

## Trattamento con tenofovir in pazienti con lipodistrofia HIV-correlata.

Studio osservazionale retrospettivo con follow-up a 48 settimane

### Tenofovir treatment in HIV-related lipodystrophy syndrome. Retrospective observational forty-eight weeks follow-up study

#### Summary

Efficacy and safety of morphological and metabolic alterations treatment in HIV related lipodystrophy syndrome have never been evaluated outside clinical trials and progression of lipodystrophy remains uncertain. This is a 48 weeks follow up observational retrospective study over consecutive patients attending the Metabolic Clinic of the University of Modena and Reggio Emilia in whom a biochemical, antropometric with DEXA and psychometric evaluation was available.

The aim of this research was to assess efficacy and safety of switching to tenofovir (TDF) in the context of the multidisciplinary interventions offered in the Metabolic Clinic comprehensive of: dietary counseling, physical activities, surgical treatment for facial lipoatrophy or fat hypertrophy and psychological support. In a cohort of 189 people with lipodystrophy, TDF was part of the antiretroviral regimen in 125 individuals (82 males e 43 females). TDF-control group was made of 64 individuals (38 males e 26 females). The two study groups were homogeneous for metabolic, morphologic and psychometric profile at baseline. In the follow up period a significant improvement was observed in TDF+ group with regard of blood glucose, insuline, triglyceride. Non significant change in morphologic alterations evaluated with DEXA was observed in the two study groups. With regards of psychometric evaluations, a striking improvement was observed in aesthetic satisfaction of the face, of the body, of body image and depression. In the cohort, no progressions of HIV disease nor serious adverse events were observed. We conclude that switching to tenofovir in the context of the multidisciplinary interventions offered in the Metabolic Clinic is efficacious and safe in the management of LD.

Guaraldi G, Orlando G, Roverato A, et al. Tenofovir treatment in HIV-related lipodystrophy syndrome. Retrospective observational forty-eight weeks follow-up study. *Trends Med* 2006; 6(1):77-85.

© 2006 Pharma Project Group srl

**G. Guaraldi, G. Orlando, A. Roverato, G. De Santis, A. Pedone, A. Spaggiari, A. Baccarani, D. De Fazio, M. Vandelli, M. De Paola, C. Bertucelli, B. Beghetto, G. Nardini, V. Borghi, C. Grisendi, M. Bertolotti, F. Carubbi, I. Zini, R. Esposito**

Clinica Metabolica

Dipartimento Misto di Medicine e Specialità Mediche  
Università degli studi di Modena e Reggio Emilia

Key words:

**lipodystrophy**

**HIV**

**antiretroviral therapy**

✉ **Giovanni Guaraldi**

Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche

Clinica Malattie Infettive

Università di Modena e Reggio Emilia

Scuola di Medicina

Via del Pozzo, 71

41100 Modena

tel. +39 059/4222799 - fax. +39 059/4223710

e-mail: g.guaraldi@unimo.it

#### Introduzione

La sindrome lipodistrofica è una manifestazione clinica frequente della malattia da HIV nell'era delle terapie antiretrovirali altamente efficaci (HAART). La sua prevalenza è stata descritta fino all'83% dei pazienti in terapia valutati in coorti prospettiche<sup>1-3</sup>. Viene schematicamente suddivisa nelle sue quattro componenti prevalenti: lipoatrofia (principalmente agli arti, glutei e volto), lipoipertrofia (nella regione addominale intraviscerale o in lipomi sottocutanei), dislipidemia (principalmente ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia) e resistenza insulinica (fino alle manifestazioni cliniche del diabete manifesto)<sup>4,5</sup>. Le prime due condizioni vengono raggruppate con il termine di alterazioni morfologiche, mentre le seconde con il termine di alterazioni metaboliche. 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, le manifestazioni metaboliche e morfologiche frequentemente sono compresenti nello stesso individuo e possono comparire in maniera, talora, sequenziale nella storia naturale dell'infezione da HIV.

La rilevanza clinica di questa sindrome è correla-

ta all'incremento del rischio cardiovascolare nelle persone con infezione da HIV in terapia antiretrovirale ma, nella percezione del paziente, l'elemento più drammatico è rappresentato dall'alterazione dell'aspetto fisico, che porta a una nuova stigmatizzazione della malattia da HIV determinando la possibile riconoscibilità del soggetto con infezione da HIV e determinando l'erosione del

**Tabella 1.** Proposte di modifica della terapia antiretrovirale per la correzione delle alterazioni metaboliche o morfologiche.

