

Disfuncția endotelială, lipodistrofia și sindromul metabolic la pacienții infectați cu HIV

Disfuncția endotelială, lipodistrofia și sindromul metabolic la pacienții infectați cu HIV

Dr. ANAMARIA PAPIȚĂ¹, Dr. ADRIANA ALBU², Dr. CORINA ITU¹, Dr. D. CÂRSTINA¹

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase, Cluj-Napoca

²Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“, Cluj-Napoca

REZUMAT

Infecția cu HIV (virusul imunodeficienței umane) a devenit la ora actuală o boală cronică, datorită eficienței tratamentului antiretroviral (ARV). La scurt timp de la introducerea acestuia au început să fie observate și studiate complicațiile sale legate de alterările metabolismului lipidic. Sindromul metabolic a fost observat mai ales în relație cu administrarea inhibitorilor de protează (IP), ca de altfel și lipohipertrofia, entitate definită în cadrul sindromului lipodistrofic. Este cunoscut faptul că tulburările metabolismului lipidic sunt premergătoare și însoțesc, în general, disfuncția endotelială. De asemenea, diferite studii au demonstrat prezența sindromului metabolic la pacienții diagnosticați cu lipodistrofie. Astfel, aceste manifestări sunt strâns corelate între ele, și par a fi implicate în creșterea riscului cardiovascular la pacienții infectați cu HIV. Acest articol prezintă o sinteză a unor date recente referitoare la lipodistrofia și sindromul metabolic dezvoltate de pacienții infectați cu HIV precum și corelația acestor modificări metabolice cu disfuncția endotelială.

Cuvinte cheie: infecția cu HIV, disfuncția endotelială, lipodistrofia, sindromul metabolic

ABSTRACT

HIV infection has become in our days a chronic disease due to the efficiency of antiretroviral (ARV) treatment. Soon after the introduction of this treatment its complications related to metabolic disturbances have been observed and studied. Metabolic syndrome was particularly described in relation with the administration of protease inhibitors (PI), as well as lipohypertrophy, an entity described in the context of the lipodystrophic syndrome. It is known that disturbances of lipid metabolism precede and accompany usually endothelial dysfunction. Also, different studies showed an association of metabolic syndrome in patients with lipodystrophy. Though, these manifestations are strongly correlated and seem to be implicated in the increased cardiovascular risk observed in these patients. Our paper presents a synthesis of some recent data on lipodystrophy, metabolic syndrome and their relation to endothelial dysfunction in HIV infected patients.

Key words: HIV infection, endothelial dysfunction, lipodystrophy, metabolic syndrome

Adresă de corespondență:

Dr. Anamaria Papiță, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase, Str. Iuliu Moldovan, Nr. 23, Cluj-Napoca

INTRODUCERE

Din 1981 când a fost diagnosticat primul caz de SIDA în New York și California (1) și până în prezent, infecția cu HIV a devenit o problemă globală. În 1987 a fost depistat primul medicament cu adevărat eficient împotriva virusului, zidovudina, un inhibitor nucleozidic de revers-transcriptază. Ulterior, în 1995 a fost aprobată prima clasă de medicamente ARV sub numele de IP, până în prezent apărând noi clase și noi medicamente aprobate de FDA (Food and Drug Administration), care acționează atât intracelular cât și extracelular (2).

De la aprobarea primului medicament și până în prezent tratamentul ARV numit inițial HAART (highly active antiretroviral therapy) s-a dovedit a fi indispensabil pacienților infectați cu HIV pentru menținerea supresiei virale, refacerea imunologică, îmbunătățirea stării clinice, în ciuda faptului că poate determina o serie de efecte secundare cum sunt redistribuția țesutului adipos – lipodistrofie, cu tulburări ale metabolismului lipidic și cu apariția rezistenței la insulina. De asemenea, pancreatita acută asociată nivelelor crescute de trigliceride a fost raportată în câteva cazuri (3,4).

Este cunoscut faptul că dislipidemia, rezistența crescută la insulină și obezitatea cresc riscul de apariție a aterosclerozei și a complicațiilor sale acute cardiace și cerebrale (5). Obezitatea abdominală este corelată cu nivele crescute ale acizilor grași în circulația portală, (6) iar factorii care contribuie la creșterea rezistenței la insulină, cum ar fi secreția crescută de citochine, induc disfuncție endotelială (7,8,9).

