

# Affronto multidisciplinare delle co-morbidità HIV-correlate: esperienza e casistica di un centro italiano

## Multidisciplinary approach to HIV-related co-morbidities: clinical experience of an Italian centre

**Viola Cogliandro, Lidia Gazzola\*, Nathalie Iannotti, Alessia Savoldi, Teresa Bini, Antonella d'Arminio Monforte.**

Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studio di Milano, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo.

**Autore per la corrispondenza:**

**Lidia Gazzola**  
Department of Health Sciences, Clinic of Infectious Diseases, 'San Paolo' Hospital, University of Milan, Via A. di Rudini, 8 20142 Milan, Italy.  
Tel: 39 02 81843064;  
Fax: 39 02 81843054;  
[gazzolalidia@gmail.com](mailto:gazzolalidia@gmail.com)

**Keywords:**  
HIV co-morbidities, HAART related toxicities, ageing.

JHA 2016; 1(1): 4-9

DOI: 10.19198/JHA31403

### Riassunto

Una nuova sfida per i clinici è rappresentata dalla gestione della popolazione HIV positiva che invecchia e che spesso è colpita da severe comorbidità che possono compromettere la tollerabilità ai regime antiretrovirali. In questa popolazione speciale, è indispensabile ottimizzare al meglio la terapia antiretrovirale per non peggiorare le condizioni cliniche sottostanti e raggiungere sia tolleranza che efficacia viro-immunologica.

Riportiamo la nostra esperienza nella gestione delle comorbidità dei pazienti con infezione da HIV. Presso il nostro centro, da Febbraio 2010 ad Agosto 2015, 597 pazienti HIV positivi sono stati valutati per comorbidità metaboliche (studio cardiovascolare, osseo e renale), con lo scopo di ottimizzare la HAART e ridurre le tossicità farmacologiche correlate.

### Abstract

*In the HAART era clinicians are faced with the challenge of treating an ageing HIV-infected population, increasingly affected by severe co-morbidities which may compromise tolerability of antiretroviral regimens. In this special population, it is imperative for physicians to carefully tailor antiretroviral treatment in order not to worsen patients' underlying clinical conditions and to achieve both tolerability and immune-virologic efficacy.*

*We describe our clinical experience in the management of HIV co-morbidities.*

*In our clinic, from February 2010 to August 2015 we evaluated 597 HIV patients for metabolic co-morbidities (cardiovascular, bone and kidney study) with the aim to optimize HAART and minimize drugs related toxicities.*

### Introduzione

L'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART) ha profondamente modificato il decorso dell'infezione da HIV, riducendo la morbilità e mortalità AIDS correlata e trasformando l'infezione da HIV in una patologia cronica (1-4).

La HAART, pur garantendo un efficace controllo virologico non è in grado di restaurare completamente il danno immunitario indotto dal virus. Studi internazionali multicentrici (SMART e DAD study) hanno dimostrato che la popolazione HIV positiva in HAART mantiene livelli di infiammazione sistemica più elevati, rispetto alla popolazione HIV negativa (5).

La persistenza di uno stato infiammatorio sistemico, sostenuto da antigeni HIV e non-HIV correlati, è associato ad un alterato pattern immunologico caratterizzato da un ridotto comparto di cellule T-naive e central memory, in favore di cellule T-senescenti. La comparsa prematura di un pattern immuno-senescente nella popolazione HIV positiva sembra essere responsabile di un processo clinico di invecchiamento precoce (6-8), che si esplica nella comparsa di diabete, malattie cardiovascolari, osteoporosi, insufficienza renale con un anticipo di circa 10 anni rispetto ai controlli HIV negativi, e nello svilupparsi di quadri metabolici complessi (9-12).

La HAART si inserisce in questo contesto clinico con un impatto non trascurabile in termini di morbidità; è infatti una terapia cronica caratterizzata da differenti pattern di tossicità metabolica farmaco-correlati (13).

Oggi, la gestione clinica dell'infezione da HIV deve prevedere lo studio delle principali comorbidità HIV-correlate, al fine di poter definire il profilo metabolico di ogni paziente, ed utilizzarlo come guida nella gestione delle patologie stesse e nella scelta della HAART più adeguata al paziente.

