo termine: effetti non noti
	Dieta ipocalorica a basso contenuto di grassi saturi ed esercizio aerobico	. Riduzione del tessuto adiposo intravascolare in pazienti HIV
	Ridotto introito di colesterolo	. I pazienti con lipodistrofia spesso hanno una dieta ad alto contenuto di colesterolo (1300 mg/die) rispetto ai non lipodistrofici
<i>Terapia con Gh</i>	3-6 mg/die	. Riduzione del grasso viscerale . Riduzione del grasso del tronco . Frequenti effetti collaterali . Recidive alla sospensione
	4 mg/die	. Riduzione del grasso viscerale significativa a 12 settimane . Nessuna modifica del grasso agli arti
	1 o 2 mg/die di mantenimento	. Riduzione significativa del grasso del tronco a 60 settimane . Miglioramenti persistenti del colesterolo totale e HDL . Artralgie più frequenti con 2 mg/die . Nessuna modifica del grasso agli arti e dell'insulino-resistenza
<i>Insulino sensitivizzanti</i>	Metformina 500 mg/die	. Miglioramento significativo della sensibilità insulinica . Riduzione significativa del peso corporeo . Riduzione significativa della pressione arteriosa diastolica . Riduzione del tessuto adiposo viscerale . Miglioramento di alcuni parametri lipidici e fattori della coagulazione . Nessun miglioramento della lipodistrofia periferica
	Tiazolidinedioni	. Migliora la resistenza insulinica . Dati contrastanti sul miglioramento della lipodistrofia periferica
<i>Switching di antiretrovirali</i>	Sospensione degli IP	. Miglioramenti soggettivi . Nessun miglioramento della distribuzione del grasso
	Da analoghi timidinici a abacavir/tenofovir	. Recupero del grasso periferico a 6 mesi lento e modesto . Recupero del grasso periferico a 2 anni del 36% . Modesto miglioramento soggettivo . Miglioramento delle alterazioni metaboliche
<i>Chirurgia plastico-ricostruttiva</i>	Liposuzione degli accumuli adiposi (gobba di bufalo)	. Frequente recidiva
	Lipofilling del volto	. Esiti buoni ma variabili nelle varie casistiche
	Infiltrazioni al volto di acido polilattico o di poliacrilammide	. Costose se non eseguite nell'ambito del servizio sanitario nazionale . Buoni risultati

### Dieta ed esercizio fisico

In tutti i soggetti, a prescindere dall'infezione da HIV, una dieta ipocalorica a basso contenuto di grassi saturi e un'attività aerobica possono essere efficaci nel ridurre un accumulo di grasso intraviscerale [43]. Studi su soggetti con infezione da HIV suggeriscono che i pazienti con lipodistrofia spesso hanno una dieta ad alto contenuto di colesterolo (1300 mg/die) rispetto ai soggetti non lipodistrofici [44], perciò modificando dieta e attività fisica si potrebbero ottenere dei miglioramenti delle manifestazioni morfologiche. Nonostante quest'ultima affermazione sia estremamente logica, ci sono veramente pochi studi e con un breve periodo di osservazione che sostengano tale ipotesi. Roubenoff ha descritto, per esempio, i benefici di un allenamento di 16 settimane in 10 uomini con aumento della circonferenza addominale [45]. In questi, osservava una riduzione del grasso corporeo totale, soprattutto nella regione del tronco, del 2%.

Una recente descrizione aneddotica dello stesso gruppo di lavoro conferma i precedenti risultati soprattutto se in associazione ad una dieta ipolipemizzante ad alto contenuto di fibre [46]. Altri studi con campioni più piccoli hanno dimostrato l'efficacia di una dieta controllata e dell'attività fisica nel ridurre il grasso viscerale [47-48]. In ogni caso mancano dati su periodi di osservazione lunghi e soprattutto bisogna considerare le difficoltà a mantenere un alto livello di aderenza ad un programma di dieta e di ginnastica.

### Ormone della crescita

L'ormone della crescita è stato considerato nel trattamento del lipoaccumulo intraviscerale. Osservazioni aneddotiche iniziali avevano suggerito che il Gh, utilizzato nella "wasting sindrome" da HIV, portasse ad una riduzione delle dimensioni del tronco, del seno e della gobba di bufalo. Studi pilota [49-51] hanno mostrato che la terapia con Gh ad una dose di 3-6 mg/die riduceva in modo significativo il grasso viscerale del tronco nei soggetti con infezione da HIV.

Gli effetti collaterali, però, sono stati frequenti con rapida recidiva del lipoaccumulo alla sospensione del farmaco. Più recentemente, bassi dosi di Gh per periodi maggiori sono state utilizzate in uno studio multicentrico, randomizzato, placebo vs controllo, di fase 2/3 [52]. 239 soggetti sono stati randomizzati a ricevere 4 mg/die di Gh in varie somministrazioni. A 12 settimane in pazienti che avevano ricevuto Gh ogni giorno si rilevava una significativa riduzione del tessuto adiposo viscerale, senza alcun cambiamento del grasso agli arti alla DEXA, qualunque fosse la dose di Gh somministrata. In una fase successiva [53], è stata valutata una dose di mantenimento di 1 o 2 mg/die per 60 settimane, dimostrando una riduzione significativa del grasso del tronco così come un miglioramento dei valori di colesterolo totale e HDL. Le artralgie erano più frequenti nel braccio a 2 mg/die, mentre non è emerso nessun cambiamento del grasso periferico e della resistenza insulinica. Questi iniziali risultati incoraggianti devono essere confermati, poiché non solo vi è il rischio potenziale di peggiorare in alcuni casi il metabolismo glucidico e la lipoatrofia periferica, ma rimane l'alto tasso di recidiva alla sospensione di una terapia dagli alti costi.

### Agenti insulino-sensitivizzanti

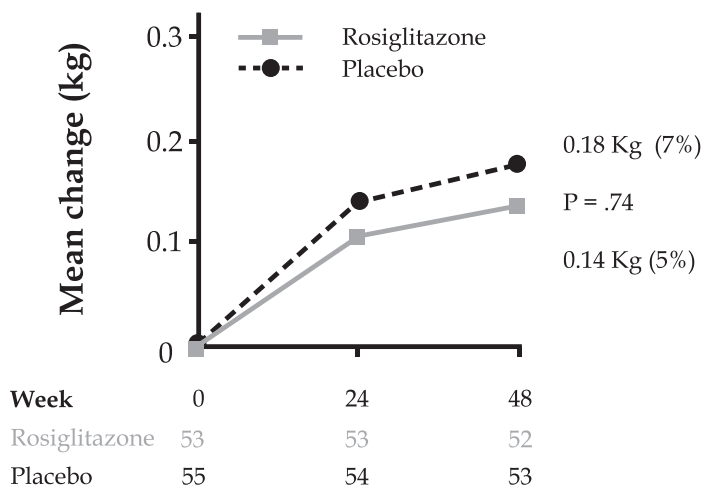
L'uso di agenti insulino-sensibilizzanti appare promettente, data l'alta prevalenza di resistenza insulinica in pazienti con lipoaccumulo viscerale e lipoatrofia periferica. La metformina è stata studiata in trials di breve durata in cui ha dimostrato la capacità di ridurre l'accumulo di tessuto adiposo viscerale. In uno studio placebo-controllato su pazienti con ridistribuzione di tessuto adiposo e alterato metabolismo glucidico, una dose di 500 mg/die di metformina ha portato a miglioramento della sensibilità insulinica [54]. Oltre a ciò, quei pazienti mostravano cali significativi del peso corporeo, della pressione diastolica e del grasso addominale viscerale. Ulteriori lavori hanno evidenziato che l'uso di metformina era associato ad un miglioramento del profilo lipidico e dello stato coagulativo [55]. Al contrario non sono stati riportati miglioramenti della lipoatrofia periferica con l'assunzione di questo farmaco.

Negli ultimi anni vi è un crescente interesse sull'uso dei tiazolidinedioni nel trattamento della lipoatrofia. Questi sono ligandi del peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma), recettore nucleare espresso soprattutto nel tessuto adiposo. I tiazolidinedioni aumentano la sensibilità insulinica e favoriscono lo sviluppo degli adipociti. Nei pazienti con lipoatrofia è stata osservata una riduzione dell'espressione del gene per il PPAR- $\gamma$  nel tessuto adiposo e l'interesse verso questa classe è aumentato dopo i risultati di uno studio in cui il trattamento con troglitazone (oggi non più usato per la sua epatotossicità) in forme di lipodistrofia congenita si associava ad aumento significativo del tessuto adiposo sottocutaneo [56]. 5 studi hanno valutato il ruolo dei tiazolidinedioni nei soggetti con infezione da HIV e disordini metabolici. 3 hanno evidenziato un beneficio sulla distribuzione del grasso (2 con rosiglitazone, 1 con pioglitazone), mentre altri due studi con rosiglitazone non hanno mostrato miglioramenti della lipoatrofia. Tutti e 5 gli studi hanno, invece, dimostrato miglioramenti della resistenza insulinica (senza ripristino di una condizione di normalità), come ci si può aspettare, considerando che sono agenti insulino-sensitivizzanti. Gelato et al [57] hanno riportato i dati di uno studio in aperto in cui 8 pazienti con infezione da HIV ricevevano 8 mg/die di rosiglitazone per 6-12 settimane. La resistenza insulinica e il tessuto adiposo viscerale si riducevano, mentre in alcuni pazienti il tessuto adiposo e il peso corporeo aumentavano.

Ricercatori della Swiss Cohort [58] hanno somministrato pioglitazone (30 mg/die per 3 mesi seguito da 45 mg/die per successivi 3 mesi) in 11 pazienti con lipodistrofia, osservando un incremento significativo della massa grassa totale (anche nelle gambe). Hadigan et al hanno costruito uno studio placebo-controllo [59] in 27 pazienti con lipoatrofia con alterato OGTT (oral glucose tolerance test) o con resistenza insulinica, in cui ricevevano rosiglitazone (4 mg/die) o placebo per 3 mesi, seguiti da rosiglitazone (8 mg/die) somministrato a tutti in aperto. Nei risultati si legge un miglioramento significativo della sensibilità insulinica e un aumento del grasso corporeo, misurato però con l'impedenziometria e non con la DEXA. Da 2 studi randomizzati placebo vs controllo, ove erano stati arruolati pazienti non selezionati con

lipoatrofia, emergono, invece, dati sull'assenza di beneficio dall'uso di rosiglitazone. Sutinen e colleghi [60] hanno condotto uno studio placebo-controllo somministrando rosiglitazone 8 mg/die in 30 pazienti e trovando miglioramenti della resistenza insulinica, nessun cambiamento della distribuzione di grasso corporea misurato dalla RMN ed un aumento dei lipidi serici ed epatici. Il più grande dei 5 studi sul rosiglitazone è stato condotto da Andrew Carr [61] su una coorte di 108 pazienti lipoatrofici a cui venivano somministrati 4 mg/die bid di rosiglitazone. Non emergeva, rispetto al placebo, un effetto benefico del rosiglitazone sul cambiamento del grasso sottocutaneo misurato dalla DEXA (Figura 3). Si assisteva ad un miglioramento della sensibilità insulinica, ma anche a comparsa di ipertrigliceridemia. Una forte limitazione di questo studio deriva dal fatto che la maggior parte dei pazienti eseguiva terapia antiretrovirale contenente stavudina.

Figura 3 - Variazioni del grasso agli arti alla DEXA in rosiglitazone vs placebo



E' difficile concludere con i dati disponibili se il rosiglitazone possa avere o meno un ruolo nel trattamento della lipoatrofia e sono necessari nuove ricerche finalizzate in cui questo farmaco venga utilizzato in regimi che non comprendano analoghi timidinici o NRTI in toto.

### Sostituzioni di farmaci antiretrovirali

La seguente tabella illustra gli obiettivi del trattamento della lipoatrofia del volto, della lipoatrofia periferica, del lipoaccumulo intraviscerale, del lipoaccumulo dorsocervicale.

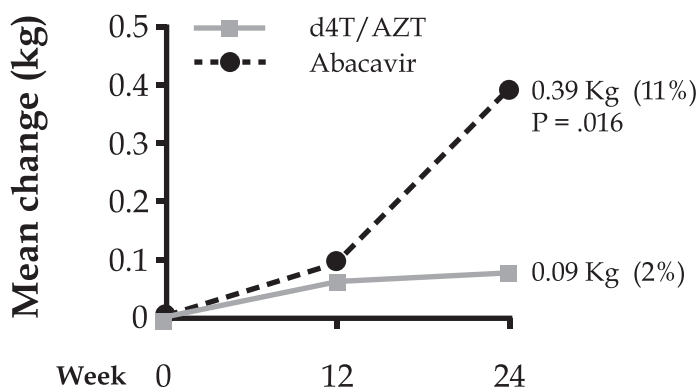
<b>Manifestazione</b>	<b>Obbiettivi del trattamento</b>
<b><i>Lipoatrofia del volto</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Miglioramento dell'aspetto fisico estetico</li><li>· Miglioramento oggettivo: valutazioni strumentali</li><li>· Miglioramento soggettivo misurato con questionari inerenti la qualità di vita (QoL) o la soddisfazione dell'immagine corporea (VAS)</li></ul>
<b><i>Lipoatrofia periferica</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Cambiamento % del contenuto di tessuto adiposo rispetto al basale</li><li>· Se il danno iniziale è severo, appare significativo un incremento del 10-15%, soprattutto se migliorano anche i parametri metabolici</li><li>· Se il danno iniziale è moderato, ci si può aspettare un incremento del 40% di tessuto adiposo per regione in 2 aa</li><li>· Non peggioramento del lipoaccumulo</li></ul>
<b><i>Lipoaccumulo intraviscerale</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Cambiamento % rispetto al contenuto basale di tessuto adiposo intraviscerale (riduzione del VAT del 8-10%)</li><li>· Non peggioramento della lipoatrofia e delle alterazioni metaboliche</li></ul>
<b><i>Lipoaccumulo dorsocervicale</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Cambiamento % del volume adiposo rispetto al basale</li><li>· Valutazione soggettiva, QoL, questionario sui sintomi</li></ul>

Considerando le ipotesi patogenetiche sul ruolo dei farmaci antiretrovirali nella genesi della lipodistrofia, non sorprende come molti studi abbiano valutato l'utilità di sostituire uno o più farmaci per verificare il miglioramento del danno morfologico. Come già detto, le variazioni della distribuzione del tessuto adiposo e soprattutto la genesi del tessuto adiposo sono fenomeni molto lenti, pertanto sono necessari studi clinici con lungo follow up per documentare variazioni significative della massa grassa di un segmento corporeo.



La sospensione degli inibitori della proteasi [62] ha frequentemente fatto riscontrare un beneficio soggettivo, ma questi studi di switching non hanno mai evidenziato un miglioramento delle alterazioni morfologiche e, in particolare, nei fenomeni di accumulo sottocutaneo, essi appaiono poco significativi. La sostituzione di analoghi timidinici (abacavir o tenifovir al posto di stavudina) porta a un lento, ma progressivo, recupero del tessuto adiposo alle estremità. Lo studio randomizzato MITOX condotto da Carr [63] ha valutato 111 pazienti con lipoatrofia, naive alla terapia con abacavir. Essi sono stati randomizzati a sostituire l'analogo timidinico con abacavir o a continuare la stessa terapia. Quello che si è visto è che il tessuto adiposo periferico, misurato in DEXA e in TAC dopo 6 mesi, iniziava ad aumentare nei pazienti in terapia con abacavir (Figura 4).

Figura 4 - Variazioni del grasso agli arti alla DEXA nello studio MITOX



L'aumento medio del tessuto adiposo agli arti, però, è risultato modesto (0.4 Kg rispetto al basale) e non associato ad alcuna percezione soggettiva dei pazienti di miglioramento della lipoatrofia, né a modifiche dell'assetto lipidico e glucidico.

Analisi successive eseguite a due anni di osservazione hanno visto un aumento del 36% di tessuto adiposo alle gambe, ma anche qui in molti casi i pazienti non percepivano alcun miglioramento [64].

Il beneficio dato dalla sospensione di stavudina è stato riconfermato da altri studi. Nello studio in aperto TARHEEL la sostituzione di stavudina con abacavir in 118 pazienti si associava ad un recupero di tessuto adiposo valutato in TAC e DEXA [65].

La sostituzione di stavudina con tenofovir pare un'alternativa proponibile come confermato da dati sul miglioramento del profilo lipidico, anche se appaiono ancora pochi i dati sull'effetto sulla composizione corporea [66].

Descrizione degli studi più recenti: durante il 12th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) sono stati presentati diversi studi (riassunti nel seguente schema) che hanno valutato l'efficacia della sostituzione di diversi regimi di terapia antivirale per la reversione della lipoatrofia.

Studio	Referenza	Pazienti	Terapia precedente	Switch	SAT
AACTG 5125s N = 62	Tebas P, et al. Abstract 40	nadir CD4 ≤ 200 HAART ≥ 18 mesi VL ≤ 200	2 NRTI + IDV 2 NRTI + IDV + NFV 2 NRTI + IDV + EFV	2 NRTI + EFV LPV/r + EFV	↓ ↑ ↑
RAVE N = 105	Moyle G, et al. Abstract 44LB	Lipoatrofia VL < 50	HAART a base di TA	TA → TDF TA → ABC	↑ ↑ ↑ ↑
AACTG 5110 N = 101	Murphy R, et al. Abstract 45LB	Lipoatrofia VL ≤ 500	HAART a base di TA	TA → ABC LPV/r + NVP Delay switch for 24 wks	↑ ↑ ↑ ↓
Barcelona Study N = 56	Milinkovic A, et al. Abstract 857	Stabilità clinica VL < 200 ≥ 6 mesi	HAART a base di d4T40 mg	d4T40 → TDF d4T40 → d4T30 d4T40 → continue	↑ ↑ ↑ ↓

✓ Il primo studio, denominato ACTG 5125s prevedeva la sostituzione di un regime contenente IP (IDV o NFV o IDV+NFV) alle due associazioni EFV+2 NRTI (principalmente AZT/3TC) oppure EFV+LPV/r (Figura 5).

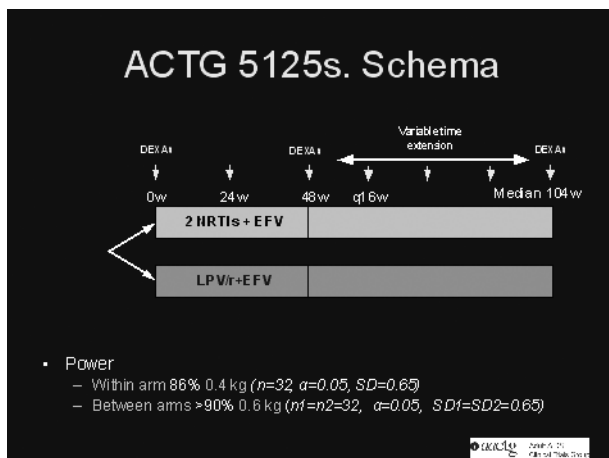


Figura 5  
Disegno dello studio ACTG 5125s

La valutazione DEXA ha permesso di evidenziare che nel gruppo trattato senza NRTI si assisteva ad un recupero del tessuto adiposo sottocutaneo statisticamente significativo a 104 settimane di follow up. Al contrario il gruppo trattato con analoghi timidinici sperimentava un progressivo calo della adiposità sottocutanea (Figura 6).

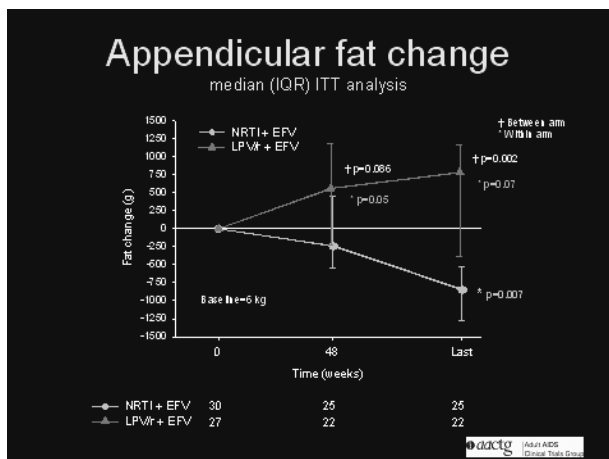


Figura 6  
Variazioni DEXA del tessuto adiposo periferico nello studio ACTG 5125s

Non vi era invece una differenza statisticamente significativa nell'evoluzione delle alterazioni del metabolismo glucidico e del metabolismo minerale osseo. Al contrario il braccio trattato con EFV+LPV/r dimostrava un peggior profilo del metabolismo

lipidico con incremento sia del colesterolo totale che della quota non LDL. In maniera interessante si dimostrava dunque una dissociazione tra le alterazioni lipidiche e le alterazioni del tessuto adiposo.

✓ Lo studio RAVE, presentato da Graeme Moyle, ha permesso di paragonare lo switching ad abacavir, già precedentemente esplorato nello studio MITOX, con tenofovir in pazienti con lipoatrofia. Di seguito lo schema dello studio (Figura 7), in cui i due bracci di trattamento mostravano un ugual profilo di miglioramento della lipoatrofia periferica valutata con DEXA (Figura 8).

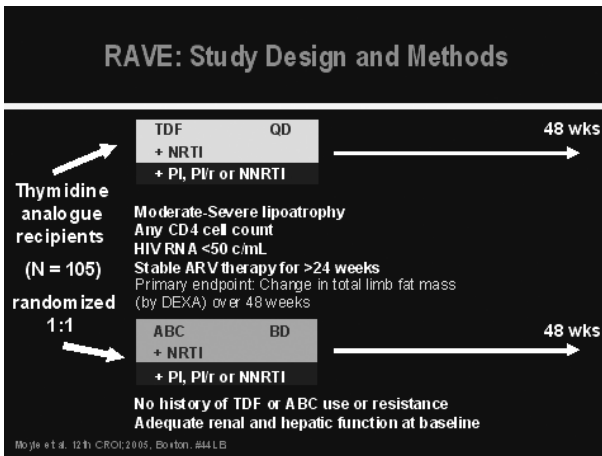


Figura 7  
Disegno dello studio RAVE

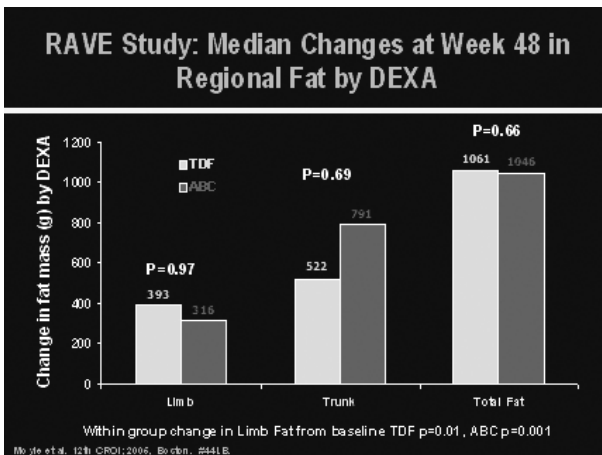


Figura 8  
Variazioni DEXA del tessuto adiposo periferico nello studio RAVE

✓ Robert Murphy ha poi presentato i dati preliminari dello studio ACTG A5110 (Figura 9) che reclutava pazienti con una valutazione autoriportata di lipotrofia che venivano randomizzati a uno schema HAART non contenente NRTI vs uno schema che prevedeva la semplice sostituzione dell'analogo timidinico (d4T o AZT) con abacavir o tenofovir. Il farmaco di associazione era in questo caso nevirapina.

Un terzo braccio eseguiva la medesima randomizzazione solo alla 24-a settimana dall'arruolamento.

Un elemento di novità di questo studio era rappresentato dall'end-point dello studio. L'alterazione morfologica veniva infatti valutata con TAC della coscia e non con DEXA.

Secondo l'interpretazione dell'autore questa metodica permette di evidenziare un cambiamento già evidente alla 24-a settimana dallo switching terapeutico.

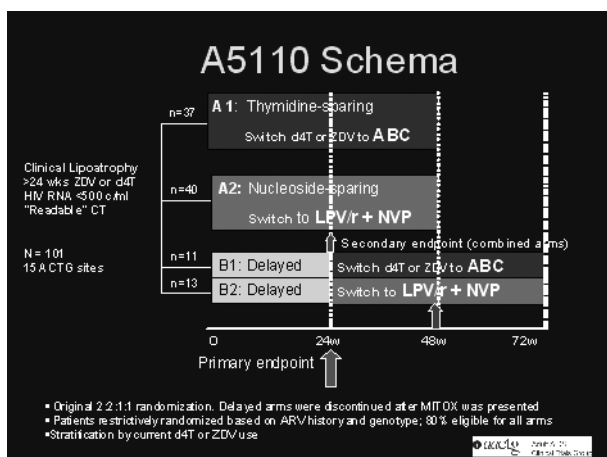


Figura 9  
Disegno dello studio A5110

Anche in questo caso il beneficio maggiore si verificava nel regime che non conteneva NRTI (Figura 10).

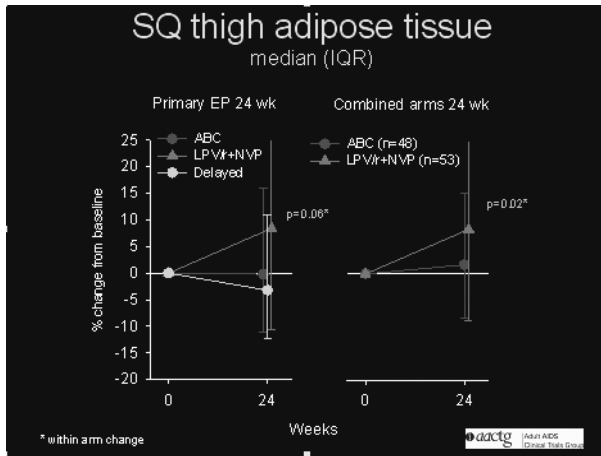


Figura 10  
 Variazioni TAC  
 del tessuto  
 adiposo periferico  
 nello studio  
 A5110

Possiamo quindi riassumere che tutti questi studi hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo, anche se modesto, del tessuto adiposo sottocutaneo agli arti, quando vengono eliminati dall'associazione terapeutica gli analoghi timidinici (d4T o AZT) ovvero l'intera classe degli analoghi nucleosidici.

Al contrario, il mantenimento di d4T e AZT porta a una perdita continuativa e progressiva del tessuto adiposo sottocutaneo.

✓ Uno studio spagnolo ha invece valutato il dosaggio della stavudina nel condizionare le alterazioni metaboliche e morfologiche. Lo schema dello studio prevedeva quindi una randomizzazione a un regime contenente d4T 30 mg BID vs 40 mg BID vs TDF.

Nel braccio trattato con TDF i cambiamenti nel tessuto adiposo periferico apparivano consistenti con gli studi prima menzionati.

Anche il braccio trattato con d4T a basso dosaggio presentava un aumento del tessuto adiposo periferico, ma la differenza rispetto al braccio con TDF non era statisticamente significativa (Figura 11).

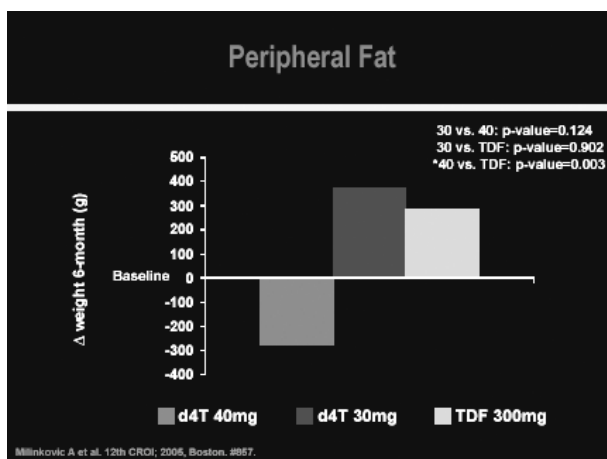


Figura 11  
 Variazioni del  
 tessuto adiposo  
 periferico nel  
 Barcelona study

### Conclusioni

Una limitazione di questi studi è che non veniva precisato se questo miglioramento della lipoatrofia periferica risultava percepibile dai pazienti stessi. Complessivamente hanno implicazioni cliniche notevoli. Evidenziano che la lipoatrofia è un fenomeno progressivo nelle persone che mantengono regimi contenenti analoghi timidinici.

Al contrario, con le sostituzioni a TDF o ABC o a regimi non contenenti NRTI, si può avere un recupero progressivo della lipoatrofia agli arti. I dati sulle strategie terapeutiche per minimizzare lipoaccumuli come la gobba di bufalo sono ancora più scarsi. Poiché, però, la più importante conseguenza del lipoaccumulo è un peggioramento della resistenza insulinica, la scelta migliore probabilmente consiste nello scegliere farmaci che abbiano il minor effetto sul metabolismo glucidico, come l'associazione precedentemente citata.

Forse nel futuro riducendo progressivamente l'esposizione ad alcuni farmaci che sappiamo essere implicati nella comparsa di lipoatrofia vedremo una prevalenza sempre minore di alterazioni della distribuzione del grasso corporeo.

## Chirurgia plastico-ricostruttiva

Il trattamento chirurgico degli accumuli sottocutanei si attua con la tecnica della liposuzione. La liposuzione prevede l'inserimento di cannule cave dentro la massa adiposa e la sua frammentazione meccanica seguita da aspirazione. Una variante del trattamento prevede l'uso di cannule con attività ultrasonica; in questo caso il tessuto adiposo viene scaldato e disciolto prima della aspirazione. Esistono però forme di accumulo estremamente abbondanti o frammiste a un tessuto fibroso particolarmente denso. In queste condizioni è preferibile adottare un intervento di exeresi, cioè di rimozione chirurgica, rimuovendo l'intera massa. La cicatrice dell'intervento può sfruttare pieghe cutanee senza lasciare danni antiestetici. Il limite di questi trattamenti è la possibilità che gli accumuli recidivino nel tempo [67-69]. Il trattamento chirurgico delle forme lipoatrofiche è limitato alla correzione della lipoatrofia al volto ed è il trattamento di chirurgia plastica più diffuso. Tuttavia, non sono state finora pubblicate casistiche ampie e seguite nel tempo, esistono solo presentazioni in comunicazioni congressuali e con follow-up di breve durata.

L'approccio chirurgico prevede l'autotrapianto di tessuto adiposo oppure gli impianti facciali con materiali riassorbibili o non riassorbibili. L'autotrapianto di tessuto adiposo è effettuabile solo nelle persone con alterazioni morfologiche di tipo misto in cui alla lipoatrofia del volto si associ un accumulo di tessuto adiposo localizzato preferenzialmente in regione inguinale o periombelicale. L'adipe può essere prelevato con liposuzione meccanica, separato dall'olio e dal siero e re-iniettato in regione zigomatica. Questa tecnica chirurgica è ben consolidata negli interventi di chirurgia plastica e non presenta effetti collaterali a distanza, trattandosi di un materiale omologo del paziente. Per evitare complicanze infettive, l'intervento deve essere eseguito in sala operatoria, in completa asepsi, ponendo il paziente in sedazione profonda o narcosi. Gli effetti collaterali possono essere rappresentati da ecchimosi che si riassorbono in una settimana circa o asimmetrie, se non si riesce a calcolare con precisione la quantità da inoculare. Il tessuto adiposo così reimpiantato viene rivascularizzato e permane vitale.



Dal punto di vista teorico è verosimile che questo tessuto vada incontro anch'esso a fenomeni atrofici e con il tempo venga riassorbito facendo recidivare il danno biologico, ma a tutt'oggi si dispone di casistiche pubblicate solo su brevi follow up di questi interventi [70-73]. Dal punto di vista clinico, invece, l'autotrapianto secondo la tecnica di Coleman è abitualmente un intervento permanente e verosimilmente lo stato di denervazione del tessuto trapiantato dal sistema nervoso autonomo rappresenta un meccanismo di protezione dal danno lipoatrofizzante. Purtroppo, il 40% circa delle persone con lipoatrofia grave del volto non presentano tessuto adiposo da prelevare e devono ricorrere a materiali riempitivi. Questi materiali vengono distinti in riassorbibili e non riassorbibili. Per tutti gli impianti esistono rischi di infezione e di formazione di ecchimosi. I trattamenti sono abitualmente di tipo ambulatoriale.

Va sottolineato che negli ultimi anni sono stati messi in commercio numerosi materiali riempitivi di cui, in realtà, non si conoscono gli effetti collaterali a distanza. Pertanto, è opportuno farsi consigliare e rivolgersi a centri altamente specializzati per evitare di ripetere gli errori passati, quali l'utilizzo del silicone liquido (ora bandito dal commercio): questo, a distanza di anni dall'impianto, determinava la formazione di cicatrici permanenti per formazione di granulomi da corpo estraneo.

Tra i materiali riempitivi riassorbibili, i più sicuri, nonché i più utilizzati in chirurgia estetica, sono il collagene e l'acido ialuronico. Tali sostanze non sono utilizzabili in pratica nelle gravi lipoatrofie del volto perché il volume di riempitivo da utilizzare è troppo grande; sarebbe necessario reintervenire con frequenza ravvicinata e con costi estremamente elevati. Particolarmente interessante è invece l'utilizzo dell'acido polilattico (PLA). Questa sostanza sintetica appare biologicamente inerte, pur inducendo la formazione di neocollagene. E' in corso uno studio anglo-francese per stabilire l'efficacia e la tollerabilità di questo trattamento delle persone con infezione da HIV [74-78]. Occorre sottolineare che l'acido polilattico è l'unico trattamento registrato dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento della lipoatrofia

facciale e, in assoluto, è il materiale su cui si ha maggior esperienza. Nella terza parte di questo libro citeremo in dettaglio le esperienze cliniche fino ad ora condotte con questo trattamento. Tra i materiali riempitivi non riassorbibili, quelli utilizzati nella lipoatrofia al volto sono la polacrilammide e il bioformacril.

Il primo prodotto è stato estensivamente valutato in studi di tossicologia e appare un trattamento promettente, anche se le esperienze finora accumulate in Europa sono piuttosto scarse. Per entrambi i prodotti i pareri dei chirurghi plastici sono contraddittori ed esistono esperienze aneddotiche di complicanze chirurgiche. Nella nostra esperienza clinica il risultato estetico del lipofilling del volto, così come il trattamento infiltrativo con acido polilattico e con polacrilammide, è risultato molto buono con ottima soddisfazione del paziente [79].

Non esiste una correzione chirurgica della lipoatrofia agli arti, così come oggi è ancora difficilmente proponibile quella ai glutei. In tali situazioni cliniche è possibile posizionare protesi solide di silicone, ma, considerando la facilità di traumatismi in questa regione corporea, continuamente sollecitata in posizione seduta e le alterazioni distrofiche della cute dei soggetti con lipoatrofia, il rischio di mobilizzazione della protesi sarebbe elevato, pertanto l'intervento non è consigliabile.

### Prevenzione

Considerando i risultati spesso insoddisfacenti dei trattamenti disponibili, sarebbe auspicabile evitare la comparsa di lipodistrofia più che provare a trattarla. E' anche vero che, se alla patogenesi delle alterazioni morfologiche concorrono anche fattori genetici e ambientali, può non essere così facile interferire su questi fattori. Il dato che soggetti con infezione da HIV con una dieta ricca di fibre e povera di grassi saturi sono a minor rischio di sviluppare lipaccumulo viscerale [46] suggerisce come un'attenzione precoce alla dieta, all'attività fisica e ad altre variabili comportamentali sia appropriata anche in pazienti all'inizio della loro storia terapeutica.

Abbiamo già detto, citando diversi studi di coorte e prospettici, che l'inizio della terapia antiretrovirale è associato ad una modifica nella maggior parte dei pazienti della distribuzione del grasso corporeo, con un iniziale incremento ponderale nei primi 6 mesi di trattamento. Questo è vero per quasi tutte le associazioni terapeutiche esaminate prospetticamente. Lo studio ACTG 384 ha mostrato con chiarezza che l'associazione zidovudina/lamivudina/efavirenz era correlata con il minor rischio di comparsa di lipoatrofia nella valutazione prospettica. In un'ottica di prevenzione, quindi, sembrerebbe appropriato selezionare associazioni con un basso rischio di lipoatrofia. Purtroppo ci sono stati pochi trials come l'ACTG 384 in cui l'osservazione prospettica della comparsa di lipoatrofia si basava su valutazioni DEXA al basale. Nello studio Gilead 903, l'associazione tenofovir/lamivudina/efavirenz si associava ad una minor comparsa di lipodistrofia misurata tramite DEXA rispetto a stavudina/lamivudina/efavirenz, poiché dal secondo anno di osservazione in poi il braccio con d4T andava incontro ad una progressiva perdita di tessuto adiposo [80]. Allo stesso modo nello studio FTC-301 [81] l'associazione didanosina/emtricitabina/efavirenz comportava una minor incidenza di lipoatrofia che non stavudina/didanosina/efavirenz.

Considerando la disponibilità di dati prospettici solo per pochi farmaci, ci si chiede se evitare l'uso di stavudina possa essere sufficiente o se tutti gli analoghi timidinici debbano essere evitati, considerando la lipoatrofia come un'espressione complessa di tossicità.

Cosa dire, poi, degli inibitori della proteasi? Lo studio ACTG 5005s ha evidenziato come la terapia con efavirenz fosse associata a minor lipoatrofia che quella con nelfinavir. Ci sono pochi dati su altri farmaci, per esempio nello studio BMS 034 [82] il grado di perdita di tessuto adiposo è risultato simile tra atazanavir ed efavirenz a 48 settimane, ma non dimentichiamo che lo studio ACTG 5005s aveva rilevato una lipoatrofia a partire dal secondo anno.

Appare verosimile che lamivudina ed emtricitabina siano equivalenti ed interscambiabili, così come efavirenz e nevirapina, sotto questo punto di vista, pur essendoci pochi dati disponibili.

Se l'assunzione di abacavir è associata ad un recupero di tessuto adiposo, allora ci si aspetterebbe che in associazioni contenenti abacavir, lamivudina ed efavirenz si verifici solo una minima lipoatrofia.

