

## Diabete ed HIV: un nuovo campo di interesse e lavoro per i diabetologi



M. Rinaldi<sup>1</sup>, A. Maffettone<sup>2</sup>

maxrinaldi48@gmail.com

<sup>1</sup>UOD Metabolica, <sup>2</sup>UOC Medicina ad Indirizzo Cardiovascolare e Dismetabolico - A.O. Ospedali dei Colli, Monaldi, Napoli

**Parole chiave:** Diabete, HIV, AIDS, Terapie antiretrovirali, Malattie Cardiovascolari

**Keywords:** Diabetes, HIV, AIDS, Antiretroviral therapy, Cardiovascular disease

Il Giornale di AMD, 2015;18:72-78

### Riassunto

L'infezione da HIV e la conseguente sindrome denominata AIDS hanno sconvolto ed impegnato duramente la comunità scientifica ed i Sistemi Sanitari di tutti i paesi negli ultimi 30 anni. Dal 1996 l'introduzione della terapia antiretrovirale (HAART) ha modificato la storia naturale della malattia e, pur non potendo ottenerne la guarigione, ha reso il suo decorso "cronico". Però queste terapie, i loro importanti effetti collaterali (soprattutto quelli degli inibitori delle proteasi IP), lo stato di flogosi cronica associato alla malattia, l'età media più avanzata dei malati di HIV/AIDS, hanno comportato lo sviluppo di "Patologie non infettive associate alla infezione HIV/AIDS", tra queste notevole peso hanno le alterazioni metaboliche (Diabete e Lipodistrofia) e le malattie cardiovascolari. Tutto ciò comporta e comporterà sempre più un coinvolgimento dei Diabetologi nella cura di questa malattia. In particolare, la consulenza diabetologica dovrà essere volta all'individuazione dei malati a rischio di sviluppare diabete e/o malattie cardiovascolari e servirà anche da supporto per orientare le scelte di degli infettivologicirca i farmaci antivirali più opportuni da utilizzare. Tutto ciò al fine di consentire ai pazienti HIV/AIDS una sopravvivenza più lunga e unamigliore qualità di vita.

### Summary

HIV infection and the consequent AIDS affection severely emerged in the scientific community and in the Health Systems of all countries in the last 30 years. Since 1996, the introduction of antiretroviral therapy (HAART) has changed the natural history of the disease, and although complete healing is not possible at the moment, the disease course has become "chronic". These therapies, however, have major side effects (especially protease inhibitors IP), the chronic inflammation associated, the average age of patients with more pronounced HIV / AIDS, has led to the development of "non-infectious disorders associated with HIV/AIDS infection"; among these disorders, a considerable weight is represented by metabolic disorders (diabetes and lipodystrophy) and cardiovascular diseases. This situation will lead to a more progressive involvement of Diabetologist in the treatment of this disease. Diabetes counseling is, therefore, mandatory in HIV patients beside the identification of patients at risk of developing diabetes and /or cardiovascular disease, thus aiming at developing a better assistance to patients affected by infectious disease such as HIV/AIDS when using anti retroviral therapy, thus assuring patients a long survival and a better quality of life.

### Introduzione

L'infezione da HIV, responsabile della "Sindrome da immunodeficienza acquisita" (AIDS), scoperta durante gli anni '80 del secolo scorso, ha sconvolto il mondo sanitario ed impegnato duramente i Servizi Sanitari Nazionali di tutto il mondo, richiedendo enormi investimenti economici. D'altro canto però ha contribuito a stimolare la ricerca scientifica così da sviluppare, in relativo poco tempo, nuovissime conoscenze per lo studio del Virus HIV, dei suoi meccanismi di replicazione e diffusione. Tali conoscenze si sono dimostrate cruciali per lo sviluppo di farmaci antiretrovirali estremamente efficaci resi disponibili dal 1996 in poi. Da quando la terapia "HAART" (Highly Active Antiretroviral Therapy) è stata introdotta soprattutto nei paesi occidentali, si è assistito ad una modifica della storia naturale della malattia e l'epidemia da HIV/AIDS ha assunto caratteristiche diverse. Si è di fatto verificato un prolungamento significativo del tempo libero da malattia e della sopravvivenza, con conseguente riduzione della mortalità e delle patologie AIDS correlate.

Però l'allungamento della vita, l'uso in cronico di farmaci potenti ma non scevri da importanti effetti collaterali, il contemporaneo stato di flogosi cronica che si accompagna alla malattia hanno dato luogo alle così dette **patologie non infettive associate alla infezione HIV/AIDS**<sup>(1)</sup>. Il Diabete e le Malattie Cardiovascolari sono da annoverare tra queste patologie.