Alla luce di queste premesse, nel 2010 è nato, nel nostro centro, un ambulatorio dedicato alla gestione delle problematiche metaboliche nei soggetti HIV positivi ("Ambulatorio Dismetabolismi") che ha lo scopo di effettuare uno screening di primo livello delle principali comorbidità HIV-correlate (studio della massa ossea, della funzionalità renale e del rischio cardiovascolare), e si avvale del supporto di specialisti (nefrologo, diabetologo, fisiatra, ortopedico) nella gestione delle situazioni più complesse.

### Organizzazione del percorso

Accedono a tale ambulatorio i pazienti naive, per avere una fotografia iniziale del loro quadro metabolico e scegliere la HAART più appropriata in una prospettiva di terapia a lungo termine, i pazienti con tossicità farmaco-correlate, alterazioni metaboliche o che presentano fattori di rischio per comorbidità ossee, renali o cardiovascolari (età superiore ai 50 anni, menopausa, coinfezione HCV).

Questo percorso si articola in tre giornate: nelle prime due i pazienti si sottopongono a esami strumentali (Rx colonna dorso-lombare e DEXA lombare femorale), laboratoristici (profilo lipidico, glicemico, raccolta delle urine delle 24 ore per studio degli elettroliti urinari e della proteinuria) ed a una visita medica con rilevazione dei parametri antropometrici; nella terza giornata, con i risultati degli esami effettuati, è possibile delineare un quadro delle principali problematiche metaboliche del soggetto e rivalutarne la HAART per una eventuale individuazione. Da febbraio 2010 ad agosto 2015, sono stati valutati presso questo ambulatorio 597 pazienti HIV positivi su 1125 pazienti in follow-up attivo, di cui 1021 in HAART: le caratteristiche cliniche della popolazione sono esposte in *tabella 1*.

### Valutazione del rischio cardiovascolare

Diversi studi hanno dimostrato nei soggetti HIV positivi un rischio di morte per infarto miocardico 1.5-2 volte maggiore rispetto ai soggetti sieronega-

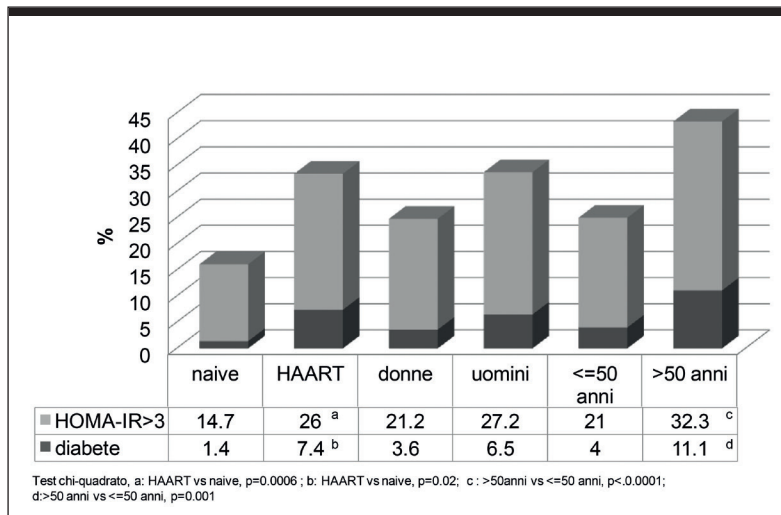
Caratteristiche della popolazione	TOT= 597
Età, mediana (IQR)	45 anni (37-51)
Pazienti >50 anni, n (%)	153/597 (25.6%)
Maschi, n (%)	458/597 (76.7%)
BMI, mediana (IQR)	24 (22-26.6)
Pazienti con diagnosi di AIDS, n (%)	109/559 (19.5%)
CD4 nadir, mediana (IQR)	256 (120-398)
Pazienti in HAART, n (%)	445/597 (74.5%)
<i>Tipo di regime HAART:</i>	
PI-based	225 (50.5%)
NNRTI-based	225 (46.1%)
Altro	15 (3.4%)
CD4 al momento della valutazione, mediana (IQR)	506 (378-673)
Co-infezione con virus epatotropi (HCV o HBV)	114/568 (20%)

**Tabella 1.** Caratteristiche della popolazione in studio valutata presso l'ambulatorio dismetabolismi dell'U.O. Malattie Infettive dell'Ospedale San Paolo di Milano.