	<b>Sostituzione di</b>	<b>Passaggio a</b>	<b>Bibliografia</b>
<b>Ipertrigliceridemia</b>	- Inibitori della proteasi - Analoghi timidinici	- Inibitori non nucleosidici - atazanavir - emtricitabina - tenofovir	- Squires et al. 42nd ICAAC, San Diego, 2002. Abstract H-1076. - DeJesus et al. 11th CROI, San Francisco, 2004. Abstract 547. - Powderly. 11th CROI. Abstract 717. - Gallant et al. XV International AIDS Conference, Bangkok, 2004. Abstract 4538. - Murphy et al. 4th ADR and Lipodystrophy Workshop, San Diego, 2002. Abstract 15.
<b>Ipercolesterolemia</b>	- Inibitori della proteasi	- Inibitori non nucleosidici - atazanavir - tenofovir	- Squires et al. 42nd ICAAC, San Diego, 2002. Abstract H-1076. - DeJesus et al. 11th CROI, San Francisco, 2004. Abstract 547. - Powderly. 11th CROI. Abstract 717. - Gallant et al. XV International AIDS Conference, Bangkok, 2004. Abstract 4538. - Murphy et al. 4th ADR and Lipodystrophy Workshop, San Diego, 2002. Abstract 15.
<b>Resistenza insulinica</b>	- Inibitori della proteasi - Analoghi timidinici	- Inibitori non nucleosidici - atazanavir	- Squires et al. 42nd ICAAC, San Diego, 2002. Abstract H-1076. - Noor et al. AIDS 2002; 29:F1-F8. - Dubé et al. JAIDS 2001; 27:130-134. - Dubé et al. Clin Infect Dis 2002; 35:475-481. - Noor et al. 11th CROI, San Francisco, 2004. Abstract 702. - Lee et al. 10th CROI, Boston, 2003. Abstract 748.
<b>Lipoatrofia</b>	- Analoghi timidinici - Analoghi nucleosidici	- abacavir - tenofovir	- McComsey G. CID 2004;3 8:263-270. - Martin A. AIDS 2004; 18:1029-1036. - Gallant JE. JAMA 2004; 292:191-201. - Arribas JR. 18 <sup>th</sup> ICAR. Barcellona 2005. Abstract n°LB0.1 - Moyle G. 12 <sup>th</sup> CROI, Boston Massachusetts 2005. Poster n°44LB.
<b>Lipoaccumulo</b>	- Inibitori della proteasi (?)	(?)	

vissuto di immagine corporea<sup>6-8</sup>. Negli ultimi anni le Linee Guida di terapia della malattia da HIV hanno introdotto diverse raccomandazioni per il trattamento e la prevenzione delle alterazioni metaboliche e morfologiche, imponendo di considerare questi aspetti simultaneamente agli outcomes viroimmunologici di efficacia del trattamento verso un obiettivo di salute unitario maggiormente centrato sulle richieste e sulle aspettative dei pazienti<sup>9-12</sup>. Con particolare riferimento ai farmaci antiretrovirali, sono ormai numerosi gli studi che hanno dimostrato, sia nella popolazione naive che nella popolazione experienced, un ruolo di tossicità diretta degli stessi nell'induzione o nella progressione della lipodistrofia da HIV. Parimenti è ormai dimostrato il beneficio derivante dagli switch terapeutici per la correzione sia delle alterazioni metaboliche che di quelle morfologiche. La tabella 1 riporta le indicazioni di modifica di terapia antiretrovirale in funzione delle varie componenti della sindrome.

Appare razionale considerare le modifiche di terapia antiretrovirale, quando attuabili a parità di efficacia viroimmunologica, tra i primi interventi clinici da adottare per modificare la storia naturale della lipodistrofia. In particolare, gli schemi di terapia antiretrovirale non contenenti gli analoghi timidinici zidovudina (AZT) e stavudina (d4T) sono oggi invocati quali le associazioni da preferire perché gravate da minor tossicità a lungo termine<sup>13</sup>. Tenofovir (TDF) è un analogo nucleotidico ampiamente utilizzato nella pratica clinica per l'eccellente efficacia antivirale e l'alta barriera di resistenza genotipica. In studi comparativi *versus* d4T ed AZT, sia in popolazioni naive che experienced, tale farmaco ha dimostrato un eccellente profilo di sicurezza sulle alterazioni metaboliche e morfologiche<sup>14,15</sup>. TDF appare equivalente ad abacavir (ABC) nella reversione del fenomeno di lipoatrofia periferica<sup>16</sup>. Tenofovir è pertanto un farmaco frequentemente utilizzato nelle indicazioni di switch per lipodistrofia.