## ALTERAZIONI DEL METABOLISMO GLUCIDICO

### Descrizione clinica

La resistenza insulinica, l'alterata tolleranza glucidica e il diabete mellito sono condizioni cliniche di crescente importanza nella popolazione dei soggetti con infezione da HIV. Si definisce resistenza insulinica una condizione in cui è richiesta una concentrazione maggiore di insulina per svolgere le normali funzioni biologiche [86]. Queste ultime includono l'entrata facilitata del glucosio nelle cellule adipose e nei muscoli, la soppressione della produzione epatica di glucosio o gluconeogenesi. Il termine "sensibilità insulinica" è spesso usato a questo riguardo, dove ridotta sensibilità insulinica è sinonimo di aumentata resistenza insulinica a sua volta tipicamente associata ad aumento dell'insulinemia a digiuno. Nei pazienti con un'adeguata funzionalità pancreatica, una maggiore secrezione e concentrazione plasmatica di insulina permettono di mantenere i normali livelli di glicemia. Non esistono metodologie non invasive per misurare la sensibilità insulinica e distinguere i soggetti con resistenza, né test standardizzati per quantificare l'insulinemia a digiuno con sicurezza.

Per questi motivi, nella pratica clinica, si sospetta una resistenza insulinica (con o senza un diabete mellito manifesto) quando i valori di glicemia a digiuno sono alti o quando è presente un'alterata tolleranza glucidica.

L'alterata tolleranza glucidica (Impaired Glucose Tolerance, IGT) è definita come un livello di glicemia = 140 mg/dL 2 ore dopo un carico di glucosio standard in un adulto non in gravidanza [87]. Molte persone con IGT hanno glicemie a digiuno nella norma, cioè a digiuno riescono a secernere una quantità di insulina che

consente di mantenere una normoglicemia, ma sotto lo stress di un carico di glucosio i meccanismi di omeostasi non lavorano perfettamente. La presenza di IGT è fortemente suggestiva di un certo grado di resistenza insulinica, tranne nei casi di manifesta insufficienza delle cellule  $\beta$  pancreatiche come nel diabete mellito di tipo I.

Per alterata glicemia a digiuno (Impaired fasting glucose, IFG) si intende una glicemia a digiuno di 100-125 mg/dL. Da notare come questi valori siano stati recentemente modificati rispetto ai precedenti 110-125 mg/dL [87]. Anche la IFG, come la IGT è suggestiva di una qualche forma di resistenza insulinica.

*Definizione di prediabete e diabete secondo l'American Diabetic Association*

Prediabete		Diabete Mellito
IFG	IGT	
Glicemia a digiuno 100-125 mg/dL	Glicemia 140-199 mg/dL 2 ore dopo il carico durante un OGTT	Glicemia a digiuno = 126 mg/dL o Glicemia = 200 mg/dL 2 ore dopo il carico durante OGTT o Sintomi di diabete con Glicemia a volte = 200 mg/dL

Come mostra il precedente schema, l'American Diabetes Association ha recentemente proposto la definizione di uno stato di "prediabete" in presenza di un IGT o di un IFG [87], che configura un alto rischio di sviluppare una forma di diabete conclamato.

E' indubbio che il diabete rappresenti un rischio cardiovascolare indipendente, e con altrettanta chiarezza sta emergendo che la resistenza insulinica e/o il prediabete di per sé siano parimenti associati ad un aumento significativo del rischio cardiovascolare [88]. Queste condizioni, associate a obesità centrale, ipertrigliceridemia e/o basso livello di colesterolo HDL e ipertensione, configurano la cosiddetta sindrome metabolica di cui si tratterà

alla fine di questa parte per l'elevata prevalenza e importanza clinica che riveste nella popolazione generale e nella popolazione HIV in particolare. [89].

Un'alterata attività trombolitica, presente nei soggetti con infezione da HIV, lipodistrofia e resistenza insulinica [90], è egualmente associata ad un aumento del rischio cardiovascolare [91-95]. Ci sono evidenze che ci sia un legame tra resistenza insulinica, alterata funzionalità endoteliale, una condizione protrombotica ed un elevato rischio cardiovascolare [96].

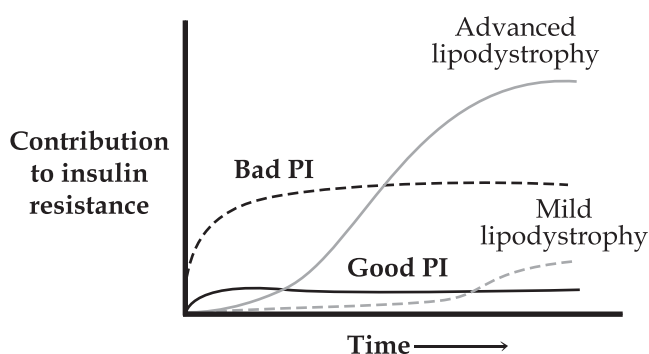
Molti studi, poi, hanno dimostrato che l'iperinsulinemia, marcatore biochimico di resistenza insulinica, sia correlato con un aumentato rischio cardiovascolare, anche se non è presente diabete mellito [97-98]. Per esempio, nel Quebec Cardiovascular Study, livelli più alti di insulinemia a digiuno erano associati in modo indipendente ad un rischio aumentato di malattia coronarica a prescindere dai livelli di trigliceridi, di rapporto colesterolo totale/HDL, di apolipoproteina B [98]. Possono essere imputate dell'aumentato rischio cardiovascolare sia le alterazioni metaboliche e vascolari connesse con la sindrome da resistenza insulinica, sia gli elevati livelli di insulinemia di per sé [99].

## **Patogenesi**

Le cause di resistenza insulinica nella popolazione HIV in trattamento antiretrovirale sono multifattoriali esattamente come nella popolazione generale. Assieme ai fattori che normalmente possono contribuire (obesità, predisposizione genetica, inattività fisica), i farmaci antiretrovirali (in particolare gli inibitori della proteasi) e la lipodistrofia, con particolare riferimento al lipoaccumulo intraviscerale o alla lipoatrofia severa degli arti, contribuiscono allo sviluppo di resistenza insulinica. In qualunque individuo, i contributi relativi di questi due fattori differiscono in base alla gravità di lipodistrofia e ai farmaci utilizzati e possono modificarsi nel tempo. Come illustra la Figura 12, quando la lipodistrofia è in una fase avanzata, il contributo singolo degli IP

può essere minimo in confronto al ruolo delle alterazioni metaboliche connesse con la lipodistrofia stessa. In questo modo, anche se l'IP che ha causato un certo grado di resistenza insulinica all'inizio del trattamento è sospeso, può non esserci un miglioramento sostanziale di quest'ultima a causa della grave lipodistrofia sottostante.

Figura 12 - Contributo della lipodistrofia e degli IP alla resistenza insulinica



Gli IP sono gli unici antiretrovirali noti per avere un effetto diretto e precoce sulla resistenza insulinica. L'uso di IP in associazioni è stato correlato alla comparsa di diabete mellito [100,101] e di resistenza insulinica [102-105]. La risoluzione dell'iperlipidemia alla sospensione dell'IP [100,106], la comparsa di iperinsulinemia precedente le alterazioni morfologiche in soggetti in terapia con IP [102] e il miglioramento della sensibilità insulinica dopo sostituzione dell'IP con nevirapina [107] o abacavir [108] sono tutte evidenze dell'effetto diretto degli IP nel ridurre la sensibilità insulinica. E' ormai sempre più chiaro che i diversi IP abbiano un ruolo differente nell'indurre resistenza insulinica. Al momento solo per indinavir è stato dimostrato un ruolo diretto e precoce (entro le prime 8 settimane) sulla resistenza insulinica [104,105,109]. Ciò non è stato dimostrato invece per amprenavir [110], atazanavir [111,112] e nelfinavir [113], mentre esistono dati contraddittori su lopinavir/ritonavir [112,114]. Non ci sono poi dati sull'uomo per definire il ruolo di saquinavir e ritonavir.

**Indinavir:** 8 settimane di terapia con indinavir in soggetti naive hanno portato ad una riduzione della sensibilità insulinica del 31% così come ad un aumento statisticamente significativo dei livelli plasmatici di glucosio [105], non si può escludere in assoluto un ruolo concausale degli NRTI che in queste casistiche venivano somministrati contestualmente. Noor et al somministrando indinavir in monoterapia in soggetti sani senza infezione da HIV per 4 settimane hanno dimostrato un ruolo diretto di indinavir nell'indurre resistenza insulinica con una riduzione significativa del 20% della disponibilità di glucosio mediata dall'insulina [104]. Questi risultati sono poi stati confermati in uno studio di somministrazione di una singola dose di indinavir in soggetti sani [109].

**Amprenavir:** un'associazione di amprenavir somministrata in soggetti con infezione da HIV naive agli IP non ha portato ad alterazioni della sensibilità insulinica misurata con un IGTT (intravenous glucose tolerance test) in 24 settimane [110]. Anche studi in vitro suggeriscono un ruolo minimale di amprenavir sul metabolismo glucidico, mentre molto più rilevante è l'effetto sul metabolismo lipidico.

**Atazanavir:** non ci sono dati che suggeriscano un ruolo di atazanavir nell'indurre resistenza insulinica. In 80 soggetti con HIV l'assunzione di regimi con efavirenz o atazanavir non ha alterato i livelli plasmatici di glucosio ed insulina [111]. In volontari sani, 5 giorni di terapia con atazanavir non hanno comportato riduzioni della sensibilità insulinica analizzata tramite il clamp euglicemico iperinsulinemico [112]. Anche studi in vitro non hanno provato un'influenza di questo farmaco sul metabolismo glucidico, mentre è ormai assodata l'assenza di effetti sul metabolismo lipidico [115].

**Nelfinavir:** non c'è alcuna evidenza clinica che nelfinavir causi resistenza insulinica, nonostante alcuni studi suggeriscano un certo ruolo in questo senso in vitro. In un lavoro su 209 pazienti naive alla terapia antiretrovirale che iniziavano un'associazione con efavirenz o nelfinavir durante le prime 8 settimane, si è



valutato il valore di HOMA-IR (calcolato con i valori a digiuno di glicemia ed insulinemia) [113]. In uno studio a 12 settimane su diversi regimi di antiretrovirali, in prevalenza nelfinavir, 13 soggetti (8 dei quali trattati precedentemente con NRTI) presentavano una ridotta sensibilità e secrezione insulinica al clamp euglicemico [116]. Purtroppo, però, in questo studio l'uso di altri IP non ha permesso agli autori di definire un ruolo dei singoli IP.

**Lopinavir/ritonavir:** Lee et al hanno verificato un incremento significativo dei trigliceridi e degli acidi grassi liberi, dopo 4 settimane, dopo una dose standard di 400 mg lopinavir/100 mg ritonavir bid somministrati in aperto, ma la disponibilità di glucosio mediata dall'insulina durante il clamp euglicemico iperinsulinemico non si modificava dopo la somministrazione del farmaco [117]. Comunque, durante l'OGTT, i valori di glicemia a 2 ore aumentavano da 83 mg/dL a 106 mg/dL dopo lopinavir/ritonavir ( $p=.05$ ) e un soggetto sviluppava 1 IGT. Allo stesso modo, i livelli di insulina a 2 ore dell'OGTT passavano da 100 a 188 pmol/L dopo lopinavir/ritonavir ( $p=.04$ ), mentre non si verificava alcun cambiamento dell'area sotto la curva delle concentrazioni di glucosio e insulina. In uno studio placebo-controllo soggetti sani hanno ricevuto atazanavir o lopinavir/ritonavir per 5 giorni. I soggetti che assumevano quest'ultimo andavano incontro ad una riduzione del 24% della disponibilità di glucosio mediata dall'insulina al clamp euglicemico iperinsulinemico ( $p=.008$  vs placebo) in contrasto rispetto ai risultati di Lee [112].

Gli IP riducono l'uptake di glucosio mediato dall'insulina nel muscolo scheletrico [118,119] e negli adipociti [120,121]. Quest'effetto sembra essere mediato dall'alterazione della funzione del trasportatore di glucosio responsivo all'insulina GLUT-4 presente nei muscoli e nelle cellule adipose [121,122]. L'alterazione acuta della funzionalità di GLUT-4 è consistente con osservazioni sperimentali di una resistenza insulinica acuta e reversibile procurata in esseri umani da una singola dose di indinavir [109] e nei topi da una somministrazione endovenosa dello stesso farmaco [119]. Mentre il "signaling" dell'insulina non sembra essere alterato dagli IP [118,123], sappiamo invece che la

differenziazione degli adipociti in vitro viene precocemente influenzata dagli inibitori della proteasi di HIV attraverso l'alterazione della funzione del sterol-regulatory-element-binding-protein-1 (SREBP-1) [123]. Questo effetto su SREBP-1 provoca alterazioni del metabolismo glucidico attraverso una ridotta espressione del peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ , importante anche nel metabolismo lipidico), tant'è che gli agonisti del PPAR- $\gamma$ , come i tiazolidinedioni (rosiglitazone, pioglitazone), migliorano la sensibilità insulinica. Nelfinavir ed amprenavir sembrano avere un effetto minore sulla differenziazione degli adipociti, su SREBP-1 e PPAR- $\gamma$  [124], fatto che potrebbe spiegare i minori effetti sulla sensibilità insulinica rispetto a indinavir.

L'alterazione del metabolismo glucidico non deriva però solamente dall'uso degli IP. Come già accenato, sia la lipoatrofia periferica che il lipoaccumulo viscerale singolarmente o in combinazione, si associano a resistenza insulinica [125-126].

In particolare la resistenza insulinica appare addirittura più spiccata nei soggetti con lipodistrofia rispetto ai controlli HIV negativi con diabete mellito di tipo II [126].

Hadigan ha descritto che in un campione di pazienti con infezione da HIV pluritrattati, una maggiore prevalenza di IGT e di diabete si verificava solo tra i soggetti con lipodistrofia [127], mentre quelli senza alterazioni morfologiche presentavano valori di glucosio e lipidi molto simili a quelli di controlli sani estratti dalla coorte Framingham. Non è stata trovata in questo studio nessuna associazione con IP, suggerendo che la redistribuzione di tessuto adiposo può essere il determinante maggiore della resistenza insulinica tra pazienti multitrattati [127]. Bisogna così considerare, in ogni soggetto, che la componente dell'insulino resistenza dovuta agli IP può essere minore rispetto a quella legata alla lipodistrofia.

Ciò è importante soprattutto quando si valutano gli studi di sospensione degli inibitori della proteasi in cui solo la componente della resistenza insulinica dovuta ai farmaci può essere reversibile.

I meccanismi della resistenza insulinica legata alla lipodistrofia sono complessi e vi contribuiscono molti fattori, non necessariamente legati agli IP:

- ✓ Lipodistrofia;
- ✓ Ridotta espressione nel tessuto adiposo di SREBP-1 e PPAR- $\gamma$ ;
- ✓ Aumento dei mediatori dell'infiammazione locali o sistemici;
- ✓ Accumulo di lipidi nel fegato;
- ✓ Accumulo di lipidi nei muscoli;
- ✓ Coinfezione con HCV;
- ✓ Riduzione dell'adiponectina sistemica.

Il fenomeno della resistenza insulinica è evidente sia a livello epatico, con conseguente aumentata gluconeogenesi epatica, sia a livello periferico, con risultante ridotta captazione di glucosio nei tessuti [128]. Oltre alla già citata ridotta espressione di SREBP-1 e PPAR- $\gamma$  [129], un meccanismo patogenetico importante è rappresentato dai mediatori dell'infiammazione, con una maggiore espressione del tumor necrosis factor-alpha [129] e dei suoi recettori [126]. TNF si correla infatti a resistenza insulinica, a deposito di lipidi nei muscoli [130] e a statosi epatica nei soggetti con lipodistrofia [131].

Inoltre l'infezione da HCV rappresenta un meccanismo patogenetico indipendente associato a resistenza insulinica [132,133], a diabete mellito [134] e può peggiorare la lipoatrofia periferica. Infine stimoli ormonali, come ridotte concentrazioni di adiponectina (ormone di derivazione dal tessuto adiposo), in pazienti con lipoatrofia, correlano alla resistenza insulinica [135-137].

### Impatto epidemiologico

Un alterato metabolismo glucidico è molto frequente nella popolazione HIV-positiva in terapia antiretrovirale. Se la maggior parte dei pazienti può mantenere livelli normali di glicemia durante la HAART, fino al 40% dei pazienti con lipodistrofia presenta un IGT o un diabete mellito definito da un OGTT [127].

Studi retrospettivi hanno mostrato che pazienti in terapia con IP hanno un rischio del 6% di sviluppare un diabete sintomatico [138], del 7% un diabete e del 16% di sviluppare un IGT [139]. In una coorte italiana di 553 pazienti il 45% soddisfaceva i 3 criteri per la diagnosi di sindrome metabolica secondo i criteri del NCEP III. Justman ha riportato un aumento di 3 volte dell'incidenza di diabete autoriportato in una coorte prospettica di donne afro-americane e latine in terapia con IP [140]. Da notare, l'incidenza di diabete era simile tra i controlli sani, i pazienti HIV in terapia con NNRTI e quelli non in terapia antiretrovirale e purtroppo non si disponeva di dati riguardanti la lipodistrofia. In un campione di omosessuali con infezione da HIV (n=544) e senza (n=563), la prevalenza di diabete (definito dalla glicemia a digiuno) risultava significativamente maggiore tra i soggetti con infezione da HIV (14% vs 5%) [141]. Per questi ultimi l'odd ratio di sviluppare diabete risultava 4.4 (95% CI = 2.6-7.4) rispetto agli HIV-negativi aggiustato per età e body mass index. Tra i soggetti in HAART, l'incidenza di diabete e di pre-diabete era correlata all'assunzione di IP, stavudina ed efavirenz e la coinfezione da HCV aumentava il rischio di diabete di 2.5 volte. Studi retrospettivi hanno correlato incidenza di diabete all'assunzione di stavudina e indinavir [142] e iperglicemia all'uso di IP e alla coinfezione da HCV [143]. E' quindi chiaro che pazienti in HAART hanno un maggior rischio di resistenza insulinica, di pre-diabete e di diabete mellito, ma, come per la popolazione generale, vi sono molteplici fattori che vi contribuiscono (Figura 13).

Figura 13 - *Fattori che contribuiscono ad un maggior rischio di resistenza insulinica/prediabete/diabete mellito nella popolazione HIV*

**Fattori di rischio classici per diabete di tipo II**

- . Obesità
- . Inattività fisica
- . Predisposizione genetica
  - Anamnesi famigliare
  - Razza, etnia
- . Età avanzata
- . Dislipidemia

**Fattori di rischio associati ad infezione da HIV**

- . Lipoatrofia periferica
- . Ridotta adiponectina
- . Aumento del deposito di grassi nel fegato e nei muscoli
- . Citochine infiammatorie
- . Basso testosterone
- . Stress ossidativi
- . Coinfezione da HCV
- . Inibitori della proteasi

RESISTENZA  
INSULINICA

Certamente i classici fattori di rischio per diabete di tipo II (dieta, obesità...) sono coinvolti, ma i soggetti con infezione da HIV sono esposti a fattori di rischio addizionali che concorrono ad aumentare il rischio complessivo.

### Fattori di rischio e prevenzione

Gli sforzi di prevenzione dovrebbero essere mirati verso coloro a maggior rischio. Vi sono fattori di rischio classici ed altri associati all'infezione da HIV [144]. La presenza di uno di questi segni, soprattutto in caso di grave obesità addominale o lipoatrofia periferica, dovrebbe sempre indurre il clinico ad eseguire un OGTT a 2 ore. Certamente ha un senso controllare regolarmente la glicemia a digiuno prima e durante un trattamento con IP (3-6 mesi dall'inizio e poi annualmente), anche in assenza di quei fattori di rischio [145]. Bisogna ricordare comunque che mancano dati definitivi su chi debba essere monitorato più strettamente e che sono necessari studi futuri in questa direzione. Non ci sono motivi per sospettare che le complicanze a lungo termine del diabete nella popolazione HIV siano minori o diverse rispetto alla popolazione generale. Invece pare possibile che vi si associno anche le complicazioni più specifiche dell'infezione da HIV quali neuropatia periferica e nefropatia. Recentemente in grossi studi su popolazioni a rischio di alterazioni del metabolismo glucidico [146-149] si è cominciato a includere variabili sulla prevenzione del diabete fornendo dati utilizzabili nella popolazione HIV.

## **Trattamento**

La dieta e l'attività fisica sono la base del trattamento della resistenza insulinica e del pre-diabete. Questi interventi sono da preferirsi rispetto al trattamento farmacologico nella popolazione generale [150].

Un gruppo di lavoro dell'American Diabetes Association ha recentemente concluso che "...quando tutti i fattori di rischio sono considerati, c'è un'evidenza insufficiente per supportare l'uso di

una terapia farmacologia per la prevenzione del diabete al posto di modifiche dello stile di vita" [150]. Interventi sull'attività fisica in pazienti con infezione da HIV sono stati definiti sicuri ed efficaci nelle alterazioni morfologiche e metaboliche [45-48,151], ma ci sono pochi dati che indichino un effetto dell'esercizio fisico sulla resistenza insulinica nei pazienti con infezione da HIV. Considerando l'efficacia e la sicurezza nella popolazione generale appare ragionevole consigliare una regolare attività aerobica nei soggetti con infezione da HIV, soprattutto in quelli a maggior rischio di diabete mellito. Allo stesso modo, nonostante gli interventi dietetici non siano stati studiati rigorosamente nella popolazione HIV [152], una dieta ipocalorica prudente è consigliabile nei soggetti obesi, soprattutto in quelli a maggior rischio di diabete.

Appare prematuro raccomandare una terapia farmacologia per il pre-diabete nei soggetti con infezione da HIV al solo scopo di prevenire un franco diabete. In un'ottica di prevenzione, in pazienti con un noto pre-diabete o con preesistenti fattori di rischio per diabete, bisognerebbe evitare un'iniziale terapia antiretrovirale con inibitori della proteasi che inducono notoriamente resistenza insulinica, quali indinavir [109-110]. Altri IP, come amprenavir [110], atazanavir [111] e nelfinavir [22] non sembrano indurre alterazioni significative del metabolismo glucidico, mentre come già detto sopra vi sono dati contrastanti su lopinavir/ritonavir.

La sostituzione di IP con nevirapina [107,153], efavirenz [154] o abacavir [108] è stata associata a miglioramenti a breve termine della resistenza insulinica per cui andrebbero considerati a scopo preventivo [87].

### Trattamento farmacologico della resistenza insulinica/prediabete

Il trattamento della resistenza insulinica o del pre-diabete può essere considerato appropriato nell'ambito della gestione clinica della lipodistrofia.

Come definito nei precedenti paragrafi, i soggetti con lipoatrofia periferica e obesità addominale sono a maggior rischio di resistenza insulinica.

**Metformina:** l'uso di metformina (insulino-sensitivizzante) è stata studiata in soggetti con resistenza insulinica (elevate iperinsulinemie a digiuno o IGT) e lipoaccumulo centrale alla dose di 850 mg tid [155] e 500 mg bid [54], con miglioramento della sensibilità insulinica, del peso corporeo, riduzione di volume del tessuto adiposo viscerale misurato in TAC e ottima tollerabilità ad eccezione di disturbi gastroenterici di modesta entità come la diarrea. Nello studio di Hadigan, il trattamento con metformina risultava associato ad una riduzione dei livelli serici di marcatori di alterata trombolisi [55]. Purtroppo i brevi periodi di osservazione degli studi fin'ora condotti non permettono di escludere la possibilità di un peggioramento della lipoatrofia periferica con l'uso di metformina, anche se la rilevanza clinica di questo fenomeno non appare così significativa [156]. Nonostante l'acidosi lattica da metformina sia un evento raro, appare tuttavia temibile. Si sconsiglia l'uso di metformina in soggetti con alterate concentrazioni sieriche di creatinina e in pazienti che eseguono associazioni di NRTI comprendenti d4T, ddI, TDF coinvolti nel rischio di indurre iperlattacidemia.

**Tiazolidinedioni:** questi stimolano il PPAR- $\gamma$  e sembrano indurre un aumento del tessuto adiposo sottocutaneo nei pazienti con diabete di tipo II [157] e con lipodistrofie non associate ad infezione da HIV [56]. La somministrazione di rosiglitazone per il trattamento della lipoatrofia da HIV è stata valutata in diversi studi (vedi la tabella che segue). Nonostante gli effetti sulla lipoatrofia del sottocute siano stati scarsi, sono stati osservati miglioramenti significativi della sensibilità insulinica ed aumenti dei livelli sierici di adiponectina [61,59], ormone insulino-sensitivizzante con effetto protettivo sull'endotelio vascolare [158]. Il rischio potenziale di aumento di trigliceridi e di colesterolo, connesso alla terapia con rosiglitazone, riduce in parte il beneficio metabolico e cardiovascolare di tale farmaco. Vi sono dati preliminari sull'assenza di miglioramento della vasodilatazione dell'arteria brachiale in soggetti in terapia con rosiglitazone [159], forse a causa delle alterazioni metaboliche da esso indotte.

Al momento, perciò, non vi sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di rosiglitazone in pazienti con infezione da HIV e resistenza insulinica o pre-diabete [57-60]. Queste terapie devono essere monitorate con un controllo periodico della funzionalità epatica (ogni 2 mesi per il primo anni) e comunque, in pazienti con malattia epatica di base (aspartato aminotransferasi o alanina aminotransferasi > 2.5 volte il limite superiore normale), i tiazolidinedioni non dovrebbero essere prescritti.

### Studi sul rosiglitazone

Autore	N.	Disegno dello studio	Criteri di inclusione	Effetti sulla composizione corporea	Effetti metabolici
Gelato (2002)	8	In aperto Rosiglitazone 4 mg bid per 6-12 settimane	Resistenza-insulinica (sensibilità insulinica al clamp > 1 SD minore dei controlli)	VAT ↓ 21% (TC) SAT ↑ 23% DEXA invariata	miglioramento del 59% della sensibilità insulinica al clamp
Sutinen (2003)	30	15 rosiglitazone 8 mg qd per 24 settimane 15 placebo	Lipoatrofia sottocutanea autoriportato con o senza lipoaccumulo	DEXA agli arti o RMN del grasso sottocutaneo invariate ↓ grasso epatico	↑ 60% TG ↓ ALT ↓ PAI-1 ↓ insulinemia a digiuno
Carr (2004)	108	53 rosiglitazone 4 mg bid per 48 settimane 55 placebo	Lipoatrofia sottocutanea in DEXA: tessuto adiposo arti < 20% della massa totale agli arti o % di tessuto adiposo arti almeno 10% < % grasso al tronco	DEXA tessuto adiposo arti invariata, piccoli incrementi in entrambi i gruppi non percepiti dai pazienti	↓ ALT Raddoppiamento dei livelli di adiponectina Miglioramento della sensibilità insulinica (HOMA-IR) ↑ di 80 mg/dL dei TG ↑ 35 mg/dL di CH
Hadigan (2003)	28	14 rosiglitazone 4 mg qd per 3 mesi poi 8 mg qd per 3 mesi 14 placebo	Lipoatrofia periferica con resistenza insulinica ( ↑ insulinemia a digiuno)	Miglioramento soggettivo della lipoatrofia ↑ del SAT addominale DEXA tessuto adiposo arti invariata	↑ adiponectina serica Miglioramento sensibilità insulinica ↑ di 25 mg/dL di CH



## DISLIPIDEMIA

La dislipidemia associata alla HAART è caratterizzata da ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, riduzione del colesterolo HDL (decreased high-density lipoprotein cholesterol), più o meno associati ad alterazioni del metabolismo glucidico. Gli IP sono stati maggiormente correlati alla presenza di dislipidemia [160,161-165], anche se altri farmaci antiretrovirali possono indurre alterazioni delle LDL (low-density lipoprotein cholesterol) e dei trigliceridi [166-167]. Più del 50% dei pazienti con infezione da HIV in trattamento con IP sviluppa ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia nei primi due anni di trattamento e tale rischio aumenta con la durata dell'esposizione agli inibitori delle proteasi [160]. Recenti studi hanno evidenziato come la dislipidemia associata al trattamento antiretrovirale ha un impatto simile, se non maggiore, sul rischio cardiovascolare rispetto alla popolazione generale [168-172]. Le analisi trasversali dei fattori di rischio cardiovascolare in soggetti con infezione da HIV dello studio DAD (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) hanno dimostrato come l'uso di terapia antiretrovirale è associato ad un profilo lipidico notoriamente correlato ad un aumentato rischio cardiovascolare [168]. In uno studio retrospettivo sull'incidenza di infarto miocardio in uomini affetti da infezione da HIV, è stato osservato un rischio maggiore nei soggetti esposti a IP per più di 18 mesi [170]. Sembra così opportuno applicare alla popolazione HIV in terapia antiretrovirale le stesse linee guida per la riduzione del rischio cardiovascolare utilizzate nella popolazione generale, quelle cioè del National Cholesterol Education Program (NCEP) [173].

### Descrizione clinica

Prima dell'introduzione della HAART erano state osservate alterazioni del metabolismo lipidico con aumento dei trigliceridi e riduzione del colesterolo totale in soggetti con malattia da HIV avanzata non in terapia [174-177]. I pazienti con AIDS in più mostravano bassi livelli di colesterolo HDL e LDL, riduzione della

clearance dei trigliceridi con predominanza delle particelle dense LDL rispetto ai controlli sani [174,175,178]. Ad ogni modo venne poi osservato, con l'introduzione della HAART a base di IP, un drammatico e clinicamente significativo aumento del colesterolo serico e dei trigliceridi [179-181]. Uno studio retrospettivo su 221 pazienti con infezione da HIV ha verificato che l'incidenza di ipercolesterolemia [CH tot >240 mg/dl (6.20 mmol/l)], di ipertrigliceridemia [TG >500 mg/dl (5.65 mmol/l)] e lipodistrofia era rispettivamente del 24%, 19% e 13%, 5 anni dopo l'inizio della terapia con inibitori della proteasi [179]. L'ipercolesterolemia associata agli IP è correlata ad un aumento delle VLDL (very low-density lipoprotein) e delle IDL, (intermediate-density lipoprotein), anche se quest'ultimo in misura minore [20,102,160,182]. Le alterazioni del metabolismo lipidico si verificano tipicamente entro 3 mesi dall'inizio della terapia [168] e non si risolvono proseguendo il trattamento [102]. Al contrario, i livelli del colesterolo HDL aumentano leggermente o rimangono invariati durante la terapia con IP [20,102,160,182,183].

## Patogenesi

Anche se la maggior parte degli IP può indurre dislipidemia, l'entità di quest'ultima varia tra i singoli farmaci. Per ritonavir, da solo, o nella combinazione lopinavir/ritonavir, è stata dimostrata la più alta associazione con comparsa di ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia [164,178,179], Amprenavir, nelfinavir e nelfinavir/saquinavir causano un modesto, ma significativo, aumento del colesterolo totale [102,161]. Indinavir e saquinavir si associano a minor incidenza di alterazioni del metabolismo lipidico rispetto agli altri IP [184], mentre uno degli ultimi inibitori della proteasi messi in commercio, atazanavir, sembra avere al massimo un leggero effetto sulle concentrazioni di lipidi serici [185-187]. Il possibile legame tra somministrazione di alcuni NRTI e comparsa di dislipidemia necessita di ulteriori chiarimenti. Nonostante l'aumento dei livelli di trigliceridi non a digiuno sia stato descritto con l'uso degli NRTI [166], altre ricerche non hanno verificato alcun effetto sul colesterolo e sui trigliceridi [167,188].

Gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) hanno un ruolo minore sulla comparsa di dislipidemia come evidenziato da alcuni studi che, tra l'altro, hanno dimostrato un effetto positivo su alcune particelle lipidiche, in particolare sulle HDL [189,190]. La dislipidemia associata alla HAART è un fenomeno complesso che coinvolge una varietà di alterazioni degli epatociti, degli adipociti e delle cellule endoteliali. Nonostante il meccanismo patogenetico preciso non sia chiaro, sono state proposte alcune ipotesi:

**- Alterazioni del metabolismo dell'acido retinico:**

- ✓ Alterata attività del CRABP-1;
- ✓ Inibizione del CYP3A.

**- Alterazione della clearance dei lipidi:**

- ✓ Alterata funzionalità del LRP;
- ✓ Down-regolazione dei recettori delle LDL;
- ✓ Alterazioni indotte dalle citochine;
- ✓ Aumentata attività dei recettori degli scavenger.

**- Alterazione dell'adipogenesi**

**- Aumento dei trigliceridi epatici della sintesi degli acidi grassi e degli steroli**

**- Alterazioni genetiche delle lipoproteine**

Leggasi: CYP, citocromo P450; CRABP-1, cytoplasmic retinoic acid-binding protein type 1; LDL, low-density lipoprotein; LRP, low-density lipoprotein receptor related protein.

Anzitutto la dislipidemia associata agli IP può essere dovuta ad un'alterazione del metabolismo degli acidi grassi negli adipociti. Gli IP si legano e inibiscono due proteine regolatori dei lipidi che hanno un'alta omologia con la proteasi di HIV: la CRABP-1 (cytoplasmic retinoic acid-binding protein type 1), coinvolta nella differenziazione, proliferazione e apoptosi degli adipociti e la LRP (low-density lipoprotein receptor related protein), che funziona

da recettore per l'eliminazione dei chilomicroni remnant e di altre lipoproteine che contengono la apoproteina E. Interferendo con l'attività fisiologica della CRABP-1 e della LRP, gli IP possono ridurre la disponibilità di acidi grassi liberi per l'accumulo negli adipociti e la resintesi di trigliceridi e possono alterare l'eliminazione dei chilomicroni e dei trigliceridi dal sangue periferico [191]. Anche l'importante inibizione del CYP3A (enzima responsabile della conversione dell'acido retinico in acido cis-9-retinoico), esercitata da molti IP, può contribuire allo sviluppo di dislipidemia [191,192]. Oltre all'alterato metabolismo dell'acido retinico negli adipociti e alla difettosa eliminazione dei lipidi dal torrente circolatorio, gli IP stimolano la sintesi epatica dei trigliceridi [193] e alterano i livelli di SREBP (sterol regulatory element-binding protein), che gioca un ruolo centrale nell'adipogenesi, nella biosintesi degli acidi grassi e negli effetti biologici dell'insulina [194]. Studi in vitro hanno mostrato che gli IP, in particolare ritonavir e indinavir, alterano la differenziazione adipocitaria inibendo SREBP-1, regolatore dell'espressione di geni correlati a trigliceridi, colesterolo, insulina ed adipociti [195-197]. In uno studio recente sull'espressione di SREBP-1 in cellule adipose lipoatrofiche di pazienti con infezione da HIV in trattamento con IP, la concentrazione della proteina SREBP-1 risultava 2.6 volte maggiore nei pazienti HIV rispetto ai controlli sani [129]. Un altro potenziale meccanismo potrebbe essere l'effetto inibitorio degli IP sulla degradazione proteosomale delle apolipoproteine B nascenti, componenti proteiche principali delle VLDL, IDL, LDL, con conseguente promozione dell'assemblaggio e secrezione delle VLDL [198].

### Rischio cardiovascolare associato alla dislipidemia

La dislipidemia associata al trattamento dell'infezione da HIV si manifesta con modifiche del metabolismo glucidico e lipidico associate nella popolazione generale ad un aumento di rischio di malattia cardiovascolare. Questi cambiamenti includono aumenti delle concentrazioni di VLDL, colesterolo totale e trigliceridi, riduzione delle HDL e resistenza insulinica [103,106,128].

Ogni incremento dell'1% delle LDL è stato associato ad un rischio di sviluppare una malattia cardiovascolare incrementato del 2% ed ogni riduzione dell'1% delle HDL è legato ad un rischio superiore del 2-3% [173]. Mentre gli alti livelli di colesterolo totale e LDL sono stati sempre considerati i più importanti predittori di malattia cardiovascolare, elevate concentrazioni di trigliceridi stanno diventando fattori di rischio indipendenti [173]. Alla luce di recente evidenze sull'associazione tra bassi livelli di HDL e malattia cardiovascolare, si stanno analizzando i meccanismi che alterano le concentrazioni e le funzioni delle HDL e dei suoi costituenti per sviluppare farmaci mirati per la prevenzione o il trattamento di eventi cardiovascolari [199,200]. Le alterazioni lipidiche e la resistenza insulinica nei pazienti in trattamento HAART ricordano quelle della sindrome metabolica di cui parleremo successivamente. Come nella popolazione generale, le conseguenze metaboliche della terapia antiretrovirale sono più pronunciate nelle donne rispetto agli uomini [201]. In questo studio le donne presentavano livelli sierici elevati di trigliceridi, di leptina e di LDL rispetto agli uomini [201]. Oltre a ciò, l'insulinemia a digiuno e il rapporto LDL/HDL erano aumentati solo nelle donne rispetto agli uomini ( $p < .02$ ), mentre la funzionalità endoteliale misurata con la E-selettina si riduceva maggiormente negli uomini rispetto alle donne ( $p < .02$ ) [201]. Di conseguenza, le donne con infezione da HIV sembrano perdere, almeno in parte, la naturale protezione dall'aterosclerosi a causa della terapia antiretrovirale.

Le alterazioni metaboliche indotte dalla HAART possono contribuire ad uno stato pro-aterogenico [174,202,203]. Condizioni proaterogeniche quali aumento del rapporto colesterolo totale/HDL, basse HDL, elevati livelli di lipoproteine e riduzione delle dimensioni delle LDL sono state evidenziate in pazienti in terapia con IP rispetto ai controlli sani e a pazienti che non assumevano IP [20,102,160,182]. Nei soggetti con infezione da HIV in terapia con IP è stata dimostrata una ridotta vasodilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale, suggerendo un ruolo di questi farmaci nell'alterare la funzione endoteliale [182,204]. Meng et al hanno trovato che i pazienti in terapia con IP presentano un'ipertrofia ventricolare sinistra (con spessori del setto

interventricolare e della parete posteriore del ventricolo significativamente maggiori) e evidenze di disfunzione diastolica rispetto a quelli non in IP [205]. Ad ogni modo, diversi studi hanno verificato che le modificazioni aterosclerotiche precoci che si verificano nelle arterie carotidi dei soggetti HIV in HAART con dislipidemia (ispessimento medio-intimale), non differiscono da quelle di soggetti sani con stesso profilo glico-lipidico e possono quindi essere considerate nell'ambito dei canonici fattori di rischio indipendentemente dalla HAART, dall'uso di IP e dalla lipodistrofia [206-208].