### Epidemiologia e dati dell'HIV/AIDS

I primi casi di infezioni opportunistiche (IO) e di malattie rare, aventi tutti in comune uno stato di deficit dell'immunità cellulo-mediata, furono rilevati a New York ed a San Francisco nel 1981. Ben presto la Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) (come venne definita tale patologia), si rilevò un'epidemia mondiale a rapida diffusione, causata da un agente virale (HIV) trasmesso per via sessuale, verticale ed ematica. Il primo caso segnalato in Italia all'ISS risale al 1982, mentre nel 1987 i casi segnalati erano divenuti 1030<sup>(2)</sup>. Al momento (dati 2012)<sup>(3)</sup> si stima che nel mondo viva-

no 35 milioni di persone con HIV, nello stesso anno vi sono stati 2.3 milioni di nuovi casi di infezione da HIV nel mondo. Anche se i numeri sono ancora impressionanti, si deve considerare che tali dati mostrano, comunque, un calo del 33% delle nuove infezioni rispetto ai dati del 2001. Parimenti i morti per AIDS sono scesi da 2.3 milioni del 2005 a 1.6 milioni del 2012. Sempre al 2012 risulta che nel mondo 9.7 milioni di malati a basso/medio reddito ricevono terapie antiretrovirali. I

Programmi Sanitari prevedono che nel 2015 la popolazione che potrà accedere a tali terapie salga a 15 milioni di persone, sempre nel 2015 si prevede che gli "adulti anziani" rappresenteranno il 50% delle persone viventi con HIV/AIDS<sup>(11)</sup>. In **Italia**, nella popolazione residente (inclusi gli stranieri) vivono 123.000 persone affette da HIV. I nuovi casi nel 2013 sono stati 3608 (6/100.000 residenti), l'incidenza più elevata si è registrata nella popolazione più giovane (25-29 anni), la modalità di

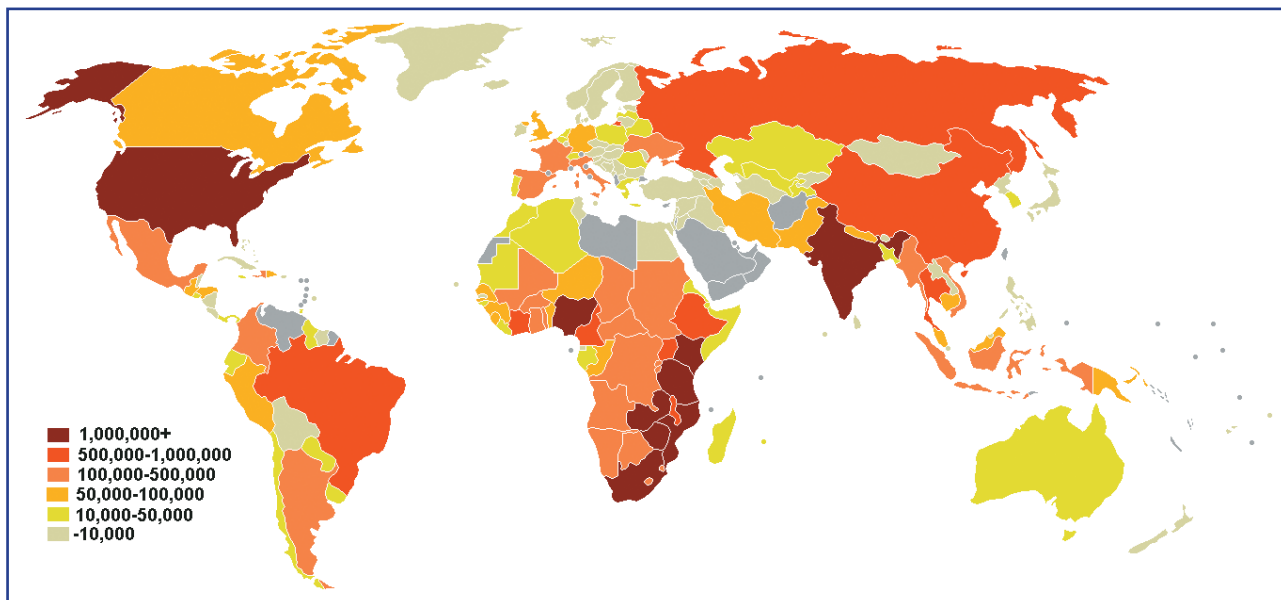


Figura 1. Stima del numero di persone che vivono con HIV/AIDS per nazione divisi per fasce di età fonte WHO, 2008.