În plus, studii recente au demonstrat un risc crescut de boală cardiovasculară (ischemie coronariană, accident vascular cerebral) la pacienții aflați sub tratament ARV comparativ cu populația generală, imputat atât factorilor de risc tradiționali (fumat, dislipidemie, diabet zaharat și hipertensiune arterială) cât și tratamentului ARV și chiar infecției cu HIV înseși (10).

În patogeneza aterosclerozei un rol important revine disfuncției endoteliale aceasta fiind un marker precoce, care precede depistarea angiografică și ecografică a plăcilor (11).

DISFUNȚIA ENDOTELIALĂ

Ateroscleroza este o boală inflamatorie care afectează arterele mari și medii, conducând la complicații ischemice cerebrale și periferice (12). Inițial a fost propusă denudarea endotelială ca primă modificare în ateroscleroză, în prezent

fiind acceptat ca prim pas în dezvoltarea acesteia, disfuncția endotelială. Între factorii favorizanți ai disfuncției endoteliale au fost incluse nivelele ridicate de LDL-colesterol, radicalii liberi produși de fumul de țigară, diabetul și hipertensiunea, nivelurile crescute de homocisteină dar și diverse infecții cum sunt cele cauzate de herpesvirus și Chlamydia pneumoniae (13,14,15). Pe lângă acestea, s-a demonstrat că și HIV interacționează cu celulele membranei endoteliale inițiind reacții inflamatorii și biochimice intracelulare (16), care duc la apariția ulterioară a aterosclerozei.

Deși inițial endoteliul vascular a fost considerat doar o barieră între vasul de sânge și sângele propriu-zis, ulterior s-a descoperit că celulele endoteliale îndeplinesc diferite funcții, între care sunt incluse menținerea tonusului vascular, controlul fibrinolizei, al coagulării și răspunsul imun (17,18). Celulele endoteliale îndeplinesc de asemenea un rol de transport selectiv pentru macromolecule, lăsându-le să treacă bidirecțional între sânge și țesuturi. Reglarea tonusului vascular este realizată prin eliberarea în circulație a numeroase substanțe vasodilatatoare, cum sunt oxidul nitric (NO), prostaciclina și bradichinina sau vasoconstrictoare, dintre care cele mai importante sunt endotelina și angiotensina II.

Principala substanță vasodilatatoare este oxidul nitric (19).

Disfuncția endotelială definește alterarea homeostaziei vasculare. Modificarea esențială este reprezentată de scăderea producției sau disponibilității oxidului nitric (NO) cu apariția unui dezechilibru între factorii relaxanți și cei contractili de origine endotelială. Totodată, disfuncția endotelială presupune inițierea unor procese care favorizează dezvoltarea leziunilor aterosclerotice. Acestea includ creșterea permeabilității endoteliale, stimularea agregării plachetare, a aderenței leucocitare, și a sintezei de citochine (19).

Scăderea producției sau a activității NO manifestată prin alterarea vasodilatației reprezintă una dintre primele modificări ale aterosclerozei. NO mediază vasodilatația mediată de endoteliu opunându-se acțiunii mediatorilor vasoconstrictori eliberați de endoteliu, inhibă agregarea plachetară, aderența și infiltrarea leucocitară și proliferarea celulelor musculare netede din perețele vascular. Totodată, NO se opune oxidării LDL-colesterolului, mecanism major în apariția aterosclerozei (20).

NO este sintetizat din L-arginina, sub acțiunea NO sintetazei a cărei secreție crește în urma creșterii eliberării de Ca²⁺ în celula endotelială.

Cantitatea de NO disponibilă depinde de prezența precursorului său, molecula de L-arginină, de activitatea sintetazei NO și de rata de degradare a NO care la rândul ei este influențată de timpul propriu de înjumătățire dar și de acțiunea speciilor reactive de oxigen (21,22).