Il rischio di malattia cardiovascolare nei soggetti con infezione da HIV in HAART è stato analizzato in vari studi retrospettivi e prospettici. Questi studi suggeriscono che i criteri di valutazione del rischio di malattia cardiovascolare nella popolazione generale possono essere applicati in quella con infezione da HIV in terapia antiretrovirale. Molti studi hanno rilevato un rischio maggiore di infarto al miocardio nei pazienti che assumono inibitori della proteasi [169,170], in quelli in pregressa terapia antiretrovirale [209] e in quelli in HAART [168]. In uno studio retrospettivo su una coorte di più di 6700 pazienti sieropositivi per HIV, l'assunzione di inibitori della proteasi raddoppiava il rischio di malattia cardiovascolare [210].

Lo studio epidemiologico National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ha rilevato anche che eventi cardiovascolari si verificano 2-3 volte più comunemente nei soggetti con infezione da HIV in relazione all'uso di IP [211]. Una ricerca più limitata ha ritrovato un rischio cardiovascolare maggiore in 91 pazienti HIV con lipodistrofia rispetto a controlli sani [212]. Anche l'assunzione di stavudina, oltre che di IP, è stata associata ad un aumentato rischio di evento cardiovascolare [211,213]. In contrasto con questi dati, uno studio retrospettivo su più di 35000 pazienti non ha rilevato alcun rischio di malattia cardiovascolare associato all'uso di NRTI, IP o NNRTI [214] e, allo stesso modo, un altro lavoro su 4300 soggetti HIV non ha rilevato alcun effetto degli inibitori della proteasi sul rischio cardiovascolare o sull'incidenza di infarto [215].

E' stato pubblicato anche uno studio che correla clinicamente l'uso di NRTI e non di IP alla malattia cardiovascolare [216].

In ogni caso la maggior parte dei dati pubblicati sottolineano che i fattori di rischio per malattia cardiovascolare presenti nei pazienti HIV in terapia antiretrovirale richiedono un intervento terapeutico.

## **Trattamento**

Le più recenti linee guida del National Cholesterol Educational Programme (NCEP) denominate ATP-III (Adult Treatment Panel-III) identificano le anomalie lipidiche associate ad un aumentato rischio di malattia cardiovascolare nella popolazione generale e forniscono raccomandazioni di trattamento [89]. La priorità del trattamento è ridurre il valore del colesterolo LDL al di sotto di valori soglia che dipendono da:

- 1) valori basali di colesterolo HDL;
- 2) concomitanza di altri fattori di rischio cardiovascolare o di diabete;
- 3) presenza di fattori di rischio modificabili (fumo di sigaretta, ipertensione) e non modificabili (età, sesso, eventi cardiovascolari famigliari).

Si raccomandano trattamenti che comprendono cambiamenti dello stile di vita (dieta, esercizio fisico, riduzione del peso, cessazione del fumo) e interventi farmacologici con agenti ipolipemizzanti.

I livelli raccomandati di colesterolo LDL sono riassunti nella seguente tabella [217] e sono LDL < 100 mg/dL per i pazienti con malattia cardiovascolare o una condizione di rischio equivalente (diabete); < 130 mg/dL per  $\geq 2$  fattori di rischio, < 160 mg/dL per < 2 fattori di rischio.

### *Livelli raccomandati di colesterolo LDL*

Categoria di rischio	Obiettivo di colesterolo LDL mg/dL (mmol/L)	Valori di colesterolo LDL per cui iniziare cambiamenti dello stile di vita, mg/dL (mmol/L)	Valori di colesterolo LDL per cui considerare una terapia farmacologica mg/dL (mmol/L)
Malattia cardiovascolare o rischio equivalente (rischio a 10 aa >20%)	< 100 (2.59)	≥ 100 (2.59)	≥ 130 (3.36) 100-129 (2.59-3.34): farmaci opzionali
> 2 fattori di rischio (rischio a 10 aa ≤ 20%)	< 130 (3.36)	≥ 130 (3.36)	Rischio a 10 aa 10-20%: > 130 (3.36)  Rischio a 10 aa < 10%: 160 (4.14)
0-1 fattori di rischio	< 160 (4.14)	≥ 130 (3.36)	≥ 190 (4.91)  160-189 (4.14-4.89): farmaci che riducono le LDL opzionali

### *Sostituzioni di farmaci antiretrovirali*

In pazienti con livelli normali di LDL, ma con ipertrigliceridemia (>200 mg/dL, 2.26 mmol/L), il trattamento deve essere finalizzato al controllo del colesterolo non-HDL. In casi di ipertrigliceridemia elevate (>500 mg/dL, 5.65 mmol/L) è necessario un trattamento mirato per ridurre il rischio di pancreatite [89]. I parametri considerati nella raccomandazione NCEP si basano sulle stime di rischio a 10 e 20 anni dello studio di Framingham. Più recentemente uno studio ha confrontato le stime di rischio cardiovascolare per uomini e donne con infezione da HIV e redistribuzione del tessuto adiposo con quelle di soggetti della coorte Framingham paragonabili per età, sesso e BMI [152]. In questo studio il sesso maschile e la presenza di redistribuzione di tessuto adiposo aumentavano significativamente il rischio di malattia cardiovascolare nei soggetti HIV positivi rispetto al gruppo di controllo di Framingham (7.4+0.6 vs 5.3+0.3, p.002). La percentuale di pazienti con un rischio cardiovascolare a 10 anni >10% era più elevata nei soggetti HIV positivi rispetto al gruppo di controllo (29.1% vs 12.8% p=.001).



Inoltre la stima del rischio cardiovascolare era più elevata nei soggetti con infezione da HIV che avevano lipoatrofia rispetto ai soggetti con lipoipertrofia o forme miste. Le linee guida di trattamento dei pazienti con infezione da HIV e dislipidemia HAART-correlata sono state sviluppate dall'Adults AIDS Clinical Trial Group (AACTG) e dall'International AIDS Society USA (IAS) [146,163]. Entrambi i report concludono che i pazienti con dislipidemia associata alla terapia antiretrovirale dovrebbero essere valutati e trattati con gli stessi principi e le stesse linee guida per la riduzione del rischio cardiovascolare nella popolazione generale con alterazioni lipidiche come stabilito dalla NCEP.

Il primo obiettivo di trattamento dovrebbe essere il raggiungimento dei valori di colesterolo LDL precedentemente raccomandati. Una particolare attenzione dovrebbe essere posta ai pazienti con sindrome metabolica, anche in presenza di minimi rialzi del colesterolo LDL. Per i pazienti con valori di trigliceridi  $>400$  mg/dL (4.52 mmol/L), la valutazione delle LDL risulta inattendibile, per cui viene utilizzato come indicatore un valore di colesterolo totale  $>240$  mg/dL o di HDL  $<40$  mg/dL. L'incremento delle LDL, del colesterolo totale e dei trigliceridi che si osserva nei pazienti trattati con inibitori della proteasi è spesso rilevante e sostenuto nel tempo. In questi pazienti il primo intervento terapeutico deve essere mirato ai cambiamenti dello stile di vita e alla verifica della possibilità di modifica della terapia antiretrovirale verso regimi a minor rischio di iperlipidemia. Quindi, prima di cominciare un trattamento con agenti ipolipemizzanti, la componente del regime di terapia antiretrovirale potenzialmente implicata nell'iperlipidemia dovrebbe essere modificata con farmaci abitualmente di altre classi. In questa prospettiva la maggior parte delle sostituzioni di terapia comprendono la sostituzione degli inibitori della proteasi con NNRTI o NRTI o più recentemente con atazanavir. La gestione delle complicanze metaboliche nei soggetti con infezione da HIV attraverso lo switching di antiretrovirali è stata contemplata nelle più recenti linee guida dell' International AIDS Society. Nei pazienti che sperimentano un'efficace soppressione virale, le sostituzioni di farmaci antivirali si sono dimostrate sicure nel mantenimento del controllo virologico ed efficaci nell'abbattimento dei valori lipemici.

Tuttavia, il rischio di tossicità additive che deriva dall'introduzione di nuovi farmaci (ad esempio, l'ipersensibilità da abacavir o il rash cutaneo da nevirapina) deve essere tenuto sempre in attenta considerazione. La sostituzione degli inibitori della proteasi con abacavir in alcuni studi ha dimostrato un'efficacia virologica inferiore alla sostituzione con NNRTI o al proseguimento della terapia con IP. Ciò è particolarmente vero nei pazienti che presentano mutazioni virali che conferiscono resistenza agli NNRTI [218]. L'effetto dello switch sulla dislipidemia porta a risultati abbastanza variabili. Per esempio, le sostituzioni da IP a nevirapina o abacavir sono abitualmente associate a miglioramento del colesterolo e dei trigliceridi [219]. Le sostituzioni verso efavirenz non sempre correggono l'iperlipemia anche se, in generale, migliorano il rapporto HDL/LDL [219]. Nei soggetti naive il più importante studio a riguardo, denominato studio 2NN, confrontava 3 bracci di trattamento: nevirapina vs efavirenz vs nevirapina + efavirenz. Esso ha dimostrato un incremento del colesterolo totale, del colesterolo HDL e LDL in tutti i bracci di trattamento; tuttavia, l'incremento del colesterolo HDL era significativo soltanto nel braccio contenente nevirapina, tale da produrre una riduzione del rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL [190].

Atazanavir, un nuovo IP in mono somministrazione giornaliera, rappresenta un elemento di novità dello scenario dei farmaci della sua classe. In studi di fase II che confrontavano atazanavir con nelfinavir in soggetti naive, il trattamento con atazanavir evidenziava un'efficacia paragonabile a nelfinavir, ma non si associava ad un incremento significativo di trigliceridi, colesterolo totale e LDL a digiuno [186,187]. In soggetti pluritrattati, le sostituzioni da nelfinavir ad atazanavir permettono di ottenere un miglioramento significativo dei valori di colesterolo totale, LDL e trigliceridi a 12 settimane. Oltre le 24 settimane di terapia con atazanavir, i valori di trigliceridi scendevano del 25%, di colesterolo totale, del 16% del LDL, del 20%, rispetto ai valori iniziali con nelfinavir [220]. Atazanavir, anche quando potenziato con saquinavir o con ritonavir 100 mg, continua a mantenere un favorevole profilo sul metabolismo lipidico.

### Cambiamenti dello stile di vita

La terapia della dislipidemia correlata all'infezione da HIV dovrebbe includere cambiamenti dello stile di vita, quali dieta ipolipidica, aumento dell'attività fisica, ridotto introito di alcool, cessazione dell'abitudine tabagica [146,163,221]. Nella pratica clinica una dieta a basso contenuto di colesterolo e di grassi saturi è in grado di apportare modeste riduzioni del colesterolo totale (5-15%) o delle LDL, ma può anche far diminuire le HDL [222-224]. Una ricerca su pazienti HIV in terapia con IP e dislipidemia ha evidenziato che dieta ed esercizio fisico riducevano il colesterolo totale dell'11% e i trigliceridi del 21% [225].

In contrasto, in un altro lavoro i consigli dietetici non si associavano a riduzione del colesterolo totale e LDL nei pazienti con dislipidemia secondaria all'uso di IP [226]. I soggetti con infezione da HIV dovrebbero, comunque, evitare diete con rapido calo ponderale per il rischio di lipoatrofia [146].

Le ATP-III includono, tra le raccomandazioni per il trattamento della dislipidemia nella popolazione generale, aumenti quotidiani dell'attività fisica soprattutto per pazienti con sindrome metabolica, allo scopo di ridurre i livelli di VLDL, LDL e aumentare quelli delle HDL [89,217]. Sfortunatamente gli interventi non farmacologici possono non essere facilmente applicabili in certi individui e portare solo scarsi risultati.

### Trattamento farmacologico

Le sostituzioni di farmaci antiretrovirali possono non essere sufficienti in alcuni pazienti o non poter essere applicati in altri, per cui può essere opportuno aggiungere alla terapia antiretrovirale un farmaco ipolipemizzante.

La scelta di quest'ultimo farmaco deve essere effettuata considerando il tipo predominante di alterazione lipidica e le possibili interazioni farmacologiche con gli antiretrovirali.

**Trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia** - Se predomina l'ipercolesterolemia (elevati livelli di colesterolo LDL o di non-HDL), gli inibitori del HMG-CoA redattasi (statine) rappresentano i farmaci di prima scelta [227]. Le statine utilizzate nella popolazione generale sono atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina e rosuvastatina. In importanti trials clinici eseguiti nella popolazione generale l'uso di statine è stato associato ad una riduzione delle LDL del 25-35% con una riduzione del 25-37% di eventi coronarici maggiori [89].

L'uso delle statine, però, è stato associato ad un danno epatico reversibile a miopatia, nonostante casi di miopatia severa si siano verificati in <0.1% dei casi. In questi rari casi, il proseguimento della terapia con statine può condurre a rabdomiolisi, mioglobinuria e insufficienza renale acuta, nonostante la rabdomiolisi fatale sia evento raro (< 1 caso per 1 milione di prescrizioni). L'incidenza della miopatia associata alle statine può aumentare di 10 volte quando queste sono associate ai fibrati [228-230]. La maggior parte delle statine sono metabolizzate dall'isoenzima 3A4 del citocromo P450 [221,223,231]. Alcuni farmaci, tra cui gli IP, che inibiscono il CYP3A4, possono incrementare le concentrazioni di statine e quindi aumentare il rischio di miosite e di rabdomiolisi [231-238]. CYP3A4 è inibito da tutti gli IP, ma in misura diversa, dove ritonavir è il più potente inibitore seguito da indinavir, nelfinavir, amprenavir e saquinavir [231,236,238-240].

A causa di quest'interazione con gli IP, la terapia con statine dovrebbe essere monitorata strettamente nei pazienti con infezione da HIV in terapia HAART. Da notare come, tra gli NNRTI, nevirapina ed efavirenz inducano gli enzimi del citocromo, delavirdina li inibisce con alterazioni dell'esposizione alle statine [227,241]. Gli NRTI, invece, non interagiscono con i farmaci ipolipemizzanti metabolizzati attraverso il citocromo 3A4 [166,231,240]. Pravastatina e fluvastatina non sono metabolizzate dal sistema P450, per cui risultano essere le statine di prima scelta per il trattamento della dislipidemia correlata alla HAART come illustrato nella seguente tabella [163,192,231,240]:

Farmaco	Azione			
	LDL-C	TG	HDL-C	Percorso metabolico
<i>Statine</i>				
Atorvastatina	-	-	+, 0	CYP3A4
Pravastatina	-	-	+, 0	Non CYP3A4
Simvastatina	-	-	+, 0	CYP3A4
Lovastatina	-	-	+, 0	CYP3A4
Fluvastatina	-	-	+, 0	CYP2C9
<i>Fibrati</i>				
Fenofibrato	-, 0	-	+	Esterasiglucuronil transferasi
Gemfibrozil	-, +	-	+	Glucuronil transferasi
<i>Niacina</i>	-	-	+	Coniugazione della glicina

Nel caso in cui gli obiettivi delle LDL e del colesterolo totali non si raggiungano con la pravastatina, l'atorvastatina può essere utilizzata ad una dose iniziale di 10 mg/die monitorando eventuale tossicità epatica o muscolare [163,240].

L'uso di simvastatina e di lovastatina deve essere evitato per le importanti interazioni farmacologiche con gli IP e la delavirdina [163,231]. In uno studio, l'associazione ritonavir-saquinavir (400 mg bid entrambi) ha provocato un incremento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina del 30% [242]. Rosuvastatina, recentemente approvata, non è metabolizzata dal CYP3A4 e in studi clinici si è dimostrata efficace nel ridurre il colesterolo totale, le LDL e i trigliceridi, con aumento del colesterolo HDL nei pazienti con ipercolesterolemia [243,244]. Se ne sta valutando la sicurezza nella popolazione HIV.

**Trattamento farmacologico dell'ipertrigliceridemia** - Se l'ipertrigliceridemia è l'alterazione predominante, i fibrati (fenofibrato, gemfibrozil) e i bezafibrati sono la terapia di scelta, dove la maggior parte degli studi nella popolazione HIV è stata fatta su gemfibrozil o fenofibrati [225,245,246]. Siccome i fibrati inducono una riduzione del colesterolo totale e delle LDL, essi possono essere utili nel trattamento delle iperlipidemie combinate.

In uno studio su 635 pazienti con infezione da HIV e ipertrigliceridemia ( $>300$  mg/dl/  $3.39$  mmol/l) in terapia con IP da almeno un anno, il trattamento con gemfibrozil, fenofibrato o bezafibrato per 12 mesi portava ad una riduzione di trigliceridi e di colesterolo totale rispettivamente del 41% e del 23% [247]. I fibrati sono solitamente ben tollerati anche se possono verificarsi interazioni con i farmaci antiretrovirali. Sono metabolizzati per glucuronidazione epatica e ricordiamo che ritonavir e nelfinavir inducono i processi di glucuronidazione [146]. Nonostante studi definiti sulle interazioni farmacologiche non sono ancora stati prodotti si può ritenere che ritonavir e nelfinavir possano ridurre le concentrazioni ematiche di fibrati. Per quei pazienti con importante iperlipidemia mista che non rispondono alla terapia con statine può essere opportuno considerare l'associazione statine-fibrati [225]. Purtroppo, l'effetto ipolipemizzante combinato di fibrati e delle statine che si osserva nella popolazione generale è inferiore in quella con infezione da HIV [245,248]. In un lavoro recente, Alberg et al hanno riportato che il 95% e il 99% dei soggetti trattati con pravastatina e fenofibrati, rispettivamente, non avevano raggiunto gli obiettivi delle ATP-III per il colesterolo LDL dopo 12 settimane di terapia [248]. Ciononostante, siccome i dati sulla terapia di combinazione statine + fibrati sono limitati, questi pazienti dovrebbero essere strettamente monitorati per il rischio di rabdomiolisi e insufficienza renale.

Si stanno ad oggi valutando altri farmaci quali niacina, ezetimibe, olio di pesce e L-carnitina per il trattamento della dislipidemia da HAART. La niacina abbassa i livelli di trigliceridi, di colesterolo LDL e di lipoproteine, mentre alza le HDL; in ogni caso può indurre sintomi soggettivi quali flushing o effetti collaterali più seri quali epatite, resistenza insulinica, con le ovvie problematiche nei pazienti con infezione da HIV [166,249].

In uno studio preliminare su pazienti in terapia HAART con elevati livelli di colesterolo LDL [ $\approx 130$  mg/dl ( $3.36$  mmol/l)] e trigliceridi [ $\approx 200$  mg/dl ( $2.26$  mmol/l)], in 14 settimane di somministrazione di niacina si assiste a riduzione del colesterolo totale del 14%, dei trigliceridi del 34% e ad un aumento del colesterolo LDL del 3% [250].

Non si sono verificati significative variazioni dell'insulinemia nonostante una riduzione della sensibilità insulinica. In un piccolo studio su pazienti lipoipertrofici che assumono inibitori della proteasi, la somministrazione di niacina per 24 settimane si associava ad una significativa riduzione del grasso viscerale (27%) nell'81% dei pazienti con un aumento significativo delle HDL e a una riduzione del rapporto colesterolo totale/HDL [251].

Alla luce dei dati attuali, la niacina dovrebbe essere utilizzata con cautela nei pazienti a maggior rischio di resistenza insulinica, e in pazienti in terapia con IP o con lipodistrofia [173]. L'ezetimibe, inibitore dell'assorbimento del colesterolo, può essere utile in pazienti che non possono sospendere gli inibitori della proteasi, ma se è in grado di ridurre i livelli delle LDL del 15-20% nella popolazione generale, non ha effetti sui trigliceridi [252]. Ezetimibe non condivide il profilo di tossicità delle statine, per cui potrebbe essere associato ai fibrati. In uno studio su pazienti sani ipercolesterolemici, l'associazione ezetimibe + fibrati riduceva il colesterolo LDL del 23% rispetto ai fibrati da soli [252,253]. Non ci sono dati sull'uso di ezetimibe nell'infezione da HIV. L'olio di pesce è in grado di ridurre i trigliceridi, ma il sapore sgradevole e alcuni effetti collaterali quali eruttazione, incremento del peso corporeo e possibile aumento delle LDL ne limita spesso l'uso [166].

Anche la L-carnitina si è dimostrata efficace nel ridurre i livelli di trigliceridi in un piccolo studio su 16 pazienti con infezione da HIV [254]. In questo lavoro, i pazienti andavano incontro ad un abbassamento delle concentrazioni di trigliceridi del 39% dopo somministrazione di L-carnitina e il 54% dei soggetti, dopo due mesi di questa terapia, mostrava livelli quasi normali di trigliceridi [254]. Per i pazienti il cui problema principale conseguente dalla terapia con IP sia la resistenza insulinica, l'uso di agenti insulino-sensitizzanti, quando indicato, può essere considerato [163].

La metformina produce una riduzione significativa di trigliceridi e di acidi grassi liberi, così come riduce la resistenza insulinica, l'iperinsulinemia e l'obesità centrale [54,55,155].

Nonostante non sia ancora disponibile in commercio, troglitazone somministrato a pazienti in terapia con inibitori della proteasi con diabete, lipodistrofia e dislipidemia porta ad un miglioramento della sensibilità insulinica con riduzione di trigliceridi e delle VLDL, associati però ad un aumento del colesterolo totale e delle LDL [255].

Anche rosiglitazone aumenta la sensibilità insulinica e le concentrazioni sieriche di lipidi in soggetti con lipodistrofia associata alla HAART, ma i suoi effetti sulla distribuzione del grasso corporeo non sono ancora certi. Alcuni studi non riportano modificazioni dei lipoaccumuli [61, 256, 257], mentre altri registrano un aumento del 23% del tessuto adiposo sottocutaneo e una riduzione del 21% di quello viscerale [57].

## LA SINDROME METABOLICA

Nell'esperienza clinica quotidiana di trattamento della sindrome lipodistrofica, ci si rende conto che questa condizione si sovrappone frequentemente, soddisfacendo i criteri di definizione, con la sindrome metabolica.

Questa condizione, altamente prevalente anche nella popolazione HIV negativa, si associa all'incremento del rischio cardiovascolare. Abbiamo così ritenuto di inserire questa breve parte per mostrare ai clinici l'opportunità di riconoscere la sindrome metabolica nei soggetti con lipodistrofia e per mostrare la sostanziale condizione dei principi di trattamento.

### Descrizione clinica

La sindrome metabolica (SM) è una condizione caratterizzata dalla contemporanea associazione di diversi fattori di rischio metabolici in uno stesso paziente [258]. I maggiori componenti, ma spesso non gli unici, sono:



**dislipidemia:** aumento dei trigliceridi, diminuzione di colesterolo HDL, aumento di colesterolo LDL, presenza di particelle di colesterolo LDL più dense, più piccole e dotate di maggiore potenziale aterogeno [259];

**ipertensione arteriosa:** la relazione continua tra pressione arteriosa e rischio cardiovascolare è nota da tempo [260]. Le ultime linee guida del Joint National Committee (JNC VI), definiscono ipertensione il valore di sistolica =140 mmHg e =90 mmHg per la diastolica;

**intolleranza glucidica:** comprende il diabete mellito tipo 2, la ridotta tolleranza glucidica e l'alterata glicemia a digiuno (IFG) [261-263], tutte e tre ad alto rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari;

**stato pro-trombotico:** tra i fattori emostatici associati alla sindrome metabolica vi sono gli elevati livelli dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 (PAI-1), dell'inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno del tessuto (tPA), responsabili, in parte, dell'aumento del rischio di aterogenesi associato alla sindrome [263];

**obesità addominale:** secondo il WHO Report 1997 (10), un adulto è sovrappeso se il BMI è = 25; pre-obeso se è tra 25-29.9; obeso in classe I se è tra 30.0-34.9, obeso in classe II se è tra 35.0-39.9 e obeso in classe III se è = 40. In relazione all'importanza dell'adipe addominale, si utilizza la sua "misurazione" con il rapporto Vita/Fianchi (Waist/Hip Ratio). Esistono dati basati sull'evidenza che mostrano come i cambiamenti di questo parametro si correlino in modo statisticamente significativo con il rischio cardiovascolare [264].

Il dato più saliente che emerge dalla letteratura è che ciascun componente la sindrome metabolica rappresenta un fattore di rischio aterogeno indipendente e, conseguentemente, il paziente con questa sindrome presenta un elevato rischio cardiovascolare [258].

## Patogenesi

Sebbene il meccanismo patogenetico che sottende la SM non sia pienamente conosciuto, la causa scatenante sembra essere l'insulino-resistenza [265], che ricordiamo essere uno stato metabolico caratterizzato da una diminuzione della normale risposta degli organi bersaglio alle concentrazioni fisiologiche dell'ormone. Abbiamo già parlato di come oggi si ritenga che lo sviluppo della sindrome da insulino-resistenza sia dovuto da un lato all'interazione di fattori genetici, per definizione non modificabili, dall'altro ad elementi ambientali, e quindi modificabili, quali l'inattività fisica, una dieta ad alto contenuto di carboidrati che promuovono, mantengono e/o peggiorano la sua espressione clinica. In conclusione, è probabile che i fattori genetici che influenzano l'espressione delle zone cellulari del segnale dell'insulina siano attivati da fattori ambientali come l'obesità e le abitudini sedentarie, permettendo l'espressione, in ultima analisi, della predisposizione all'insulino-resistenza [259].

### Disordini clinici associati alla sindrome da insulino-resistenza

**Diabete Mellito di tipo II** - La condizione patologica più probabile in un paziente con insulino-resistenza è l'intolleranza glucidica fino al diabete mellito vero e proprio, con iniziale normoglicemia mantenuta da una condizione di iperinsulinemia compensatoria. In individui predisposti, l'incapacità della cellula beta pancreatica di continuare questa risposta di aumentato rilascio dell'ormone, causa un'iperglicemia: si parla, allora, di esaurimento della cellula beta e il paziente passa da uno stato di alterata glicemia a digiuno ad una ridotta tolleranza glucidica, fino a un vero diabete tipo II. È ormai accertato che l'aterosclerosi si presenta più precocemente in persone con intolleranza glucidica in generale e con diabete mellito in particolare [266].

**Ipertensione Arteriosa** - Circa il 50% degli ipertesi presenta insulino-resistenza, ma è controverso l'esatto meccanismo dell'interferenza dell'insulina sulla pressione arteriosa.

Di fatto, in pazienti con diabete mellito tipo II insulino-trattati, la diminuzione della pressione arteriosa si associa a riduzione del fabbisogno di insulina esogena. Si ritiene, comunque, che l'insulina possa far aumentare la pressione arteriosa per un effetto natriuretico mediato direttamente a livello renale e responsabile di ritenzione idrica e di sodio e/o attraverso un effetto di stimolazione del sistema ortosimpatico [267].

**Dislipidemia** - Si caratterizza in particolare con aumento di trigliceridi, da aumentata produzione e ridotta eliminazione di chilomicroni e di VLDL, il cui alterato metabolismo post-prandiale è dovuto ad anomalia dell'attività della lipasi lipoproteica, causato dall'azione interferente dell'apolipoproteina C-III che ha una sintesi aumentata nella SM. Bassi livelli di HDL si associano, oltre alla già citata alterazione fenotipica delle particelle di LDL, a particelle dense di più piccole dimensioni e dotate di maggiore potenziale aterogeno (fenotipo tipo B).

**Cardiopatía ischemica** - Ancora oggi, il meccanismo attraverso il quale l'insulino-resistenza influenza l'aterosclerosi non è noto. La concomitante presenza nello stesso individuo di tutti i sopra citati fattori di rischio cardiovascolari promuove l'aterosclerosi e, quindi, incrementa il rischio di cardiopatía ischemica [265].

**Obesità** - Molte persone con una o più delle condizioni sopra citate sono obese, condizione che promuove l'insulino-resistenza favorendo la "cascata" degli eventi pro-aterogeni citati.

**Altre anomalie** - Iperuricemia. Negli ultimi anni è in corso un grosso dibattito circa l'associazione tra l'aumento dell'uricemia e la patologia cardiovascolare [268], legame epidemiologico riconosciuto da anni [269,270], ma il cui reale meccanismo patogenetico non è ancora chiarito [271]. Un'altra anomalia degna di menzione, secondaria all'iperinsulinemia, è la riduzione della SHBG che favorisce la Sindrome dell'Ovaio Policistico, una delle più comuni anomalie endocrine nelle donne in età pre-menopausale [272].

### Identificazione dei pazienti

Sebbene il riconoscimento delle malattie o condizioni che costituiscono la SM possa essere relativamente semplice in medicina generale, essa può restare misconosciuta per anni inducendo un aumento del rischio, tra l'altro, di cardiopatia ischemica. L'importanza della precoce identificazione di queste persone sta nel fatto che molte, se non tutte, le componenti della sindrome metabolica possono essere prevenute con una modifica dello stile di vita e/o l'utilizzo di appropriati farmaci [266]. La modalità più accurata per misurare l'insulino-resistenza è la tecnica del clamp euglicemico iperinsulinemico, in cui l'insulina è infusa per mantenerne un costante livello plasmatico e la quantità di glucosio necessaria per ottenere l'euglicemia è un "marker" dell'insulino-resistenza. Questo test dinamico è, a tutt'oggi, utile per la ricerca, ma ancora lontano dall'applicazione quotidiana [273]. Attualmente sta ricevendo particolare attenzione il dosaggio dell'insulinemia a digiuno o formule derivate da quest'ultima quali l'HOMA [274] o il rapporto insulina/glucosio [275], ma esse soffrono di serie limitazioni che le rendono non sempre affidabili. Ne deriva che, in mancanza di test semplici e di poco costo, la diagnosi di insulino-resistenza può essere fatta esclusivamente sulla base di un sospetto clinico.

Tra i pazienti che non hanno sviluppato diabete mellito, ipertensione arteriosa e dislipidemia o coronaropatia, l'insulino-resistenza dovrebbe essere sospettata se è presente anche solo una delle condizioni sopra elencate. Il dato su cui riflettere è l'importanza del Rapporto Vita/Fianchi che stima il grado di obesità addominale, ma che è ancora poco usato nella pratica clinica quotidiana, nonostante la forte correlazione esistente tra obesità "addominale" e insulino-resistenza indipendentemente dal valore di BMI. È bene ricordare che la circonferenza della vita va misurata a livello del punto più stretto dell'addome, mentre i fianchi a livello di quello più largo del bacino.

Un rapporto vita/fianchi  $>1$  nell'uomo o  $> 0.8$  nella donna è fortemente correlato all'obesità addominale e all'insulino-resistenza [276,277].

Anche il riscontro di ipertrigliceridemia deve far sospettare una SM: una trigliceridemia >150 mg/dl, si accompagna frequentemente ad altri "componenti" della SM [267]. Sul piano clinico, la presenza di una ridotta sensibilità insulinica può essere desunta sulla base della rilevazione dei caratteri fenotipici, soprattutto se in associazione [278]. Si può osservare la piccola differenza utilizzata dal Gruppo di Studio Insulino-Resistenza (GISIR) della Società Italiana di Diabetologia rispetto alla recente Review pubblicata sulla rivista *American Family Physician* [267] circa il valore del rapporto vita/fianchi nel sesso femminile.

Un cenno meritano anche la Sindrome X "metabolica" e Sindrome X "cardiaca". Fino a non molto tempo fa la Sindrome X "metabolica" era distinta da quella "cardiaca", che fa riferimento a una angina microvascolare in assenza di conclamata malattia cardiovascolare. Oggi, studi metabolici su individui con Sindrome X "cardiaca" hanno dimostrato la comune presenza di insulino-resistenza, iperinsulinemia, dislipidemia simili ai quadri della forma "metabolica", suggerendo, quindi, uno stretto legame tra le due sindromi [259].

## Trattamento

L'elevato rischio cardiovascolare associato alla sindrome da insulino-resistenza sottolinea la necessità di interventi precoci. Il trattamento dell'insulino-resistenza o meglio il miglioramento della sensibilità insulinica si avvale, in primis, di provvedimenti di ordine comportamentale, quali dieta [279] ed esercizio fisico [278].

**Esercizio fisico** - Migliora la sensibilità insulinica ed i pazienti con anche il solo sospetto di SM vanno invitati ad aumentare la loro attività fisica. Accanto alla raccomandazione di praticare almeno 15-20 minuti di esercizio continuo, studi recenti suggeriscono che cicli multipli di 10 minuti di esercizio, sotto forma di cammino sostenuto, possono produrre benefici superiori a esercizi per la stessa durata di tempo al giorno, ma per intervalli più lunghi (20-40 minuti) [259,266].

**Dieta e riduzione del peso** - La perdita di peso in pazienti obesi riduce i livelli di insulina basale a digiuno, migliora la sensibilità all'insulina, la tolleranza al glucosio, l'ipertensione, la dislipidemia e influenza favorevolmente i fattori dell'emostasi. Nelle donne obese senza diabete, una perdita di peso del 15% abbassa in modo significativo i livelli di insulina. La dieta ottimale per la riduzione del peso consiste in una dieta bilanciata con un deficit calorico quotidiano di circa 500 kcal. La quantità di consumo di fibre nella dieta è inversamente correlata all'insulinemia [266].

**Terapia farmacologica** - Quando gli approcci non farmacologici non permettono di raggiungere gli obiettivi è inevitabile intraprendere una cura. In assenza del "farmaco ideale", per la SM occorre intervenire su uno o più dei fattori di rischio presenti, non essendo in grado di agire sulla causa patogenetica scatenante (insulino-resistenza). La priorità del trattamento è ridurre la dislipidemia mediante l'uso delle statine, dei fibrati o dell'acido nicotinico. Una nota causa di abbassamento dei livelli di HDL-colesterolo è il fumo di sigaretta, la cui astensione va perseguita con determinazione [260]. Essenziale il trattamento dell'ipertensione arteriosa per ridurre il rischio cardiovascolare del paziente con SM, ricordando che i diuretici tiazidici e i beta-bloccanti possono aggravare l'insulino-resistenza e vanno evitati. Sono insulino-sensibilizzanti la metformina e i nuovi tiazolidinici ma non esistono, attualmente, solide evidenze a sostegno della loro utilità clinica nel paziente non diabetico [278]. La metformina migliora la sensibilità all'insulina, agendo sia a livello epatico che dell'adipocita. Il troglitazone agisce primariamente su un gruppo di recettori nucleari, ritenuti responsabili dell'azione post-recettoriale dell'insulina. La metformina è anche associata a riduzioni del peso, se usata in monoterapia.

## L'APPROCCIO INTEGRATO NEL TRATTAMENTO DELLA LIPODISTROFIA

*Se non diversamente indicato, a cura di*

Giovanni Guaraldi

### RIUNIRE LA SINDROME

**N**ei capitoli precedenti abbiamo suddiviso la sindrome lipodistrofica nelle sue componenti cliniche prevalenti: lipoatrofia e lipoiptrofia, resistenza insulinica e dislipidemia. Questa divisione schematica appare funzionale a un tentativo, per altro ancora incompleto, di fare chiarezza sui fattori di rischio e sugli elementi patogenetici di questa condizione morbosa. Dal punto di vista clinico, però, queste manifestazioni morfologiche e metaboliche frequentemente sono compresenti nello stesso individuo e possono comparire in maniera, talora, sequenziale nella storia naturale dell'infezione da HIV. L'operatore sanitario si trova di fronte a una realtà complessa in cui indubbiamente vanno distinte diverse priorità, ma appare indispensabile tenere sempre presente l'unicità del singolo caso clinico.

Il percorso che prevede la diagnosi, il trattamento e la prevenzione primaria e secondaria della lipodistrofia dovrà derivare da una visione unitaria del fenomeno. I trattamenti non devono essere volti alle singole componenti interpretate come entità distinte, ma la singola proposta terapeutica deve essere utile a controllare contemporaneamente le diverse manifestazioni morfologiche e metaboliche. Infine, come già detto, la lipodistrofia si inserisce nella storia naturale della malattia da HIV. Anche in questo caso non ci deve essere contraddizione tra gli obiettivi strategici viro-immunologici e quelli legati alla lipodistrofia.

Nei paragrafi seguenti cercheremo di descrivere la nostra esperienza clinica di approccio multidisciplinare alla lipodistrofia, nell'ambito di una *Clinica Metabolica*, cercando di sottolineare i requisiti che appaiono necessari anche dal punto di vista nosologico e organizzativo.

## LA CLINICA METABOLICA

La "clinica metabolica" identifica un'esperienza sanitaria di impronta anglosassone caratterizzata da un centro ambulatoriale nel quale diversi specialisti affrontano, secondo le loro specifiche competenze, una condizione metabolica multifattoriale. Nel contesto della lipodistrofia HIV-correlata, la clinica metabolica ha rappresentato una novità sia culturale che gestionale. L'esperienza clinica italiana aveva infatti relegato la persona con HIV a puro appannaggio esclusivo degli infettivologi. Tuttavia, di fronte alla lipodistrofia, questi si sono trovati impreparati: la valutazione del rischio cardiovascolare, le dislipidemie, la terapia fisica, la chirurgia plastica non fanno parte del bagaglio culturale tradizionale di chi si occupa di infezione da HIV. E' apparso, pertanto, indispensabile, richiedere l'aiuto e la competenza di opportuni specialisti che, pur non avendo mai trattato soggetti con HIV, potevano trasferire la loro esperienza clinica in questo ambito, configurando così un universo multidisciplinare nuovo in cui inquadrare il paziente con HIV. Anche per loro la clinica metabolica ha rappresentato una nuova realtà culturale. Spesso questi specialisti consideravano la persona HIV-positiva come un malato "atipico"; molto rapidamente, però, sono rimasti impressionati dalla possibilità di instaurare un rapporto medico-paziente continuativo e "maturo" nella relazione interpersonale e nella consapevolezza della relazione.

Il percorso sopradescritto si è concretizzato presso la clinica delle Malattie Infettive e Tropicali di Modena, attraverso la costruzione di una rete di collaborazioni guidata inizialmente dalle richieste portate dai pazienti stessi e, in una fase successiva, da un più consapevole approfondimento culturale del problema. I primi specialisti che hanno affiancato gli infettivologi sono stati i chirurghi plastici chiamati ad affrontare il problema della lipodistrofia facciale e dei lipomi sottocutanei. Successivamente è apparso necessario intervenire sugli stili di vita, chiedendo la collaborazione di dietologi e di terapisti della riabilitazione.

Le alterazioni metaboliche sono state valutate con diabetologi ed esperti di metabolismo lipidico.



Più recentemente l'equipe è stata arricchita anche da una competenza endocrinologica e cardiologica. Parimenti, l'offerta diagnostica è stata progressivamente incrementata: da un'iniziale valutazione antropometrica e metabolica a una più sofisticata valutazione endocrinologica e radiologica complessa, attraverso DEXA, TAC ecodoppler vascolare.