Presso la Clinica delle Malattie Infettive dell'Università di Modena e Reggio Emilia è nata una esperienza multidisciplinare denominata Clinica Metabolica finalizzata alla diagnosi e al trattamento della lipodistrofia. Nell'ambito del trattamento, vengono offerti 5 interventi combinati comprendenti lo switching o le interruzioni di terapia antiretrovirale, la terapia fisica, la terapia dietetica eventualmente in combinazione con farmaci ipolipemizzanti o ipoglicemizzanti, il sostegno psicologico e il trattamento chirurgico della lipoatrofia al volto o di liposuzione degli accumuli adi-

posi. L'obiettivo primario di questa ricerca era valutare il cambiamento delle alterazioni metaboliche e morfologiche, in pazienti afferenti alla Clinica Metabolica dell'Università di Modena e Reggio Emilia che ricevano una proposta di sostituzione di terapia antiretrovirale con TDF in aggiunta alla terapia fisica, alla terapia dietetica al sostegno psicologico e al trattamento chirurgico della lipoatrofia al volto o di liposuzione degli accumuli adiposi, per il trattamento della lipodistrofia. Gli obiettivi secondari erano: analizzare il cambiamento dell'immagine corporea dei pazienti che accedevano agli interventi combinati per il trattamento della lipodistrofia tramite il punteggio del questionario ABCD (Assessment of Body Change and Distress) e valutare il cambiamento della depressione tramite il questionario Beck Depression Inventory.

## Materiali e metodi

In uno studio retrospettivo sono stati considerati tutti i pazienti afferenti alla Clinica Metabolica nel periodo 01/07/2003-31/12/2004 in cui si disponeva di un follow up biochimico e antropometrico valutato con DEXA a 48 settimane. Ai pazienti arruolati veniva offerta la sostituzione degli analoghi nucleosidici AZT o d4T con TDF in presenza di alterazioni metaboliche o di lipoatrofia periferica, quando vi era la presunzione di efficacia di tale regime in base alla storia anamnestica di terapia antiretrovirale unitamente alla documentazione di test di resistenza genotipica. Questo switch di terapia era offerto contemporaneamente agli interventi di terapia fisica, di terapia dietetica, al sostegno psicologico e al trattamento chirurgico della lipoatrofia al volto o di liposuzione degli accumuli adiposi. I criteri di inclusione comprendevano soggetti con infezione da HIV in HAART da almeno 6 mesi, in cui la valutazione del medico e del paziente coincidevano nella diagnosi di lipodistrofia secondo la definizione MACS<sup>17</sup>. Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti che alla valutazione di screening risultavano eseguire una concomitante terapia con farmaci ipoglicemizzanti o ipolipemizzanti.

Le variabili esplicative comprendono outcomes oggettivi e soggettivi. Le variabili oggettive comprendevano le valutazioni biochimiche a digiuno di colesterolo totale (CHO), colesterolo LDL (LDL), trigliceridi (TG), glicemia (Glu), resistenza insulinica valutata con Homa-IR calcolato tramite l'equazione (Glicemia mmol/L X insulinea mmol/L/22.5) e usando un limite inferiore

positivo >2. Le valutazioni antropometriche comprendevano l'indice di massa corporea e le valutazioni DEXA di tessuto grasso delle gambe e tronco e tessuto magro delle gambe.

Le variabili soggettive comprendevano una scala di valutazione visuale (VAS) di soddisfazione della propria immagine del volto con punteggio variabile da 0 a 10 (massima soddisfazione). Inoltre venivano somministrati i seguenti questionari:

- ACTG-Assessment of Body Change and Distress (ACTG-ABCD): costruito per la valutazione dell'immagine corporea nei pazienti con infezione da HIV, tradotto e validato nella versione italiana<sup>18</sup>. 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 decrescente 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 e 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);
- Beck Depression Inventory (BDI): utilizzato per individuare la presenza di una condizione depressiva e per quantificarne l'entità<sup>19,20</sup>. È uno dei questionari più utilizzati per la valutazione della depressione sia per uso clinico che di ricerca. Il punteggio si ottiene dalla somma dei punteggi parziali dei 21 item 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 items indicherà la presenza di una depressione normale (da 0 a 9), leggera (da 10 a 16), moderata (da 17 a 29) o grave (>30).

Oltre alla proposta di switch terapeutico con tenofovir, venivano offerti gratuitamente i seguenti trattamenti complementari:

1. La terapia chirurgica veniva eseguita con lipospirazione tradizionale dei lipomi localizzati e trattamento ricostruttivo del volto. Veniva utilizzata la tecnica di lipofilling di Coleman (autotrapianto di tessuto adiposo) quando era presente un tessuto adiposo residuo in sede addominale sottocutanea. Nelle forme atrofiche senza tessuto adiposo addominale residuo veniva invece proposta l'infiltrazione alle guance di Acido Polilattico (PLA), o di Poliaccrilamide (PAC), rispettivamente materiali riempitivi alloplastici riassorbibili e non riassorbibili comunemente usati in chirurgia plastica.
2. La terapia fisica veniva proposta da un preparatore atletico su schemi individualizzati per ridurre l'obesità centrale e il rischio cardiovascolare (cardiofitness) e per ipertrofizzare le masse muscolari, correggendo esteticamente la lipotrofia glutea e degli arti.
3. La terapia nutrizionale veniva offerta attraverso un counseling dietologico e la consegna di materiale informativo scritto per la selezione degli alimenti in funzione della situazione metabolica del soggetto.
4. Il supporto psicologo veniva dato sia nella fase di valutazione diagnostica di gravità autopercepita di lipodistrofia, attraverso la somministrazione dei test psicometrici citati negli outcomes soggettivi, sia nel percorso di valutazione di modifica del cambiamento dell'immagine corporea, durante il trattamento. Lo psicologo offriva uno spazio di accoglienza ed ascolto e sosteneva l'aderenza ai singoli trattamenti proposti.