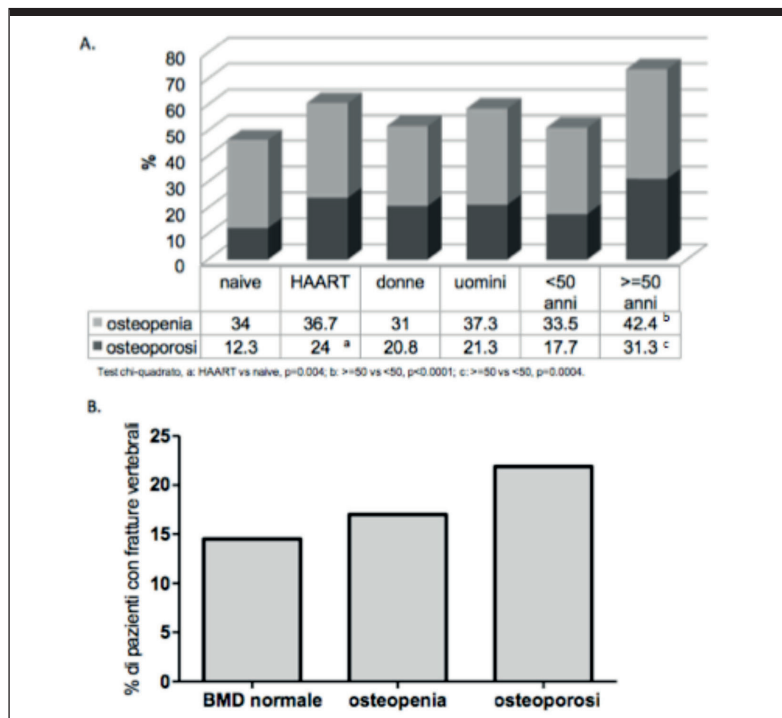
tivi. Questo incremento è imputabile in parte ad un persistente assetto pro-infiammatorio che favorisce un'accelerazione dei processi aterosclerotici (13,14), in parte ad una tossicità metabolica HAART-correlata (15,16). Alcuni farmaci antiretrovirali (inibitori delle proteasi, alcuni inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa) sono infatti responsabili di una alterazione del profilo lipidico con incremento del colesterolo e favoriscono il lipoaccumolo viscerale e addominale; altri, come abacavir, si associano ad un aumentato rischio di infarto miocardico in soggetti già predisposti (17,18).

Questo processo di accelerata aterosclerosi contribuisce ad un incremento della prevalenza di ipertensione arteriosa (19,20) e alla formazione precoce di placche aterosclerotiche a livello carotideo (13,21). Oltre all'aumento del rischio cardiovascolare, nei pazienti HIV positivi si osserva una maggiore prevalenza di insulino-resistenza e diabete, rispetto ai soggetti HIV negativi. Diversi fattori predispongono a tale alterazione metabolica: lo stato pro-infiammatorio sostenuto da HIV, la HAART, e fattori clinico-demografici quali il BMI, l'età e la coinfezione con HCV (22, 23).

Alla luce di questi dati, in accordo con le linee guida italiane per la gestione dell'infezione da HIV (24), a tutti i pazienti che afferiscono al nostro ambulatorio, viene stimato, tramite strumenti di calcolo riconosciuti sia in ambito HIV che non, il rischio cardiovascolare (Framingham score), il grado di insulino resistenza (HOMA-IR), il lipoaccumolo viscerale



**Figura 1.** Prevalenza di diabete ed insulino-resistenza (HOMA-IR>3) nella coorte di pazienti HIV positivi dell’Ospedale San Paolo afferenti all’ambulatorio dismetabolismi (n=597)



**Figura 2. A)** Prevalenza di osteopenia e osteoporosi diagnosticata mediante DEXA nella coorte di pazienti HIV positivi dell’Ospedale San Paolo afferenti all’ambulatorio dismetabolismi (n=597). **B)** Prevalenza di fratture vertebrali in rapporto al BMD (N=500)

(rapporto tra circonferenza vita e fianchi) e l’indice di massa corporea (BMI).