La clinica metabolica per il trattamento della lipodistrofia HIV-correlata si prefigge dunque la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento delle alterazioni metaboliche e morfologiche legate all'infezione da HIV. Gli elementi strutturali che caratterizzano la nostra esperienza sono i seguenti:

**La clinica metabolica come luogo accogliente** - E' indubbio che ogni struttura sanitaria debba essere in grado di accogliere le richieste degli utenti. E' altresì vero che la clinica metabolica è nata da un grande desiderio di ascolto delle persone lipodistrofiche. La lipodistrofia viene spesso vissuta come una seconda diagnosi di HIV: le alterazioni morfologiche, in particolare, incarcerano lo spirito delle persone in un corpo non riconosciuto, non voluto, che spesso tradisce la diagnosi stessa di malattia. Di fronte a questo evento non si può rimanere indifferenti. Non si può minimizzare il problema, paragonandolo alla prognosi infausta della malattia da HIV nell'era pre-HAART. Indubbiamente la malattia da HIV è cambiata ed i primi ad accorgersene sono stati i pazienti stessi che ci hanno mostrato la nuova faccia di questa malattia. L'ascolto, all'interno della clinica metabolica, è terapeutico per il paziente e propedeutico per il medico per interpretare la storia individuale di malattia.

**La clinica metabolica come strumento di educazione sanitaria** - La conoscenza ed il cambiamento degli stili di vita è un passaggio indispensabile per il trattamento della lipodistrofia. Il paziente è il solo titolare del proprio stile di vita, pertanto deve essere responsabilizzato e considerarsi il protagonista del cambiamento. Nella nostra esperienza i pazienti arrivano spesso già consapevoli e motivati ad affrontare un percorso di trattamento delle alterazioni morfologiche, mentre sovente appaiono ignari delle condizioni cliniche correlate al danno metabolico e al rischio cardiovascolare.

La clinica metabolica è pertanto luogo di formazione ed educazione che usa molteplici canali comunicativi. Si propone, così, un incontro formativo frontale in aula, dove un esperto spiega gli elementi basilari relativi ai fattori di rischio ed ai principi di trattamento della lipodistrofia. Questo incontro è propedeutico a ciò che si svolge in seguito: stare insieme un'intera giornata, confrontando le proprie esperienze e le indicazioni ricevute dai vari specialisti.

La peer education non è organizzata, nasce spontaneamente dallo scambio delle esperienze delle persone che accedono al servizio avendo già iniziato il percorso e che si sentono, in qualche modo, responsabili nell'essere accoglienti e nell'aiutare i nuovi utenti a disegnare il proprio percorso clinico.

Non possiamo tralasciare il fatto che l'utenza media di questi servizi sia di persone di livello culturale medio che spesso accedono ad internet come motore principale di informazione. Internet è una grande opportunità per chi si occupa di lipodistrofia. Occorre selezionare siti accreditati e scientificamente corretti, così come, grazie alla costruzione di un sito dedicato, internet è divenuto uno spazio virtuale dove gli utenti proseguono il loro percorso di scambio di esperienze e mantengono i contatti con gli specialisti che incontrano nel servizio. Il sito [www.lipodistrofia.org](http://www.lipodistrofia.org) non è solo un luogo di educazione sanitaria, ma anche di incontro tra pazienti e specialisti.

**La clinica metabolica come percorso circolare** - L'unicità dell'approccio terapeutico, pur affrontato nei trattamenti delle diverse manifestazioni specifiche, avviene attraverso una consulenza specialistica multidisciplinare. Il paziente, nella stessa giornata, incontra i vari specialisti. Ognuno di loro, attraverso un database in rete, non lavora individualmente, ma in maniera contestuale e complementare agli altri. Al termine del percorso il referente del paziente, inevitabilmente l'infettivologo, possiede una relazione clinica complessiva e diventa il garante di un approccio di trattamento omogeneo. Solo la contemporaneità degli interventi diagnostici e dei percorsi di valutazione specialistica permette una visione globale del problema lipodistrofia e garantisce una presa in carico complessiva del fenomeno.

Il percorso è circolare anche per la valutazione longitudinale del paziente. L'accesso alla clinica metabolica non può essere un evento sporadico, poiché la lipodistrofia accompagna la storia naturale dell'infezione da HIV. Il paziente deve essere monitorato nel tempo, acquisendo la consapevolezza che la lipodistrofia è un fenomeno dinamico suscettibile di eventi clinici più disparati. Un cambiamento ponderale, una variazione dietetica, la modifica di un regime antiretrovirale o, solo fisiologicamente, l'invecchiamento possono alterare in maniera sensibile il quadro della lipodistrofia. L'utente è invitato pertanto ad accedere al servizio in modo prospettico per valutare l'evolversi di questa condizione.

**La clinica metabolica come approccio olistico** - La compresenza dei medici e degli psicologi all'interno della clinica metabolica permette una maggior consapevolezza di instaurare un approccio olistico al paziente. La valutazione del rischio cardiovascolare, il trattamento dell'ipertensione, la proposta di modifiche del comportamento del soggetto, così come le aspettative di fronte al proprio corpo, e le relazioni interpersonali nella dimensione della fisicità, sono elementi che continuamente si mescolano nella valutazione clinica. La dimensione medica e quella psicologica condividono un unico obiettivo di trattamento: la salute del paziente che parte da un nuovo percorso di accettazione della malattia ed un cammino di "consapevolezza" di fronte a un corpo che cambia.

Tuttavia non si tratta di indurre una rassegnazione di fronte una malattia evolutiva, bensì un percorso di progressiva presa in carico individuale del proprio corpo e della propria malattia, rinnovando così gli sforzi individuali di vivere con intensità la propria quotidianità.

## VALUTAZIONI

La metodologia di lavoro della clinica metabolica si attua attraverso tre momenti fondamentali:

- ✓ la valutazione diagnostica;
- ✓ l'educazione sanitaria;
- ✓ la valutazione specialistica.

### Valutazione diagnostica

E' finalizzata alla registrazione di indicatori oggettivi e soggettivi della lipodistrofia. In letteratura è ancora aperto il dibattito relativo alla necessità di raccogliere dati oggettivi o soggettivi di valutazione della lipodistrofia. Sempre di più gli studi scientifici richiedono solamente la valutazione di parametri oggettivi, mentre nella valutazione clinica rimane condivisa la correttezza di valutazioni riferite soggettivamente dal paziente.

Nell'ambito dell'approccio olistico, riteniamo vantaggioso raccogliere contemporaneamente valutazioni oggettive e soggettive della lipodistrofia, al fine di condividere con il paziente una diagnosi e una gravità di malattia.

Gli indicatori che vengono raccolti nell'ambito della clinica metabolica si riferiscono a tre ambiti:

- 1) Valutazione metabolica;
- 2) Valutazione antropometrica;
- 3) Valutazione psicometrica.

#### 1) VALUTAZIONE METABOLICA

Viene eseguita attraverso un prelievo ematico da effettuarsi dopo un digiuno non inferiore a 8 ore e dopo avere istruito il paziente ad astenersi da alcool e disordini alimentari nelle 24 ore precedenti. Vengono esplorati ambiti biochimici, endocrinologici e immunovirologici.

**Valutazione immunovirologica**

- ✓ Conta CD4
- ✓ HIV RNA Viral Load
- ✓ Test di resistenza genotipica con sequenza di HIV su plasma (o su linfociti se VL<50)

**Valutazione epatologica**

- ✓ HCV Ab
- ✓ HCV genotipo
- ✓ HBsAg

**Valutazione del metabolismo lipidico**

- ✓ Trigliceridi
- ✓ Colesterolo totale
- ✓ Colesterolo HDL
- ✓ Colesterolo LDL
- ✓ ApoB
- ✓ Apo A1
- ✓ Lp

**Valutazione del metabolismo glucidico**

- ✓ Glicemia
- ✓ Insulina
- ✓ Peptide C
- ✓ Hb glicata
- ✓ Homa test

**Valutazione dell'equilibrio acido-base**

- ✓ Emogas venosa
- ✓ Lattato
- ✓ Cloro, Sodio, Potassio serici

**Valutazione del metabolismo minerale osseo**

- ✓ Marker di deposito osseo (Fosfatasi alcalina ossea)
- ✓ Marker di riassorbimento osseo (Telo peptide serico)
- ✓ Osteocalcina
- ✓ Vit D
- ✓ Calcio e fosforo serici e urinari

**Valutazione endocrinologica**

- ✓ Paratormone
- ✓ TSH, T3, T4
- ✓ LH, FSH, Prolattina, Estradiolo, Testosterone totale e libero
- ✓ IGF-1, IGF-BP3
- ✓ Somatotropina

## 2) VALUTAZIONE ANTROPOMETRICA

### **In ambiti clinici, la valutazione della composizione corporea può avere diverse applicazioni:**

- ✓ identificare i rischi per la salute associati a valori eccessivamente alti o bassi di grasso corporeo;
- ✓ promuovere la conoscenza dei rischi per la salute legati a valori eccessivamente alti o bassi di grasso corporeo;
- ✓ monitorare i cambiamenti della composizione corporea associati ad alcune malattie;
- ✓ verificare l'efficacia di interventi su dieta ed attività fisica sulla composizione corporea;
- ✓ stimare un peso corporeo sano (che non aumenti il rischio individuale di malattia);
- ✓ formulare raccomandazioni dietetiche e prescrizioni di attività fisica;
- ✓ controllare i cambiamenti della composizione corporea in relazione alla crescita, allo sviluppo, all'età.

### **L'antropometria classica consiste sostanzialmente in:**

- ✓ Peso (occorre tarare ogni seduta la bilancia);
- ✓ Altezza (occorre registrare l'altezza riferita e misurare con uno stadiometro l'altezza reale);
- ✓ Body Mass Index, BMI = [peso (Kg)/(altezza (m))<sup>2</sup>].

Il **BMI** è comunemente utilizzato per definire una condizione di obesità, sovrappeso, normopeso o sottopeso, individuando così le persone a rischio per malattie correlate all'obesità. La seguente tabella illustra le definizioni di obesità e di sovrappeso ottenute dal BMI, dove i singoli valori di cut-off sono derivati da dati di morbilità e mortalità di studi osservazionali negli Stati Uniti e in Europa.

### Classificazione di obesità e sovrappeso:

Classificazione	Valore di BMI
Sottopeso	< 18.5
Normopeso	18.5-24.9
Sovrappeso	25-29.9
<i>Obesità</i>	
Classe I	30.0-34.9
Classe II	35.0-39.9
Classe III	≥ 40

E' oramai assodato che il BMI sia un valido predittore del rischio di malattia cardiovascolare ed è utilizzato in studi prospettici su ampie coorti grazie alla sua facile applicabilità. Purtroppo, però, il BMI è solo un indice di obesità in quanto non tiene conto della composizione del peso corporeo e di fattori quali età ed etnia, che influenzano certamente la percentuale di grasso corporeo totale. Sappiamo, infatti, che per un dato valore di BMI gli anziani hanno più grasso corporeo rispetto ai più giovani e che giovani adulti di sesso maschile hanno meno grasso corporeo totale dei corrispettivi di sesso opposto. Il BMI è comunque un indice migliore di valutazione del tessuto adiposo sottocutaneo che non del viscerale, per cui, nella valutazione della composizione corporea, vanno inclusi altri indici antropometrici.

#### **Misura delle circonferenze:**

- ✓ vita;
- ✓ fianchi;
- ✓ braccio (misurato nella porzione media tra la spalla e il gomito);
- ✓ coscia (misurata nella porzione media tra l'articolazione coxo-femorale e il ginocchio).

#### Misura del rapporto vita-fianchi (Waist to Hip ratio, WHR)

Ottenuto dal rapporto tra circonferenza della vita in cm (misurata nel punto più stretto a metà strada tra il margine costale inferiore e la cresta iliaca) e circonferenza dei fianchi in cm (misurata nel punto più largo al di sopra dei grandi trocanteri). Il WHR è utilizzato comunemente come misura indiretta della distribuzione del grasso nella porzione superiore e inferiore del corpo. L'obesità della parte superiore del corpo, valutata con il WHR, è solo moderatamente correlata al rischio di malattia cardiovascolare. Valori di WHR >0.94 negli uomini e >0.82 nelle donne rappresentano un rischio elevato per la salute. Nonostante sia utilizzato come indice antropometrico per la valutazione dell'adiposità centrale e del tessuto adiposo viscerale, esso presenta alcune limitazioni:

- a) nelle donne è influenzato dallo stato menopausale (le donne in menopausa hanno un pattern di distribuzione del grasso corporeo più simile a quello degli uomini);
- b) non è uno strumento valido per definire la distribuzione del grasso nei bambini prepuberi;

c) l'accuratezza del WHR nel definire il tessuto adiposo viscerale decresce con l'aumentare del grasso corporeo;

d) la circonferenza dei fianchi è influenzata solo dal grasso sottocutaneo, mentre quella della vita anche dal viscerale, per cui il WHR può non registrare correttamente le modifiche del grasso viscerale.

Il seguente schema mostra il normogramma dei valori di WHR in uomini e donne in rapporto ai rischi per la salute [Adattato da Bray e Gray, 1988, "Obesity-Part-1 Pathogenesis", Western Journal of Medicine 149: 432. BMJ Publishing Group].

*Entità del rischio per la salute correlata ai valori di WHR:*

	Età	Rischio			
		Basso	Moderato	Alto	Molto alto
Uomini	20-29	< 0.83	0.83-0.88	0.89-0.94	> 0.94
	30-39	< 0.84	0.84-0.91	0.92-0.96	> 0.96
	40-49	< 0.88	0.88-0.95	0.96-1.00	> 1.00
	50-59	< 0.90	0.90-0.96	0.97-1.02	> 1.02
	60-69	< 0.91	0.91-0.98	0.99-1.03	> 1.03
Donne	20-29	< 0.71	0.71-0.77	0.78-0.82	> 0.82
	30-39	< 0.72	0.72-0.78	0.79-0.84	> 0.84
	40-49	< 0.73	0.73-0.79	0.80-0.87	> 0.87
	50-59	< 0.74	0.74-0.81	0.82-0.88	> 0.88
	60-69	< 0.76	0.76-0.83	0.84-0.90	> 0.90

**Plicometria** - La plica cutanea è una misura indiretta dello spessore del tessuto adiposo sottocutaneo, poiché valuta lo spessore di due strati cutanei ed il sottostante tessuto adiposo sottocutaneo (Fig. 1).

Con un plicometro di tipo Harpenden vengono misurate le pliche cutanee sottoscapolari, addominali periombelicali (Fig. 2), tricipitali (Fig. 3) e della coscia (Fig. 4).



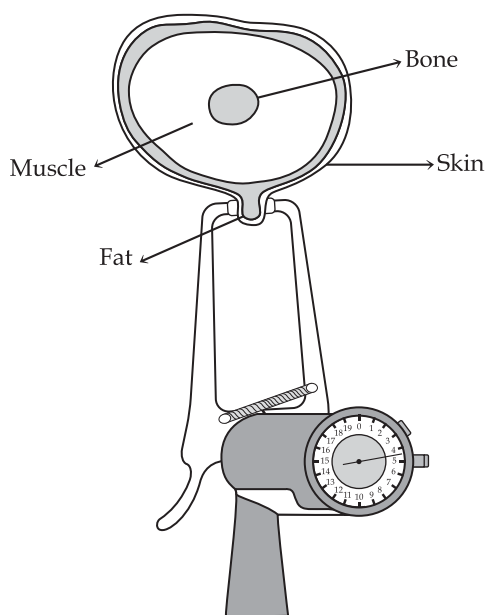


Figura 1

*Plicometro di tipo Harpende*

Esistono alcune accortezze da considerare quando si rilevano le pliche corporee:

- ✓ porsi sempre alla destra del soggetto;
- ✓ marcare con attenzione i punti in cui si rileveranno le pliche;
- ✓ afferrare la plica tra il pollice e l'indice della mano sinistra ad un cm dal segno posto, così che il plicometro possa afferrarla esattamente nel punto desiderato;
- ✓ sollevare la plica ponendo il pollice e l'indice a circa 8 cm da una linea perpendicolare all'asse maggiore del plicometro che è parallelo alle linee naturali della cute;
- ✓ continuare a mantenere la plica sollevata durante la misurazione;
- ✓ registrare la misurazione 4 secondi dopo che si è rilasciato il plicometro;
- ✓ rimuovere il plicometro e rilasciarlo con delicatezza per non alterare la calibrazione.

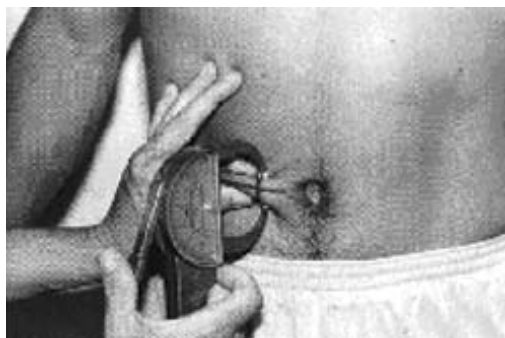


Figura 2

*Misurazione plica  
addominale periombelicale*



Figura 3

*Misurazione plica tricipitale*



Figura 4

*Misurazione plica della coscia*

**Valutazione qualitativa fotografica** - La fotografia digitale permette di conservare un archivio fotografico individuale. Le fotografie devono essere eseguite con flash e a distanza standardizzata su sfondo di colore neutro nei seguenti segmenti corporei:

- ✓ Volto di fronte;
- ✓ Volto di profilo;
- ✓ Torace e Addome di fronte;
- ✓ Dorso di fronte;
- ✓ Profilo intero del paziente;
- ✓ Regione dorso-cervicale di fronte e di profilo;
- ✓ Regione pubica di fronte e di profilo;
- ✓ Glutei;
- ✓ Gambe.

**Valutazione ecografia** - E' finalizzata a rilevare lo spessore del derma e del sottocute, con particolare riferimento alle guance e alla presenza di lipomi sottocutanei. Lo spessore minimo del tessuto adiposo del derma e del sottocute di entrambe le guance viene misurato, dallo stesso operatore, con una sonda ad alta frequenza (7,5 MHz) nella regione naso-geniena di destra e di sinistra. Nei lipomi si rileva il massimo spessore del derma e del sottocute nell'area del lipoma esaminato.

**Valutazione Dexa** - La DEXA (Dual X-Ray Energy Absorptiometry) sfrutta l'attenuazione di raggi X prodotti da un tubo catodico da parte dei tessuti per studiare la composizione corporea. Consente di valutare la massa ossea corporea totale, la densità minerale ossea, ma anche la massa magra e grassa totale e distrettuale.

Il principio alla base di questa indagine è che due bande di raggi X, a bassa ed alta energia fotonica, vengono attenuate in modo diverso dalle ossa, dalla massa magra e dalla massa grassa grazie alla diversa densità e composizione chimica. La quantità di grasso viene calcolata solo nei pixel che non contengono osso. Circa il 40-45% dei pixel di una scansione di tutto il corpo contiene osso, per cui la quantità di massa magra e grassa viene calcolata solo sul 60% del corpo. In aree che contengono molto osso (braccia),

viene usata in proporzione una quantità minore di pixel per quantificare i tessuti molli. Esistono 3 diverse DEXA, Lunar, Hologic e Norland tutte, però, basate sullo stesso principio teorico.

Il tubo catodico a raggi X è in grado di produrre un fascio a bassa (40 kV) e ad alta energia fotonica (70-100 kV). L'assorbimento dei due fasci attraverso il tessuto viene espresso come il rapporto (R) tra l'attenuazione del fascio a minor energia rispetto a quella a maggior energia fotonica, variabile quindi a seconda dei diversi tessuti. Le procedure di base per l'esecuzione di una DEXA sono:

- 1) prima dell'esame calibrare la macchina utilizzando un phantom fornito dalla ditta costruttrice;
- 2) misurare peso e altezza del paziente con indosso meno vestiti possibili;
- 3) posizionare con accortezza il paziente sul lettino per una prima scansione antero-posteriore dalla testa ai piedi;
- 4) eseguire una scansione di tutto il corpo a media velocità (20 minuti), in caso di paziente con tessuto adiposo sottocutaneo >27 cm, eseguire una scansione a bassa velocità (40 minuti).

Le limitazioni, così come gli errori, della valutazione DEXA dipendono dal software o da errori di esecuzione. Per esempio, l'accuratezza dell'esame si riduce in caso di pazienti le cui dimensioni corporee superino quelle del lettino. Questo strumento non è comunque in grado di distinguere il tessuto adiposo sottocutaneo da quello viscerale. L'indagine DEXA, quindi, permette di studiare la composizione corporea, esprimendo a livello globale e segmentario i grammi di massa magra e di massa grassa corporea, e di misurare la mineralometria ossea. In quest'ultimo caso, oltre ai dati di BMD (Bone Mineral Density, Densità Minerale Ossea, DMO) di tutto il corpo, del rachide lombare e del collo del femore, vengono forniti anche un "t-score" e un "z-score". Il primo esprime di quante deviazioni standard la BMD (rachide o collo del femore) del paziente si discosti da quella di un soggetto al picco di massa ossea (30 anni), il secondo di quanto si discosti rispetto a quella di un individuo di pari età e sesso.

I valori t- e z-score "total body" vengono calcolati solo sulle donne perché non esistono dati in letteratura sugli uomini.

**Riassumendo, le misure di composizione corporea comprendono:**

- ✓ Massa Grassa totale, delle braccia, delle gambe e del tronco (tutte espresse in grammi);
- ✓ Massa Magra totale, delle braccia, delle gambe e del tronco (tutte espresse in grammi).

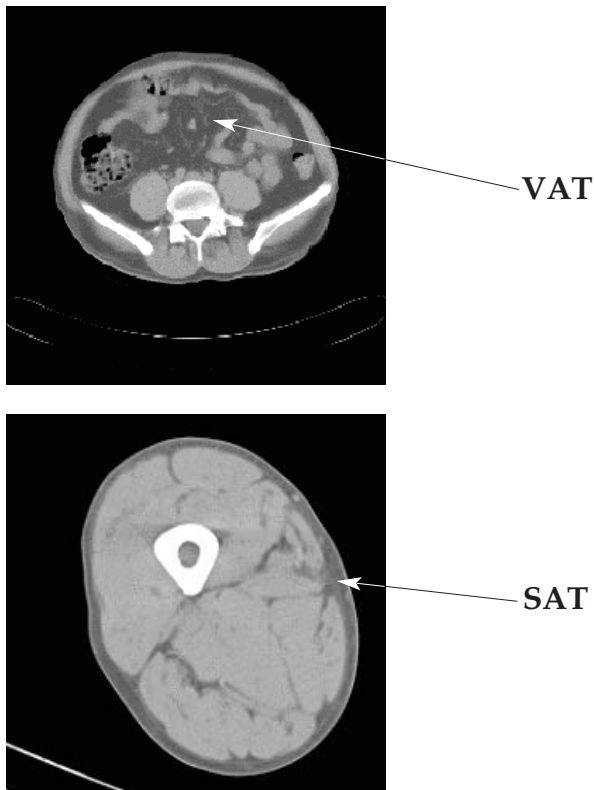
**Le misure di mineralometria ossea comprendono:**

- ✓ DMO di L1-L5;
- ✓ t-score L1-L5 ;
- ✓ z-score L1-L5;
- ✓ DMO del collo femorale;
- ✓ t-score del collo femorale;
- ✓ z-score del collo femorale.

**Valutazione TAC** - La valutazione TAC permette di discriminare, a livello addominale, in un'unica scansione eseguita a livello di L4, l'area del tessuto adiposo sottocutaneo (Subcutaneous Adipose Tissue - SAT) da quello intraviscerale (Visceral Adipose Tissue -VAT), calcolando così il rapporto SAT/VAT. Più recentemente è emerso come la valutazione TAC della coscia consenta una analisi più sensibile delle variazioni di tessuto adiposo sottocutaneo della coscia rispetto alla DEXA.

Dal punto di vista operativo, il radiologo utilizza una applicazione software della strumentazione TAC che permette di acquisire, con uno scanner, la densità specifica del tessuto adiposo, discriminando poi la sede sottocutanea da quella viscerale. Alternativamente il radiologo può eseguire una valutazione manuale del SAT e del VAT, contornando manualmente, con il puntatore del mouse, l'area di tessuto adiposo che intende delimitare.

Seguono due esempi di valutazione.



### 3) VALUTAZIONE PSICOMETRICA

E' finalizzata a rilevare quanto la percezione dell'immagine corporea e la consapevolezza del rischio metabolico si traducono in sofferenza psicologica. Essa è rilevata attraverso la variazione dell'immagine corporea, la soddisfazione per il proprio volto o il proprio corpo, la valutazione della depressione e della qualità di vita. Per il paziente sieropositivo, i segni della lipodistrofia riattivano paure rispetto al possibile riconoscimento dell'infezione e vengono vissuti come marchio inequivocabile; queste modificazioni corporee possono incidere in modo più o meno marcato sul vissuto soggettivo della malattia e di conseguenza anche sulla qualità di vita. Molti pazienti sono accomunati dalla sieropositività e dalle manifestazioni della lipodistrofia, ma ognuno di essi ha una storia personale, diversa da quella di tutti gli altri, poiché la

lipodistrofia si è inserita nelle loro vite, provocando vissuti assolutamente personali e singolari. Com'è stato sottolineato da diversi autori, il tipo e l'entità delle reazioni psicologiche e delle conseguenze sulla qualità di vita determinate dall'insorgere della lipodistrofia, dipendono fortemente anche dalle caratteristiche psicologiche e/o psicopatologiche preesistenti all'evento stressante acuto e dall'ambiente in cui l'individuo vive [1-2].

I cambiamenti dell'aspetto corporeo dovuti alla lipodistrofia possono avere un effetto invalidante: l'autostima può essere minacciata, possono comparire comportamenti disfunzionali, depressione e problemi di tipo sociale e sessuale [3].

Man mano che le manifestazioni della lipodistrofia si fanno più evidenti e la sofferenza connessa aumenta, può verificarsi un aumento della preoccupazione per la propria salute fisica e, paradossalmente, una diminuzione dell'aderenza alla terapia antiretrovirale, in virtù del fatto che il paziente considera i farmaci gli unici responsabili dei cambiamenti corporei. La sospensione della terapia autonomamente decisa dal paziente, senza la consultazione dell'infettivologo, può portare ad una progressione verso l'AIDS e ad un maggior rischio di sviluppare infezioni opportunistiche. E' stato dimostrato come le persone che sviluppano lipodistrofia hanno, in generale, una buona aderenza alle terapie antiretrovirali, ma quando le manifestazioni si fanno molto evidenti, il livello di aderenza diminuisce fortemente con il rischio di progressione verso l'AIDS [4-5].

Nella persona sieropositiva la paura che la malattia venga riconosciuta induce al silenzio, ma questo "segreto" diventa più difficile da mantenere quando cominciano ad emergere i primi segni evidenti di lipodistrofia.

È importante la percezione soggettiva che ciascuno ha del proprio corpo, in quanto tale percezione è parte integrante della autovalutazione. Lipodistrofie gravi, ad esempio, possono essere percepite come ancora accettabili e senza limitazioni delle

normali attività sociali; mentre lipodistrofie lievi possono provocare profonda sofferenza e disagio tali da aumentare le preoccupazioni rispetto al proprio stato di salute e da influenzare il benessere soggettivo. Ne consegue che, per paura che la gente possa scoprire la malattia, spesso quando emergono modificazioni dell'aspetto corporeo, le persone tendono a riorganizzare la propria vita quotidiana, limitando i contatti interpersonali, evitando situazioni imbarazzanti per non dover rispondere a domande riguardo allo stato di salute.

Vengono così influenzate pesantemente le relazioni sociali e la normalità quotidiana fino a quel momento mantenute.

Nell'ambito del trattamento dell'infezione da HIV la valutazione della qualità di vita rappresenta un importante indicatore di esito della procedura terapeutica.

La qualità di vita viene definita dall'OMS come una percezione soggettiva che, se adeguatamente misurata, può quindi diventare una parte importante della valutazione globale della sindrome lipodistrofica. Le alterazioni correlate alla lipodistrofia permettono al medico di contestualizzare la lipodistrofia nell'ambito della storia naturale della malattia da HIV e del percorso terapeutico del paziente.

Per completare la valutazione occorre dunque disporre di indicatori di gravità soggettiva per valutare lo stress connesso a questa condizione indipendentemente dai parametri antropometrici misurati, poiché le persone con alterazioni morfologiche sembrano vivere con diversa intensità questa condizione.

All'interno della clinica metabolica si è scelto di utilizzare uno strumento, costituito da una batteria di questionari, per cogliere ed evidenziare alcune variabili psicologiche ritenute rilevanti: percezione dell'immagine corporea, qualità di vita, aderenza alla terapia, depressione; queste variabili vengono analizzate e misurate in modo prospettico, attraverso l'elaborazione statistica dei rispettivi questionari sia per uno scopo strettamente valutativo che per la formulazione di ipotesi di interventi mirati.



### I questionari utilizzati sono:

- ✓ autovalutazione delle manifestazioni cliniche di lipodistrofia;
- ✓ ACTG-Assessment of Body Change and Distress;
- ✓ Medical Outcomes Study HIV, MOS-HIV;
- ✓ Beck Depression Inventory;
- ✓ autovalutazione dell'aderenza alla terapia antiretrovirale.

**Autovalutazione delle manifestazioni cliniche di lipodistrofia** - Prima di tutto si è ritenuto importante che il paziente stesso esegua una autovalutazione della propria condizione morfologica, attraverso un questionario analogo a quello proposto in letteratura da A. Carr e dall'Australian Lipodystrophy Syndrome Res. Group che prende in considerazione le sedi più frequentemente coinvolte nei fenomeni di redistribuzione del tessuto adiposo corporeo e sottolinea alcuni aspetti della sindrome lipodistrofica, come la dilatazione delle vene superficiali e la secchezza cutanea.

Ogni voce indicante la sede e le caratteristiche della redistribuzione del grasso prevede una risposta a scelta multipla attraverso cui il paziente attribuisce una valutazione quantitativa del livello di lipodistrofia, espressa in una scala a 4 punti (assente, lieve, moderato, grave).

**ACTG-Assessment of Body Change and Distress (ACTG-ABCD)** - Dedicato alla valutazione dell'immagine corporea nei pazienti con infezione da HIV, tradotto e validato nella versione italiana all'interno di questa stessa clinica [6]. Il questionario è composto di 22 domande. Le prime sei domande discriminano i pazienti che riferiscono alterazioni dell'immagine corporea, la domanda 7 analizza la soddisfazione dell'immagine corporea scegliendo tra cinque risposte di soddisfazione crescente, da molto soddisfatto a molto insoddisfatto (rispettivamente con un punteggio da 1 a 5), mentre le domande dalla 8a alla 8v esplorano gli aspetti attitudinali dell'immagine corporea ed i cambiamenti delle abitudini e della vita sociale provocati dalle alterazioni dell'aspetto corporeo tramite una risposta di frequenza, da sempre a mai (rispettivamente con un punteggio da 1 a 5).

**Medical Outcomes Study HIV (MOS-HIV)** - I cambiamenti dei domini di qualità di vita correlata alla salute vengono valutati tramite il questionario MOS-HIV Health Survey [7-9]. Questo include 10 domini di salute comprendenti il dolore, la funzione fisica, la funzione di ruolo, la funzione sociale, la salute mentale, l'energia/vitalità, la preoccupazione per lo stato di salute, la funzione cognitiva, la percezione generale del proprio stato di salute e la qualità di vita. I punteggi per ogni dominio sono stati calcolati e trasformati in una scala lineare da 0 a 100, con 0 indicante il punteggio più basso (peggiore salute) e 100 quello più alto (migliore salute). Vengono poi calcolati due punteggi sommari, un punteggio sommario di salute fisica (Physical Health Summary, PHS) e un punteggio sommario di salute mentale (Mental Health Summary, MHS), utilizzando gli algoritmi noti in letteratura [8]. I punteggi PHS e MHS vengono standardizzati ad una media di 50 ed a una deviazione standard di 10. Il questionario è stato già validato nella versione italiana [9]. Occorrono circa 15 minuti per completare il questionario.

**Beck Depression Inventory (BDI)** - Utilizzato per individuare la presenza di una condizione depressiva e per quantificarne l'entità. E' uno dei questionari più utilizzati al mondo per la valutazione della depressione sia per fini prettamente clinici, sia per fini di ricerca. Viene decodificato considerando il punteggio totale ottenuto dalla somma dei punteggi parziali dei 21 item proposti che, nello specifico, indagano diversi vissuti e comportamenti indicativi di depressione: 1) tristezza, 2) pessimismo, 3) senso di fallimento, 4) insoddisfazione, 5) senso di colpa, 6) aspettativa di punizione, 7) delusione verso se stessi, 8) autoaccusa, 9) idee suicide, 10) pianto, 11) irritabilità, 12) ritiro sociale, 13) indecisione, 14) svalutazione della propria immagine corporea, 15) calo dell'efficienza lavorativa, 16) disturbo del sonno, 17) faticabilità, 18) calo dell'appetito, 19) calo ponderale, 20) preoccupazioni somatiche, 21) calo della libido. Ciascun item propone quattro possibili risposte, secondo gradi di intensità crescente, a cui viene assegnato una valutazione che va da 0 a 3 ed è consentito indicare più di una

risposta; il punteggio totale ottenuto dalla somma degli item indicherà la presenza di una depressione normale (da 0 a 9), leggera (da 10 a 16), moderata (da 17 a 29) o grave (>30).

**Autovalutazione dell'aderenza, AdUCSC** - Per valutare l'aderenza alla terapia antiretrovirale viene richiesto ai pazienti di compilare una versione semplificata del questionario di autovalutazione elaborato dai ricercatori dell'Università Cattolica di Roma [5]. Analizza la conoscenza dello schema di terapia in atto, l'aderenza autoriportata nell'ultimo mese e nell'ultima settimana, la conoscenza dello stadio attuale della malattia e le motivazioni per l'eventuale sospensione o la dimenticanza dei farmaci. Le misure della percezione della propria immagine corporea, della depressione, della qualità della vita e dell'aderenza alle terapie completano e supportano le informazioni tradizionali rilevate in maniera oggettiva (CD4+, viremia) per meglio definire lo stato di salute del paziente e l'efficacia di nuovi trattamenti, acquisendo così un valore importante per l'individuazione delle modalità più efficaci di allocazione delle spese sanitarie e per la valutazione della qualità dell'assistenza. Accanto a misure come la sopravvivenza, l'efficacia e la tossicità dei trattamenti, la valutazione della qualità della vita, come risultato di un intervento centrato sul paziente, può avere un largo impiego nello scenario futuro del trattamento dell'infezione da HIV.

## **Educazione sanitaria**

L'educazione sanitaria è un prerequisito culturale e strutturale dell'attività della clinica metabolica. Nella nostra esperienza si attua attraverso un incontro formale in aula dove un esperto spiega gli elementi patogenetici e le caratteristiche cliniche nonché i principi di trattamento della lipodistrofia, ma soprattutto anche informalmente attraverso la facilitazione dell'educazione tra pari creando un ambiente confidenziale e riservato che permette ai pazienti di rapportarsi vicendevolmente, scambiando le proprie conoscenze, percezioni e paure.

Recentemente stiamo iniziando una esperienza di educazione sanitaria attraverso il WEB che appare uno strumento di larga fruibilità attraverso un sito internet dedicato che permette un forum di discussione e un servizio di "Liponews" in collaborazione con l'associazione Nadir Onlus che fornisce una recensione aggiornata delle più rilevanti informazioni scientifiche riguardanti la lipodistrofia.

## Valutazione specialistica

La valutazione specialistica è di tipo multidisciplinare: la persona HIV-positiva incontra in maniera consequenziale, nello stesso luogo, in ambulatori adiacenti, i seguenti specialisti: infettivologo, dietologo, preparatore atletico, psicologo e chirurgo plastico. Laddove vengano individuati problemi clinici particolari, vengono attivate le seguenti figure specialistiche complementari: diabetologo, esperto di metabolismo lipidico, endocrinologo, sessuologo, cardiologo, reumatologo. Indubbiamente l'infettivologo è colui che deve raccogliere l'anamnesi e l'esame obiettivo e porre una diagnosi di lipodistrofia. Pertanto la valutazione infettivologica normalmente si pone sia all'inizio del percorso, sia alla fine, in modo da consegnare al paziente una valutazione conclusiva ed omogenea delle indicazioni terapeutiche fornite dai vari specialisti.

### INFETTIVOLOGO

**La valutazione del rischio di lipodistrofia** - L'infettivologo deve essere in grado di contestualizzare la lipodistrofia nell'ambito della storia naturale della malattia da HIV e del percorso terapeutico del paziente, analizzando le tre componenti principali del rischio di lipodistrofia: il rischio genetico del soggetto, la storia della malattia da HIV, l'esposizione ai farmaci antivirali.

Dal punto di vista *anamnestico*, si valuta la presenza di un disordine metabolico su base genetica (diabete, iperlipemia familiare) e la familiarità per malattie cardiovascolari.

L'anamnesi fisiologica permette di stabilire un'eventuale abitudine tabagica e lo stile di vita del paziente, con particolare riferimento all'alimentazione e all'attività fisica. La storia della malattia da HIV viene esplorata per valutare lo stato immunologico del paziente al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale, il nadir (cioè il valore minore) di CD4 nella storia del soggetto, l'entità dell'immunorestaurazione, pregresse esperienze di interruzione di terapia, l'esclusione di fenomeni di cachessia o infezioni opportunistiche in atto. Una dettagliata anamnesi farmacologia, la presenza di intolleranza ai farmaci e la valutazione dei test di resistenza genotipica di HIV permettono di considerare possibili opzioni terapeutiche alternative al regime in atto, nel momento in cui si è manifestata la lipodistrofia o per prevenire aggravamenti successivi.

Un accurato *esame obiettivo* distrettuale unitamente alla valutazione antropometrica permette di analizzare le manifestazioni morfologiche indagando l'evoluzione delle stesse e se sono intervenuti fattori acceleranti il processo di trasformazione, con particolare riferimento a infezioni opportunistiche o rapide variazioni ponderali.

Presa visione dunque delle indagini laboratoristiche, antropometriche e strumentali e psicometriche, l'infettivologo propone una diagnosi di lipodistrofia che deve essere condivisa con il paziente. La valutazione di diagnosi morfologica viene abitualmente posta in base ai criteri MACS che permettono di individuare i fenomeni di lipoatrofia o di lipoaccumulo solamente di entità media o severa. In ogni caso, è bene conservare una valutazione dell'entità delle alterazioni corporee di tipo distrettuale, che permetterà un'analisi comparativa delle modifiche della distribuzione del tessuto adiposo nell'evoluzione della storia clinica del soggetto.