Este cunoscut faptul că disfuncția endotelială apare sub influența factorilor de risc cardiovasculari clasici cum sunt hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, fumatul, diabetul zaharat și obezitatea, etc. Totodată, inflamația sistemică pe care o întâlnim în bolile inflamatoare sau infecțioase cronice, prin creșterea producției de citochine proinflamatoare la nivelul peretelui vascular (IL-1, IL-6 și TNF- α), determină creșterea concentrației speciilor reactive de oxigen cu scăderea biodisponibilității NO (23).

Mai multe studii efectuate la pacienți cu HIV au evidențiat prezența disfuncției endoteliale care a fost corelată riscului cardiovascular crescut al acestor pacienți. Prezența acesteia pare a fi condiționată atât de infecția virală persistentă cât și de perturbările metabolice complexe induse de terapia antiretrovirală (24,25).

Astfel, un studiu efectuat de Stein și colab. concluzionează, în urma determinării vasodilatației mediate de flux la nivelul arterei brahiale și a nivelurilor serice ale lipidelor și lipoproteinelor, că inhibitorii de protează afectează funcția endotelială la pacienții infectați cu HIV (26). În același timp Shankar evidențiază afectarea funcției endoteliale în urma folosirii indinavirului (un important IP) chiar și la pacienții neinfecțați cu HIV (27).

Ritonavirul, un alt inhibitor de protează folosit în tratamentul infecției cu HIV produce la nivelul celulelor endoteliale, distrugeri ale ADN-ului mitocondrial, ducând la moartea celulei. Scăderea viabilității celulei endoteliale și creșterea toxicității sunt dependente de doză și de timpul expunerii la tratamentul cu ritonavir (28).

LIPODISTROFIA

Lipodistrofia, afecțiune cu etiologie multiplă, a fost raportată în diferite studii cu o prevalență foarte diferită, cuprinsă între 2% și 84%, la pacienții cu HIV (29). Această mare diferență apare, probabil, din cauza unei definiții neclare a sindromului (30), referirile incluzând uneori, toate modificările în distribuția țesutului adipos întâlnite la pacienții infectați cu HIV (31).

În cadrul sindromului lipodistrofic au fost incluse atât reducerea țesutului adipos la nivelul feței, brațelor, picioarelor și feselor (lipoatrofia),

cât și creșterea țesutului adipos la nivelul viscerelor, abdomenului, sânilor și regiunii dorso-cervicale (lipohipertrofia) (32-43). Problemele legate de definirea neclară a sindromului apar și datorită faptului că unele studii prezintă separat lipoatrofia (37,40), lipohipertrofia (34,35,36) și modificările morfologice care le includ pe amândouă (38,39,41,42).

Se pare că apariția modificărilor lipodistrofice este influențată de diferiți factori între care sunt incluși vârsta, perioada tratamentului ARV, supresia virală, durata infecției cu HIV sau dieta (31).

În plus, asocierea diferitelor tipuri de medicamente ARV duce la variate modificări lipodistrofice, lipoatrofia și lipohipertrofia fiind înregistrate și la pacienți aflați sub un regim ARV care nu include IP (33,35,43,44).

Un rol important în apariția lipoatrofiei îl au inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază (INRT), stavudina fiind frecvent asociată cu această modificare (45,46). Studiul FRAM evidențiază că tratamentul cu inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT) este asociat cu reducerea țesutului adipos subcutanat la nivelul picioarelor în special la femei, la bărbați această legătură nefiind atât de exprimată. Pe de altă parte, indinavirul a fost asociat mai frecvent cu reducerea țesutului adipos la nivelul picioarelor predominant la bărbați, față de femei (47).

Printre mecanismele patogenetice de apariție a lipoatrofiei au fost incluse modificări în diferențierea adipocitelor, apoptoza adipocitelor mediată de citokine proinflamatorii ca TNF α , dereglarea enzimei 11- β -hidroxisteroid dehidrogenaza 1 (11- β -HSD1) și toxicitatea mitocondrială (48). În susținerea acestei ipoteze, Bastard și colab. au arătat că adipocitele la pacienții tratați cu INRT și IP au un nivel mai mare de sterol-regulatory-element-binding-protein-1 (STREBP1c), un factor de transcripție adipocitară, și cantitate mai mare de TNF α , o citokină care induce apoptoza adipocitară, decât pacienții neinfecțați cu HIV (48).