Nella nostra casistica si osserva un’ elevata prevalenza di insulino-resistenza, pari al 32% nella popolazione di età superiore a 50 anni e al 26%

nei pazienti in terapia HAART: queste due categorie di pazienti sono anche quelle con la maggior prevalenza di diabete che risulta pari al 7.4% nei pazienti in HAART e 11.1% nei pazienti con età superiore a 50 anni (Figura 1). Anche la prevalenza di ipertensione arteriosa risulta maggiore nella popolazione in HAART (HAART 17.2% vs naive 7.2%, p=0.001), e nella popolazione più anziana (pazienti >50 anni 31.0% vs <=50 anni 9.1%, p<0.0001). Queste alterazioni metaboliche assieme al progressivo invecchiamento anagrafico determinano nella nostra popolazione un rischio cardiovascolare intermedio nel 22.7% dei pazienti (rischio di patologia cardiovascolare a 10 anni secondo Framingham compreso tra il 10% e il 20%) ed elevato nel 13.7% della popolazione (rischio di patologia cardiovascolare a 10 anni secondo Framingham maggiore del 20%).

Dopo questa prima analisi, sulla base dell’assetto lipidico e glucidico, e del rischio cardiovascolare, i pazienti vengono indirizzati ad esami strumentali di secondo livello (EcocolorDoppler TSA; ecografia addome per studio di steatoepatite) o a visite specialistiche (diabetologo, dietologo, cardiologo). I dati ottenuti dagli Eco-colorDoppler TSA effettuati confermano la comparsa precoce di un fenomeno di aterosclerosi con una elevata prevalenza di danno vascolare misurato come ispessimento intimale o placca, che raggiunge il 57.3% nella popolazione in HAART e il 74.5% nella popolazione di età superiore ai 50 anni.

La nostra casistica, coerentemente con i dati di letteratura, conferma l’importanza di effettuare uno screening cardiovascolare nei pazienti HIV positivi. Identificati i pazienti a maggior rischio, è nostro dovere ottimizzare la HAART al fine di minimizzare l’impatto metabolico (profilo lipidico, insulino resistenza, diabete) e cercare di agire su alcune variabili cliniche attraverso indicazioni sullo stile di vita e sull’alimentazione; dove è necessario intervenire con terapie cardiologiche il paziente viene inviato per una consulenza specialistica.

### Valutazione del metabolismo osseo

La popolazione HIV positiva è caratterizzata dalla comparsa precoce di alterazioni qualitative e quantitative della massa ossea; questo comporta non solo un aumentato rischio di osteoporosi, pari a 3 volte quello di un soggetto HIV negativo (25), ma anche una maggior incidenza di frattura patologica (26).

Nella patogenesi delle alterazioni del metabo-

lismo osseo, oltre ai comuni fattori di rischio quali lo stile di vita e la familiarità, sembrano svolgere un ruolo determinante il virus HIV e la terapia HAART. L'infezione da HIV favorisce un invecchiamento precoce dell'osso mediante un meccanismo diretto del virus, capace di modulare la funzione degli osteoblasti e la differenziazione degli osteoclasti, e indiretto, mediato dal persistente stato pro-infiammatorio (27-29). In questo contesto si inserisce la HAART, che, in misura maggiore o minore a seconda del farmaco utilizzato, induce una ulteriore perdita di massa ossea (30).

In qualità di clinici impegnati nella gestione della terapia HAART in questa popolazione a rischio, abbiamo creato presso i nostri ambulatori un percorso di screening della patologia del metabolismo osseo atto ad evidenziare la presenza di osteopenia o osteoporosi e a definire il rischio di frattura patologica. La diagnostica si articola in esami strumentali quali la DEXA lombare e femorale, ed ematochimici come lo studio del metabolismo di calcio e fosforo (calce-mia, fosfatemia, calciuria e fosfaturia) e del turn-over osseo (telo peptide urinario), studio dell'asse vitamina D e paratormone.