**La valutazione del rischio cardiovascolare** - Le ultime raccomandazioni del National Cholesterol Educational Program (NCEP) suggeriscono una valutazione del rischio cardiovascolare in ogni paziente con infezione da HIV prima dell'inizio della

terapia antiretrovirale, annualmente in caso di una terapia stabile e al momento dell'eventuale sostituzione di antiretrovirali [10].

Sempre le stesse linee guida distinguono poi 3 categorie di fattori rischio per malattia cardiovascolare (Tabella 1).

Si propone una valutazione del rischio cardiovascolare basata su indagini biochimiche, eseguite in condizioni basali di stabilità clinica dopo un digiuno di almeno 12 ore, e sulla presenza di fattori di rischio cardiovascolare classici o equivalenti (Tabella 2), allo scopo di definire i valori ideali di colesterolo LDL da raggiungere.

In ogni caso vengono considerati i livelli di riferimento dei parametri lipidici suggeriti dal NCEP (Tabella 3).

Tabella 1

*Categorie di fattori di rischio cardiovascolare*

<b>Fattori di rischio legati allo stile di vita</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Obesità (BMI &gt; 30)</li> <li>. Inattività fisica</li> <li>. Dieta “aterogenica”</li> </ul>
<b>Fattori di rischio emergenti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Lipoproteina</li> <li>. Omocisteina</li> <li>. Fattori Protrombotici</li> <li>. Fattori Proinfiammatori</li> <li>. Alterata glicemia a digiuno</li> <li>. Aterosclerosi subclinica</li> </ul>
<b>Fattori di rischio maggiori</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Fumo</li> <li>. Ipertensione (TA &gt; 140/90 mmHg o terapia antiipertensiva in atto)</li> <li>. Basso colesterolo HDL (&lt; 40 mg/dL)</li> <li>. Età (♂ &gt; 45 anni; ♀ &gt; 55 anni)</li> <li>. Storia familiare di malattia coronarica in età giovanile:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parente di I° grado ♂ &lt; 55 anni</li> <li>- Parente di I° grado ♀ &lt; 65 anni</li> </ul> </li> </ul>

Tabella 2

*Valutazione del rischio cardiovascolare*

<b>Parametri di laboratorio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Glucosio</li> <li>. Colesterolo totale, HDL, Trigliceridi</li> <li>. Colesterolo LDL: non sempre calcolato direttamente, ma con la formula di Friedewald [<math>LDL = \text{Colesterolo totale} - HDL - (\text{Trigliceridi}/5)</math>] valida solo se con Trigliceridi &lt; 400 mg/dL</li> </ul>
<b>Pressione arteriosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. 2 misurazioni, a distanza di 5 minuti, a riposo</li> <li>Se elevata da confermare sul braccio controlaterale</li> </ul>
<b>Fattori di rischio maggiori che modificano gli obiettivi del colesterolo LDL da raggiungere</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Età (uomini <math>\geq 45</math> anni; donne <math>\geq 55</math> anni)</li> <li>. Fumo di sigaretta</li> <li>. Storia familiare di malattia cardiovascolare prematura</li> <li>. Ipertensione (TA <math>\geq 140/90</math> mmHg o terapia antiipertensiva)</li> <li>. Basso colesterolo HDL (&lt; 40 mg/dL). HDL <math>\geq 60</math> mg/dL è un fattore protettivo la cui presenza rimuove un'altro fattore di rischio.</li> </ul>

Tabella 3

*Valori di riferimento del colesterolo totale, HDL, LDL*

<b>Colesterolo LDL (mg/dL)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 100 Ottimale</li> <li>100-129 quasi ottimale</li> <li>130-159 Borderline tendente all'alto</li> <li>160-189 Alto</li> <li>&gt; 190 Molto alto</li> </ul>
<b>Colesterolo HDL (mg/dL)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 40 basso</li> <li>&gt; 60 alto</li> </ul>
<b>Colesterolo Totale (mg/dL)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 200 Desiderabile</li> <li>200-239 Borderline tendente all'alto</li> <li>&gt; 240 Alto</li> </ul>

Per pazienti con più di 2 fattori di rischio maggiori viene eseguita una valutazione del rischio a 10 anni, per quelli con 0-1 fattori di rischio maggiore, la valutazione a 10 anni non è ritenuta necessaria. Tra le cosiddette condizioni di rischio equivalente consideriamo poi il diabete, altre forme di malattia aterosclerotica (vasculopatia periferica, aneurisma dell'aorta addominale, occlusione carotidea) e la presenza di multipli fattori di rischio che conferiscono una stima di rischio di malattia coronaria a 10 anni >20%. La presenza di diabete equivale ad un pregresso evento coronario e da sola comporta un rischio di grave evento coronario (es.: infarto miocardio fatale) >20%. Vengono così distinte 3 categorie di rischio che modificano gli obiettivi di colesterolo LDL a cui tendere (Tabella 4).

Tabella 4  
*Obiettivi di colesterolo LDL*

Categoria di rischio	Obiettivi di colesterolo LDL, mg/dL	Obiettivi di colesterolo non-HDL, mg/dL
Malattia coronarica o condizione di rischio equivalente o $\geq 2$ fattori di rischio che conferiscono un rischio a 10 aa > 20%	< 100	< 130
$\geq 2$ fattori di rischio che conferiscono un rischio a 10 aa < 20%	< 130	< 160
0-1 fattori di rischio	< 160	< 190

**Le proposte di trattamento** - Il programma di intervento terapeutico non può prescindere dalle aspettative del paziente. In particolare modo ci troviamo spesso di fronte a pazienti che chiedono trattamenti per correggere la redistribuzione del grasso corporeo spesso poco consapevoli del rischio cardiovascolare sotteso alla diagnosi di lipodistrofia. Il terapeuta deve essere consapevole che, se il paziente non percepisce l'obiettivo e la priorità dell'intervento, difficilmente riuscirà ad aderire al percorso proposto. Pertanto, anche in presenza di alto rischio cardiovascolare, è molto difficile proporre interventi



efficaci se il paziente non è consapevole del rischio potenziale o comunque se non lo percepisce come una priorità. Spesso appare strategico proporre, fin da subito, il trattamento delle alterazioni morfologiche e contestualmente proporre le modifiche dello stile di vita ed i trattamenti medici utili per ridurre il rischio cardiovascolare. Lo specialista suggerisce interventi mirati al trattamento delle alterazioni metaboliche e delle alterazioni morfologiche attraverso percorsi di sostituzione o interruzione (CD4 guidata) della terapia. I presupposti che sono alla base di tali proposte sono i seguenti:

- 1) La lipodistrofia deve essere considerata come fenomeno atteso nel corso dell'infezione da HIV ed evento catalizzato dall'introduzione dei farmaci.
- 2) La prevenzione della lipodistrofia e la sua evoluzione, oltre che da fattori genetici e comportamentali, dipendono dall'inizio della terapia antiretrovirale e dalla scelta dei farmaci.
- 3) Le strategie di interruzione CD4 guidate di terapia sono un'opzione da considerare, in determinate situazioni cliniche, per permettere una gestione a lungo termine di una terapia antiretrovirale efficace ed un controllo degli effetti collaterali a lungo termine dei trattamenti.
- 4) Non vi è contraddizione tra la necessità di un controllo virologico dell'infezione da HIV ed il trattamento della lipodistrofia: una malattia da HIV non controllata rappresenta un rischio evolutivo di lipodistrofia maggiore rispetto al rischio di esposizione farmacologica.
- 5) Quando è possibile costruire schemi di terapia efficaci che diminuiscano il rischio di danno metabolico o morfologico, tale opzione deve essere considerata prima di fare altri interventi farmacologici o chirurgici. Ad esempio non è necessario introdurre farmaci ipolipemizzanti, se è possibile modificare la terapia antiretrovirale in atto in modo tale da ridurre il fenomeno dell'iperlipemia, senza compromettere l'efficacia immunologica o virologica del trattamento.

Bisogna sottolineare che le opzioni di switching o di interruzione di terapia non sono sempre attuabili causa situazione viroimmunologica del soggetto e della presenza di mutazioni genotipiche di HIV che limitano le opzioni efficaci di terapia antiretrovirale. Nessun intervento di modifica di terapia antiretrovirale deve essere attuato se potenzialmente potrebbe rendere la malattia da HIV incontrollata nell'evoluzione del rischio immunologico.

*In una prospettiva di prevenzione della lipodistrofia*, proponiamo, dal punto di vista della gestione a lungo termine della HAART, l'inizio della terapia antiretrovirale precocemente per valori di CD4 compresi tra 300 e 350/ $\mu$ L, offrendo successive opzioni di interruzione strutturata di terapia, una volta raggiunti valori stabili di CD4 > 500/ $\mu$ L. Si propone di riprendere solo a valori di CD4 compresi tra 350 e 300, indipendentemente dall'entità del rebound della viremia di HIV. Tra le migliori opzioni di terapia si possono considerare regimi senza NRTI comprendenti le associazioni di NNRTI e PI e/o inibitori della fusione, perché appaiono gravate da minor rischio di comparsa di lipoatrofia. In ogni caso gli IP di prima generazione (IDV, SQV) non dovrebbero più essere considerati nelle proposte di terapia. Quando appare utile l'utilizzo di NRTI, occorre evitare il d4T in toto o comunque evitare il suo utilizzo per periodi superiori a 4-6 mesi, così come limitare l'esposizione continuativa ad AZT. Abacavir, tenofovir e lamivudina (o emtricitabina, FTC) appaiono le opzioni a minor rischio lipoatrofico. Quando le manifestazioni lipodistrofiche sono già evidenti, occorre considerare le interruzioni strutturate di terapia e gli switching di terapia come interventi altamente efficaci per il controllo e l'evoluzione del danno metabolico e/o morfologico.

Gli interventi di interruzione strutturata di terapia (Systemic Treatment Interruption- STI) appaiono vantaggiosi per il trattamento delle alterazioni metaboliche. Limitatamente al danno lipoatrofico, le STI appaiono vantaggiose solamente se si riesce ad ottenere un periodo libero dai farmaci sufficientemente lungo per revertire il danno mitocondriale associato all'esposizione agli NRTI in particolare.

Gli studi che abbiano valutato il vantaggio degli STI sulle alterazioni morfologiche sono limitati. Le STI sono state considerate principalmente per il potenziale beneficio relativo alla risposta immunovirologica piuttosto che per il vantaggio nel diminuire la tossicità cumulativa all'esposizione ai farmaci antiretrovirali. Lo studio internazionale SMART potrà chiarire, con end point clinici, il vantaggio strategico delle STI rispetto alle terapie continuative.

Una recente esperienza modenese ha permesso di dimostrare la reversione del danno mitocondriale sulle cellule CD8 limitatamente a STI di durata superiore a 6 mesi [11]. E' verosimile che, così come la tossicità mitocondriale da NRTI deriva da una esposizione continuativa a questa classe di farmaci, occorranò parimenti molti mesi per fare revertire questa tossicità in assenza di questi farmaci. E' noto che, solamente i pazienti che non abbiano mai avuto diagnosi di AIDS e che non abbiano avuto un nadir di Cd4 < 200 riescano a fare intercorrere un periodo non inferiore a 6 mesi prima di poter riprendere la terapia a valori CD4 compresi tra 300 e 350 [12]. Periodi d interruzione di terapia brevi (inferiori a 6 mesi) probabilmente sono inefficaci per modificare il rischio farmaco-indotto di evoluzione del quadro di lipodistrofia. La ripresa della terapia dovrebbe essere primariamente CD4 guidata e non VL guidata. L'incremento della viremia, dopo l'interruzione terapeutica, è attesa, ma in generale non determina un contributo clinico significativo all'evoluzione del quadro lipodistrofico. Ovviamente però l'incremento viremico contribuisce in maniera sostanziale all'incremento del rischio di infettività del soggetto, pertanto è necessario un counselling focalizzato a sostenere i comportamenti di sesso sicuro nel soggetto che interrompe la terapia. E' nostra abitudine rinforzare questo messaggio attraverso la distribuzione gratuita dei profilattici in questo gruppo di soggetti.

*In una prospettiva di controllo delle alterazioni lipidiche, contemporaneamente alla modifica dello stile di vita alimentare e alla proposta di una terapia fisica regolare, bisogna sottolineare che l'impatto metabolico dei vari farmaci appare molto variabile da soggetto a soggetto. La presenza di alterazioni del metabolismo lipidico antecedenti all'inizio della terapia antiretrovirale rende altamente probabile un peggioramento del profilo metabolico, una volta iniziata una terapia antiretrovirale.*

Opzioni terapeutiche per il trattamento dell'ipertrigliceridemia:

✓ Nevirapina (NVP) e Atazanavir (ATV) sono i farmaci gravati da minor rischio di ipertrigliceridemia. L'impatto sui trigliceridi è sintetizzabile, per importanza, secondo il seguente schema: Lopinavir/r (LPV/r) > Nelfinavir (NFV) ~ Fosamprenavir (FosAPV) > Efavirenz (EFV) > Nevirapina (NVP) ~ Atazanavir (ATV).

✓ Nell'ambito della classe degli analoghi nucleosi(ti)dici, tenofovir (TDF) ha un rischio inferiore rispetto a stavudina (d4T) di alterare il pattern lipemico.

Opzioni terapeutiche per il trattamento dell'ipercolesterolemia:

✓ Nevirapina e atazanavir sono i farmaci gravati da minor rischio. Un rischio maggiore di ipercolesterolemia è legato ad un'associazione comprendente EFV, mentre NFV ha un rischio paragonabile a LPV/r.

*In una prospettiva di controllo delle alterazioni glucidiche, contemporaneamente alla modifica dello stile di vita alimentare e alla proposta di una terapia fisica regolare, è necessario considerare il diverso impatto metabolico dei vari farmaci.*

Quelli maggiormente implicati sono sicuramente gli inibitori della proteasi (IP).

In particolare indinavir rappresenta il farmaco a maggior rischio. In uno studio comparativo tra lopinavir/r versus atazanavir, il primo conferiva un rischio aumentato di iperglicemia e resistenza insulinica, al contrario atazanavir determinava un rischio paragonabile al placebo.

Atazanavir è quindi l'inibitore della proteasi di scelta nelle persone con rischio di diabete.

Occorre però ricordare che, nel caso di un incremento del volume del tessuto adiposo viscerale, l'insulino-resistenza diventa del tutto indipendente dall'esposizione ai farmaci correlandosi con l'entità dell'accumulo adiposo.

*In una prospettiva di controllo delle alterazioni morfologiche gli studi sui fenomeni di lipoaccumulo appaiono ancora poco chiari.*

In particolare fenomeni di lipoaccumulo, essenzialmente nella regione dorso cervicale, al petto o intraviscerale, notati come manifestazioni precoci dopo l'introduzione degli IP di prima generazione, appaiono oggi meno evidenti con gli IP di nuova generazione. Queste manifestazioni a volte regrediscono con il tempo, mentre, se permanenti, appaiono rispondere molto poco agli interventi di switching da questa classe. In generale è sconsigliabile l'uso di indinavir, saquinavir e nelfinavir nei pazienti con marcato accumulo intraviscerale.

Sia nella popolazione naive che pluritrattata, la lipoatrofia appare un fenomeno principalmente correlato all'uso degli NRTI (analoghi nucleosidici). I risultati migliori di recupero del tessuto adiposo periferico si sono avuti con associazioni che evitavano l'uso dell'intera classe degli NRTI, pertanto l'associazione di IP con NNRTI o inibitori della fusione rappresenta l'opzione migliore. Sono ormai numerosi gli studi che dimostrano che, nell'ambito degli NRTI, abacavir e tenofovir rappresentino le opzioni di switching migliori dal gruppo degli analoghi timidinici e dal d4T in particolare.

Il 3TC (lamivudina) e l'FTC (emtricitabina) sono verosimilmente indifferenti sul rischio di lipoatrofia, anche se uno studio italiano attribuiva al 3TC un ruolo di rischio nella lipodistrofia nel sesso femminile [13]. La lipoatrofia facciale non appare migliorare significativamente con interventi di switching terapeutico. Per questa condizione la terapia chirurgica rappresenta l'intervento più efficace e rapido.

Nella clinica metabolica dell'Università di Modena e Reggio Emilia, ogni intervento che viene proposto è rimandato alla decisione finale con l'infettivologo che segue il paziente nel centro di residenza, per sottolineare la continuità di cura necessaria per la corretta gestione di una patologia cronica.

L'infettivologo, inoltre, interviene poi per il trattamento o la prevenzione dell'osteopenia/osteoporosi HIV-correlate. Tale argomento merita una trattazione separata estranea agli obiettivi di questo libro.

E' banale pensare di ridurre gli interventi di chirurgia plastica al semplice trattamento della lipoatrofia facciale con materiali riempitivi. Personalmente sono contrario ad alcune esperienze anglosassoni dove l'infettivologo, opportunamente addestrato, inietta in ambulatorio l'acido polilattico nelle guance dei suoi assistiti. La chirurgia plastica è una branca specialistica chirurgica che necessita di alte competenze tecniche e di una continua evoluzione culturale. I trattamenti che possono essere offerti alle persone con lipodistrofia sono:

- 1) Lipoaspirazione, tradizionale o ultrasonica, o lipectomia dei lipomi localizzati;
- 2) Addominoplastica con trasposizione dell'ombelico per i trattamenti dei voluminosi "grembiuli addominali" da lipoaccumulo sottocutaneo;
- 3) Mastoplastica riduttiva del seno;
- 4) Lipofilling secondo la tecnica di Coleman (autotrapianto di tessuto adiposo) nelle lipodistrofie con tessuto adiposo residuo in sede addominale sottocutanea;
- 5) Infiltrazione alle guance di Acido Polilattico, un materiale riempitivo alloplastico riassorbibile, già sperimentato in studi clinici in questa applicazione;
- 6) Infiltrazione alle guance di Poliacrilammide, un materiale riempitivo alloplastico non riassorbibile comunemente usato in chirurgia plastica.

Gli interventi di chirurgia plastica rappresentano i trattamenti più efficaci e rapidi per la correzione di alcune delle manifestazioni morfologiche che caratterizzano la sindrome lipodistrofica. Ciò non di meno gli studi clinici di efficacia di questi trattamenti sono sporadici e non esistono valutazioni comparative fra le varie procedure chirurgiche abitualmente utilizzate. Tuttavia è limitativo pensare che solo la terapia chirurgia sia in grado di affrontare le alterazioni morfologiche, o parimenti ritenere di affrontare in modo disgiunto il trattamento delle alterazioni morfologiche da quelle metaboliche.

Ad esempio, chi affronta un protocollo chirurgico per la lipoatrofia facciale avrà un evidente risultato estetico, ma non certo la modifica della storia evolutiva della lipodistrofia o del proprio rischio cardiovascolare. Un problema rilevante è poi rappresentato dalla scelta dell'obiettivo finale dei trattamenti chirurgici. Personalmente ritengo che non ci si possa accontentare di una valutazione estetica, bensì sia necessario ricercare un miglioramento della immagine corporea del paziente, che comprenda la percezione del sé nei rapporti con gli altri e che si traduca nei gesti di vita quotidiana e nelle relazioni interpersonali e intime del soggetto. Pur con tutte queste difficoltà interpretative, la terapia chirurgica è oggi parte integrante del trattamento della lipodistrofia e diventa un percorso fondamentale per dare una risposta al paziente che vive le alterazioni morfologiche come segno visibile della propria condizione di sieropositivo e come nuovo stigma di questa condizione. Cercheremo di seguire una trattazione schematica suddividendo i trattamenti chirurgici dei fenomeni di lipoaccumulo rispetto a quelli di lipoatrofia.

### Terapia chirurgica dei fenomeni di lipoaccumulo

La terapia chirurgica dei fenomeni di lipoaccumulo prevede il trattamento dei lipomi localizzati del sottocute. Al contrario, il trattamento degli accumuli sottocutanei, distribuiti circonferenzialmente alla vita o ai fianchi o disposti a panno nella regione dorsale, ha un limitato beneficio estetico [14].

Parimenti non sono aggredibili chirurgicamente gli accumuli intraviscerali. L'asportazione chirurgica di questo materiale adiposo può determinare fenomeni aderenziali con il rischio conseguente di complicanze chirurgiche maggiori [15]. I trattamenti chirurgici dei lipomi localizzati del sottocute comprendono la liposuzione e la dermolipectomia.

**Liposuzione** - Consiste nell'aspirazione del grasso mediante cannule introdotte nel tessuto sottocutaneo attraverso un piccolo foro, collegate ad una siringa o ad un aspiratore automatico. E' cura del chirurgo collocare tali fori in posizioni nascoste (pieghe e solchi naturali della pelle).

E' possibile associare all'aspirazione un trattamento intraoperatorio del grasso mediante ultrasuoni. Le onde ultrasoniche, applicate nel contesto del tessuto adiposo, esercitano effetti micromeccanici, di cavitazione ed effetti termici, che nel loro complesso portano alla colliquazione delle cellule adipose, nel rispetto dell'integrità della trama connettivo-vascolare circostante. Tuttavia tale applicazione nei fenomeni di accumulo da lipodistrofia appare poco vantaggiosa: il tessuto adiposo neofornato è spesso di consistenza aumentata con una trama fibrosa non aggredibile con ultrasuoni. Il rischio di fenomeni di embolia grassosa con passaggio in circolo di frammenti lipidici è solo teorico quando l'intervento è eseguito da mani esperte, con la precauzione di non rimuovere, nella stessa seduta, più di 2 litri di materiale lipidico.

**Dermolipectomia** - Consiste nell'asportazione del tessuto adiposo in concomitanza con l'eccesso cutaneo presente al di sopra di esso. E' preferibilmente utilizzata nei casi di recidiva di gobba di bufalo, in cui il tessuto adiposo risulta più fibroso e compatto o nei casi di un contestuale eccesso cutaneo. Nei casi di voluminosi accumuli adiposi addominali con fenomeni di ripiegamento del sottocute ("grembiule addominale") è consigliabile un intervento di addominoplastica con trasposizione dell'ombelico.

### Terapia chirurgica dei fenomeni lipoatrofici

La terapia chirurgica non appare di aiuto nel trattamento dei fenomeni lipoatrofici di arti e glutei [16]. L'uso in queste sedi di materiali riempitivi ha portato risultati estetici deludenti e frequenti fenomeni di dislocazione e migrazione dei riempitivi stessi. La chirurgia plastica trova invece la sua massima applicazione nel trattamento della lipoatrofia del volto. La terapia chirurgica del volto comprende il lipofilling secondo la tecnica di Coleman (autotrapianto di tessuto adiposo) o le infiltrazioni di materiali riempitivo alle guance.

**Lipofilling** - E' effettuabile solo nelle persone con tessuto adiposo residuo in sede sottocutanea addominale o inguinale [17-27].



L'autotrapianto di tessuto adiposo secondo la tecnica di Coleman permette di ottenere una quantità di tessuto adiposo intatto che viene poi purificato delle componenti non vitali evitando ogni trauma meccanico e l'esposizione all'aria. Una delicata pressione positiva trasporta gli adipociti attraverso piccole cannule per impiantarli in modo che attecchiscano al sottocute del paziente. Il tutto avviene secondo rigorose norme di sterilità.

Possiamo schematicamente distinguere 4 fasi differenti della tecnica descritta da Coleman [17-19]:

1) **Raccolta** - Una valutazione clinica e ecografica permette di verificare la presenza di tessuto adiposo sottocutaneo disponibile in addome o nella regione dorso-cervicale per essere prelevato. Si esegue un'anestesia locale o generale o una sedazione profonda dopo valutazione del paziente.

Prima della raccolta, dopo l'incisione nella sede del prelievo, viene iniettata rapidamente 1:400.000 di epinefrina in ringer lattato.

Lo strumento per la raccolta degli adipociti è una siringa luer-lock da 10 mL collegata ad una cannula smussata. Il foro d'ingresso della cannula è largo appena a sufficienza per permettere il passaggio degli adipociti. Per limitare la creazione di una minima pressione negativa si esegue una suzione manuale gradualmente.

2) **Trasferimento e purificazione** - La cannula per la raccolta viene scollegata dalla siringa e sostituita da un cappuccio. La siringa incappucciata viene posta in una centrifuga a circa 3000 gpm per 3 o 4 minuti. Il materiale sottocutaneo aspirato viene così separato in 3 strati fondamentali: lo strato più alto, il meno denso, è composto principalmente da olio; quello più basso, il più denso, quasi interamente da sangue, lidocaina e ringer lattato; lo strato medio consiste principalmente in tessuto adiposo utilizzabile. Lo strato superiore oleoso viene decantato e quello inferiore viene drenato. Un tampone nasale viene posto alla sommità dello strato di tessuto per assorbire l'olio rimanente [19]. Le particelle di grasso rimanenti sono trasferite in una siringa luer-lock da 10 mL.

3) **Posizionamento** - Lo strumento per infiltrare gli adipociti è una cannula da 18-gauge con un'apertura per l'iniezione vicina all'estremità distale chiusa. Il foro per l'iniezione è largo appena a sufficienza per permettere il passaggio degli adipociti. Le particelle intatte vengono iniettate rilasciando lo stantuffo della siringa. L'estremità distale della cannula è smusso per ridurre i rischi di ematomi, di lesioni a nervi e di perforazione di altri tessuti. Vengono praticate incisioni sulla cute e la cannula è inserita in queste incisioni per creare dei tunnel tramite l'avanzamento della stessa cannula nel tessuto ricevente. Quando la cannula viene ritirata, una minima quantità di adipociti purificati vengono rilasciati uniformemente lungo il tunnel.

4) **Trattamento post-chirurgico** - Vengono applicate garze compressive attorno all'area dell'infiltrazione, in caso di sospetto di migrazione, nel periodo post operatorio. Per le 12 ore successive all'intervento vengono applicate sulle aree infiltrate impacchi freddi o ghiaccio. Il paziente viene dimesso di solito 24 ore dopo l'intervento.

### *Infiltrazione alle guance di materiali riempitivi*

Il 40% circa delle persone con lipoatrofia grave del volto non presenta tessuto adiposo residuo in sede sottocutanea addominale, per cui è necessario il ricorso a materiali riempitivi. Questi possono essere classificati in base alla loro composizione chimica:

1) **Filler biologici**: sono molecole totalmente "naturali" che vanno incontro ad un riassorbimento cutaneo più o meno rapido (collagene bovino, collagene autologo, acido ialuronico, acido polilattico);

2) **Filler sintetici**: presentano un riassorbimento molto lento o rimangono nel sito di iniezione in modo permanente (poliacrilamide, polialchilammide, idrossiapatite di calcio).

Collagene e l'acido ialuronico non sono utilizzabili in pratica nelle lipoatrofie del volto perché il volume di riempitivo da utilizzare sarebbe troppo grande, necessitando reinterventi con

frequenza ravvicinata e con costi estremamente elevati. Particolarmente interessante è invece l'utilizzo dell'acido polilattico, unico prodotto recentemente approvato dalla Food and Drug Administration per il trattamento della lipoatrofia al volto HIV-correlata [28-33]. Questa sostanza sintetica, determinando una risposta infiammatoria in sede sottocutanea, stimola la formazione di neocollagene in sede dermica.

Il prodotto deve essere diluito e questo passaggio è cruciale rispetto al rischio di formazione di piccoli accumuli simil-granulomatosi che rendono il materiale non perfettamente riassorbibile. Appare necessario eseguire periodicamente infiltrazioni per mantenere il risultato volumetrico raggiunto.

Nello studio di Burgess et al [32] a sei mesi di follow up, tutti i 61 pazienti presentavano un'importante riduzione dei solchi da lipoatrofia al volto già dopo una media di sole 3 infiltrazioni di acido polilattico e soli due pazienti riferivano comparsa di noduli intradermici da mancato riassorbimento del materiale. A 18 mesi il 79% dei pazienti richiedeva 3 infiltrazioni aggiuntive rispetto alle prime altre. In alcuni casi il risultato estetico, a seconda di quando il trattamento era stato iniziato, si manteneva a due anni di osservazione con un ottimo miglioramento dell'aspetto del volto. Non veniva registrato alcun evento avverso importante.

Nel lavoro di Lafaurie et al [33] 94 pazienti ricevono una mediana di 5 infiltrazioni di acido polilattico. La soddisfazione per il risultato estetico raggiunto espresso con una scala analogica visuale (VAS) rimane alta alla fine del trattamento e alla fine del periodo di osservazione (mediana di 7/10,  $p < .0001$ ), mentre lo spessore mediano del derma risulta aumentato di 2.3 mm alla fine del periodo di osservazione.

Solo 17 pazienti dopo una mediana di 12 mesi necessitano delle infiltrazioni di richiamo per mantenere il risultato. La Tabella 5 riassume i principali studi riportati in letteratura inerenti l'uso di questo prodotto nella lipoatrofia facciale HIV-correlata.

Tabella 5

Principali studi sull'acido polilattico per il trattamento della lipoatrofia facciale correlata all'infezione da HIV

	<b>VEGA Study</b>	<b>APEX002 Study</b>	<b>Blue Pacific Study</b>	<b>Lafaurie, 2005</b>	<b>Lafaurie, 2005</b>	<b>Chelsea and Westminster Study</b>
<i>Pazienti arruolati</i>	50	100 (54 valutati)	100 (50 valutati)	98	61	30
<i>Iniezioni PLA</i>	Variabili: 3-5 inj	Variabili: 2-6 inj	Variabili: 2-6 inj	Variabili: 1-7 inj (media 5)	Variabili: min 3 inj	3 inj fisse
<i>Follow up (settimane)</i>	96	52	52	Variabili: mediana di 24 sett dalla prima inj e 24 sett dopo l'ultima inj	24 sett Alcuni pazienti hanno raggiunto le 104 sett	24
<i>Valutazione oggettiva</i>	Spessore transcutaneo	Spessore transcutaneo	Spessore transcutaneo	Fotografia tridimensionale		Spessore transcutaneo
	Fotografie pre/post trattamento	Fotografie pre/post trattamento	Fotografie pre/post trattamento	Fotografie pre/post trattamento	Fotografie pre/post trattamento	Fotografie pre/post trattamento
	QoL			QoL		
	VAS			VAS		VAS
						Punteggi su ansia e depressione
<i>Irregolarità</i>	3 (6%)	1 (1%)	30 (30%)	94 (100%)	ND	11 (38%)
<i>Edema</i>	2 (4%)	3 (3%)	17 (17%)	ND	ND	2 (7%)
<i>Disagio</i>	0	19 (19%)	15 (15%)	ND	ND	3 (10%)
<i>Ematoma</i>	14 (28%)	ND	ND	ND	ND	0
<i>Infiammazione</i>	0	ND	ND	ND	ND	3 (10%)
<i>Eritema</i>	0	0	3 (3%)	ND	ND	3 (10%)
<i>Noduli intradermici nelle sedi di iniezione</i>	26 (52%)	6 (6%)	13 (13%)	12 (13%)	2 (1,2%)	9 (31%)

Tra i materiali riempitivi non riassorbibili, quelli maggiormente utilizzati nella lipoatrofia al volto sono la poliacrilammide, il polialchilammide e l'idrossiapatite. Il primo prodotto, denominato è stato estensivamente studiato in studi di tossicologia e garantisce assoluta biocompatibilità della sostanza. Il materiale iniettato determina una protesi gelatinosa in sede sottocutanea e il riassorbimento della sostanza appare inferiore al 20% determinando un risultato duraturo nel tempo. Il primo studio comparativo riguardanti le tecniche chirurgiche sopra citate è stato presentato al 6th International workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV dal nostro gruppo [34]. L'esperienza clinica con la polialchilammide appare invece meno definita e sono numerosi i casi aneddotici di complicanze per contaminazione batterica del prodotto o per comparsa di granulomi da corpo estraneo. Promettente appare il trattamento con idrossiapatite di calcio o coaptite, che unisce i vantaggi dei prodotti riassorbibili inducendo neocollagenogenesi dermica, pur permanendo in sede sottocutanea, andando incontro solo a lento riassorbimento.

Per concludere ancora una volta è importante sottolineare che la lipodistrofia è un fenomeno dinamico in continua evoluzione che necessita di interventi multidisciplinari. I trattamenti medici, quelli chirurgici e gli interventi educativi sullo stile di vita devono essere pertanto integrati nell'obiettivo di minimizzare i rischi biologici e di dare una risposta al livello di sofferenza psicologica dei pazienti che vivono con questa condizione morbosa. I trattamenti chirurgici appaiono efficaci nel trattamento delle alterazioni morfologiche, ma necessitano di competenze specialistiche e di esperienza clinica.

## DIETOLOGO

Lo stato nutrizionale è un predittore noto della sopravvivenza e della qualità della vita del soggetto con infezione da HIV/AIDS [35-36]. I problemi nutrizionali possono verificarsi in ogni stadio della malattia da HIV e possono contribuire al danno immunologico, accelerare la progressione della malattia, incrementare la frequenza e la severità delle infezioni opportunistiche e rendere meno efficaci le terapie [37]. La maggior parte di questi disturbi nutrizionali sono prevenibili e trattabili. Con la comparsa della lipodistrofia, gli interventi nutrizionali comprendenti il counselling, la terapia e la valutazione di un adeguato accesso quantitativo e qualitativo al cibo delle persone con HIV diventano indispensabili nella gestione clinica [38] e fanno ritenere necessaria la presenza di un esperto di nutrizione nell'ambito dell'equipe infettivologica. In questa trattazione faremo una panoramica generale dei problemi nutrizionali in corso di HIV/AIDS, ma ci soffermeremo più in dettaglio a discutere la dietoterapia delle persone con lipodistrofia.

### Problemi nutrizionali e HIV/AIDS

I problemi nutrizionali associati all' infezione HIV/AIDS possono essere raggruppati dal punto di vista medico e fisiopatologico in tre categorie generali: apporto inadeguato, scarso assorbimento e alterato metabolismo.

**Inadeguato apporto di nutrienti** - I fattori che condizionano un inadeguato apporto di calorie e nutrienti sono molteplici. Generalmente derivano da una perdita di appetito a causa di nausea, vomito, alterazione del senso del gusto, disturbi neurologici o infezioni opportunistiche del tratto gastroenterico. Queste alterazioni possono anche essere la conseguenza degli effetti indesiderati o delle necessarie restrizioni dietetiche dei farmaci antiretrovirali. Inoltre sono anche rilevanti le condizioni socio-demografiche del paziente, che possono compromettere un adeguato accesso qualitativo e quantitativo al cibo. La riduzione dell'apporto di nutrimento può portare ad una perdita di peso con frequente sindrome carenziale di oligoelementi (vitamine e minerali) [38].

**Scarso assorbimento dei nutrienti** - Il malassorbimento è una manifestazione comune in corso di HIV ed è frequentemente associato all'uso di farmaci antiretrovirali che, direttamente, o a causa dei loro eccipienti, accelerano il transito intestinale del cibo. Nel caso dell'AIDS, inoltre, le infezioni opportunistiche del tratto gastroenterico, in particolare la candidosi digestiva e le parassitosi intestinali, possono ulteriormente ridurre l'assorbimento dei nutrienti. In queste condizioni si osserva frequentemente un ipovitaminosi a carico del gruppo B-C ed uno scarso apporto di minerali, selenio e zinco [38].

**Alterato metabolismo dei nutrienti** - L'infezione da HIV può portare ad alterazioni metaboliche in grado di modificare la disponibilità, l'uso e il metabolismo dei vari nutrienti. Oltre a ciò, le caratteristiche genetiche del soggetto, la presenza di concomitanti infezioni opportunistiche e l'utilizzo di farmaci determinano due quadri clinici di alterato metabolismo definiti l'AIDS Wasting Sindrome e la Sindrome Lipodistrofica. In questa trattazione ci limiteremo a considerare la terapia nutrizionale della sola lipodistrofia tralasciando gli interventi nutrizionali della wasting sindrome, la cui conseguenza metabolica è rappresentata non solo dalla perdita di massa grassa, ma anche perdita di massa magra.

### *Gli interventi nutrizionali nella lipodistrofia*

La valutazione, gli obiettivi terapeutici e il trattamento della terapia nutrizionale nella lipodistrofia (LD) non si discostano da quelli proposti dalle Linee Guida ATP III [10] disponibili sul sito internet [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp\\_iii.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp_iii.htm), con un'attenzione particolare al rischio di potenziali interazioni farmacologiche con i farmaci antiretrovirali e alla necessità di mantenere un controllo virologico dell'infezione da HIV.

**Valutazione dello stato nutrizionale** - Una valutazione dello stato nutrizionale al basale andrebbe considerata come standard of care in ogni soggetto con infezione da HIV, soprattutto se in terapia antiretrovirale o se affetto da LD.

In termini didattici viene proposto l'acronimo ABCD per indicare una valutazione antropometrica, biochimica, clinica e dietologica [39]. Lo schema che segue descrive la nostra proposta di valutazione nutrizionale suggerita per un adulto in HAART. Per ogni soggetto che presenti più di due fattori di rischio cardiovascolare si propone di calcolare il rischio cardiovascolare a 10 anni secondo l'equazione di Framingham [10], anche se tale modello non è ancora validato per la popolazione HIV ed italiana.

**Principi di trattamento** - Tutti i pazienti HIV positivi dovrebbero ricevere un counselling nutrizionale di base riguardante non solo i principi generali di una dieta equilibrata, ma anche informazioni specifiche per la scelta e la preparazione di alimenti appropriati. Basti ad esempio pensare l'alto rischio clinico derivante da infezioni quali sepsi da *Salmonella* spp., toxoplasmosi, criptosporidiosi intestinale acquisite da cibi o acque contaminate, non adeguatamente selezionate e trattate. Il soggetto con infezione da HIV dovrebbe evitare l'uso di carni e uova crude, di verdura non lavata.

Particolare attenzione deve essere posta al comportamento alimentare durante il soggiorno in paesi a basso tenore igienico sanitario. Il controllo del BMI è particolarmente rilevante.

I soggetti con lipodistrofia frequentemente riportano un aggravamento del danno morfologico in caso di riduzione o aumento del valore di BMI: nel primo caso la perdita di tessuto adiposo appare ristretta al volto, glutei ed arti, nel secondo l'incremento adiposo riguarda l'accumulo centrale. Ogni variazione necessaria di BMI deve pertanto essere graduale e non limitata alla sola componente calorica, ma eseguita contestualmente ad una proposta di terapia fisica.