Toxicitatea ADN-ului mitocondrial, prin inhibarea ADN polimerazei, care este asociată tratamentul cu INRT, este un factor patogenetic în acidoza lactică, steatoza hepatică, miopatie, neuropatie, cardiomiopatie și pancreatită. Potrivit anumitor studii, lipodistrofia din HIV seamănă cu alte sindroame, cum ar fi lipomatoza multiplă, care este asociată, de asemenea, cu disfuncția ADN-ului mitocondrial (49).

Lipohipertrofia a fost observată și studiată înaintea lipoatrofiei, dar în ciuda acestui lucru,

mecanismele patogenetice și etiologia sa la pacienții care urmează tratament ARV nu sunt cunoscute. Această modificare a fost observată în asociere cu diferite combinații terapeutice de exemplu IP și INNRT, cu sau fără INRT. Numeroase studii au demonstrat că principalii factori de risc pentru apariția lipohipertrofiei sunt durata tratamentului, vârsta, severitatea bolii și folosirea inhibitorilor de protează în schemele de tratament antiretroviral (50). S-a constatat, de asemenea, că apariția lipohipertrofiei este influențată și de sexul pacienților, femeile fiind mai predispuse la apariția acesteia decât bărbații (51).

Din punct de vedere patogenetic s-au propus diferite mecanisme. S-a emis ipoteza hipersecreției corticosuprarenale datorită distribuției țesutului adipos asemănător cu cea din sindromul Cushing, dar s-a dovedit că nivelele de cortizol la pacienții infectați cu HIV care prezentau lipohipertrofie erau normale sau chiar scăzute (35). Se pare că 11- β -HSD1, o enzimă care ajută la transformarea cortizonului inactiv în cortizol, necesar în diferențierea adipocitelor, ar juca un rol în creșterea adipozității centrale la pacienții infectați cu HIV (52). Alte modificări suspectate ca făcând parte din mecanismele patogenetice ale lipohipertrofiei au inclus nivelele crescute de adiponectină și hormon de creștere constatate la acești pacienți, dar nu s-a exclus nici posibilitatea ca aceste nivele crescute să fie consecința acumulării de țesut adipos și nu cauza sa (53). Nici unul dintre aceste mecanisme propuse nu a fost clar dovedit până în prezent, cercetătorii ajungând la concluzia că etiologia lipohipertrofiei este foarte probabil multifactorială.

Pentru evidențierea acumulării de țesut adipos la nivelul organelor intraabdominale cea mai precisă metodă este tomografia computerizată, în timp ce metoda radiologică DEXA evidențiază cel mai bine acumularea de țesut adipos la nivel subcutanat (54).

Într-un studiu recent, disfuncția endotelială la pacienții cu HIV a fost corelată cu lipodistrofia, aceasta putând fi un factor de risc independent de factorii de risc cardiovasculari clasici (20).

SINDROMUL METABOLIC

Sindromul metabolic este definit, conform celor mai recente criterii elaborate de IDF (International Diabetes Federation), prin obezitatea abdominală (circumferință abdominală >94 cm pentru bărbații europeni și >80 cm pentru femeile europene), plus cel puțin două dintre

următoarele elemente: nivel crescut de trigliceride > 150 mg/dL sau tratament specific pentru acest tip de dislipidemie; nivel scăzut de HDL-colesterol < 40 mg/dl la bărbați și < 50 mg/dL la femei, sau tratament specific pentru acest tip de dislipidemie; creșterea tensiunii arteriale: TA sistolică >130 mmHg sau TA diastolică >85 mmHg, sau tratament pentru hipertensiune arterială diagnosticată anterior; nivel crescut al glicemiei à jeun > 100 mg/dL sau diabet zaharat tip 2 diagnosticat anterior. (55).

Sindromul metabolic, prin modificările sale caracteristice a fost legat și de tratamentul ARV, fiind investigat de mai mult timp la pacienții infectați cu HIV (29,31,32,39).