### Analisi statistica

La valutazione delle variabili esplicative oggettive è stata posta sul confronto delle medie a priori e posteriori nei 2 gruppi, verificando un miglioramento degli indicatori di danno metabolico e morfologico con test T di Student per dati appaiati. È stato poi effettuato un test per il confronto delle deviazioni standard (SD) delle variabili. Infatti, avendo le variabili biochimiche valori medi prossimi al livello di normalità, si è voluto verificare l'ipotesi che, a posteriori, i pazienti che avevano assunto TDF avessero una SD minore rispetto al gruppo di controllo, dimostrando una minor dispersione intorno alla media. Per completezza, tale confronto è stato eseguito anche a priori nell'ipotesi che non vi fossero differenze

significative. La valutazione delle variabili esplicative soggettive è stata effettuata con il test di Wilcoxon basato sui ranghi.

## Risultati

Centottantanove pazienti, 120 uomini (63.4%), 69 donne (36.6%), affetti da lipodistrofia HIV correlata e afferenti alla Clinica Metabolica dell'Università di Modena e Reggio Emilia nel periodo Giugno 2003-Dicembre 2004, sono stati esaminati nella valutazione retrospettiva avendo soddisfatto i criteri di inclusione dello studio. Per tutti questi pazienti era disponibile una valutazione biochimica, antropometrica con DEXA e psicommetria al baseline e alla 48<sup>a</sup> settimana di follow up. All'intera popolazione sono stati offerti 5 interventi combinati di trattamento della lipodistrofia comprendenti lo switching di terapia antiretrovirale, la terapia fisica, la terapia dietetica, il sostegno psicologico e il trattamento chirurgico della lipoatrofia del volto o di liposuzione degli accumuli adiposi. Alla valutazione di baseline, in funzione della prevalenza delle manifestazioni

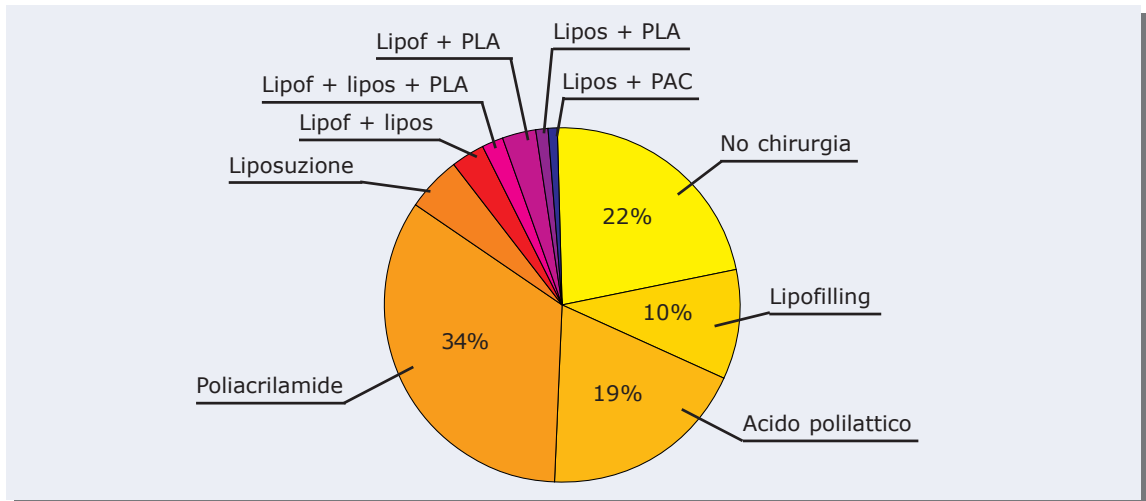
morfologiche e metaboliche, sono stati proposti interventi di switch di terapia antivirale secondo le indicazioni illustrate nella tabella 1, personalizzando le proposte di terapia in funzione della storia anamnestica di terapia antiretrovirale, delle precedenti esperienze di intolleranza terapeutica e in base ai test di genotipizzazione precedentemente eseguiti. Nell'intero campione il 6.3% ha escluso dal regime di terapia la classe degli inibitori della proteasi ed il 23.8% la classe degli analoghi timidinici (d4T o AZT). Nel periodo di follow up, il 66.1% della popolazione risultava essere in terapia con TDF, il 18.5% con ABC, il 27.0% con Atazanavir. Il 10% del campione eseguiva una terapia antiretrovirale non comprendente né inibitori della proteasi né analoghi timidinici.