**Obiettivi metabolici della terapia dietetica** - Gli effetti delle modificazioni dietetiche sui parametri metabolici e sul rischio cardiovascolare nella popolazione con infezione da HIV derivanti dall'applicazione delle linee guida fornite dal National Cholesterol Education Program per la riduzione dei livelli di colesterolo e trigliceridi [10] evidenziano una riduzione rispettivamente del 10% e del 23% quando l'intervento dietetico è isolato [40].



Quando invece la terapia nutrizionale si associa al trattamento con gemfibrozil si ottiene una riduzione della colesterolemia del 32% e della trigliceridemia del 57% [41]. Tuttavia l'uso delle linee guida frequentemente non appare in grado di normalizzare i livelli lipemici.

**Counselling nutrizionale e diete personalizzate** - Dal punto di vista clinico il counselling nutrizionale appare il primo trattamento terapeutico da proporre in ogni soggetto con infezione da HIV e aumentato rischio cardiovascolare. Tale approccio deve essere contestuale ad un vigoroso mutamento dello stile di vita del soggetto che comprenda anche la sospensione dell'abitudine tabagica e una regolare terapia fisica. In particolare, quest'ultima appare sinergica all'intervento nutrizionale nel tentativo di normalizzare i parametri lipemici. Inoltre, attraverso l'attività aerobica, è possibile ridurre l'accumulo intraviscerale di tessuto adiposo, potendo così modificare il rischio cardiovascolare derivante dalla resistenza insulinica.

Nel caso particolare del paziente con lipodistrofia la terapia fisica non si propone solamente un obiettivo metabolico, ma anche un obiettivo morfologico riducendo l'adiposità centrale e incrementando il volume muscolare delle aree corporee più esposte al danno lipoatrofico, come i glutei e gli arti. Quando l'intervento di counselling nutrizionale non appare sufficiente ed il rischio cardiovascolare permane elevato, è opportuno costruire una dieta personalizzata basandosi sulle abitudini alimentari del soggetto, tenendo in considerazione le preferenze alimentari e le abitudini di vita del soggetto. In questo caso gli obiettivi della terapia nutrizionale sono rappresentati dalla normalizzazione del BMI (alterato solo nelle forme gravi di lipodistrofia) e dalla correzione dei parametri lipemici e di alterato metabolismo glucidico, in conformità con le indicazioni di terapia nutrizionale nelle sindromi plurimetaboliche.

Nella nostra esperienza, tuttavia, anche con un'adeguata terapia nutrizionale, soggetti con lipodistrofia mantengono talora un quadro biochimico preoccupante. In queste circostanze occorre

valutare in sinergia con l'equipe infettivologica la possibilità di una modifica o una interruzione strutturata della terapia antiretrovirale associata in base alle caratteristiche cliniche e ai test di resistenza virologica di HIV.

**Indicazioni dietetiche** - Elenchiamo di seguito le proposte di interventi dietetici sulle singole componenti nutrizionali da considerare nella formulazione di diete personalizzate per il trattamento della LD HIV correlata. Tali indicazioni sono tratte dalle linee guida fornite dal National Cholesterol Education Program in analogia al trattamento delle sindrome multimetabolica [23]. Il trattamento nutrizionale della LD si discosta dalla sindrome plurimetabolica unicamente per la minor necessità di riduzione del peso corporeo, infatti il BMI delle persone con lipodistrofia appare aumentato solamente nelle forme gravi da lipoaccumulo.

**ACIDI GRASSI SATURI** - Gli acidi grassi saturi (SAT) sono il fattore dietetico che maggiormente correla con i livelli di LDL-CH, tanto che una riduzione dell'1% delle calorie fornite da SAT produce una riduzione della colesterolemia LDL del 2%. Viene raccomandato un contenuto in SAT nella dieta inferiore al 7% delle Kcal totali fornite da alimenti: tale controllo si attua riducendo drasticamente la presenza di grassi da condimento di origine animale (burro, strutto, lardo, panna), di carni, salumi e formaggi ad elevato tenore in grassi. Naturalmente vanno limitate anche tutte le preparazioni che contengono tali alimenti come ingredienti. A questo proposito occorre sottolineare come l'alto tenore in grassi saturi non sia prerogativa esclusiva degli alimenti animali, in quanto ne sono ricchissimi oli vegetali come quello di palma e cocco, ingredienti spesso utilizzati dall'industria dolciaria e nei prodotti da forno.

**ACIDI GRASSI TRANS** - Anche per tali acidi grassi esiste una capacità diretta di aumentare i livelli di colesterolo LDL e pertanto, per quanto riguarda l'impatto sul rischio cardiovascolare, vanno considerati alla stregua degli acidi grassi saturi. Le raccomandazione del NCEP non riportano valori soglia di riferimento, limitandosi a precisare che il contenuto di acidi grassi

trans nella dieta deve essere minimizzato. Alternative utili delle margarine e dei grassi vegetali idrogenati sono gli oli vegetali in forma liquida.

**COLESTEROLO ALIMENTARE** - Diete ad elevato contenuto in colesterolo non si sono dimostrate capaci di aumentare in modo significativo la colesterolemia totale, mentre esiste l'evidenza di un effetto diretto sui livelli serici di CH-LDL e, di riflesso, sull'incidenza di malattia cardiovascolare. Pertanto le raccomandazioni sono di limitare l'introito giornaliero di colesterolo alimentare a meno di 200 mg attraverso la limitazione del consumo di tuorlo d'uovo e prestando attenzione a tutti gli alimenti di origine animale, con particolare riguardo a carni grasse, grassi da condimento, pelle del pollame, formaggi.

**ACIDI GRASSI MONOINSATURI (MUFA)** - Diete in cui gli acidi grassi saturi siano sostituiti da monoinsaturi portano ad una riduzione della colesterolemia-LDL, associata ad una minima o nulla riduzione dei livelli di CH-HDL. Alla luce di tali evidenze, si raccomanda di portare l'introito giornaliero di acidi grassi monoinsaturi fino al 20% delle Kcal totali: utilizzare principalmente olio d'oliva come grasso da condimento, in quanto particolarmente ricco di acido oleico.

**ACIDI GRASSI POLINSATURI (PUFA)** - Gli acidi grassi polinsaturi della serie w3 e w6, derivati dagli essenziali acido linoleico e acido  $\alpha$ -linolenico, se assunti in sostituzione di quelli saturi, hanno l'effetto di ridurre i livelli di colesterolo LDL e trigliceridi, unitamente ad una minima diminuzione del colesterolo HDL; la somma di tali effetti produce comunque una diminuzione del rischio di comparsa di CHD. Inoltre sono in grado di influenzare la risposta proinfiammatoria e l'aggregazione piastrinica, portando un'ulteriore beneficio in termini di rischio cardiovascolare. Per massimizzare gli effetti sul rischio cardiovascolare si raccomanda di portare la frazione lipidica polinsaturata fino al 10% delle Kcal totali: L'acido  $\alpha$ -linolenico (precursore della famiglia w3) è ampiamente rappresentato nel mondo vegetale, in particolare gli oli di noci, semi di lino, soia, germe di grano ne sono

notevolmente ricchi. Questi oli, oltre che non essere facilmente reperibili in commercio in quanto non di largo consumo, vanno facilmente incontro a fenomeni ossidativi che ne impongono l'utilizzo per lo più a crudo e la conservazione in piccoli contenitori al riparo da luce e fonti di calore. Il tasso di trasformazione del precursore negli omologhi di derivazione (EPA e DHA) è estremamente variabile e funzione di molteplici fattori non sempre controllabili. Risulta quindi più "conveniente" introdurre tali derivati già preformati, e la principale fonte alimentare è rappresentata dai pesci grassi: anguilla, tonno fresco (non in scatola), salmone fresco, sarde, sardine sott'olio, sgombro, aringhe.

Tutto il pesce povero in grassi, compresi molluschi e crostacei, non ne è per nulla ricco. I processi di lavorazione, conservazione e cottura possono ridurre drasticamente il contenuto in  $w_3$ : evitare quindi di togliere grasso e pelle dai pesci, non consumarlo sott'olio o affumicato, ed evitare di cuocerlo alla griglia o per lessatura. L'acido linoleico (precursore della famiglia  $w_6$ ) è facilmente reperibile in natura, in quanto presente in alimenti di più largo consumo come gli oli di arachidi, girasole, mais e soia. Sono sufficienti 2-3 cucchiaini al giorno di questi oli per raggiungere le quantità richieste. L'olio d'oliva non ne è carente, ma ne ha comunque un quantitativo da tre a sette volte inferiore rispetto quelli citati, pur avendo un rapporto  $w_6/w_3$  praticamente perfetto (circa 10:1). Nonostante ciò, considerando che anche carni, pesci, uova e latte e derivati sono fonti di  $w_6$ , il fabbisogno è facilmente raggiungibile anche in diete che prevedano olio d'oliva come unico condimento grasso. Nel caso dei  $w_6$  quindi si pone il problema opposto rispetto ai  $w_3$ , ossia il rischio di un'assunzione eccessiva, soprattutto quando si usa un olio diverso da quello d'oliva. In particolare è probabile sbilanciare il rapporto  $w_6/w_3$ , che dovrebbe essere tra il 5:1 e il 10:1. Questa eventualità è accentuata dal basso contenuto di  $w_3$  nella dieta media occidentale.

LIPIDI TOTALI - Il contenuto lipidico della dieta, indipendentemente dalla quota calorica totale, non influisce in modo diretto sui livelli di colesterolo LDL, tanto meno è stato chiaramente dimostrato un suo ruolo nell'eziopatologia dell'obesità; inoltre

limitazioni importanti della quota lipidica portano ad un sensibile aumento delle calorie da carboidrati, con conseguente peggioramento di alcuni fattori di rischio per sindrome metabolica: trigliceridemia, resistenza insulinica, sovrappeso/obesità. Alla luce di tali evidenze, viene indicata come raccomandata una quota lipidica che copra il 25-35% delle calorie totali; in soggetti con sindrome metabolica modificare tale range a 30-35% può ridurre alcuni fattori di rischio lipidici e non-lipidici.

**CARBOIDRATI** - Quando i carboidrati sostituiscono nella dieta gli acidi grassi saturi, si assiste ad una riduzione dei livelli di colesterolo LDL, ma al contempo anche ad una significativa diminuzione della colesterolemia-HDL ed aumento dei trigliceridi; a fronte del medesimo risultato in termini di LDL-colesterolo, il peggioramento dei due fattori di rischio descritti:

- ✓ non si verifica, se tale sostituzione viene effettuata a favore di acidi grassi monoinsaturi;
- ✓ è limitato, se i carboidrati assunti sono di tipo complesso e a basso indice glicemico, e se gli alimenti che li contengono sono ricchi in fibra alimentare solubile.

Nel caso l'obiettivo terapeutico sia il solo controllo del colesterolo LDL, la quota di calorie da carboidrati può spingersi fino al 60% delle Kcal totali, mentre in soggetti con sindrome metabolica tale limite scende a 50%. In entrambi i casi, comunque, la raccomandazione è di limitare le calorie da zuccheri semplici al 10-15% delle calorie totali, dando la precedenza a carboidrati complessi e ad alimenti ricchi in fibra alimentare, principalmente di tipo solubile: consumare preferenzialmente cereali e derivati non raffinati (integrali), frutta fresca e verdure; limitare fortemente il consumo di zucchero, bevande dolci, dolci, dolciumi, snacks, ecc... .

**PROTEINE** - Le proteine di origine vegetale, ed in particolare le proteine della soia, se consumate in alternativa a quelle animali, riducono il colesterolo LDL; le proteine animali hanno un leggero effetto ipercolesterolemizzante, motivo per cui non devono costi-

tuire più del 50% del totale, mentre la quota rimanente sarà di origine vegetale. Inoltre le fonti alimentari di proteine animali sono frequentemente ricche in grassi saturi e colesterolo, il che accentua l'impatto di una dieta iperproteica sui lipidi serici.

Carni magre (tenore in grassi < di 5g ogni 100g di prodotto) private del grasso visibile e della pelle, albume d'uovo, pesci magri, latte e yogurt scremati, sono fonti di proteine animali a bassissimo contenuto lipidico, e devono quindi rappresentare la scelta d'elezione. Proteine vegetali di discreto valore biologico sono presenti nei legumi e nella frutta oleosa, mentre la qualità proteica dei cereali è decisamente più bassa. Come noto, associando legumi e cereali le rispettive carenze proteiche si completano vicendevolmente, formando uno spettro aminoacidico analogo a quello di una proteina animale. Sostituire almeno 1-2 volte a settimana la principale fonte proteica animale con un piatto unico a base di cereali e legumi riveste quindi un ruolo centrale nel trattamento dietetico della sindrome metabolica, pur garantendo una qualità proteica ottimale.

FIBRA SOLUBILE - Il consumo di alimenti fonti di fibra solubile (2-10 g/die di pectine, gomme, mucillagini) produce una lieve ma significativa riduzione del colesterolo LDL, quantificabile in circa il 5%; tale evidenza non sussiste per la fibra di tipo insolubile (cellulosa, emicellulosa, lignina). La dietoterapia della sindrome metabolica, quindi, deve prevedere un consumo quotidiano di fibra solubile che vada un minimo di 5-10g ad massimo di 25g: frutta fresca e legumi non sono la principale fonte alimentare.

*Esempio di schema dietetico (giornata alimentare) per un maschio adulto, sedentario e normopeso con lipodistrofia che tiene conto delle componenti nutrizionali sopra riportate*

**Apporto calorico giornaliero: 2745 Kcal**  
di cui da alcol: 0 Kcal

**Proteine:** 104,4 g, pari al 15,2 %  
di cui di origine animale 36,9g, pari al 35,2 %  
di cui di origine vegetale 67,5g, pari al 64,8 %

**Lipidi:** 101,2 g, pari al 33,2 %  
saturi 6,1%  
monoinsaturi 16,2 %  
polinsaturi 8,3 %

**Carboidrati:** 354 g, pari al 51,6 %  
oligosaccaridi 99,8 g, pari al 14,5 %

**Colesterolo:** 73 mg

**Fibra totale:** 61,9 g

**Calcio:** 1000 mg

**COLAZIONE**

Latte parzialmente scremato (250ml)

Cornflakes (40 g), oppure:

Fette biscottate integrali (40g)

Pane integrale non condito (60g)

**SPUNTINO**

Crackers integrali (un pacchetto)

Yogurt da latte parzialmente scremato (125g)

**PRANZO**

Pasta o riso integrali (100g), oppure:

Gnocchi di patate (300g)

Polenta (120g di farina di mais)

Sugo di pomodoro e/o verdure

Olio extra vergine d'oliva (10g)

Pane integrale non condito (60g)

Legumi freschi (100g)

Verdure a piacere (200g)

Olio extra vergine d'oliva (10g)

Frutta fresca (200g)

**MERENDA**

Pane integrale non condito (40g)

Marmellata di frutta a ridotto contenuto in zuccheri (20g)

**CENA**

Pasta o riso integrali (30g) in minestra di brodo vegetate o di carne sgrassato

Olio extra vergine d'oliva (10g)

Salmone fresco al cartoccio (130g)

Olio extra vergine d'oliva (10g)

Pane integrale non condito (100g)

Verdure a piacere (200g)

Noci secche (30g)

Olio extra vergine d'oliva (10g)

Frutta fresca (200g)

## PREPARATORE ATLETICO

Nell'ottica dell'approccio multidisciplinare al trattamento della lipodistrofia gioca un importante ruolo la pratica di una corretta attività fisica, che esplica la sua azione in una duplice direzione.

### I due macro ambiti di intervento

**Adattamenti metabolici** - La lipodistrofia può comportare importanti alterazioni metaboliche (iperglicemia, resistenza insulinica, acidosi lattica, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, osteopenia, osteoporosi) che, quando presenti, sembrano precedere quelle morfologiche. In questo senso il loro trattamento, attraverso attività di natura aerobica, diviene prioritario in funzione dell'impatto che hanno sul rischio cardiovascolare. E' noto, infatti, come l'esercizio aerobico comporti un miglioramento del profilo cardiovascolare e dei parametri associati. La ricerca di adattamenti metabolici si accompagna, grazie alle caratteristiche dell'esercizio proposto, alla possibilità di diminuire l'accumulo adiposo.

**Adattamenti morfologici** - L'esercizio fisico, in particolare se associato a sovraccarichi, può portare ad un significativo miglioramento dell'immagine corporea e conseguentemente dell'autostima. Il tentativo è di ripristinare un'armonia con il proprio corpo. Nei casi di lipoatrofia l'obiettivo è di ricostruire, con un incremento del tessuto muscolare, la perdita di volume degli arti che deriva dalla scomparsa o dalla alterata redistribuzione del tessuto adiposo e, al contempo, tramite un opportuno rafforzamento della cintura addominale, contenere meglio il fenomeno di lipoaccumulo intra-addominale, evitando l'aspetto globoso dell'addome. La risposta in termini di guadagno di massa magra a questo tipo d'allenamento è efficace in quanto sappiamo che la lipodistrofia di per sé non altera il tessuto muscolare.

Naturalmente adattamenti metabolici e morfologici, pur essendo conseguenti a metodiche di lavoro differenti, non sono due ambiti tra loro indipendenti. Infatti alterazione metaboliche e morfologiche



si presentano talora associate (come nel caso della lipodistrofia di tipo misto). In questi casi nasce l'esigenza di strutturare protocolli di intervento che garantiscano un miglioramento su entrambi i fronti.

---

Riassumendo, gli obiettivi della terapia fisica nella lipodistrofia sono:

- ✓ ridurre il rischio cardiovascolare (proposta: attività aerobica);
- ✓ controllare l'obesità centrale, talora associata a fenomeni di lipoaccumulo in altre sedi (proposta: attività aerobica);
- ✓ fornire indicazioni di attività motoria finalizzate ad ipertrofizzare le masse muscolari ripristinando misure e volumi nei quadri di lipoatrofia (proposta: attività di potenziamento muscolare).

I protocolli di terapia fisica studiati allo scopo di soddisfare tali obiettivi sono:

- ✓ dimagrimento attraverso attività aerobica e tonificazione della cintura addominale (protocollo cardiofitness);
  - ✓ crescita muscolare - ipertrofia (protocollo rafforzamento);
  - ✓ modellamento e tonificazione (finalità preventiva);
  - ✓ programma misto (cross training);
  - ✓ tonificazione generale con esercizi a carico naturale a domicilio.
- 

Per una corretta comprensione delle finalità allenanti dei vari protocolli di lavoro è opportuno una breve trattazione delle leggi che regolamentano la scienza dell'allenamento.

Per allenamento si intende "l'insieme delle attività fisiche che tende a provocare (o a mantenere) nell'organismo quegli adattamenti grazie ai quali la prestazione può migliorare (o mantenersi costante)".

E' nostra cura far notare ai pazienti come un periodo d'allenamento possa portare sia ad un miglioramento (caso più auspicabile), sia ad un mantenimento di una situazione preesistente; quest'ultimo caso, specie se nello stesso periodo il paziente ha seguito una terapia farmacologia particolarmente aggressiva, va sempre valutato.

L'allenamento, dunque, induce cambiamenti che si possono riassumere in quattro classi:

- 1) anatomici (es.: ipertrofia muscolare, ipertrofia ventricolare, migliore densità ossea);
- 2) ultrastrutturali (es.: a livello mitocondriale, trasformazioni fibre veloci in lente);
- 3) biochimici (legati alla produzione enzimatica);
- 4) funzionali (incremento di una determinata qualità, es. forza o resistenza aerobica).

Tali cambiamenti si distinguono, in relazione alla tempistica con la quale compaiono, in aggiustamenti ed adattamenti:

✓ Aggiustamento: è una risposta funzionale acuta dell'organismo, rapida e temporanea. Ha carattere transitorio; infatti si verifica durante l'esercizio e scompare poco dopo che esso è terminato. Sono aggiustamenti, ad esempio, gli incrementi di frequenza cardiaca, del consumo di ossigeno, della ventilazione ecc... .

✓ Adattamento: è, invece, una risposta funzionale cronica, più lenta da instaurarsi, che però persiste. Ha carattere di stabilità. E' conseguente all'allenamento e permette all'organismo di rispondere in maniera più adeguata a successivi impegni dello stesso tipo.

### I principi dell'allenamento

CONTINUITÀ - I risultati sono l'espressione della continuità d'esercizio; per produrre adattamenti stabili occorre diverso tempo, in relazione all'obiettivo che si persegue. Generalmente l'attività di dimagrimento porta a risultati più rapidi rispetto a quella di ipertrofia (acquisizione di massa magra), soprattutto nelle donne. E' bene informare il paziente, seppur orientativamente, della tempistica corretta per non indurre aspettative incongrue.

FREQUENZA - E' riferita al numero di allenamenti compiuti nell'unità di tempo (settimana) o al numero di allenamenti di un dato gruppo muscolare, sempre all'interno di una settimana.

La frequenza delle sedute è in funzione del grado di allenamento dell'atleta e delle capacità di recupero della muscolatura; è in funzione, inoltre, del volume d'allenamento e dell'intensità.

La proposta iniziale solitamente varia da due a tre volte settimanali. Solamente in cicli successivi, ovvero superati i primi sei mesi d'esercizio, possono essere proposti protocolli che comportino più di tre sedute settimanali.

La stesura di programmi misti, ovvero che ricerchino sia adattamenti metabolici che morfologici (lipodistrofia di tipo misto), richiede generalmente quattro sedute settimanali.

INDIVIDUALIZZAZIONE - Per la stesura di un piano d'allenamento personalizzato è indispensabile condurre una corretta anamnesi nella quale s'indagano vari parametri, come ad esempio:

- ✓ tipo di lipoipertrofia o lipoatrofia e relativa gravità;
- ✓ disponibilità motivazionale;
- ✓ disponibilità temporale settimanale ed eventuali difficoltà logistiche nell'organizzazione dell'allenamento;
- ✓ precedenti esperienze d'attività fisica;
- ✓ presenza d'eventuali controindicazioni all'attività fisica (di tipo cardiovascolare o articolare).

PROGRAMMAZIONE - Si occupa di definire con chiarezza gli obiettivi che l'allenamento deve perseguire, i tempi che dovranno essere osservati ed i mezzi opportuni per conseguirli. Si occupa anche di ridisegnare i piani in funzione dell'evoluzione od involuzione del quadro lipodistrofico.

GRADUALITÀ - Ad un miglioramento dello stato d'allenamento deve corrispondere un incremento dell'intensità della proposta allenante, pena la stagnazione dei risultati.

Va posta particolare attenzione ai pazienti molto motivati al miglioramento che pretendono di "bruciare le tappe"; occorre capiscano che l'importante è la continuità nel tempo e non un breve periodo di massimo impegno.

### I parametri dell'esercizio fisico

CARICO D'ALLENAMENTO - Rappresenta l'insieme degli stimoli fisici e nervosi per cercare lo sviluppo dello stato di allenamento, purché abbiano una logica intensità, frequenza, densità e volume.

VOLUME - Rappresenta la quantità di lavoro svolta durante l'allenamento; si riferisce al tempo cronometrico in cui viene applicato il carico di allenamento detratto delle pause di recupero. Viene anche definito con i termini di Durata, Entità o Quantità.

Può essere misurabile in:

- ✓ Km percorsi (lavoro di resistenza);
- ✓ Kg sollevati (lavoro di forza);
- ✓ minuti di lavoro effettivo (sport di squadra);
- ✓ numero complessivo delle serie o delle ripetizioni.

INTENSITÀ - Costituisce l'impegno organico e muscolare rispetto alla massima prestazione possibile (vedi tabella successiva).

Si riferisce :

- ✓ alla percentuale di kg usati rispetto al massimale in un dato esercizio con i pesi;
- ✓ al numero di ripetizioni possibili del gesto in un determinato tempo;
- ✓ alla velocità di spostamento negli sport ciclici come nuoto, ciclismo, corsa, canoa, marcia (e in questo caso si fa riferimento a particolari velocità su cui regolarsi, *velocità di soglia aerobica ed anaerobica* da cui vengono desunte determinate percentuali per il conseguimento di specifici adattamenti).

La frequenza cardiaca è il riferimento ottimale per verificare la soglia di intensità, che viene dedotta partendo dalla massima prestazione possibile (100= intensità massimale).

---

## Gradi di intensità

90-100% massimale  
 80-90% sub massimale  
 70-80% media  
 50-70% leggera  
 30-50% scarsa

<b>% di carico</b>	<b>Numero possibile di ripetizioni</b>
90-100%	1-3
80-90%	3-6
70-80%	6-10
60-70%	10-15
50-60%	15-20
40-50%	20-oltre

---

### *Intensità dell'esercizio*

<b>N° ripetizioni</b>	<b>Finalità</b>
1 - 3	Miglioramento della forza grazie a fattori pressoché esclusivamente nervosi
3 - 12	Incremento di forza accompagnata da ipertrofia
6 - 12	Ipertrofia
Oltre 12	I fattori energetici diventano preponderanti rispetto allo sviluppo della forza

DENSITÀ - E' data dal rapporto tra le fasi di lavoro e quelle di recupero all'interno della stessa seduta di allenamento. La giusta densità degli stimoli determina l'efficacia dell'allenamento, purché l'alternanza tra carico e recupero avvenga in forma ottimale, tale da impedire l'esaurimento psico-fisico del soggetto (sovrallenamento). Abbiamo visto, schematicamente, come l'esercizio fisico possa comportare dimagrimento o ipertrofia, a seconda dei protocolli proposti.

Analizziamone ora le motivazioni fisiologiche.

### Le basi scientifiche del potenziamento muscolare

Il potenziamento muscolare dipende da numerosi fattori che schematicamente si possono riassumere in:

- ✓ strutturali, cioè concernenti la composizione stessa del muscolo
  - . ipertrofia
  - . fibre muscolari
  
- ✓ nervosi, cioè concernenti l'utilizzazione delle unità motorie
  - . reclutamento
  - . sincronizzazione
  - . coordinazione
  
- ✓ in rapporto con lo stiramento
  - . pliometria - riflesso miotatico
  - . pliometria - elasticità
  
- ✓ I fattori strutturali: ipertrofia e fibre muscolari

L'**ipertrofia** può essere dovuta a quattro cause principali:

- . un aumento delle miofibrille;
- . uno sviluppo delle guaine muscolari (tessuto connettivo);
- . un aumento della vascolarizzazione;
- . un aumento del numero delle fibre (iperplasia).

In rapporto al tipo di allenamento seguito l'ipertrofia può essere provocata da un *aumento delle miofibrille*, dei mitocondri (il cui volume può rappresentare anche più di un quarto dell'intero contenuto della fibra), dei granuli di glicogeno, della mioglobina, degli enzimi, del reticolo, ecc... .

Nell'allenamento con i pesi, in particolare dove l'obiettivo è l'incremento della massa, è bene intervenire non solo su tutti i tipi di fibre, ma anche su tutte le componenti della fibra citati sopra, garantendo una buona variabilità dell'allenamento.

L'aumento di dimensione delle fibre in corso di ipertrofia fisiologica, cioè indotta da esercizio fisico, avviene soprattutto a carico delle fibre di tipo II, quelle a contrazione rapida.

Affinché ciò possa avvenire il carico deve essere comunque superiore al 75% del massimale, pena la non attivazione delle fibre bianche.

Il migliore sviluppo della massa muscolare si ottiene con 8-12 ripetizioni massime (RM).

Da 1 a 3 RM il miglioramento della forza è dovuto principalmente al fattore nervoso; da 3 a 12 RM riguarda la forza, accompagnata dalla massa muscolare (con un massimo a 10 RM); oltre le 15 RM non si tratta più di lavoro puro di forza poiché i fattori energetici diventano preponderanti.

In merito alla superficie di sezione trasversa, si sa che per ogni cm<sup>2</sup> di superficie di sezione il muscolo riesce ad esercitare una forza di 10-20 Newton.

Maggiore è la dimensione del muscolo, maggiore è il contenuto in proteine contrattili, più elevato è il numero di ponti actomiosinici che si formano.

L'aumento del numero delle fibre (iperplasia) è comunque limitato ed ancora oggetto di studio. Esistono due ipotesi:

#### a) cellule satelliti

L'incremento del numero delle fibre muscolari avviene per formazione di nuove fibre a partire da cellule indifferenziate presenti nei muscoli, le cosiddette cellule satelliti. E' soprattutto in seguito a degenerazione, dovuta a danneggiamento dell'impalcatura proteica a livello delle linee Z di fibre muscolari di muscoli sottoposti a intensi carichi di lavoro, che le cellule satelliti si trasformano in cellule muscolari.

Sarebbero le stesse miofibrille, durante il processo di ipertrofizzazione, a produrre sostanze ormono-simili efficaci in questo senso.

b) splitting

ovvero divisione di una stessa cellula muscolare ipertrofica in due unità. Alcuni ricercatori hanno notato che le dimensioni medie di fibre di atleti molto ipertrofici non differiscono da quelle di non allenati, traendo la conclusione che l'aumento di volume possa essere connesso ad un aumento del numero delle fibre.

Il connettivo interposto fra le fibre cresce in densità trasmettendo la tensione dai singoli sarcomeri fino all'inserzione tendinea con minori dispersioni della quota di forza.

I vasi capillari aumentano in numero e dimensione.

**Le fibre muscolari** - Nel muscolo sono stati classificati due tipi di fibre, le fibre lente o di I tipo e le fibre rapide o di II tipo.

Queste ultime comprendono:

- .fibre II a, miste a metabolismo anaerobico ed aerobico;
- .fibre II b, rapide per eccellenza, in quanto sono soltanto a metabolismo anaerobico.

La loro trasformazione, secondo Howald, è più difficile nel senso che va dalle fibre lente a quelle rapide.

La differenziazione delle fibre avviene soprattutto a livello della miosina (miosina lenta e miosina rapida). Per ottenere una trasformazione delle fibre di I tipo in fibre di II tipo occorre creare nel muscolo tensioni notevoli.

La soluzione ideale sta nel lavorare con sovraccarichi elevati.

Dal punto di vista della qualità dei fasci muscolari o della percentuale delle diverse fibre nell'estrinsecazione di elevate tensioni di forza si trova avvantaggiato chi possiede un maggior patrimonio di fibre bianche: queste ultime hanno una superficie di sezione maggiore e forniscono livelli più alti di tensione.

A parità di superficie di sezione, una fibra bianca esprime una forza 2-2,5 volte maggiore di una fibra rossa.



### ✓ I fattori nervosi

**Il reclutamento delle fibre** - Consiste nel maggiore o minore numero d'unità motorie (U.M.) coinvolte; infatti, l'attivazione del neurone porta alla contemporanea e coincidente attivazione di tutte le fibre muscolari da lui innervate e non è possibile attivare "parzialmente" una singola unità motoria (legge del tutto o nulla).

L'incremento di forza iniziale senza che si registri ipertrofia (o quando quest'ultima è molto limitata) accade grazie al fatto che il sistema nervoso diventa capace di reclutare anche unità motorie (quelle fornite di motoneuroni di grosse dimensioni, quindi più difficili da attivare) che l'individuo non allenato non è in grado di attivare. Il sincronismo d'intervento massimale delle fibre costituisce la coordinazione intramuscolare. In contrazioni volontarie massimali è molto difficile attivare contemporaneamente tutte le U.M., anche se gli atleti allenati per la forza riescono a superare valori di reclutamento dell'85-90% delle fibre muscolari. Il reclutamento delle fibre muscolari viene classicamente spiegato con la legge di Henneman o "size principle", che mostra come le fibre lente siano reclutate prima delle fibre rapide, qualsiasi sia il tipo di movimento. In questo caso c'è dunque un passaggio obbligato attraverso le fibre lente che non è interessante nel caso di movimenti esplosivi. Un sovraccarico leggero comporta un reclutamento di fibre lente (I), uno medio quello delle fibre lente e delle II a, un elevato quello delle fibre lente, delle II a e delle II b. Vi sono opinioni diverse quando vengono presi in considerazione movimenti di tipo balistico: la legge di Henneman non sarebbe rispettata e le unità motorie di tipo II potrebbero essere reclutate direttamente, senza sollecitare le unità motorie lente.

Sembra che la legge di Henneman per i muscoli che hanno possibilità di più funzioni sia valida soltanto nella loro funzione principale. La conseguenza pratica è che un principiante inizialmente recluta poche fibre; dopo alcune settimane di allenamento, il numero delle unità motorie reclutate aumenta, senza che si sviluppi ipertrofia; proseguendo nell'allenamento la causa principale dell'aumento di forza diventa l'ipertrofia.

**La sincronizzazione delle unità motorie (coordinazione intramuscolare) -**

La regolazione della forza, oltre che sulla base del numero delle unità motorie attivate (reclutamento), avviene anche in rapporto al grado di attivazione contemporanea (sincronizzazione) delle unità motorie chiamate in causa. Per riuscire ad utilizzare efficacemente il muscolo occorre che lo si faccia funzionare sincronizzando le fibre. Facciamo l'esempio di un gruppo di persone alle quali sia stato richiesto di emettere contemporaneamente un suono gridando. All'inizio i vari suoni sono separati nel tempo, poi, con l'esercizio, le varie persone riescono a sincronizzare le voci. Le unità motorie funzionano allo stesso modo.

All'inizio le unità motorie sono sincronizzate naturalmente, la desincronizzazione viene provocata dal circuito di Renshaw con la sua azione inibitoria sui motoneuroni. L'allenamento della forza, creando inibizioni centrali sul circuito di Renshaw, permette al soggetto di ritrovare la sincronizzazione iniziale. Esempolari e particolarmente efficaci, da questo punto di vista, sono i salti in basso. L'acquisizione di forza che si ottiene con la pliometria è dovuta, dunque, ad una migliore coordinazione intramuscolare, grazie all'eliminazione dell'inibizione. I mezzi più efficaci sono rappresentati da sovraccarichi pesanti e dal lavoro nel quale vengono combinati esercizi con carichi pesanti ed esercizi esplosivi.

**La coordinazione intermuscolare** - Il miglioramento della forza è specifico: un progresso nello squat, ad esempio, non sempre corrisponde ad un incremento di forza su un'altra macchina e tanto meno su gesti atletici differenti dal punto di vista biomeccanico, ma che utilizzano la stessa muscolatura.

Ciò spiega che l'incremento di forza, in parte, è dovuto a coordinazioni intermuscolari che sono specifiche del movimento impiegato.

✓ L'importanza dello stiramento

Un muscolo stirato produce più forza. Ciò attualmente viene spiegato attraverso l'intervento del riflesso miotatico e il ruolo svolto dagli elementi elastici in serie.

**Il riflesso miotatico** - Il lavoro in pliometria è particolarmente efficace per migliorare questo aspetto. Si sottolinea la tendenza attuale che consiste nel variare l'angolo di piegamento degli arti inferiori nel momento del contatto con il suolo.

**L'elasticità muscolare** - In essa si distinguono due componenti, una parte passiva che si trova nel tendine e una parte attiva che si trova nella componente contrattile, precisamente nei ponti acto-miosinici.

Nel settore dell'allenamento, si cerca di valutare sul campo le qualità elastiche degli atleti, utilizzando i test introdotti da Bosco. I più semplici sono lo Squat Jump (SJ) ed il Counter-Movement Jump (CMJ). Altri due test più pertinenti sono più complicati da realizzare perché è necessario utilizzare un'apposita apparecchiatura consistente in una pedana a contatto collegata ad un cronometro che il suo ideatore, Bosco, ha chiamato Ergojump. Questi test sono il Drop Jump ed il test di potenza su 15 secondi. Il primo consiste nell'eseguire salti in basso da diverse altezze (20, 40, 60, 80, 100 cm), il secondo nel saltare di seguito più in alto possibile sull'Ergojump, mentre il cronometro calcola automaticamente la potenza sviluppata.

### Le basi scientifiche del dimagrimento

Dimagrimento significa abbattimento di una quota di tessuto adiposo. Occorre avere bene presenti i concetti inerenti la composizione corporea per non confondere dimagrimento con perdita di peso (legata ad es. alla disidratazione o al depauperamento momentaneo dei depositi di glicogeno). Alla base del processo di dimagrimento si pone l'allenamento cardiorespiratorio (cardiofitness).

Il cardiofitness si basa su attività di tipo aerobico che prevedono sforzi non intensi, ma protratti e continui e che, di conseguenza, si basano su processi energetici nei quali l'ossigeno gioca un ruolo fondamentale (meccanismo aerobico). La presenza dell'ossigeno nel processo di produzione di energia consente il pieno utilizzo degli zuccheri (glicogeno muscolare ed epatico) e soprattutto dei grassi.

*Un esercizio si definisce aerobico* quando comprende una serie di gesti che coinvolgano la maggior parte dei gruppi muscolari per un periodo di tempo sempre maggiore ai 20 minuti, in modo da permettere l'utilizzo a livello metabolico delle riserve di grasso.

L'attività aerobica comporta una serie di *benefici* che si possono classificare in:

### 1) **metabolici o organici**

- ✓ migliore recupero allo sforzo;
- ✓ maggiore ossigenazione cerebrale e muscolare, aumento vascolarizzazione e capillarizzazione con aumento numerico ed ingrandimento delle superfici dei vasi capillari a livello muscolare, consentendo un migliore interscambio sangue - tessuti;
- ✓ regolarizzazione della pressione arteriosa;
- ✓ minore lavoro del cuore a parità di sforzo (ipertrofia cavità cardiaca), diminuzione della f.c. sia a riposo che sotto sforzo;
- ✓ aumento della mioglobina;
- ✓ aumento volumi polmonari;
- ✓ aumento delle capacità difensive con l'incremento di leucociti e linfociti;
- ✓ miglioramento funzionalità organi "disintossicanti" quali reni e fegato;
- ✓ combatte l'osteoporosi [+ 30-40% di densità ossea sui sedentari];
- ✓ aumento livello di glicogeno nei muscoli.

### 2) **lipolitici**

- ✓ migliore regolazione centri ipotalamici di fame e sazietà. La produzione di endorfine, legata all'attività fisica, allenta quelle tensioni che possono essere la causa dell'assunzione indiscriminata di cibo;
- ✓ produzione di catecolamine (adrenalina e noradrenalina), ormoni secreti in quantità maggiore durante l'attività, la cui elevata presenza riduce l'appetito;
- ✓ il metabolismo di "lusso" degli adipociti bruni [ossidazione nel post allenamento]; le sedute di allenamento aerobico, se durano almeno 30-40', "accelerano" il metabolismo basale per 12-48 ore a seconda degli autori;

✓ ipotesi del glicogeno (Flatt): i soggetti, che con l'attività fisica riducono frequentemente i loro livelli di glicogeno, bruciano i lipidi più facilmente rispetto a chi, sedentario, ha le riserve sempre ben colme.