I nostri dati evidenziano, in maniera conforme alla letteratura, una elevata prevalenza di osteopenia/osteoporosi, che risulta maggiore nei pazienti in HAART, dove uno su quattro presenta una diagnosi di osteoporosi, e nei pazienti con età superiore a 50 anni (Figura 2A). Non abbiamo osservato differenze di sesso nella prevalenza di osteopenia e osteoporosi, dato tuttavia limitato dalla bassa prevalenza di donne nella coorte (25%). Nella nostra esperienza clinica, tuttavia, ci accorgiamo sempre più che l'osso è un organo complesso e che la misura della sua densità fornisce solo un'immagine parziale del suo "stato", e che può esistere una fragilità determinata da una alterazione qualitativa della massa ossea che la DEXA non evidenzia. E' quindi importante avere una stima del rischio di frattura patologica dei nostri pazienti, rischio che dipende dalla densità della massa ossea e dalla presenza di fattori di rischio. Conformemente alle linee guida italiane, applichiamo l'algoritmo di FRAX® che stima il rischio di frattura patologica a 10 anni sulla base del BMD e dei dati clinici (24). In aggiunta alla stima del rischio, grazie alla collaborazione con i colleghi ortopedici è stato possibile eseguire, presso la nostra clinica all'interno di uno studio, la radiografia della colonna in proiezione latero-laterale con analisi morfometrica. Tale analisi permette di individuare la presenza di fratture vertebrali sub-cliniche e di definirne la gravità (grado

secondo Genant) (31). Dai nostri dati è emersa una prevalenza elevata di fratture vertebrali subcliniche pari al 12.4% (32), che raggiunge il 24.0% nella popolazione di età superiore ai 50 anni, senza differenze significative a seconda del sesso. Correlando il dato frattura con il BMD è emerso in modo sorprendente che, nonostante una maggiore prevalenza di frattura nella popolazione osteoporotica, oltre il 70% dei pazienti con fratture vertebrali subcliniche non avevano una diagnosi di osteoporosi alla DEXA (Figura 2B). Abbiamo, quindi, identificato i fattori clinici associati alla presenza di frattura vertebrale: età >50 anni, uso di steroidi, tossicodipendenza attiva o pregressa. Grazie a questa esperienza abbiamo scelto di inserire l'Rx della colonna nello screening del metabolismo osseo in tutti i pazienti che presentano i fattori di rischio sopra riportati, un FRAX elevato (> intervention treshold) o una diagnosi alla DEXA di osteoporosi (33).

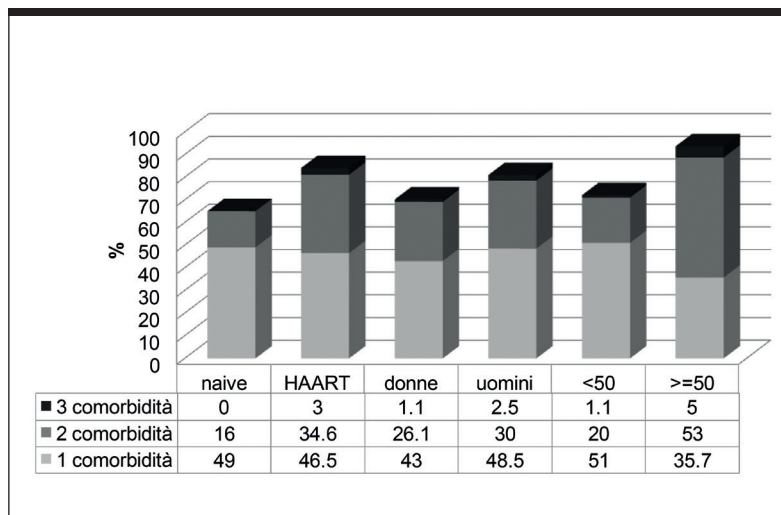
La gestione terapeutica del paziente viene affrontata in modo multidisciplinare con l'infettivologo, che ha il dovere di ottimizzare la HAART al fine di minimizzare l'impatto farmacologico sul metabolismo osseo, e l'ambulatorio specializzato nella terapia dell'osteoporosi (gestito da ortopedico/fisiatra) che propone una terapia mirata a ridurre il rischio di frattura patologica.

### Valutazione renale

In corso di infezione da HIV il declino della funzionalità renale non è raro. Si può osservare già all'inizio in pazienti naive alla terapia antiretrovirale un quadro di HIVAN (HIV associated nephropathy) causato dall'azione infiammatoria del virus HIV a livello del parenchima renale e spesso revertito dalla HAART (34).