Secondo gli obiettivi dello studio, la popolazione è stata suddivisa in 2 gruppi: 125 pazienti (82 maschi e 43 femmine), pari al 66.1% del campione, che eseguivano una associazione di terapia antivirale comprendente tenofovir (TDF+) e 64 pazienti (38 maschi e 26 femmine), pari al 33.9% del campione, che eseguivano una associazione di terapia antivirale non comprendente tenofovir

**Tabella 2.** Caratteristiche demografiche, predittori noti di lipodistrofia e variabili esplicative della ricerca nei due gruppi di studio.

	<b>TDF+, media (SD)</b>	<b>TDF-, media (SD)</b>	<b>p</b>
Femmine (%)	34.5	41.9	.500
Età, anni	42.5 (5.24)	44.8 (7.9)	.101
CD4 nadir, cellule/ $\mu$ L	160 (125)	179 (142)	.511
CD4 cellule/ $\mu$ L al baseline	472.6 (218.6)	605.4 (247.5)	.410
HIV RNA Log/mL al baseline	2.47 (1.32)	2.38 (1.04)	.224
CDC gruppo C (%)	33.9	32.3	.729
Co-infezione HCV (%)	33.3	33.3	1.000
<b>Alterazioni metaboliche</b>			
Dislipidemia (%)	68	60.3	.331
Alterata tolleranza glucidica (%)	64.8	64.1	1.00
<b>Alterazioni morfologiche</b>			
Lipoatrofia (%)	35.5	37.3	.722
Lipoipertrofia (%)	2.7	7.3	.022
Forme miste (%)	47.3	40	.598
<b>Valutazione soggettiva di lipodistrofia</b>			
Valutazione estetica del volto (VAS)	3.64 (2.6)	4.19 (3.11)	.483
ABCD Domanda n° 7	3.80 (1.03)	3.84 (1.20)	.851
ABCD Domanda n° 8	69.3 (18.6)	71.5 (17.1)	.631
Beck	12.05 (8.73)	11.17 (7.82)	.579



**Figura 1.** Interventi di chirurgia plastica eseguiti nella popolazione di studio.

(TDF-). La tabella 2 riassume le caratteristiche demografiche, i predittori noti di lipodistrofia e le variabili esplicative nei due gruppi di studio.

In riferimento alle indicazioni dei valori soglia proposte dall'ATP-III (National Cholesterol Educational Program - Adult Treatment Panel III), nel gruppo TDF+ il 68% della popolazione presentava dislipidemia e il 64.8% alterata tolleranza glucidica; nel gruppo TDF-, il 60.3% della popolazione presentava dislipidemia e il 64.1% alterata tolleranza glucidica. Complessivamente al baseline la popolazione appariva omogenea per dislipidemia ( $p=.331$ ) e alterata tolleranza glucidica ( $p=1.00$ ). La diagnosi di lipodistrofia, secondo i criteri MACS, nel gruppo TDF+ era di lipoatrofia nel 35.5%, lipoipertrofia nel 2.7% e forme miste nel 47.3%. Nel gruppo TDF- si riscontrava lipoatrofia nel 37.3%, lipoipertrofia nel 7.3% e forme miste nel 40% dei casi. Complessivamente, al baseline la popolazione appariva omogenea per lipoatrofia ( $p=.722$ ), lipoipertrofia ( $p=.022$ ) e forme miste ( $p=.598$ ).

Parimenti, la valutazione degli indicatori soggettivi di lipodistrofia appariva omogenea nei gruppi di trattamento per valutazione della soddisfazione estetica del volto misurata con scala VAS (rispettivamente 3.64 e 4.19,  $p=.483$ ), soddisfazione estetica del corpo, valutata con la domanda 7 del questionario ABCD (rispettivamente 3.8 e 3.84,  $p=.851$ ), immagine corporea, valutata con le domande 8a-8v del questionario ABCD (rispettivamente 69.3 e 71.5,  $p=.631$ ) e depressione, valutata con il Beck Depression Inventory score (rispettivamente 12.05 e 11.17,  $p=.579$ ). Nel periodo di follow up il 77.2% della popolazione è stata sottoposta a trattamento di chirurgia plastica. La

figura 1 illustra gli interventi di chirurgia plastica eseguiti nella popolazione complessiva. La figura 2 illustra un esempio di chirurgia ricostruttiva del volto con tecnica di lipofilling secondo Coleman, con un follow up fotografico a distanza di 48 settimane.

La tabella 3 illustra il cambiamento delle alterazioni metaboliche e morfologiche e delle variabili psicometriche di lipodistrofia nel periodo di osservazione.

La tabella 4 mostra il cambiamento delle variabili soggettive nel periodo di osservazione.