*Esempio di strutturazione di un programma di attività fisica*

*Sviluppo del programma*

**Fase a)**

**Tipo di programma seguito** = Progressivo settimanale a cicli + cardiofitness livello 1.

**Frequenza settimanale d'allenamento** = 4 DUE sedute dedicate al progressivo settimanale a cicli e DUE al cardiofitness livello 1, uniformemente distribuite.

**Obiettivo prioritario** = Ripresa seguente periodo di parziale inattività. Adattamento muscolare al carico coinvolgendo globalmente i distretti muscolari ed iniziale attivazione del metabolismo aerobico (lipolisi).

*Durata indicativa del programma* = 5 settimane.

**Fase b)**

**Tipo di programma seguito** = Progressivo settimanale a cicli + Specializzazione Arti Inferiori + cardiofitness livello 2.

**Frequenza settimanale d'allenamento** =

a) primo ciclo di 4 settimane = 4 sedute di cui DUE dedicate al progressivo settimanale a cicli e DUE al cardiofitness livello 2, uniformemente distribuite.

b) secondo ciclo di 4 settimane = 4 sedute di cui DUE dedicate alla specializzazione arti inferiori e DUE al cardiofitness livello 2, uniformemente distribuite.

**Obiettivo prioritario** = Versante muscolare: innalzamento del numero di ripetute e contemporaneo abbassamento dei tempi di recupero nel programma settimanale a cicli (qualificazione del training). Introduzione dell'allenamento di specializzazione sugli arti inferiori e glutei. Versante aerobico: incremento del minutaggio svolto sulle macchine di cardiofitness, con introduzione dello step a favorire un incremento dell'effetto lipolitico e cardiovascolare.

*Durata indicativa del programma* = 8 settimane.

**Fase c)**

**Tipo di programma seguito** = Specializzazione Arti Inferiori + cardiofitness livello 2.

**Frequenza settimanale d'allenamento** = 4 sedute di cui DUE dedicate alla specializzazione arti inferiori e DUE al cardiofitness livello 2, uniformemente distribuite. Eventuale inserimento di una QUINTA seduta a scelta tra i due programmi a seconda dei riscontri oggettivi.

**Obiettivo prioritario** = Versante muscolare: sviluppo del training specifico sui distretti prioritari. Versante aerobico: consolidamento degli effetti dimagranti dell'attività di cardiofitness, qualificando il minutaggio svolto (incremento rpm, livello di difficoltà, eventuale inserimenti di pendenze o dolci variazioni di ritmo, sempre in ambito aerobico).

*Durata indicativa del programma* = 8 settimane.

## PSICOLOGO

Si può affermare che un servizio rivolto al paziente sieropositivo con lipodistrofia nasce prima di tutto da un'intenzione (dimensione non materiale) e che soltanto secondariamente assume la veste di Servizio Sanitario, dotato di locali, di strumenti, di una propria specifica organizzazione, di procedure, ecc. (dimensione materiale).

Questa intenzione costituisce il nucleo più profondo dell'identità del servizio, determina e orienta le aspettative pre-consce e inconscie dei pazienti che arrivano a incontrarsi con esso spinti da un disagio e da una sofferenza difficili da sopportare.

Detto in altri termini l'intenzione del servizio si incontra con il bisogno del paziente generando la funzione di accoglienza.

Prima di esaminare nel dettaglio la funzione di accoglienza è necessario sottolineare che essa, così definita, rappresenta una funzione globale del servizio, un ambiente nel quale si muovono pazienti e operatori e non un singolo momento gestito da un singolo professionista. In quest'ottica, l'accoglienza costituisce una funzione psichicamente attiva da subito all'interno della quale si situano gli interventi specifici effettuati secondo la professionalità e le competenze dei diversi operatori.

### *Gli interventi psicologici*

Gli interventi psicologici vengono spesso distinti in interventi di accoglienza, di valutazione, di presa in carico, di sostegno. Tale distinzione verrà mantenuta anche in questa sede, ma solamente per comodità espositiva. Dal punto di vista concettuale, infatti, sarebbe più opportuno considerare la valutazione, la presa in carico e il sostegno come forme particolari che la funzione di accoglienza può assumere o come interventi che avvengono all'interno della funzione di accoglienza la quale, in quanto tale, non ha limiti temporali. Occorre inoltre sottolineare che spesso nella realtà un unico intervento può avere valenze multiple (per es. valutativa e di sostegno).

### **Intervento di accoglienza**

Il principale strumento tecnico dell'accoglienza è il colloquio. Con il colloquio inizia un percorso di accompagnamento del paziente che durerà per tutto l'iter terapeutico cercando fin dall'inizio di trasmettere al paziente rispetto personale e disponibilità ad offrirgli uno spazio mentale in cui accogliere la sua storia, il suo vissuto di malattia e tutto ciò che ritiene importante. I pazienti, infatti, anche se accomunati dalla lipodistrofia, hanno una storia propria, originale e la lipodistrofia, inserendosi nella loro vita, provoca vissuti assolutamente personali e singolari. In questo modo si creano i presupposti per rendere il paziente protagonista del suo cambiamento. Sul piano tecnico fornire un feedback continuo al paziente facilita il percorso di accettazione del proprio corpo modificato dalla lipodistrofia.

L'accoglienza psicologica richiede non solo di dare attenzione a tutto campo al paziente e ai suoi problemi, ma anche di raccogliere in maniera organizzata i dati che riguardano la sua vita, le sue relazioni e le sue percezioni per poterli in seguito restituire rielaborati o parzialmente rielaborati.

Apparentemente l'accoglienza consiste in qualcosa che viene fatta dall'operatore o che viene data dall'operatore al paziente mentre ad un livello non superficiale consiste nell'instaurarsi di una relazione dotata di senso e di sentimento tra l'operatore e il paziente nella quale quest'ultimo ha un ruolo eminentemente attivo. Questo approccio comporta che il paziente non venga considerato in linea di principio come un utente del servizio (posizione passiva) ma come un interlocutore del servizio (posizione attiva). Ne conseguono evidenti ripercussioni positive riguardo alla vulnerabilità narcisistica dei pazienti e alle conseguenti ricadute in termini di autostima e di percezione di auto-efficacia.

Con accoglienza intendiamo dunque la costruzione di una relazione biunivoca che consente al paziente di sentirsi ascoltato, di percepire che ha trovato un luogo adeguato in cui esprimere le sue difficoltà e che, al contempo, permette all'operatore di acquisire le informazioni necessarie a fornire una prima risposta competente sul problema.

### **Interventi di valutazione**

La valutazione può essere considerata come un atto tecnico il cui senso (ed anche la cui validità) deriva dalla cornice di riferimento teorica nella quale è inserita.

Dal punto di vista tecnico l'oggetto della valutazione può essere precisato come:

✓ La capacità attuale del paziente di eseguire correttamente l'esame di realtà, intesa come indicatore funzionale dell'Io, soprattutto riguardo alla comprensione e all'elaborazione delle informazioni ricevute circa la gestione della lipodistrofia e il percorso da seguire per affrontarla adeguatamente.

✓ Lo "stile di coping" e le "strategie di coping" riguardo alle modalità di affrontare le difficoltà, all'espressione delle emozioni e alle dinamiche di evitamento. Intendiamo infatti per coping "lo sforzo della persona, sul piano cognitivo e comportamentale, per gestire (ridurre, attenuare, dominare o tollerare) le richieste interne ed esterne che vengono valutate come eccedenti le risorse possedute".

✓ Il "locus of control", inteso come una credenza generale stabile, elaborata a priori e non legata ad una situazione specifica. Com'è noto si possono distinguere due differenti orientamenti: il locus of control interno, caratterizzato dalla tendenza a ritenere che gli eventi siano una conseguenza delle proprie azioni, e il locus of control esterno, caratterizzato viceversa dalla tendenza a ritenere che gli eventi dipendano da fattori posti al di fuori del controllo personale, come la fortuna, il destino o il controllo da parte di altre persone. Ne consegue che le persone con locus of control interno si sforzeranno di controllare il proprio ambiente, si assumeranno la responsabilità delle proprie azioni e della propria salute e infine ricercheranno ed elaboreranno le informazioni rilevanti.

✓ Lo stato emotivo e l'assetto difensivo con particolare riferimento alle caratteristiche di intensità, durata, controllo e adeguatezza delle emozioni emergenti.



✓ La presenza di risorse interne (riconoscimento di capacità personali, stima di sé, autonomia, ecc.) ed esterne (supporto sociale ed economico, rete amicale, posizione sociale ed inserimento lavorativo).

✓ La motivazione ad assumere gli atteggiamenti più adeguati alla gestione e al miglioramento della lipodistrofia.

✓ La presenza di sostegno sociale, definito come "l'informazione, proveniente da altri, di essere oggetto d'amore e di cure, di essere stimato e apprezzato e di far parte di una rete di comunicazione e di obbligo reciproco". Lo scopo di questa valutazione è, da un lato, descrivere e quantificare la struttura della rete sociale nella quale la persona è inserita, ovvero numero, varietà, frequenza dei contatti sociali (sostegno effettivo) e, dall'altro, individuare le percezioni circa la disponibilità di altre persone (sostegno percepito) distinguendole dall'effettiva fruizione di esse per un dato periodo di tempo (sostegno ricevuto).

Dopo aver preso in considerazione l'aspetto tecnico della valutazione occorre collocarla all'interno della cornice di riferimento teorico-clinica qui proposta. La valutazione da questo punto di vista non è un'attività unilaterale svolta da un soggetto nei confronti di un oggetto, ma è un processo bilaterale nel quale l'operatore, oltre a valutare funzioni e disfunzioni, valuta più globalmente le motivazioni e le modalità del paziente in relazione al servizio e alla sua intenzione, mentre il paziente, a sua volta, valuta l'operatore, il servizio, le competenze, i percorsi proposti. La valutazione non ha perciò una finalità esclusivamente descrittiva, ma mira a comprendere in che modo sia possibile aiutare il paziente a trovare una via di accesso alle risorse disponibili non utilizzate nella situazione attuale.

La multidisciplinarietà dell'intervento sulla lipodistrofia costituisce, in questo quadro, un approccio imprescindibile, poiché la collaborazione tra professionalità diverse permette di convergere verso l'obiettivo comune di comprendere il modo più adeguato di accompagnare ogni paziente durante il percorso terapeutico.

### **La presa in carico**

Per quanto riguarda la presa in carico è opportuno distinguere tra una modalità tecnica di attuazione e la sua collocazione teorica. Occorre prima di tutto considerare che la presa in carico può riguardare tre situazioni diverse:

- 1) Se il paziente gestisce adeguatamente la situazione presente è possibile rivederlo ad alcuni mesi di distanza per valutare i risultati ottenuti attraverso i trattamenti effettuati e per procedere ad una nuova valutazione dei suoi bisogni che, evidentemente, potrebbero essere mutati in conseguenza dei cambiamenti conseguiti.
- 2) Se, al contrario, il paziente appare in difficoltà nella gestione del difficile momento che si trova a vivere a causa della lipodistrofia, occorre considerare l'opportunità di un percorso strutturato di supporto psicologico.
- 3) Se le difficoltà e la sofferenza psicologica del paziente hanno un'origine precedente l'esordio della lipodistrofia o non risultano direttamente connesse ad essa, si può prendere in considerazione l'indicazione di un percorso psicoterapeutico.

La valenza più propriamente psicologica della presa in carico risiede nel rapporto di dipendenza matura, rispettoso dell'autonomia e delle risorse del paziente, che l'operatore e il servizio propongono nel modo più realistico e adeguato possibile e che, soprattutto, si impegnano a mantenere.

### **Il sostegno**

La possibilità di fornire sostegno psicologico dipende in larga misura dalla qualità della relazione che si stabilisce con il paziente. Trovare una persona competente che, dimostrando rispetto, considerazione, accettazione e un certo calore, cerca di comprendere la situazione del paziente e il suo stato emotivo, può essere un reale sostegno per affrontare nella maniera più efficace le proprie difficoltà. Il sostegno psicologico efficace non induce passività, ma mira all'attivazione di tutte le risorse disponibili, in primo luogo quelle del paziente. Fra le funzioni del sostegno si possono distinguere il sostegno emotivo (implica l'espressione di empatia, amore, fiducia e cura), strumentale (aiuto tangibile e servizi alla persona in stato

di necessità), informativo (consigli, suggerimenti, informazioni che il destinatario può utilizzare nella soluzione dei problemi) e di appraisal (implica fornire informazioni utili per l'autovalutazione, come feedback costruttivo, confronto sociale, ecc.).

Secondo il modello del buffering effect il sostegno produce un effetto "tampone" contro lo stress rendendo la persona più resistente ad esso. Ad esempio può essere utile dare al paziente la disponibilità ad essere contattati per qualunque necessità o esigenza connessa alla malattia e al suo trattamento. L'ascolto attivo delle parole del paziente consente una restituzione finalizzata a riorganizzare il campo caotico del suo vissuto tramite l'esperienza della relazione con l'altro e con il Servizio.

### Osservazioni conclusioni

Se l'impatto della malattia cronica sui pazienti è spesso considerato in modo sfavorevole, recentemente numerose osservazioni hanno messo in dubbio lo stereotipo del paziente cronico come una persona che necessariamente incontra difficoltà nel raggiungere una buona integrazione nella società e una soddisfacente qualità di vita. Questo fatto può essere dovuto alle nuove strategie terapeutiche e all'adeguato sostegno psicosociale che, oltre ad aver molto migliorato l'andamento della malattia cronica, hanno modificato l'immagine che i pazienti hanno della loro malattia. D'altra parte bisogna anche considerare che l'evento lipodistrofia rischia di minacciare quel delicato equilibrio che i pazienti hanno raggiunto nel convivere con la loro condizione di sieropositività. Un obiettivo rilevante del trattamento psicologico è quindi il recupero o il consolidamento del senso di efficacia personale nella misura in cui esso permetta di fronteggiare meglio eventi stressanti e l'assunzione di comportamenti migliori per la salute.

Certamente il miglioramento dell'immagine corporea è l'obiettivo principale che spinge i pazienti a richiedere il trattamento della lipodistrofia, poiché esso determina evidenti effetti tangibili.

Essi, tuttavia, devono fare un percorso terapeutico con interventi multidisciplinari combinati, quali lo switching o le interruzioni di

terapia antiretrovirale, la terapia fisica, la terapia dietetica, il sostegno psicologico e i trattamenti chirurgici, con l'obiettivo di migliorare globalmente la lipodistrofia e di alleviare quindi la sofferenza psicologica ad essa associata.

La gravità delle alterazioni morfologiche non viene valutata solo su base antropometrica, ma anche psicometrica.

Sul piano clinico è importante condividere con "l'interlocutore" quali obiettivi ci si propone di raggiungere con il trattamento. Infatti lo scopo non è solo il risultato estetico, con relativo guadagno narcisistico, ma un tentativo di ricostruire un'armonia con il proprio corpo che è stato "violato" in primo luogo dall'HIV e successivamente, in maniera iatrogena, dai farmaci.

In questa prospettiva, tra l'altro, un risultato estetico anche minimo può essere percepito con notevole soddisfazione.

---

**IL TEAM DELLA CLINICA METABOLICA**

La Clinica Metabolica per il trattamento della lipodistrofia HIV correlata si trova presso la Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali – Policlinico di Modena – Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia.

**Operatori sanitari della Clinica Metabolica**

**Direttore**

*Prof. Roberto Esposito*

**Infettivologi**

*Giovanni Guaraldi*

*Gabriella Orlando*

*Vanni Borghi*

*Ingride Mazeu*

**Psicologi**

*Marcella Vandelli*

*Maria de Paola*

*Dante Comelli*

**Fisiatri/Fisioterapisti**

*Silvana Sartini*

*Costantino Bertucelli*

**Dietologi/dietisti**

*Alessandra Galetti*

*Francesco Giuricin*

*Cristina Aldrovandi*

**Esperti di metabolismo**

*Marco Bertolotti*

*Francesca Carubbi*

**Chirurghi plastici**

. Equipe di Modena

*Giorgio De Santis*

*Antonio Pedone*

*Antonio Spaggiari*

*Alessio Baccarani*

. Equipe di Milano

*Domenico De Fazio*

*Andrea Grisotti*

*Antonio Rottino*

*Ilario De Lorenzi*

*Maura Blini*

**Endocrinologi**

*Vincenzo Rochira*

*Fabio Vescini*

**Esperto di disfunzione sessuale**

*Antonio Granata*

**Protocolli di ricerca/biologi**

*Giulia Nardini*

*Barbara Beghetto*

**Infermieri Professionali**

*Nadia Magnani*

*Catia Lucentini*

*Angela Sacco*

**Segreteria**

*Maria Fanelli*

Le persone che desiderano avere un appuntamento possono telefonare tutti i giorni feriali dalle ore 10,00 alle ore 12,00 alla Segreteria della Clinica delle Malattie Infettive al numero 059 - 422 2468, alternativamente possono mandare una mail all'indirizzo: malinf-trop@unimore.it oppure inviare la richiesta via fax allo 059 - 422 2604, indicando i propri recapiti.

E' in corso di pubblicazione un sito internet in lingua italiana dedicato, che avrà l'obiettivo di contenere informazioni riguardanti la lipodistrofia, ma soprattutto una serie di servizi per facilitare la comunicazione degli utenti con il servizio.

---

**BIBLIOGRAFIA GENERALE DI RIFERIMENTO****PARTE PRIMA**

1. Danner SA, Carr A, Leonard J, et al.: Safety, pharmacokinetics and preliminary efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 1995, 333:1528-1533.
2. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al.: A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997, 337:725-733.
3. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al.: Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997: updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 1997, 277:1962-1969.
4. BHIVA Guidelines Co-ordinating Committee: British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 1997, 349:1086-1092.
5. Food and Drug Administration. Protease inhibitors may increase blood glucose in HIV patients. *FDA Med Bull* 1997, 27: No.2.
6. Bonnet E, Cumin L, Sailler L, et al. Associated lipodystrophy metabolic disorders due to protease inhibitor containing regimens. XII International Conference on AIDS. Geneva, June-July 1998 [abstract 12299].
7. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998, 12:F51-F58.
8. Dube MP, Johnson DL, Currier JS, Leedom JM. Protease inhibitor associated hyperglycaemia [letter]. *Lancet* 1997, 350:713-714.
9. Gharakhanian S, Salhi Y, Nguyen H, et al. Frequency of lipodystrophy and factors associated with glucose/lipid abnormalities in a cohort of 650 patients treated by protease inhibitors. Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January-February 1999 [abstract 642].
10. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. 'Buffalo hump' in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998, 351:867-870.
11. Miller KK, Daly PA, Sentohnik D, et al. Pseudo-Cushing's Syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1998, 27:68-72.
12. Schindler JT, Spooner KM, Decker CF. 'Buffalo humps' associated with protease inhibitors [letter]. *Ann Intern Med* 1998, 129:164.
13. Glesby M, Desai A, Erbeling E, Kostman J. High prevalence of impaired glucose tolerance prior to initiating protease inhibitor therapy. Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January-February 1999 [abstract 650].
14. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long term nucleoside-analogue therapy. *AIDS* 1999, 13:1659-1667.
15. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000, 14:25-32.
16. Saint-Marc T, Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. *AIDS* 1999, 13:2188-2189.
17. Moorman AC, Holmberg SD, Marlowe SI, et al. Changing conditions and therapies of ambulatory HIV-infected patients: The HIV Outpatient Study (HOPS). *Ann Epidemiol* 1999, 9:349-357.
18. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ, Rhodes PH, Wood KC, Holmberg SD and the HIV Outpatient Study Investigators. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population *AIDS* 2001, 15:1389-1398.

19. Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, Ward DJ, Moorman AC, Wood KC, Holmberg SD, and the HIV Outpatient Study Investigators Incidence of and Risk Factors for Lipoatrophy (Abnormal Fat Loss) in Ambulatory HIV-1-Infected Patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003;32:48–56.
20. HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003;361:726–735.
21. Carr A and Law M, on behalf of the HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group. An Objective Lipodystrophy Severity Grading Scale Derived From the Lipodystrophy Case Definition Score. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003;33:571–576.
22. Jensen MD, Kanaley JA, Reed JE, Sheedy PF: Measurement of abdominal and visceral fat with computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 1995, 61:274–278.
23. 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. *The Lancet*, Vol 353, June 19, 1999: 2093-2099.
24. Kingsley L, Smit E, Riddler S, et al. Prevalence of lipodystrophy and metabolic abnormalities in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Illinois. Abstract 538.
25. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, Furrer H-J, Haensel A, Hirschel B, Boggian K, Chave J-P, Opravil M, Weber R, Rickenbach M, Talenti A, and the Swiss HIC Cohort Study. Abnormalities of Body Fat Distribution in HIV-Infected Persons Treated with Antiretroviral Drugs. *JAIDS*; 31:50-55.2002.
26. Martínez E, Bianchi L, García-Viejo MA, Bru C, Gatell JM. Sonographic assessment of regional fat in HIV-1-infected people. *Lancet* 2000; 356: 1412–13.
27. Martínez E, Mocroft A, García-Viejo MA, Pérez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, Bianchi, Conget I, Blanch J, Phillips A, Gatell JM. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *The Lancet*, Vol 357, February 24, 2001:592-598.
28. Heath KV, Hogg RS, Singer J, Chan KJ, O'Shaughnessy MV, and Montaner JSG. Antiretroviral Treatment Patterns and Incident HIV-Associated Morphologic and Lipid Abnormalities in a Population-Based Cohort. *JAIDS*; 30:440-447.2002.
29. Mallon PWG, Miller J, Cooper DA and Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on bodycomposition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003, 17:971-979.
30. Grunfeld C. Fat redistribution and metabolic abnormalities. Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona. Spain. Abstract TuOr158.

## PARTE SECONDA

1. Kotler DP. Nutritional alterations associated with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;25:S81-S87.
2. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:853-860.
3. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998;12:F51-F58.
4. Kuritzkes DR, Currier J. Cardiovascular risk factors and antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2003;348:679-680.
5. Engelson EE, Kotler DP, Tan YX, Wang J, Pierson RN, Heymsfield SB. Fat distribution in HIV-infected patients reporting truncal enlargement quantified by whole-body magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:1162-1169.



6. He Q, Engelson ES, Kotler DP, Albu JB, Heymsfield SB. Preferential loss of omental-mesenteric adipose tissue during growth hormone therapy of HIV-lipodystrophy. *J App Physiol*. 2003;94:2051-2057.
7. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS*. 2001;15:1389-1398.
8. Dong KL, Bausserman LL, Flynn MM, et al. Changes in body habitus and serum lipid abnormalities in HIV-positive women on highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 2001;21:107-113.
9. Kotler DP, Lopes J, Engelson ES, Wang J, Agin D, Heymsfield SB. Interactions among sex, HIV infection, and fat redistribution. *AIDS Read*. 2000;10:589-594.
10. Muurahainen N, Santos G, Kleintop M, et al. Gender differences in HIV-associated adipose redistribution syndrome (HARS): an update. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 30-February 2, 2000; San Francisco, California. Abstract 26.
11. Arpadi SM, Cuff PA, Horlick M, Wang J, Kotler DP. Lipodystrophy in HIV-infected children is associated with high viral load and low CD4+ lymphocyte count and CD4+ lymphocyte percent age at baseline and use of protease inhibitors and stavudine. *J Acquir Immunodeficient Syndr*. 2001;27:30-34.
12. Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. *AIDS*. 1999;13:2261-2267.
13. Johnson JA, Albu JA, Engelson ES, et al. Increased pro-inflammatory cytokine activity in HIV-infected subjects with lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:E261-E271.
14. Meininger G, Hadigan C, Laposata M, et al. 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.
15. Sekhar RV, Jahoor F, White AC, et al. Metabolic basis of HIV-lipodystrophy syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283:E332-E337.
16. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS*. 1999;13:1659-1666.
17. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS*. 2000;14:F25-F32.
18. Nolan D, John M, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. *Antivir Ther*. 2001;6:145-160.
19. van der Valk M, Gisolf EH, Reiss P, Wit FW, Japour A, Weverling GJ, Danner SA; Promethus study group. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS*. 2001;15:847-855.
20. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS*. 2000;14:51-57.
21. Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. *AIDS*. 2002;16:F1-F8.
22. Dubé MP, Zackin R, Tebas P, et al. Prospective study of regional body composition in antiretroviral-naïve subjects randomized to receive zidovudine+lamivudine or didanosine+stavudine combined with nelfinavir, efavirenz, or both: A5005s, a substudy of ACTG 384. *Antivir Ther*. 2002;7:L18. Abstract 27.
23. Silva M, Skolnik PR, Gorbach SL, et al. The effect of protease inhibitors on weight and body composition in HIV-infected patients. *AIDS*. 1998;12:1645-1651.

24. Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50:1378-1388.
25. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. 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.
26. Shikuma CM, Hu N, Milne C, et al. Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipoatrophy. *AIDS*. 2001;15:1801-1809.
27. Polo R, Martinez S, Madrigal P, Gonzalez-Munoz M. Factors associated with mitochondrial dysfunction in circulating peripheral blood lymphocytes from HIV-infected people. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:32-36.
28. Nolan D, Hammond E, Martin A, et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS*. 2003;17:1329-1338.
29. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15:717-723.
30. Leclercq P, Roth H, Bosseray A, Leverve X. Investigating lactate metabolism to estimate mitochondrial status. Program and abstracts of the 3rd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; October 23-26, 2001; Athens, Greece. *Antivir Ther*. 2001;6:16. Abstract 21.
31. Montaner JS, Cote HC, Harris M, et al. Mitochondrial toxicity in the era of HAART: evaluating venous lactate and peripheral blood mitochondrial DNA in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34(Suppl 1):S85-S90.
32. Gallant J, Staszewski S, Pozniak A, et al. Favorable lipid and mitochondrial (mt) DNA profile for tenofovir disoproxil fumarate (TDF) compared to stavudine (d4T) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in antiretroviral therapy (ART) naïve patients: a 48 week interim analysis. Program and abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2002; San Diego, California. Abstract LB-2.
33. Kotler DP, Rosenbaum K, Wang J, Pierson RN. Studies of body composition and fat distribution in HIV-infected and control subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999;20:228-237.
34. Larsson B, Svarsdudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J*. 1984;288:1401-1404.
35. Ledru E, Christeff N, Patey O, de Truchis P, Melchior JC, Gougeon ML. Alteration of tumor necrosis factor-alpha T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood*. 2000;95:3191-3198.
36. 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.
37. Duong M, Petit JM, Piroth L, et al. Association between insulin resistance and hepatitis C virus chronic infection in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients undergoing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:245-250.
38. Kaplounov I, Engelson ES, Reka S, Kotler DP. Body composition and metabolic alterations in chronic hepatitis C (HCV) mono-infection and HIV/HCV co-infection. *Gastroenterology*. Abstract in press.
39. Bentata M, Mansouri R, Honore P, Touam F. Could anti-hepatitis C virus treatment with interferon and ribavirin enhance or endure lipoatrophy in patients previously treated with anti-HIV multitherapy? Program and abstracts of the 3rd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; October 23-26, 2001; Athens, Greece. *Antivir Ther*. 2001;6(suppl 4):27. Abstract 35.

40. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet*. 2000;356:993-997.
41. Maher B, Alfirevic A, Vilar FJ, Wilkins EGL, Park BK, Pirmohamed M. TNF-alpha promoter region polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy. *AIDS*. 2002;16:2013-2018.
42. Nolan D, Moore C, Castley A, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene -238G/A promoter polymorphism associated with a more rapid onset of lipodystrophy. *AIDS*. 2003;17:121-123.
43. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;133:92-103.
44. Hadigan C, Jeste S, Anderson EJ, et al. Modifiable dietary habits and their relation to metabolic abnormalities in men and women with human immunodeficiency virus infection and fat redistribution. *Clin Infect Dis*. 2001;33:710-717.
45. Roubenoff R, Weiss L, McDermott A, et al. A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution. *AIDS*. 1999;13:1373-1375.
46. Roubenoff R, Schmitz H, Bairos L, et al. Reduction of abdominal obesity in lipodystrophy associated with human immunodeficiency virus infection by means of diet and exercise: case report and proof of principle. *Clin Infect Dis*. 2002;34:390-393.
47. Jones SP, Doran DA, Leatt PB, et al. Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy. *AIDS*. 2001;15:2049-2051.
48. Thoni GJ, Fedou C, Brun JF, et al. Reduction of fat accumulation and lipid disorders by individualized light aerobic training in human immunodeficiency virus infected patients with lipodystrophy and/or dyslipidemia. *Diabetes Metab*. 2002;28:397-404.
49. Lo JC, Mulligan K, Noor MA, et al. The effects of recombinant human growth hormone on body composition and glucose metabolism in HIV-infected patients with fat accumulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3480-3487.
50. Engelson ES, Glesby MJ, Mendez D, et al. Effect of recombinant human growth hormone in the treatment of visceral fat accumulation in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:379-391.
51. Tai VW, Schambelan M, Algren H, et al. Effects of recombinant human growth hormone on fat distribution in patients with human immunodeficiency virus-associated wasting. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1258-1262.
52. Kotler D, Thompson M, Grunfeld C, et al. Growth hormone (Serostim®) effectively reduces visceral adipose tissue (VAT) accumulation and non-HDL cholesterol. Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract LbOr18.
53. Kotler D, Grunfeld C, Muurahainen N et al. Low-dose maintenance therapy with recombinant human growth hormone sustains effects of previous r-hGH treatment in HIV+ patients with excess center fat: treatment results at 60 weeks. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 80.
54. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, et al. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:472-477.
55. Hadigan C, Meigs JB, Rabe J, et al. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:939-943.
56. Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med*. 2000;133:263-274.
57. Gelato MC, Mynarcik DC, Quick JL, et al. Improved insulin sensitivity and body fat distribution in HIV-infected patients treated with rosiglitazone: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:163-170.

58. Calmy A, Hirschel B, Hans D, et al. Glitazones in lipodystrophy syndrome induced by highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17:770-772.
59. Hadigan C, Yawetz S, Thomas A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rosiglitazone for patients with HIV lipodystrophy. *Antivir Ther*. 2003;8(suppl 1):S195. Abstract 50.
60. Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Antivir Ther*. 2003;8:199-207.
61. Carr A, Workman C, Carey D, et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;363:429-438. 20.
62. Drechsler H, Powderly WG. Switching effective antiretroviral therapy: a review. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1219-1230.
63. Carr A, Workman C, Smith DE, Abacavir substitution for nucleoside analogues in patients with HIV lipodystrophy: a randomised trial. *JAMA*. 2002;288:207-215.
64. Smith DE, Martin A, Carr A, et al. Continued recovery of subcutaneous fat wasting after switch from thymidine analogues to abacavir. Program and abstracts of the 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 13-16, 2003; Paris, France. Abstract LB18.
65. McComsey GA, Ward DJ, Hesselthaler SM, et al. Improvement in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the TARHEEL study. *Clin Infect Dis*. 2004;38:263-270.
66. Ribera E, Sauleda S, Paradiñeiro JC, et al. Increase in mitochondrial DNA in PBMCs and improvement of lipidic profile and lactate levels in patients with lipodystrophy when stavudine is switched to tenofovir. Program and abstracts of the 9th European AIDS Conference; October 25-29, 2003; Warsaw, Poland. Abstract F16-4.
67. Guaraldi G, De Fazio D, Rondina R, Orlando G, Murri R, Grisotti A, Nardini G, Callegari M, De Lorenzi I, Blini M, Pecorari M, Beghetto B, Covezzi R, Esposito R and Wu A. Mechanical and ultrasound assisted liposuction for treating subcutaneous fat accumulations in HIV-related lipodystrophy: experience of 33 treated patients. 5th International workshop on Adverse Drug Reactions in HIV. 8-11 July 2003, Paris, France Abstract book p.L75 n°112.
68. Orlando G, Guaraldi G, De Fazio D, Grisotti A, Borghi V, Nardini G, Beghetto B and Esposito R. Relapse of HIV-related buffalo hump after liposuction. 6th International workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. 25-28 October 2004, Washington, DC, USA. Abstract book p.L51 n°88.
69. Piliero PJ, Hubbard M, King J, Faragon JJ. Use of ultrasonography-assisted liposuction for the treatment of human immunodeficiency virus-associated enlargement of the dorsocervical fat pad. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1374-1377.
70. Guaraldi G, De Fazio D, Orlando G, Murri R, Grisotti A, Nardini G, Callegari M, De Lorenzi I, Prinziavalli G, Pecorari M, Pecorari M, Beghetto B, Covezzi R, Amorico G, Esposito R, Wu A. Autologous fat transfer for treating facial wasting in HIV body fat redistribution. 10th Conference on retroviruses and opportunistic infection. February 10-14, 2003 Boston, MA - USA.
71. Guaraldi G, De Fazio D, Rondina R, Orlando G, Murri R, Grisotti A, Nardini G, Callegari M, De Lorenzi I, Blini M, Pecorari M, Beghetto B, Covezzi R, Esposito R and Wu A. Autologous fat transfer for treating facial wasting in HIV related lipodystrophy: experience of 53 treated patients. 5th International workshop on Adverse Drug Reactions in HIV. 8-11 July 2003, Paris, France Abstract book p.L56 n°80.
72. Levan P, Nguyen TH, Lallemand F, et al. Correction of facial lipodystrophy in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy by injection of autologous fatty tissue. *AIDS*. 2002;16:1985-1987.

73. Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, Vigo M, De Lorenzi I, Rottino A, Grisotti A, Borghi V, Nardini G and Esposito R. Autologous fat transfer for the treatment of HIV-related face lipoatrophy: a long follow up. 6th International workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. 25-28 October 2004, Washington, DC, USA. Abstract book p.L50 n°87.
74. Valantin MA, Aubron-Oliviera C, Ghosn J, Laglenne, Pauchard M, Schien H, Bousquet R, Philippe Katz, Costagliola D, and Katlama C. Poly lactic acid implants (New-Fill)® to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open label study VEGA AIDS 2003, 17:2471-2477.
75. Lafaurie M, Dolivo M, Boulu D, et al. Treatment of facial lipoatrophy with injections of poly lactic acid in HIV-infected patients. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 719.
76. Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, Sibtain N, Healy N, Priest C, Mandalia S and Barton SE. A randomized open-label study of immediate versus delayed poly lactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. HIV Medicine (2004), 5, 82-87.
77. Humble G, and Mest D. Soft Tissue Augmentation Using Sculptra. Facial Plastic Surgery. Volume 20; Number 2 2004: 157-163.
78. Burgess CM, and Quiroga RM. Assessment of the safety and efficacy of poly-L-lactic acid for the treatment of HIV-associated facial lipoatrophy. J Am Acad Dermatol February 2005. Volume 52, number 2:233-239.
79. Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, Callegari M, De Santis G, Pedone A, Spaggiari A, Baccarani A, Pinelli M, Borghi V, Nardini G, Beghetto B, Esposito R. Prospective, partially randomised, 24-week study to compare the efficacy and durability of different surgical techniques and interventions for the treatment of HIV-related facial lipoatrophy. 6th International workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. 25-28 October 2004, Washington, DC, USA. Abstract book p.L9 n°13.
80. Stazewski S, Gallant JE, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF (TDF) versus stavudine (d4T) when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral naïve patients: 96-week preliminary interim results. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 564b.
81. Powderly W, Cahn P, Raffi F, et al. Lipid abnormalities and body habitus in a double-blind, randomized, controlled trial comparing emtricitabine to stavudine in HIV+ ART-naïve patients. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 717.
82. Jemsek JG, Arathoon E, Arlotti M, et al. Atazanavir and efavirenz, each combined with zidovudine and lamivudine, have similar effects on body fat distribution in antiretroviral naïve patients: 48-week results from the metabolic sub-study of BMS AI424-034. Program and abstracts of the 5th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; July 8-11, 2003; Paris, France. Abstract L13.
83. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA. 2003;289:76-79.
84. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001;414:782-787.
85. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. Diabetes Care. 2002;25:829-834.
86. Olefsky JM. Insulin resistance. In: Porte D, Sherwin RS, eds. Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. Stamford, Ct: Appleton & Lange; 1997:513-52.
87. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2004;27:S5-S10.
88. Kendall DM, Sobel BE, Coulston AM, et al. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. Coron Artery Dis. 2003;14:335-348.

89. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
90. Hadigan C, Meigs JB, Rabe J, et al. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:939-943.
91. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med*. 1995;332:635-641.
92. Jansson JH, Olofsson BO, Nilsson TK. Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long-term mortality in patients with coronary artery disease. A 7-year follow-up. *Circulation*. 1993;88:2030-2034.
93. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Manson JE, Vaughan DE. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet*. 1994;343:940-943.
94. Johansson L, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Stegmayr B, Hallmans G. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. *Stroke*. 2000;31:26-32.
95. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342:1792-1801.
96. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA*. 2000;283:221-228.
97. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation*. 1998;98:398-404.
98. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996;334:952-957.
99. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2399-2403.
100. Dubé MP, Johnson DL, Currier JS, Leedom JM. Protease inhibitor-associated hyperglycaemia. *Lancet*. 1997;350:713-714.
101. Lumpkin MM. Reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV). FDA Public Health Advisory; 1997. Available at: <http://www.fda.gov/cder/news/proteaseletter.htm>. Accessed April 3, 2004.
102. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immun Defic Syndr*. 2000;23:35-43.
103. Walli R, Herfort O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 1998;12:F167-F173.
104. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS*. 2001;15:4.
105. Dubé MP, Edmondson-Melançon H, Qian D, Aqeel R, Johnson DJ, Buchanan TA. Prospective evaluation of the effect of initiating indinavir-based therapy on insulin sensitivity and B-cell function in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:130-134.
106. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS*. 1999;13:F63-F70.