Hipertrigliceridemia și hiper LDL-colesterolemia, asociate cu nivele scăzute de HDL-colesterol, cresc riscul de boli cardiovasculare, raportul dintre TC/HDL-C fiind folosit ca factor predictor de apariție a acestor modificări (56).

Nu este bine cunoscut modul în care aceste tulburări ale metabolismului lipidic sunt influențate de terapia ARV, dar se pare ca IP se leagă de proteinele implicate în reglarea metabolismului lipidic, *low-density lipoprotein-receptor-related protein* (LRP) și *cytoplasmic retinoic-acid binding protein type 1* (CRABP1), acestea fiind asemănătoare proteinelor HIV în proporție de 60% (57). Pe de altă parte, s-a demonstrat că tratamentul cu INNRT afectează funcția mitocondrială prin inhibarea transcripției și depleția ADN-ului mitocondrial (58). Un studiu efectuat pe șoareci a arătat că doze scăzute de IP, care nu provoacă dislipidemie, induc totuși apariția și agravarea leziunilor aterosclerotice. Creșterea dozelor de IP la nivelul la care apare dislipidemia ar putea determina o mai mare extindere a leziunilor aterosclerotice, dar această legătură directă nu a fost demonstrată (59). Un alt studiu, efectuat pe voluntari sănătoși cărora li s-a administrat ritonavir, un IP, a evidențiat creșterea nivelului de colesterol plasmatic după 2 săptămâni de administrare (60).

Se pare că infecția cu HIV în sine este direct implicată în apariția anumitor modificări ale metabolismului lipidic, constatându-se niveluri ușor scăzute ale HDL-colesterolului, și niveluri crescute ale apolipoproteinei A-1 (Apo-A-1) și apolipoproteinei B-100 (Apo-B-100) încă din faza inițială a infecției. Ulterior, pe măsură ce infecția cu HIV se dezvoltă, concentrațiile Apo-A-1 și Apo-B-100 continuă să crească. Nivelul trigliceridelor poate, de asemenea, să crească, dar mai târziu în cursul infecției, când boala devine simptomatică (61).

În 2007 a fost publicat un studiu prospectiv observațional care evidențiază o incidență mai

mare a infarctului miocardic la pacienții tratați cu inhibitori de protează, aceasta scăzând după normalizarea lipidemiei. Aceleași rezultate s-au constatat la pacienții expuși timp mai îndelungat terapiei ARV (62).

Alegerea tratamentului hipolipemiant la pacienții infectați cu HIV reerezintă o mare provocare deoarece posibilitatea apariției interacțiunii medicamentoase, a efectelor toxice cumulate și a scăderii aderenței la tratament este mare. Rezultate bune s-au obținut cu pravastatin și benzofibrat atât în scăderea LDL-colesterolului cât și a trigliceridelor (63). Există însă și studii care au arătat rezultate contradictorii privind eficacitatea tratamentului hipolipemiant cu fenofibrat și statine, administrate atât în monoterapie cât și în combinații, la pacienții aflați sub tratament ARV (64,65).

CONCLUZII

Tratamentul ARV a transformat infecția cu HIV dintr-o boală letală într-o boală cronică, controlată prin tratament.

La ora actuală problemele majore care se ridică sunt legate de numărul mare de efecte adverse ale tratamentului ARV, în special cele care decurg din tulburările metabolice, care favorizează apariția aterosclerozei și cresc riscul afecțiunilor cardiovasculare. S-a constatat că, în prezent, numai 32% din cauzele de deces sunt

asociate evoluției naturale a bolii, restul fiind determinate, mai mult sau mai puțin, de complicațiile ce decurg din efectele secundare tratamentului ARV.

În acest context, evidențierea disfuncției endoteliale ca modificare preclinică a aterosclerozei, multiplu condiționată la pacientul infectat cu HIV și aflat sub terapie antiretrovirală, permite depistarea pacienților cu risc crescut de apariție al complicațiilor cardiovasculare și insituirea unor măsuri preventive.