Nei pazienti in HAART, invece, la comparsa di malattia renale è legata più frequentemente alla tossicità HAART correlata, in particolare all'uso di tenofovir. Nei casi più gravi, ma anche più rari, il danno renale si manifesta con un quadro di nefropatia tubulare prossimale definita Sindrome di Fanconi (34-36). Più frequentemente, si osservano danni più lievi caratterizzati da una progressiva riduzione del filtrato renale associata a proteinuria di grado moderato (35,36). Una riduzione del filtrato può essere associata anche ad altri farmaci, quali lopinavir/ritonavir, cobicistat, dolutegravir e atazanavir/ritonavir (35,37); con quest'ultimo è stata segnalata anche una associazione con la comparsa di calcolosi renale in soggetti predisposti (38).

Nel nostro centro, coloro che presentano alterazio-



**Figura 4.** Prevalenza di pazienti con comorbidità singola o multipla nella coorte San Paolo. Comorbidità ossea definita dalla presenza di osteopenia o osteoporosi, renale definita da eGFR<60ml/min e cardiovascolare definita da ispessimento intimale o placca (n=360)

ni all'esame urine e/o una riduzione del filtrato glomerulare agli esami di routine vengono sottoposti ad un più accurato screening con valutazione della clearance della creatinina, della proteinuria e della microalbuminuria sulle urine raccolte nelle 24 ore. Nella nostra casistica, conformemente ai dati di letteratura (36), la prevalenza di danno renale con GFR<60ml/min è bassa e varia dal 6% nella popola-

zione naive al 13.7% nella popolazione con età superiore ai 50 anni. Maggiore risulta invece il riscontro di iniziale declino del GFR compreso tra 90 e 60ml/min, con una prevalenza variabile tra il 15.7% dei naive ed il 32% dei pazienti >50 anni (Figura 3). In maniera analoga, nella nostra popolazione la proteiuria è di modesta entità e raramente supera 1gr/L. Le alterazioni della funzionalità renale vengono seguite nel tempo e valutate per ogni singolo paziente in relazione all'eventuale presenza di altre comorbidità. Dove il danno è HAART correlato si agisce modificandone il regime (24); in caso di persistenza e/o ulteriore progressione del danno in paziente complesso si ricorre allo specialista.

### Conclusion

Come mostrano i dati della nostra coorte i pazienti sieropositivi invecchiano più precocemente e manifestano spesso quadri metabolici complessi, caratterizzati anche dalla contemporanea presenza di più comorbidità (Figura 4). Come infettivologi impegnati nella gestione di questa popolazione fragile, riteniamo sia indispensabile un'accurata valutazione metabolica di ogni paziente mediante un approccio diagnostico multidisciplinare. Questo percorso di diagnosi permette di evidenziare eventuali fragilità e proporre a ciascun paziente la miglior terapia antiretrovirale in termini di efficacia e tollerabilità a lungo termine. ■

### BIBLIOGRAFIA

1. Palella FJ, Delaney K, Moorman A et al. *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection.* HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998; 338: 853-60
2. Mocroft A, Vella S, Benfield T et al. *Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1.* EuroSIDA Study Group. Lancet 1998; 352: 1725-30
3. d'Arminio Monforte A, Sabin C, Phillips A et al. *The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy.* Arch Intern Med 2005; 165: 416-23
4. Guaraldi G, Cossarizza A, Franceschi C, et al. *Life expectancy in the immune recovery era: the evolving scenario of the HIV epidemic in northern Italy.* J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 65:175-81
5. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV et al. *Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection.* J Infect Dis 2010; 201: 1788-95
6. Desai S, Landay A. *Early immune senescence in HIV disease.* Curr HIV/AIDS Rep 2010; 7: 4-10.
7. Dubé M, Sattler F. *Inflammation and complications of HIV disease.* J Infect Dis 2010; 201: 1783-5
8. Appay V, Sauce D. *Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences.* J Pathol 2008; 214: 231-41
9. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. *Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population.* Clin Infect Dis 2011; 53:1120-6
10. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, et al. *Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity?* Clin Infect Dis 2007; 45: 1593-601
11. Collaboration ATC. *Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies.* Lancet 2008; 372: 293-9