107. 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.
108. Walli RK, Michl GM, Bogner JR, Goebel FD. Improvement of HAART-associated insulin resistance and dyslipidemia after replacement of protease inhibitors with abacavir. *Eur J Med Res*. 2001;6:413-421.
109. Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: A randomized, placebo-controlled study. *AIDS*. 2002;16:F1-F8.
110. Dubé MP, Qian D, Edmondson-Melançon H, et al. Prospective, 48-week, intensive metabolic study of amprenavir-based therapy. *Clin Infect Dis* 2002;35:475-481.
111. Sension M, Thiry A, Giordano M. Absence of insulin resistance through week 24 with atazanavir once-daily and efavirenz once-daily each with fixed-dose zidovudine plus lamivudine. *Antivir Ther*. 2002;7:L26.
112. Noor M, Grasela D, Parker R, et al. The effect of atazanavir vs lopinavir/ritonavir on insulin-stimulated glucose disposal rate in healthy subjects. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 702.
113. Dubé MP, Zackin R, Parker RA, et al. Prospective study of glucose and lipid metabolism in antiretroviral-naïve subjects randomized to receive nelfinavir, efavirenz, or both combined with zidovudine+lamivudine or didanosine+stavudine: A5005s, a substudy of ACTG 384. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 74.
114. Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, et al. Metabolic effects of lopinavir/ritonavir (Kaletra) in healthy HIV-seronegative men. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 748.
115. Gatell J, Squires K, Piliro P, Sanne I, Wood R, Schnittman SM. Atazanavir (BMS-232632): Absence of serum lipid changes after 48 weeks of treatment in treatment-naïve HIV-positive subjects (Trial A1424-007). *Antivir Ther*. 2001;6(suppl 4):49.
116. Woerle HJ, Mariuz PR, Meyer C, et al. Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. *Diabetes*. 2003;52:918-925.
117. Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV negative men. *AIDS*. 2004;18:641-649.
118. Nolte LA, Yarasheski KE, Kawanaka K, Fisher J, Le N, Holloszy JO. The HIV protease inhibitor indinavir decreases insulin- and contraction-stimulated glucose transport in skeletal muscle. *Diabetes*. 2001;50:1397-1401.
119. Hruz PW, Murata H, Qiu H, Mueckler M. Indinavir induces acute and reversible insulin resistance in rats. *Diabetes*. 2002;51:937-942.
120. Rudich A, Vanounou S, Riesenber K, et al. The HIV protease inhibitor nelfinavir induces insulin resistance and increases basal lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*. 2001;50:1425-1431.
121. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000;275:20251-20254.
122. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS*. 2002;16:859-863.
123. Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50:1378-1388.
124. Caron M, Auclair M, Kornprobst M, Capeau J. Differential in vitro effects of indinavir, nelfinavir and amprenavir on cell differentiation, insulin sensitivity and apoptosis in an adapted adipose cell model: preventive impact of rosiglitazone. *Antivir Ther*. 2001;6(suppl 4):17.

125. Kosmiski LA, Kuritzkes DR, Lichtenstein KA, et al. Fat distribution and metabolic changes are strongly correlated and energy expenditure is increased in the HIV lipodystrophy syndrome. *AIDS*. 2001;15:1993-2000.
126. 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.
127. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis*. 2001;32:130-139.
128. van der Valk M, Bisschop PH, Romijn JA, et al. Lipodystrophy in HIV-1-positive patients is associated with insulin resistance in multiple metabolic pathways. *AIDS*. 2001;15:2093-2100.
129. Bastard JP, Caron M, Vidal H, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet*. 2002;359:1026-1031.
130. Gan SK, Samaras K, Thompson CH, et al. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes*. 2002;51:3163-3169.
131. Yarasheski K, Reeds D, Schulte J, et al. Impaired insulin sensitivity in HIV-infected individuals is associated with higher hepatic lipid content and visceral adiposity. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 757.
132. Duong M, Petit JM, Piroth L, et al. Association between insulin resistance and hepatitis C virus chronic infection in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients undergoing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:245-250.
133. Hadigan C, Chung R, Murray G, Purkis D, Grinspoon S. Hepatitis B and C co-infection and alanine aminotransferase are associated with increased insulin resistance and diabetes in patients with fat redistribution. *Antivir Ther*. 2002;7:L24.
134. Visnegarwala F, Chen L, Raghavan S, Tedaldi E. Insulin resistance (IR) and prevalence of diabetes mellitus (DM) in antiretroviral (ARV) naïve patients coinfected with hepatitis C (HCV) and HIV-1 compared to patients with HIV-1 infection alone For The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Program and abstracts of the 14th International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract WePeB6030.
135. Addy CL, Gavrila A, Tsiodras S, Brodovicz K, Karchmer AW, Mantzoros CS. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:627-636.
136. Sutinen J, Korshennikova E, Funahashi T, Matsuzawa Y, Nyman T, Yki-Jarvinen H. Circulating concentration of adiponectin and its expression in subcutaneous adipose tissue in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1907-1910.
137. Tong Q, Sankale JL, Hadigan CM, et al. Direct regulation of adiponectin by HIV and its link to lipodystrophy. *Antivir Ther*. 2002;7:L22.
138. Dever LL, Oruwari PA, Figueroa WE, O'Donovan CA, Eng RH. Hyperglycemia associated with protease inhibitors in an urban HIV-infected minority patient population. *Ann Pharmacother*. 2000;34:580-584.
139. 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.
140. Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Fratino P, Bruno R, Filice G. Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. *Diabetes Care*. 2002;25:1253-1254.
141. Justman JE, Benning L, Danoff A, et al. Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32:298-302.



142. Brown TT, Cole SR, Li X, et al. Prevalence and incidence of pre-diabetes and diabetes in the Multicenter AIDS Cohort Study. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 73.
143. Brambilla AM, Novati R, Calori G, et al. Stavudine or indinavir-containing regimens are associated with an increased risk of diabetes mellitus in HIV-infected individuals. *AIDS*. 2003;17:1993-1995.
144. Mehta SH, Moore RD, Thomas DL, Chaisson RE, Sulkowski MS. The effect of HAART and HCV infection on the development of hyperglycemia among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:577-584.
145. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl 1):S11-S14.
146. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. 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.
147. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-1350.
148. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
149. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*. 2002;51:2796-2803.
150. Sherwin RS, Anderson RM, Buse JB, et al. Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl 1):S47-S54.
151. Yarasheski KE, Tebas P, Stanerson B, et al. Resistance exercise training reduces hypertriglyceridemia in HIV-infected men treated with antiviral therapy. *J Appl Physiol*. 2001;90:133-138.
152. Hadigan C. Dietary habits and their association with metabolic abnormalities in human immunodeficiency virus-related lipodystrophy. *Clin Infect Dis*. 2003;37:S101-S104.
153. Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, et al. Switching to nevirapine decreases insulin levels but does not improve subcutaneous adipocyte apoptosis in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *J Infect Dis*. 2001;184:1197-1201.
154. Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanco JL, et al. 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.
155. Saint-Marc T, Touraine JL. Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving effective protease inhibitor therapy. *AIDS*. 1999;13:1000-1002.
156. Hadigan C, Rabe J, Grinspoon S. Sustained benefits of metformin therapy on markers of cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4611-4615.
157. Mori Y, Murakawa Y, Okada K, et al. Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:908-912.
158. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002;277:25863-25866.
159. Martin A, Kovacic J, Carey D, et al. Does rosiglitazone alter vascular function in patients with HIV lipodystrophy? Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 729.
160. 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.

161. 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. *Journal of Infection* 2001; 42:181-188.
162. Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, Harris M, Montessori V, O'Shaughnessy MV & Montaner JSG. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001; 15:231-239.
163. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, Henry WK, Currier JS, Sprecher D & Glesby MJ, for the Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37:613-627.
164. Gutiérrez F, Padilla S, Navarro A, Masiá M, Hernández I, Ramos J, Esteban A & Martín-Hidalgo A. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2003; 33:594-600.
165. Calza L, Manfredi R, Farneti B & Chiodo F. Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003; 22:54-59.
166. Green ML. Evaluation and management of dyslipidemia in patients with HIV infection. *Journal of General Internal Medicine* 2002; 17:797-810.
167. Kumar P, Rodriguez-French A, Thompson M, Tashima K, Williams V, Wannamaker P, Shafer M. Prospective study of hyperlipidemia in ART-naïve subjects taking combivir/abacavir (COM/ABC), COM/nelfinavir (NFV), or stavudine (d4T)/lamivudine (3TC)/NFV (ESS40002). 9th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections. 23 February 2002, Seattle, Wash., USA. Available at: <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13081.htm>. Last access 8 March 2004. Abstract 33.
168. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction [erratum *New England Journal of Medicine* 2004; 350:955]. *New England Journal of Medicine* 2003; 349:1993-2003.
169. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, Greenberg AE & Janssen RS, and the HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360:1747-1748.
170. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M & Costagliola D, and the Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17:2479-2486.
171. Berk PD, Blaschke TF, Scharshmidt BF, Waggoner JG & Berlin NI. A new approach to quantitation of the various sources of bilirubin in man. *Journal of Laboratory & Clinical Medicine* 1976; 87:767-780.
172. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R & Kingsley LA. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *Journal of the American Medical Association* 2003; 289:2978-2982.
173. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH 02-5215. 2002. Bethesda, Md.: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Cholesterol Education Program; NIH.
174. 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1992; 74:1045-1052.

175. Feingold KR, Krauss RM, Pang M, Doerrler W, Jensen P & Grunfeld C. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1993; 76:1423-1427.
176. Hellerstein MK, Grunfeld C, Wu K, Christiansen M, Kaempfer S, Kletke C & Shackleton CHL. Increased de novo hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1993; 76:559-565.
177. Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, Cabrejos C, Chang J, Fletcher M, Mantero-Atienza E & Baum MK. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *American Journal of Medicine* 1993; 94:515-520.
178. Zangerle R, Sarcletti M, Gallati H, Reibnegger G, Wachter H & Fuchs D. Decreased plasma concentrations of HDL cholesterol in HIV-infected individuals are associated with immune activation. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1994; 7:1149-1156.
179. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S & Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160:2050-2056.
180. Clevenbergh P, Garraffo R & Dellamonica P. Impact of various antiretroviral drugs and their plasma concentrations on plasma lipids in heavily pretreated HIV-infected patients. *HIV Clinical Trials* 2003; 4:330-336.
181. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Vernazza P, Francioli P, Greub G, Flepp M & Telenti A. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001; 358:1322-1327.
182. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD & Sosman JM. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104:257-262.
183. Petit JM, Duong M, Duvillard L, Piroth L, Grappin M, Verges B, Chavanet P, Brun JM & Portier H. HIV-1 protease inhibitors induce an increase of triglyceride level in HIV-infected men without modification of insulin sensitivity: a longitudinal study. *Hormone & Metabolic Research* 2000; 32:367-372.
184. Moyle GJ & Baldwin C. Lipid abnormalities during saquinavir soft-gel-based highly active antiretroviral therapy [letter]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1999; 21:423-424.
185. Haas DW, Zala C, Schrader S, Piliero P, Jaeger H, Nunes D, Thiry A, Schnittman S & Sension M. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *AIDS* 2003; 17:1339-1349.
186. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanupak P, Percival L, Kelleher T & Giordano M. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results. *AIDS* 2003; 17:2603-2614.
187. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A & Schnittman S, for the AI424-007 Clinical Trial Group. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2003; 32:18-29.
188. Staszewski S, Gallant JE, Pozniak AL, Suleiman JM, DeJesus E, Lu B, Sayre J & Cheng A. Favorable metabolic profile for tenofovir disoproxil fumarate (TDF) versus stavudine (d4T) when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: 96-week interim results. 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis & Treatment. 13-16 July 2003, Paris, France. Poster 562.
189. van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, van Leth F, Katlama C, Horban A, Glesby M, Behrens G, Clotet B, Stellato RK, Molhuizen HO & Reiss P, on behalf of the Atlantic Study Team. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an antiatherogenic lipid profile. *AIDS* 2001; 15:2407-2414.

190. van Leth F, Phanuphak P, Gazzard B, Cahn P, Wood R, Bloch M, Katlama C, Schechter M, Murphy R, Horban A, Hall A, van der Valk M, Lange J & Reiss P. Lipid changes in a randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine (2NN Study). 10th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections. 13 February 2003, Boston, Mass., USA. Available at: <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=9>. Last access 8 March 2004. Abstract 97.
191. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ & Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351:1881-1883.
192. Penzak SR & Chuck SK. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2000; 32:111-123.
193. Lenhard JM, Croom DK, Weiel JE & Winegar DA. HIV protease inhibitors stimulate hepatic triglyceride synthesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, & Vascular Biology* 2000;20:2625-2629.
194. del Castillo-Olivares A & Gil G. Differential effects of sterol regulatory binding proteins 1 and 2 on sterol 12 $\beta$ -hydroxylase. SREBP-2 suppresses the sterol 12 $\beta$ -hydroxylase promoter. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277:6750-6757.
195. Riddle TM, Kuhel DG, Woollett LA, Fichtenbaum CJ & Hui DY. HIV protease inhibitor induces fatty acid and sterol biosynthesis in liver and adipose tissues due to the accumulation of activated sterol regulatory element-binding proteins in the nucleus. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276:37514-37519.
196. Nguyen AT, Gagnon A, Angel JB & Sorisky A. Ritonavir increases the level of active ADD-1/SREBP-1 protein during adipogenesis. *AIDS* 2000; 14:2467-2473.
197. Miserez AR, Muller PY & Spaniol V. Indinavir inhibits sterol-regulatory element-binding protein-1c-dependent lipoprotein lipase and fatty acid synthase gene activations. *AIDS* 2002; 16:1587-1594.
198. Liang JS, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN & Sturley SL. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nature Medicine* 2001; 7:1327-1331.
199. Gotto AM Jr & Brinton EA. Assessing low levels of highdensity lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease; a working group report and update. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43:717-724.
200. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, Mancuso JP & Rader DJ. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *New England Journal of Medicine* 2004; 350:1505-1515.
201. Pernerstorfer-Schoen H, Jilma B, Perschler A, Wichlas S, Schindler K, Schindl A, Rieger A, Wagner OF & Quehenberger P. Sex differences in HAART-associated dyslipidaemia. *AIDS* 2001; 15:725-734.
202. Bonnet F, Savès M, Droz C, Peuchant E, Chêne G, Beylot J & Morlat P. Increase of atherogenic plasma profile in HIVinfected patients treated with protease inhibitor-containing regimens [letter]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2000; 25:199-200.
203. Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E, Dumon MF, Pellegrin I, Sergeant C, Simonoff M, Brossard G, Barbeau P, Fleury H, Clerc M, Leng B & Conri C. Plasma lipids in HIVinfected patients: a prospective study in 95 patients. *European Journal of Clinical Investigation* 1994; 24:416-420.
204. Dubé MP, Shankar S, Vanderluitgaren JM, Leffler CM, Baron AD & Steinberg HO. Effect of indinavir (IDV) monotherapy on endothelial function in men without HIV infection. 9th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections. 28 February 2002, Seattle, Wash., USA. Available at: <http://63.126.3.84/2002/Abstract/14099.htm>. Last access 4 June 2002. Abstract LB10.

205. Meng Q, Lima JAC, Lai H, Vlahov D, Celentano DD, Strathdee SA, Nelson KE, Wu KC, Chen S, Tong W & Lai S. Coronary artery calcification, atherogenic lipid changes, and increased erythrocyte volume in black injection drug users infected with human immunodeficiency virus-1 treated with protease inhibitors. *American Heart Journal* 2002; 144:642-648.
206. Chironi G, Escaut L, Gariépy J, Cogny A, Teicher E, Monsuez J-J, Levenson J, Simon A & Vittecoq D. Brief report: carotid intima-media thickness in heavily pretreated HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2003; 32:490-493.
207. Currier J, Kendall M, Henry K, Torriani F, Storey S, Shikuma C, Mickelberg K, Alston B, Basar M, Zackin R & Hodis H. Carotid intima-media thickness in HIV-infected and uninfected adults: ACTG 5078. 10th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections. 10-14 February 2003, Boston, Mass., USA. Available at: <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1236>. Last access 6 May 2004. Abstract 131.
208. Mercie P, Thiebaut R, Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Morlat P, Ragnaud JM, Dupon M, Malvy D, Bellet H, Lawson-Ayayi S, Roudaut R & Dabis F. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Annals of Medicine* 2002; 34:55-63.
209. Rickerts V, Brodt HR, Staszewski S & Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *European Journal of Medical Research* 2000; 5:329-333.
210. Iloeje U, Yuan Y, Tuomari A, L'Italien G, Mauskopf J & Moore R. Protease inhibitors may increase risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. 10th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections. 10-14 February 2003, Boston, Mass., USA. Available at: <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=630>. Last access 6 May 2004. Poster 746.
211. Moore RD, Keruly JC & Lucas G. Increasing incidence of cardiovascular disease in HIV-infected persons in care. 10th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections. 10-14 February 2003, Boston, Mass., USA. Available at: <http://www.retroconference.org/2003Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=217>. Last access 8 March 2004. Abstract 132.
212. Hadigan C, Meigs JB, Wilson PWF, D'Agostino RB, Davis B, Basgoz N, Sax PE & Grinspoon S. Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fatredistribution. *Clinical Infectious Diseases* 2003;36:909-916.
213. Currier J, Taylor A, Boyd F, Kawabata H, Maa J, Dezii C, Burtcel B & Hodder S. Coronary heart disease (CHD) in HIV infected individuals: associations with antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy* 2002; 7:L37. Abstract 54.
214. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW & Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine* 2003; 348:702-710.
215. Klein D & Hurley L. Hospitalizations for coronary heart disease and myocardial infarction among men with HIV-1 infection: additional follow-up. 10th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections. 10-14 February 2003, Boston, Mass., USA. Available at: <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=2184>. Last access 8 March 2004. Abstract 747.
216. David MH, Hornung R & Fichtenbaum CJ. Ischemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:98-102.
217. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Journal of the American Medical Association* 2001; 285:2486-2497.
218. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, Knobel H, Riera M, Pedrol E, Force L, Llibre JM, Segura F, Richart C, Cortés C, Javaloyas M, Aranda M, Cruceta A, de Lazzari E & Gatell JM, for the Nevirapine, Efavirenz, and Abacavir (NEFA) Study Team. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine* 2003; 349:1036-1046.

219. Murphy RL & Smith WJ. Switch studies: a review. *HIV Medicine* 2002; 3:146-155.
220. Murphy R, Pokrovsky V, Rozenbaum W, Wood R, Percival L, Odeshoo L & Giordano M. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or ATV: 108-week results of BMS Study 008/044. 10th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections. 11 February 2003, Boston, Mass., USA. Available at: <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=2075>. Last access 4 February 2004. Abstract and Poster 555.
221. Meienberg F, Battegay E, Bucher HC & Battegay M. The use of lipid-lowering agents in HIV-infected patients. *Journal of HIV Therapy* 2001; 6:40-44.
222. Denke MA. Cholesterol-lowering diets. A review of the evidence. *Archives of Internal Medicine* 1995; 155:17-26.
223. Knopp RH, Walden CE, Retzlaff BM, McCann BS, Dowdy AA, Albers JJ, Gey GO & Cooper MN. Long-term cholesterol-lowering effects of 4 fat-restricted diets in hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic men. The Dietary Alternatives Study. *Journal of the American Medical Association* 1997; 278:1509-1515.
224. Walden CE, Retzlaff BM, Buck BL, McCann BS & Knopp RH. Lipoprotein lipid response to the National Cholesterol Education Program step II diet by hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic women and men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, & Vascular Biology* 1997; 17:375-382.
225. Henry K, Melroe H, Huebesch J, Hermundson J & Simpson J. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet* 1998; 352:1031-1032.
226. Moyle GJ, Lloyd M, Reynolds B, Baldwin C, Mandalia S & Gazzard BG. Dietary advice with or without pravastatin for the management of hypercholesterolaemia associated with protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15:1503-1508.
227. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *New England Journal of Medicine* 1999; 341:498-511.
228. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
229. Dresser GK, Spence JD & Bailey DG. Pharmacokinetic/pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clinical Pharmacokinetics* 2000; 38:41-57.
230. Herman RJ. Drug interactions and the statins. *Canadian Medical Association Journal* 1999; 161:1281-1286.
231. Fichtenbaum CJ & Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clinical Pharmacokinetics* 2002; 41:1195-1211.
232. Baldini F, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Murri R, Ammassari A & De Luca A. Efficacy and tolerability of pravastatin for the treatment of HIV-1 protease inhibitor-associated hyperlipidaemia: a pilot study. *AIDS* 2000; 14:1660-1662.
233. Carr RA, Andre AK, Bertz RJ, Hsu A, Lam W, Chang M, Chen P, Williams L, Bernstein B & Sun E. Concomitant administration of ABT-378/ritonavir (ABT-378/r) results in a clinically important pharmacokinetic (PK) interaction with atorvastatin (ATO) but not pravastatin (PRA). 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy. 17-20 September 2000, Toronto, Ont., Canada. Abstract 1644.
234. Martin CM, Hoffman V & Berggren RE. Rhabdomyolysis in a patient receiving simvastatin concurrently with highly active antiretroviral therapy. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy. 17-20 September 2000, Toronto, Ont., Canada. Abstract 1297.

235. Hsyu PH, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, Lewis RH & Kerr BM. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2001; 45:3445-3450.
236. Gallicano K, Foster B & Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2003; 55:199-202.
237. Moyle GJ, Buss NE & Gazzard BG. Pravastatin does not alter protease inhibitor exposure or virologic efficacy during a 24-week period of therapy [letter]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002; 30:460-462.
238. Decker CJ, Laitinen LM, Bridson GW, Raybuck SA, Tung RD & Chaturvedi PR. Metabolism of amprenavir in liver microsomes: role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1998; 87:803-807.
239. Eagling VA, Back DJ & Barry MG. Differential Inhibition of Cytochrome P450 Isoforms by the Protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1997; 44:190-194.
240. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1- Infected Adults and Adolescents [updated 23 March 2004]. Available at: [http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA\\_032304.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_032304.pdf). last access 23 March 2004.
241. Flockhart DA. Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Available at: <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm> Last access 6 May 2004.
242. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T, Alston B, Fang F, Kosel B & Aweeka F, and the NIAID AIDS Clinical Trials Group. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002; 16:569-577.
243. Olsson AG, Istad H, Luurila O, Ose L, Stender S, Tuomilehto J, Wiklund O, Southworth H, Pears J & Wilpshaar JW. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia. *American Heart Journal* 2002; 144:1044-1051.
244. Brown WV, Bays HE, Hassman DR, McKenney J, Chitra R, Hutchinson H & Miller E. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized, doubleblind, 52-week trial. *American Heart Journal* 2002; 144:1036-1043.
245. Miller J, Brown D, Amin J, Kent-Hughes J, Law M, Kaldor J, Cooper DA & Carr A. A randomized, doubleblind study of gemfibrozil for the treatment of protease inhibitor-associated hypertriglyceridaemia. *AIDS* 2002; 16:2195-2200.
246. Hewitt RG, Shelton MJ & Esch LD. Gemfibrozil effectively lowers protease inhibitor-associated hypertriglyceridemia in HIV-1-positive patients. *AIDS* 1999; 13:868-869.
247. Calza L, Manfredi R & Chiodo F. Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving HAART. *Infection* 2002; 30:26-31.
248. Aberg J, Zackin R, Evans S, Yang Y, Alston B, Henry WK, Glesby M, Brobst S, Owens SI & Fichtenbaum CJ. A prospective, multicenter, randomized trial comparing the efficacy and safety of fenofibrate versus pravastatin in HIV-infected subjects with lipid abnormalities: ACTG 5087. 40th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America (IDSA). 26 October 2002, Chicago, Ill., USA. Abstract 26.
249. Garg A & Grundy SM. Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American Medical Association* 1990; 264:723-726.
250. Gerber M, Yarasheski K, Dreschsler H, Mondy K, Claxton S, Stoneman J, Powderly WG & Tebas P. Niacin in HIVinfected individuals with hyperlipidemia receiving potent antiretroviral therapy. 10th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections. 10-14 February 2003, Boston, Mass., USA. Available at: <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1674>. Last access 29 July 2003. Abstract 1674.

251. Fessel WJ, Follansbee SE & Rego J. High-density lipoprotein cholesterol is low in HIV-infected patients with lipodystrophic fat expansions: implications for pathogenesis of fat redistribution. *AIDS* 2002; 16:1785-1789.
252. Brown WV. Cholesterol absorption inhibitors: defining new options in lipid management. *Clinical Cardiology* 2003; 26:259-264.
253. Kosoglou T, Guillaume M, Sun S, Pember LJC, Reyderman L, Statkevich P, Cutler DL, Veltri EP & Affrime MB. Pharmacodynamic interaction between fenofibrate and the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe. *Atherosclerosis Supplements* 2001; 2:38. Abstract W6.1.
254. Loignon M & Toma E. L-Carnitine for the treatment of highly active antiretroviral therapy-related hypertriglyceridemia in HIV-infected adults [correspondence]. *AIDS* 2001; 15:1194-1195.
255. Walli R, Michl GM, Mühlbayer D, Brinkmann L & Goebel FD. Effects of troglitazone on insulin sensitivity in HIV-infected patients with protease inhibitor-associated diabetes mellitus. *Research in Experimental Medicine* 2000; 199:253-262.
256. Sutinen J, Häkkinen AM, Westerbacka J, Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Halavaara J, Järvinen A, Ristola M & Yki-Järvinen H. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy - a randomized double-blind placebo-controlled study. *Antiviral Therapy* 2003; 8:199-207.
257. Yki-Järvinen H, Sutinen J, Silveira A, Korshennikova E, Fisher RM, Kannisto K, Ehrenborg E, Eriksson P & Hamsten A. Regulation of plasma PAI-1 concentrations in HAART-associated lipodystrophy during rosiglitazone therapy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, & Vascular Biology* 2003; 23:688-694.
258. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic Syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81(Suppl):18B-25B.
259. Williams KV, Korytkowski MT. Syndrome X: patogenesi e aspetti clinico-terapeutici. *Agg Med* 2000;24:36-45.
260. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Ann Intern Med* 1997;157:154-83.
261. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
262. World Health Organization: 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 Organization; 1999.
263. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2001;24(S1):S5-S20.
264. World Health Organization: Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: World Health Organization; 1997.
265. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, Insulin Resistance, and the Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83:25F-29F.
266. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2001. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2001;24 (Suppl.1):S25-S27
267. Goutham RAO. Insulin Resistance Syndrome. *Am Fam Physician* 2001;63:1159-63.
268. Dobson A. Is raised serum uric acid a cause of cardiovascular disease or death? *Lancet* 1999;354:1578.
269. Kohn PM, Prozan GB. Hyperuricemia: relationship to hypercholesterolemia and acute myocardial infarction. *JAMA* 1959;170:1909-15.
270. Beard JT. Serum uric acid and coronary heart disease. *Am Heart J* 1983;106:397-400.
271. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *Q J Med* 2000;93:707-13.



272. Reaven GM. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease: syndrome X revisited. In: Jefferson LS, Cherrington AD. Eds. Handbook of Physiology. Section 7: The Endocrine System. Volume II: The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism. New York, NY: Oxford University Press, 2001:1169-1197.
273. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993;137:959-65.
274. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412.
275. Caro J. Clinical review 26: Insulin resistance in obese and nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:691.
276. Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Selby JV, D'Agostino RB, Haffner SM, Sholinsky P, et al. Insulin sensitivity and abdominal obesity in African-American, Hispanic, and non-Hispanic white men and women. The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1996;45:1547-55.
277. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996:220.
278. Gruppo di Studio Insulino-resistenza (GISIR) - Società Italiana di Diabetologia, Rapporti fra insulino-resistenza, diabete mellito tipo 2 e malattie cardiovascolari. *Il Diabete* 1998;10:189-192.
279. Kelly DE, Wing R, Buonocore C, Sturis J, Polonsky K, Fitsimmons M, Relative effects of calorie restriction and weight loss in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1287.

### PARTE TERZA

1. J Blanch et al. Factors Associated with Severe Impact of Lipodystrophy on the Quality of Life of Patients Infected with HIV-1. *Clinical Infectious Diseases* 38(10): 1464-1470. May 15, 2004.
2. Blanch J, Rousaud A, Martýnez E, De Lazzari E, Peri JM, Milinkovic A, Perez-Cuevas JB, Blanco JL, and Gatell JM. Impact of Lipodystrophy on the Quality of Life of HIV-1-Infected Patients *JAIDS* 31:404-407.
3. Collins E, Wagner C, and Walmsley S. Psychosocial impact of lipodystrophy syndrome in HIV infection. *AIDS Read.* 32: 48, (2000).
4. Guaraldi G, Murri R, Orlando G, Orlandi E, Sterrantino G, Borderi M, Grosso C, Catellan AM, Nardini G, Beghetto B, Antinori A, Esposito R, and Wu AW. Morphologic alterations in HIV infected people with lipodystrophy are associated with good adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2003; 4: 99-106.
5. Ammassari A, Antinori A, Cozzi-Lepri A, Trotta MP, Nasti G, Ridolfo AL, Mazzotta F, Wu AW, d'Arminio Monforte A, Galli M; AdICoNA Study Group. LipoICoNA Study Group. Relationship between HAART adherence and adipose tissue alterations. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002 Dec 15;31 Suppl 3:S140-4.
6. Guaraldi G, Orlando G, et al. Validation of an Italian version of the ACTG assessment of body change and distress (ABCD) questionnaire. *AIDS Impact - 6th International Conference.* Milano: Abstract book.
7. Wu AW, Rubin HR, Mathews WC, et al. A health status questionnaire using 30 items from the Medical Outcomes Study. Preliminary validation in persons with early HIV infection. *Med Care* 1991;29:786-798.
8. Revicki DA, Sorensen S, Wu AW. "Reliability and validity of Physical and Mental Health Summary from the Medical Outcomes Study HIV related Survey". *Med Care* 1998; 36: 126-137.

9. Murri R, Ammassari A, Fantoni M, Scoppettuolo G, Cingolani A, Antinori A, et al. Disease-related factors associated with health-related quality of life in people with nonadvanced HIV disease assessed using an Italian version of the MOS-HIV health survey. *Lancet* 16:350-356;1997.
10. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
11. Galluzzi L, Pinti M, Troiano L, Prada N, Nasi M, Ferraresi R, Salomoni P, Mussini C, Cossarizza A. Changes in mitochondrial RNA production in cells treated with nucleoside analogues. *Antivir Ther.* 2005;10(1):191-5.
12. Mussini C, Bedini A, Borghi V, Guaraldi G, Esposito R, Barchi E, Enilia R, Cozzi-Lepri A, Philips AN, Ortolani P, Bratt G, Eriksson LE, Sighinolfi L, Cossarizza A, d'Arminio Monforte A, De Luca A, Di Giambenedetto S, Antinori A; International Study Group on CD4-monitored Treatment Interruptions. CD4 cell-monitored treatment interruption in patients with a CD4 cell count > 500 x 10<sup>6</sup> cells/l. *AIDS.* 2005 Feb 18;19(3):287-94.
13. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, Cappelletti A, Morelli P, Massetto B, Piazza M, Granelli E, Vaccarezza M, Gervasoni C and Moroni M. Correlates of risk of adipose tissue alterations and their modifications over time in HIV-1-infected women treated with antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy* 8:347-354.
14. Piliero PJ, Hubbard M, King J, Faragon JJ. Use of ultrasonography-assisted liposuction for the treatment of human immunodeficiency virus-associated enlargement of the dorsocervical fat pad. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:1374-7.
15. Engelson ES. Interventions for visceral adiposity associated with human immunodeficiency virus: application of a method for assessing efficacy. *CID.* 2003; 37 Suppl 2:596-100.
16. De Pedroza LV. Fat transplantation to the buttocks and legs for aesthetic enhancement or correction of deformities : long-term results of large volumes of fat transplant. *Dermatol Surg.* 2000 Dec; 26(12):1145-9.
17. Colemann SR. Facial recon touring with lipostructure. *Clin Plast Sur* 1997 ; 24 : 347-367.
18. Colemann SR, Structural fat grafts. The Ideal filler? *Clin Plast Sur* 2001; 28: 111-119.
19. Carraway JH, Mellow CG, Syringe aspiration and fat concentration. A simple technique for Autologous fat injection. *Ann Plast Surg* 1990; 24: 293-296.
20. Strauch B, Baum T, Robbins N. Treatment of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy with dermal fat graft transfer to the malar area. *Plast. Reconstr. Surg* 2004 Jan; 113(1):363-370.
21. Hurwitz PJ, Sarel R. Facial reconstruction in partial lipodystrophy. *Ann Plast Surg.* 1982 Mar;253-7.
22. Caye N, Le Fourn B, Pannier M. Surgical treatment of facial lipodystrophy. *Ann Clin Plast Esthet.* 2003 Feb;48(1):2-12.
23. Guaraldi G, De Fazio D, Orlando G, Murri R, Wu A et al. Autologous fat transfer for treating facial wasting in hiv body fat redistribution syndrome. Abstract 722. Presented at the 10th CCROI, Boston. Feb 2003.
24. von Heimburg D, Pallua N. Two-year histological outcome of facial lipofilling. *Ann Plast Surg* 2001 Surg Jun;46(6):644-6.
25. Amar RE. Adipocyte microinfiltration in the face or tissue restructuration with fat tissue graft. *Ann Chir Plast Esthet* 1999 Dec;44(6):593-608.
26. Cortese A, Savastano G, Felicetta L. Free fat transplantation for facial tissue augmentation *J Oral Maxillofac Surg* 200 Feb;58(2):164-9.

27. Levan P, Nguyen TH, Lallemand F, Mazetier L, Mimoun M, Rozenbaum W, Girard PM. Correction of facial lipoatrophy in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy by injection of autologous fatty tissue. *AIDS* 2002;16:1985-7.
28. Valantin MA, Aubron-Oliviera C, Ghosn J, Laglenne, Pauchard M, Schien H, Bousquet R, Philippe Katz, Costagliola D, and Katlama C. Poly lactic acid implants (New-Fill) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open label study VEGA *AIDS* 2003, 17:2471-2477.
29. Lafaurie M, Dolivo M, Boulu D, et al. Treatment of facial lipoatrophy with injections of poly lactic acid in HIV-infected patients. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 719.
30. Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, Sibtain N, Healy N, Priest C, Mandalia S and Barton SE. A randomized open-label study of immediate versus delayed poly lactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. *HIV Medicine* (2004), 5, 82-87.
31. Humble G, and Mest D. Soft Tissue Augmentation Using Sculptra. *Facial Plastic Surgery*. Volume 20; Number 2 2004: 157-163.
32. Burgess CM, and Quiroga RM. Assessment of the safety and efficacy of poly-L-lactic acid for the treatment of HIV-associated facial lipoatrophy. *J Am Acad Dermatol* February 2005. Volume 52, number 2:233-239.
33. Lafaurie M, Dolivo M, el Porcher R, Rudant J, Madelaine I, and Molina JM. Treatment of Facial Lipoatrophy With Intradermal Injections of Poly lactic Acid in HIV-Infected Patients *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:393-398.
34. Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, Callegari M, De Santis G, Pedone A, Spaggiari A, Baccarani A, Pinelli M, Borghi V, Nardini G, Beghetto B, Esposito R. Prospective, partially randomised, 24-week study to compare the efficacy and durability of different surgical techniques and interventions for the treatment of HIV-related facial lipoatrophy. 6th International workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. 25-28 October 2004, Washington, DC, USA. Abstract book p.L9 n°13.
35. Chlebowski RT, Grosvenor MB, Barnhard NH, Morales S, Bulcavage LM. Nutritional status, gastrointestinal dysfunction, and survival in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1288-93.
36. Palenicek J, Graham N, He Y, et al. Weight loss prior to clinical AIDS as a predictor of survival. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 10:366-73.
37. Timbo BB, Tollefson L. Nutrition: a cofactor in HIV disease. *J Am Diet Assoc*.1994;94(9):1018-22
38. Nerad J, Romeyn M, Silverman E, et al. General nutrition management in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2003;36(Suppl 2):S52-S62.
39. Shevitz A, Knox T. Nutrition in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1769-75.
40. Driscoll SD, Meininger GE, Ljungquist K, et al. Differential effects of metformin and exercise on muscle adiposity and metabolic indices in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2171-8.
41. Henry K, Melroe H, Huebesch J, Hermundson J, Simpson J. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet* 1998;352:1031-2.

## L'ASSOCIAZIONE NADIR ONLUS

Nadir Onlus - HIV Treatment Group - è una organizzazione non lucrativa di utilità sociale a servizio delle persone sieropositive.

Nadir Onlus segue l'evoluzione costante del panorama scientifico in merito all'HIV/AIDS e patologie correlate. Ti invitiamo a rimanere aggiornato su tutte le informazioni attraverso i servizi integrati ed i progetti che la nostra associazione propone. Per saperne di più, ed accedere gratuitamente ai servizi, collegati al nostro sito <http://www.nadironlus.org>.

### *Proponiamo:*

- ✓ Delta - Bimestrale di informazione sull'HIV;
- ✓ NadirNotizie - mailing list che ti tiene aggiornato sulle novità scientifiche, sociali, culturali nel campo dell'HIV e patologie correlate;
- ✓ NadirPoint - monografie in formato elettronico su temi specifici nel campo dell'HIV e patologie correlate;
- ✓ Pubblicazioni specifiche/opuscoli/guide su argomenti ritenuti utili per l'informazione e la formazione nel campo dell'HIV e patologie correlate.

### *Sul nostro sito sono presenti le versioni PDF delle seguenti pubblicazioni:*

- ✓ Versioni PDF di tutti i numeri di Delta;
- ✓ HIV: manuale per una gestione a lungo termine;
- ✓ Introduzione alla terapia di combinazione;
- ✓ Guida al cambiamento di terapia;
- ✓ Come evitare e gestire gli effetti collaterali;
- ✓ Virus dell'epatite C e coinfezione con l'HCV (Lila);
- ✓ Manuale sulla cura nutrizionale in contesto di HIV/AIDS;
- ✓ La scienza dei Vaccini contro l'HIV/AIDS;
- ✓ HIV e Gravidanza;
- ✓ I farmaci antiretrovirali;
- ✓ Esito Positivo, che fare? (Lila).

Sei invitato a diffondere gratuitamente il nostro materiale a chiunque ritieni possa averne necessità.

nadir

<http://www.nadironlus.org>

Questa pubblicazione è stata curata da Nadir Onlus - HIV Treatment Group, associazione non lucrativa di utilità sociale a servizio delle persone sieropositive.

Per contribuire al sostentamento dell'associazione Nadir Onlus, puoi effettuare un bonifico sulle seguenti coordinate bancarie: Banca della RETE - ABI 3174 - CAB 01600 - CIN: Y - C/C N. 6000044 - intestato a Nadir Onlus, causale: pro-sostegno attività dell'associazione.

Nadir Onlus

Via Panama n. 88 - 00198 Roma

Tel e FAX 06-8419591

C.F.: 96361480583 - P.IVA: 07478531002

Sito Web: <http://www.nadironlus.org>

E-mail: [nadironlus@libero.it](mailto:nadironlus@libero.it)

Grafica a cura di Stefano Marchitiello

Tipografia Messere Giordana - Roma

Stampato nel mese di giugno 2005

nadir