La sicurezza delle sostituzioni di terapia antiretrovirale proposte è stata valutata con indicatori viro-immunologici, marcatori surrogati di progressione della malattia da HIV. Nel gruppo TDF+, la conta CD4 al baseline e al follow up era rispettivamente 472.6 ( $\pm 218.6$ ) e 448.4 ( $\pm 205.3$ ) cell/ $\mu$ L ( $p=.13$ ) e VL al baseline e al follow up era rispettivamente 2.47 (+1.32) e 2.56

**Figura 2.** Esempio di intervento di chirurgia ricostruttiva del volto con lipofilling secondo la tecnica di Coleman.

**Tabella 3.** Cambiamento delle alterazioni metaboliche e morfologiche nel periodo di osservazione.

	TDF+, media (SD)			TDF-, media (SD)			Confronto delle deviazioni standard	
	W0	W48	p	W0	W48	p	W0 (p)	W48 (p)
<b>Alterazioni metaboliche</b>								
Glu (mg/dL)	98.04 (20.76)	93.50 (20.07)	<0.001	94.19 (24.5)	94.37 (28.29)	.54	.06	<.001
HOMA-IR	4.42 (5.55)	3.43 (2.86)	.015	3.91 (3.06)	3.59 (2.97)	.11	.99	.36
TG (mg/dL)	227.9 (194)	197.3 (122.6)	.03	217.5 (198.4)	219.9 (289.9)	.57	.41	<.001
LDL (mg/dL)	111.2 (43.65)	110.8 (35.82)	.29	111.5 (44.86)	106.8 (42.51)	.096	.39	.05
<b>Alterazioni morfologiche</b>								
Massa grassa del tronco (gr)	5.511 (2.992)	5.587 (3.072)	.39	6.132 (3.190)	5.868 (2.727)	.07	.26	.85
Massa grassa delle gambe (gr)	1.817 (1.409)	1.898 (1.421)	.26	2.207 (1.421)	2.206 (1.432)	.61	.45	.46
Massa magra delle gambe (gr)	15.683 (3.196)	15.644 (3.334)	.39	16.069 (3.730)	15.860 (3.541)	.89	.007	.27

(+1.17) log/mL ( $p=.43$ ). Nel gruppo TDF-, la conta CD4 al baseline e al follow up era rispettivamente 605.4 ( $\pm 247.5$ ) e 599.5 ( $\pm 242.2$ ) cell/ $\mu$ L ( $p=.40$ ) e VL al baseline e al follow up era rispettivamente 2.38 ( $\pm 1.04$ ) e 2.40 ( $\pm 1.09$ ) log/mL ( $p=.98$ ). Nell'intera casistica, nel periodo di follow up non si sono verificati eventi clinici AIDS correlati, decessi o eventi avversi severi associati alle terapie mediche o chirurgiche eseguite.

## Discussione

Questa ricerca rappresenta una delle prime esperienze di valutazione della lipodistrofia nella vita reale al di fuori di studi clinici controllati. Riteniamo che queste osservazioni possano aiutare a capire un approccio clinico utile nel trattamento della lipodistrofia, focalizzandoci in modo particolare

sull'impatto dello switch terapeutico di tenofovir nell'evoluzione della storia naturale della sindrome lipodistrofica. La popolazione analizzata è rappresentativa di quella grande maggioranza di utenti ambulatoriali che hanno potuto godere di un significativo recupero immunologico con l'avvento delle HAART, ma che attualmente presentano con alta prevalenza la sindrome lipodistrofica. A differenza delle casistiche presentate abitualmente nella letteratura anglosassone compaiono, in questa casistica, un numero significativo di femmine e di soggetti con coinfezione HCV, entrambi fattori di rischio noti per la sindrome lipodistrofica. Gli outcomes considerati sono stati sia oggettivi (biochimici e antropometrici) che soggettivi: riteniamo infatti cruciale la centralità del paziente nella valutazione del risultato del trattamento.

**Tabella 4.** Cambiamento delle variabili soggettive nel periodo di osservazione.

	TDF+, media (SD)			TDF-, media (SD)		
	W0	W24-48	p	W0	W24-48	p
VAS	3.59 (2.57)	6.01 (2.26)	<.0001	4.34 (3.11)	6.49 (1.85)	<.0001
ABCD Q7	3.85 (1.12)	3.33 (1.12)	<0.001	3.72 (1.04)	3.26 (1.0)	<0.001
ABCD Q8	66.5 (19.9)	70.85 (19.21)	<0.001	65.63 (25.36)	67.19 (22.50)	0.12
Beck	12.85 (8.9)	12.11 (9.1)	0.04	11 (7.7)	9.53 (7.79)	0.04

Nella popolazione esaminata, lo switch terapeutico a un regime comprendente tenofovir è apparso significativamente superiore al braccio di controllo nel miglioramento delle alterazioni morfologiche di glicemia, resistenza insulinica (HOMA-IR) e trigliceridi. La variabilità dei valori di glicemia, trigliceridi e colesterolo LDL dimostravano inoltre una minor dispersione intorno alla media, come si evince dal confronto dei valori di SD nei due gruppi di trattamento. È utile sottolineare che in questa analisi sono stati esclusi i pazienti che eseguivano terapie con farmaci ipolipemizzanti o ipoglicemizzanti: riteniamo pertanto che il miglioramento del profilo metabolico osservato sia da attribuire primariamente allo switch di terapia antiretrovirale eseguito. I parametri antropometrici, analizzati con indicatori desunti dalla indagine DEXA, non hanno mostrato un significativo cambiamento. Questo dato è congruente con precedenti esperienze di letteratura, che evidenziano un miglioramento dei parametri DEXA solo con periodi di follow up superiori alle 96 settimane<sup>21</sup>. Pertanto, la mancanza di peggioramento del profilo antropometrico è già da considerarsi un risultato significativo nel contesto di una malattia evolutiva.