12. Obel N, Thomsen H, Kronborg G et al. *Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study.* Clin Infect Dis 2007; 44: 1625-31
13. Hsue PY, Scherzer R, Hunt PW, et al. *Carotid Intima-Media Thickness Progression in HIV- Infected Adults Occurs Preferentially at the Carotid Bifurcation and Is Predicted by Inflammation.* J Am Heart Assoc 2012; 1: 1–12
14. Siegel MO, Borkowska AG, Dubrovsky L, et al. *HIV infection induces structural and functional changes in high density lipoproteins.* Atherosclerosis 2015; 243: 19-29
15. Worm S, Sabin C, Weber R, et al. *Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti- HIV drugs (D:A:D) study.* J Infect Dis 2010; 201: 318-30
16. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. *Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the D:A:D study.* AIDS 2003; 17: 1179–93
17. Díaz-Delfín J, del Mar Gutiérrez M, Gallego-Escuredo J, et al. *Effects of nevirapine and efavirenz on human adipocyte differentiation, gene expression, and release of adipokines and cytokines.* Antiviral Res 2011; 91: 112-9
18. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. D:A:D Study Group. *Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration.* Lancet 2008; 371: 1417-26
19. De Socio GV, Ricci E, Maggi P, et al. CISA Study Group. *Prevalence, awareness, treatment, and control rate of hypertension in HIV-infected patients: the HIV-HY study.* Am J Hypertens 2014; 27: 222-8
20. Manner IW, Baekken M, Oektedalen O, Os I. *Hypertension and anti-hypertensive treatment in HIV-infected individuals. A longitudinal cohort study.* Blood Press 2012; 21: 311–9
21. Depairon M, Chessex S, Sudre P, et al. Swiss HIV Cohort Study. *Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals-focus on protease inhibitor therapy.* AIDS 2001; 15: 329-34
22. Hruz PW. *Molecular mechanisms for insulin resistance in treated HIV-infection.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25: 459-68
23. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, et al. *Factors Associated with the Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in HIV-Infected Participants in the Swiss HIV Cohort Study.* Clin Infect Dis 2007; 45:111-9
24. *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, 21 Dicembre 2015* (ultimo accesso feb 2016: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2442\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2442_allegato.pdf))
25. Brown TT, Qaqish RB. *Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review.* AIDS 2006; 20: 2165-74
26. Womack JA, Goulet JL, Gibert C, et al. *Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans.* PLoS One 2011; 6: e17217.
27. Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, Powderly WG, Doran PP. *HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development.* AIDS Res Hum Retroviruses 2007; 23:1521-30
28. Gibellini D, De Crignis E, Ponti C, et al. *HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNFalpha activation.* J Med Virol 2008; 80: 1507-14
29. Gazzola L, Bellistri G, Tincati C, et al. *Association between peripheral T-lymphocyte activation and impaired bone mineral density in HIV-infected patients.* J Transl Med 2013; 11: 51.
30. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. *Bone Mineral Density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202.* J Infect Dis 2011; 203: 1791-801
31. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. *Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique.* J Bone Miner Res 1993; 8: 1137-48
32. Gazzola L, Savoldi A, Bai F, et al. *Assessment of radiological vertebral fractures in HIV-infected patients : clinical implications and predictive factors.* HIV Med 2015; 16: 563-71
33. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. *Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK.* Osteoporos Int 2008; 19: 1395-1408
34. Röling J, Schmid H, Fischereeder M, Draenert R, Goebel F. *HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy.* Clin. Infect. Dis 2006; 42: 1488-95
35. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, et al. D:A:D Study Group. *Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study.* J Infect Dis 2013; 207: 1359-69
36. Mauss S, Berger F, Schmutz G. *Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction.* AIDS 2005; 19: 93-5
37. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H, et al. *Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study.* Lancet 2013; 381:735-43
38. Tattevin P, Revest M, Chaplain JM, Ratajczak-Enselme M, Arvieux C, Michelet C. *Increased risk of renal stones in patients treated with atazanavir.* Clin Infect Dis 2013; 56: 1186
39. Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, Choi AI, Shlipak MG. *Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors.* Am J Kidney Dis 2012; 59: 628-35