Totodată, aceste efecte adverse ale tratamentului ARV trebuie văzute din perspectiva unei necesități indiscutabile a menținerii terapiei pentru a realiza supresia virală și pentru a împiedica evoluția naturală a bolii. Trebuie avută în vedere, de asemenea, și apariția posibilă a rezistenței virusului la diferite antiretrovirale, fapt care impune alegerea unor anumite preparate. Un alt aspect particular este legat de faptul că terapia ARV presupune un număr mare de tablete administrate zilnic, motiv pentru care se pune problema aderenței pacienților la tratament, în momentul în care ar fi necesar să se mai adauge alte substanțe, cum ar fi cele necesare ameliorării tulburărilor metabolice și a complicațiilor care decurg din acestea. Alegerea acestora trebuie să se facă atât în funcție criteriul eficienței terapeutice cât și al unor efecte secundare cât mai reduse.

BIBLIOGRAFIE

- Fauci AS** – The AIDS epidemic—considerations for the 21st century. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341:1046-1050.
- Fauci AS** – HIV and AIDS: 20 years of science. *Nat Med* 2003; 9:839-843.
- 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.
- Mirete G, Masia M, Gutierrez F, Mora A, Escolano C, Maestre A** – Acute pancreatitis as a complication of ritonavir therapy in a patient with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:810-811.
- Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC et al** – Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation* 2003; 108:519-523.
- Bjorntorp P** – Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990; 10:493-496.
- Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I** – Production of plasminogen activator inhibitor-1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46:860-867.
- Mertens I, Van der Planken M, Corthouts B, Wauters M, Peiffer F, De Leeuw I, et al** – Visceral fat is a determinant of PAI-1 activity in diabetic and non-diabetic overweight and obese women. *Horm Metab Res* 2001; 33:602-607.
- Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Kozaki K, Ako J, Sugimoto N, et al** – The impairment of flow-mediated vasodilatation in obese men with visceral fat accumulation. *Int J Obes Related Metab Disorders: J Int Assoc Study Obes* 1998; 22:477-484.
- D'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, et al** – Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004; 18:1811-1817.
- Ross R** – The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993; 362:801-809.
- Ross R** – Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340:115-126.
- Ross R** – Cell biology of atherosclerosis. *Annual Review of Physiology*.1995; 57: 791-804.
- M Maass, C Bartels, S Krüger, E Krause, PM Engel, K Dalhoff** – Endovascular presence of Chlamydia pneumoniae DNA is a generalized phenomenon in atherosclerotic vascular disease. *Atherosclerosis*, 1998; 140, Sup 1:25-30.
- Yi L., Wang DX, Feng ZJ** – Detection of human cytomegalovirus in atherosclerotic carotid arteries in humans. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2008; 107:774-781.
- Vallance P, Collier J, Bhagat K** – Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet*. 1997; 349:1391-1392.
- Florey** – The endothelial cell. *Br Med J*. 1966; 2:487-490.