Assolutamente rimarchevole è apparso il miglioramento delle variabili soggettive di lipodistrofia. L'uso routinario dei test psicometrici può aiutare a individuare i soggetti che presentano una sofferenza psicologica maggiore e pertanto più a rischio di non aderenza o di calo significativo della qualità della vita<sup>22-25</sup>. In entrambi i gruppi di trattamento sono risultati altamente significativi i cambiamenti dei livelli di soddisfazione estetica del volto e del corpo. È significativamente migliorata la valutazione dell'immagine corporea e

della depressione. Lo studio non era disegnato per stabilire il contributo dei singoli interventi terapeutici sugli outcomes considerati; ciò non di meno, appare verosimile che la terapia chirurgica associata al programma di terapia fisica abbia contribuito maggiormente all'ottenimento di questi risultati. Nella prospettiva dei pazienti, questi outcomes soggettivi rappresentano i più importanti risultati dei trattamenti offerti nel percorso di Clinica Metabolica. Gli switch terapeutici proposti nel contesto della Clinica Metabolica, in particolare quello a tenofovir, non ha comportato alcuna progressione della malattia da HIV. Infatti i marcatori surrogate immunovirologici sono apparsi stabili nel periodo di follow up considerato. Questo "basso rischio" di progressione della malattia da HIV incoraggia pertanto a considerare gli interventi di switch terapeutico tra le prime iniziative da adottare per revertire la progressione della sindrome lipodistrofica.

Questa ricerca ha alcune ovvie limitazioni, derivanti in particolare dalla natura stessa dello studio di tipo osservazionale e non randomizzato. Inoltre, come già affermato, appare necessario un follow up più lungo per poter apprezzare significativi cambiamenti degli indicatori antropometrici. La lipoatrofia indotta in particolare da d4T e AZT appare un fenomeno lento nella sua instaurazione, ma verosimilmente è ancor più lento il meccanismo di recupero del tessuto adiposo dopo switch a regimi non contenenti analoghi timidinici. Concludiamo pertanto che il trattamento multidisciplinare, comprendente la sostituzione terapeutica a tenofovir, appare efficace e sicuro nel trattamento della lipodistrofia HIV correlata. **TiM**

## Bibliografia

1. Miller J, Carr A, Emery S, et al. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med* 2003; 4:293-301.
2. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353:2093-2099.
3. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G, et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13:465-471.
4. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001; 15:1389-1398.
5. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:50-55.
6. Currier JS, Taylor A, Boyd F, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:506-512.
7. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349:1993-2003.
8. D'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004; 18:1811-1817.
9. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al; International AIDS Society-USA. 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.
10. **Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al; Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee; HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America.** 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. *Clin Infect Dis* 2003; 37:613-627.
  11. **Grinspoon S, Carr A.** Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352:48-62.
  12. **Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS).** Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents- October 6, 2005. Available at: [http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/default\\_db2.asp?id=50](http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/default_db2.asp?id=50), last access 03 November 2005.
  13. **Sutinen J.** Interventions for managing antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18:25-33.
  14. **Gallant JE, Staszewsky S, Pozniac AL, et al.** Efficacy and safety of tenofovir DF *vs* stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïves patients: a 3 years randomized trial. *JAMA* 2004; 292:191-201.
  15. **Arribas JR, Pozniac A, Gallant JE, et al.** Superior outcome of tenofovir DF, emtricitabine and efavirenz compared to fixed dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral naïves patients. In: program and abstracts at the 18<sup>th</sup> ICAR. Barcellona 2005. Abstract n°LB01.
  16. **Moyle G, Sabin C, Cartledge J, et al.** A 48-weeks randomized open label comparative study of tenofovir DF *vs* abacavir as substitute for thymidine analog in per-  
son with lipodystrophy and sustained virological suppression on HAART. In: Program and abstracts at the 12<sup>th</sup> CROI, Boston Massachusetts 2005. Poster n°44LB.
  17. **Kingsley L, Smit E, Riddler S, et al.** Prevalence of lipodystrophy and metabolic abnormalities in the Multi-center AIDS Cohort Study (MACS). In: Program and abstracts at the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago. Abstract n° 538.
  18. **Guaraldi G, Orlando G, Murri R, et al.** Validation of an Italian version of the ACTG assessment of body change and distress (ABCD) questionnaire. Quality of life research. In press.
  19. **Beck AT, Steer RA, Garbin MG.** Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 1988; 8:77-100.
  20. **Brown C, Schulberg HC, Madonia MJ.** Assessing depression in primary care practice with the Beck Depression Inventory and the Hamilton Rating Scale for Depression. *Psychological Assessment* 1995; 7: 59-65.
  21. **Martin A, Smith DE, Carr A, et al; Mitochondrial Toxicity Study Group.** Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004; 18:1029-1036.
  22. **Colins E, Wagner C, Walmsley S.** Psychological impact of lipodystrophy syndrome in HIV infection. *AIDS Reader* 2000; 10:546-551.
  23. **Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanch J, et al.** Lipodystrophy syndrome in patients with HIV infection: quality of life issue [review]. *Drug Saf* 2001; 24:157-166.
  24. **Dukers N, Stolte IG, Albrecht N, et al.** The impact of experiencing lipodystrophy on the sexual behaviour and well-being among HIV-infected homosexual men. *AIDS* 2001; 15:812-813.
  25. **Blanch J, Rousaud A, Martýnez E, et al.** Impact of Lipodystrophy on the Quality of Life of HIV-1-Infected Patients. *JAIDS* 2002; 31:404-407.



1. **Introduction**

2. **Background**

3. **Methodology**

4. **Results**

5. **Discussion**

6. **Conclusion**

7. **References**

8. **Appendix**

9. **Index**

10. **Index**

11. **Index**

12. **Index**

13. **Index**

14. **Index**

15. **Index**

16. **Index**

17. **Index**

18. **Index**

19. **Index**

20. **Index**

21. **Index**

22. **Index**

23. **Index**

24. **Index**

25. **Index**

26. **Index**

27. **Index**

28. **Index**

29. **Index**

30. **Index**

31. **Index**

32. **Index**

33. **Index**

34. **Index**

35. **Index**

36. **Index**

37. **Index**

38. **Index**

39. **Index**

40. **Index**

41. **Index**

42. **Index**

43. **Index**

44. **Index**

45. **Index**

46. **Index**

47. **Index**

48. **Index**

49. **Index**

50. **Index**

51. **Index**

52. **Index**

53. **Index**

54. **Index**

55. **Index**

56. **Index**

57. **Index**

58. **Index**

59. **Index**

60. **Index**

61. **Index**

62. **Index**

63. **Index**

64. **Index**

65. **Index**

66. **Index**

67. **Index**

68. **Index**

69. **Index**

70. **Index**

71. **Index**

72. **Index**

73. **Index**

74. **Index**

75. **Index**

76. **Index**

77. **Index**

78. **Index**

79. **Index**

80. **Index**

81. **Index**

82. **Index**

83. **Index**

84. **Index**

85. **Index**

86. **Index**

87. **Index**

88. **Index**

89. **Index**

90. **Index**

91. **Index**

92. **Index**

93. **Index**

94. **Index**

95. **Index**

96. **Index**

97. **Index**

98. **Index**

99. **Index**

100. **Index**

101. **Index**

102. **Index**

103. **Index**

104. **Index**

105. **Index**

106. **Index**

107. **Index**

108. **Index**

109. **Index**

110. **Index**

111. **Index**

112. **Index**

113. **Index**

114. **Index**

115. **Index**

116. **Index**

117. **Index**

118. **Index**

119. **Index**

120. **Index**

121. **Index**

122. **Index**

123. **Index**

124. **Index**

125. **Index**

126. **Index**

127. **Index**

128. **Index**

129. **Index**

130. **Index**

131. **Index**

132. **Index**

133. **Index**

134. **Index**

135. **Index**

136. **Index**

137. **Index**

138. **Index**

139. **Index**

140. **Index**

141. **Index**

142. **Index**

143. **Index**

144. **Index**

145. **Index**

146. **Index**

147. **Index**

148. **Index**

149. **Index**

150. **Index**

151. **Index**

152. **Index**

153. **Index**

154. **Index**

155. **Index**

156. **Index**

157. **Index**

158. **Index**

159. **Index**

160. **Index**

161. **Index**

162. **Index**

163. **Index**

164. **Index**

165. **Index**

166. **Index**

167. **Index**

168. **Index**

169. **Index**

170. **Index**

171. **Index**

172. **Index**

173. **Index**

174. **Index**

175. **Index**

176. **Index**

177. **Index**

178. **Index**

179. **Index**

180. **Index**

181. **Index**

182. **Index**

183. **Index**

184. **Index**

185. **Index**

186. **Index**

187. **Index**

188. **Index**

189. **Index**

190. **Index**

191. **Index**

192. **Index**

193. **Index**

194. **Index**

195. **Index**

196. **Index**

197. **Index**

198. **Index**

199. **Index**

200. **Index**