18. Furchgott RF, Vanhoutte PM – Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.* 1989; 9:2007-2018.
19. Vanhoutte PM – The endothelium—modulator of vascular smooth-muscle tone. *N Engl J Med.* 1988; 319:512-517.
20. Masiá M, Padilla S, García N, et al – Endothelial function is impaired in HIV-infected patients with lipodystrophy. *Antivir Ther.* 2010; 15:101-110.
21. Busse R, Mulsch A – Calcium-dependent nitric oxide synthesis in endothelial cytosol is mediated by calmodulin. *FEBS Lett.* 1990; 265:133-136.
22. Lopez-Jaramill P, Gonzalez MC, Palmer RMJ, Moncada S – The crucial role of physiological Ca^{2+} concentrations in the production of endothelial nitric oxide and the control of vascular tone. *Br J Pharmacol.* 1990; 101:489-493.
23. Ross R – Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340:115-126.
24. 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.
25. 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.
26. Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL, Aeschlimann SE, Korcarz CE, Underbakke GL, Mays ME, Sosman JM – Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J.* 2004; 147:E18.
27. Shankar SS, Dube MP, Gorski JC, et al – Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. *Am Heart J.* 2005; 150:933-939.
28. Zhong DS, Lu XH, Conklin BS, et al – HIV protease inhibitor ritonavir induces cytotoxicity of human endothelial cells. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:1560-1566.
29. Grunfeld C, Tien P – Difficulties in understanding the metabolic complications of acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;37 (suppl 2):S43-S46.
30. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, et al – An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003; 361:726-735.
31. Safrin S, Grunfeld C – Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS.* 1999; 13:2493-2505.
32. 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.
33. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, et al – “Buffalo hump” in men with HIV-1 infection. *Lancet.* 1998; 351:867-870.
34. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, et al – Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet.* 1998; 351:871-875.
35. Miller KK, Daly PA, Sentochnik D, et al – Pseudo-Cushing's syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* 1998; 27:68-72.
36. Shaw AJ, McLean KA, Evans BA – Disorders of fat distribution in HIV infection. *Int J STD AIDS.* 1998; 9:595-599.
37. Madge S, Kinloch-de-Loes S, Mercey D, et al – Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS.* 1999; 13:735-737.
38. Mallal SA, John M, Moore CB, et al – Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS.* 2000; 14:1309-1316.
39. Tsioufas S, Mantzoros C, Hammer S, et al – Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med.* 2000; 160:2050-2056.
40. Polo R, Verdejo J, Martinez-Rodriguez S, et al – Lipotrophy, fat accumulation, and mixed syndrome in protease inhibitor-naive HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000; 25:284-286.
41. Van der Valk M, Gisolf EH, Reiss P, et al – 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.
42. Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, et al – Incidence of and risk factors for lipotrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 32:48-56.
43. Kotler DP, Rosenbaum KB, Wang J, Pierson RN – Studies of body composition and fat distribution in HIV-infected and control subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr Human Retroviral* 1999; 20:228-237.
44. Madge S, Kinloch-DeLoes S, Tyrer M, Johnson MA – Lipodystrophy in patients naive to protease inhibitors. *AIDS.* 1999; 13:735-737.
45. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al – Increased risk of lipotrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS.* 2002; 16:2447-2454.
46. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al – Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA.* 2004; 292:191-201.
47. Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM) – Fat distribution in women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 42:562-571.
48. 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.
49. Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al – Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV – infected patients. *N Engl J Med.* 2002; 346:811-820.
50. Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, et al – Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 27:237-244.
51. Galli M, Veglia F, Angarano G, et al – Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations: women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 34:58-61.
52. Chen D, Garg A – Monogenic disorders of obesity and body fat distribution. *J Lipid Res.* 1999; 40:1735-1746.
53. Falutz J – Therapy insight: body-shape changes and metabolic complications associated with HIV and highly active antiretroviral therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3:651-661
54. McComsey GA Rightmire A, Wirtz V, et al – Body composition changes in ARV-naive subjects treated with atazanavir or atazanavir/ritonavir-based once-daily HAART: 96-week CT and DEXA data. Program and abstracts of the 11th *European AIDS Conference*; Madrid, Spain; 2007.
55. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J – The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366:1059-1062
56. Paul M, Ridker, Meir J, Stampfer, Nader Rifai – Novel risk factors for systemic atherosclerosis a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001; 285:2481-2485.
57. 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.
58. Mallon PW – Pathogenesis of lipodystrophy and lipid abnormalities in patients taking antiretroviral therapy. *AIDS Rev.* 2007; 9:3-15.
59. Dressman J, Kincer J, Matveev SV, et al – HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36-dependent cholesterol ester accumulation in macrophages. *J Clin Invest* 2003; 111:389-397.
60. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, Pizzuti DJ, Achari R, Leonard JM et al – Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000; 14:51-57.
61. Grunfeld C, Pang M, Doerfler W et al – Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1045-1052.
62. DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, Thiébaud R, De Wit S, Kirk O, Fontas E, Law MG, Phillips A, Lundgren JD – Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007; 356:1723-1735
63. Leonardo Calza; Roberto Manfredi; Vincenzo Colanelli; Livia Tampellini; Teresa Sebastiani; Daria Pocaterra; Francesco Chiodo – Substitution of Nevirapine or Efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidemia. *AIDS.* 2005; 19:1051-1058.
64. Calza L, Manfredi R, Chiodo F – Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS.* 2003; 17:851-859.
65. Visnegarwala F, Maldonado M, Sajja P, Minihan JL, Rodriguez-Barradas MC, Ong O, Lahart CJ, Hasan MQ, Balasubramanyam A, White AC Jr – Lipid lowering effects of statins and fibrates in the management of HIV dyslipidemias associated with antiretroviral therapy in HIV clinical practice. *J Infect.* 2004; 49:283-290.

REVISTA PRESEI MEDICALE INTERNAȚIONALE

Groups of friends key to changing health behaviors

When it comes to changing health behaviors, it takes more than a far-flung network of friends on Facebook egging you on. It takes a jostling herd, U.S. researchers said on Thursday.

Social scientists have assumed that changing behavior would spread like the flu, which transmits best via individuals with lots of long-distance contacts.

But to change behavior, you need to be surrounded by the message – with neighbors, family and members in the community all reinforcing the same idea.

“For about 35 years, wisdom in the social sciences has been that the more long ties there are in a network, the faster a thing will spread,” Dan Centola of the Massachusetts Institute of Technology, whose study appears in the journal *Science*, said in a statement.

“It’s startling to see that this is not always the case.”

Knowing how best to influence health behavior is important to health reform as the United States turns its focus to preventing disease, rather than treating it.

Researchers have already shown that networks of friends can have a powerful impact on health behavior, influencing smoking, obesity and even happiness.

But it is not clear which type of network is best.

SOCIAL PETRI DISH

Centola set up two different types of social networks within an online community of about 1,500 people.

“I had to create a little social petri dish,” Centola said in a telephone interview.

One group consisted of individuals with far-flung ties, and the other involved clusters of people who interacted with each other.

“When people signed up, I would assign them ‘health buddies’ in the space of this online social networking site,” Centola said. To form friendship groups, Centola introduced people to six other people who had similar interests.

“That is the social world that you had,” he said.

The goal was to get people to register for a health forum in which they rated different health services.

By Julie Steenhuisen
Sursa: Reuters

REVISTA PRESEI MEDICALE INTERNAȚIONALE

Malpractice liability costs U.S. \$55.6 billion: study

Medical malpractice liability costs the U.S. healthcare system more than \$55 billion a year, most of it in “defensive” medical practices such as extra tests and scans, according to a report released on Tuesday.

These costs, which also include administrative costs, payments to plaintiffs and lawyer fees, account for 2.4 percent of annual U.S. healthcare spending, Michelle Mello of the Harvard School of Public Health and colleagues reported.

So-called defensive medicine costs alone totaled an estimated \$45.6 billion, Mello’s team reported in the journal *Health Affairs*.

The issue of malpractice has repeatedly come up in discussions and debates over healthcare reform. Doctors often must carry hundreds of thousands of dollars a year in malpractice insurance.

The administration of President Barack Obama has made saving money a centerpiece of healthcare reform, Obama’s signature domestic policy.

“We cannot debate the potential for medical liability reform to bring down health care costs in any meaningful way

without realistic cost estimates,” Mello said in a statement.

“Physician and insurer groups like to collapse all conversations about cost growth in health care to malpractice reform, while their opponents trivialize the role of defensive medicine,” added Amitabh Chandra, a professor of public policy at Harvard’s Kennedy School of Government who worked on the study.

“Our study demonstrates that both these simplifications are wrong – the amount of defensive medicine is not trivial, but it’s unlikely to be a source of significant savings.”

Many groups have suggested tort reform as a solution, including caps on damages to be paid in successful malpractice suits, but Mello’s team said such reforms would be unlikely to cut overall healthcare spending much.

Total malpractice indemnity payments were \$5.72 billion a year in 2008 dollars, Mello’s team found – about \$5 billion in actual damages and less than \$2 million in punitive damages.

But they noted there is no comprehensive system for tracking such dam-

ages, either. “The source that comes closest is the National Practitioner Data Bank of the Health Resources and Services Administration (HRSA),” they wrote.

They used that databank, with estimates from other sources, for their report. They used published studies for other numbers in the report.

“Notably missing from this list are malpractice insurance premiums,” Mello’s team noted.

“Premiums represent insurers’ best estimates of their indemnity costs and defense costs, plus additional amounts to cover other operating expenses, reinsurance costs, and profits or surplus building. It would be double counting to include both malpractice premium costs and indemnity and administrative costs.”

Reporting by Maggie Fox;
Editing by Eric Beech
Sursa: Reuters