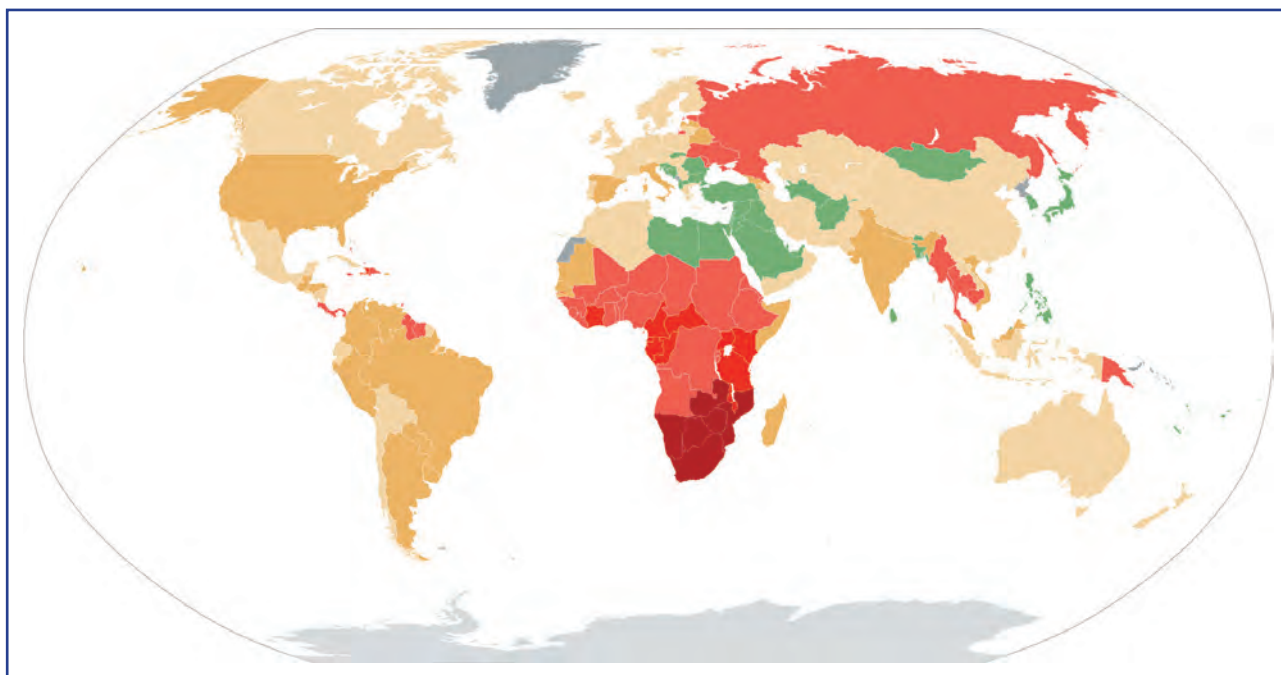


Figura 2. Stima delle persone che vivono con HIV/AIDS nella fascia età più giovane (15-49). La mappa indica le zone a più recente prevalenza di malattia, contemporaneamente, per raffronto sono evidenti le zone con la popolazione di ammalati più "anziani". I dati indirettamente indicano anche le zone dove evidentemente le terapia HAART sono più utilizzate e da più tempo. Fonte: WHO, 2010.

trasmissione più frequente è stata quella legata a rapporti sessuali (45,5% eterosessuali; 44,5% MSM). Nel 2012 si stima che siano circa 123.000 (115-145.000) le persone che vivono con l'HIV nel nostro paese, incluse quelle non ancora diagnosticate (0,28% residenti), di cui solo il 24% è straniero. I casi di AIDS conclamati dall'82 al 2013 sono stati 65.000 di cui circa 42.000 or-

mai deceduti. Nel 2013 in Italia poco meno di un quarto delle persone con AIDS ha ricevuto terapia antiretrovirale. I malati che frequentano i centri di cura italiani sono circa 95.000<sup>(6)</sup> (Figure 1, 2, 3).

L'HIV è un retrovirus del genere lentovirus, caratterizzato dal dare origine ad infezioni croniche, poco sensibili alla risposta immunitaria. Le cellule bersaglio dell'HIV sono i linfociti T-helper sulla cui superficie sono espresse le molecole CD4+ verso cui le glicoproteine dell'envelope del virus HIV hanno grande affinità. Una volta penetrato nella cellula il virus, tramite alcuni enzimi presenti nella sua struttura (**integrasi e transcriptasi inversa**), integra il suo RNA con quello della cellula ospite trascrivendolo in DNA. Questa "integrazione" nel DNA della cellula ospite lo rende di fatto inattaccabile dalle difese immunitarie e dai farmaci. L'HIV si può replicare immediatamente o può restare parzialmente inattivo all'interno della cellula ospite, costituendo così un serbatoio ineliminabile per l'intera vita del soggetto. Il virus obbliga la cellula a produrre le proteine e l'acido nucleico virale (RNA) che si assemblano per formare nuovi virioni. L'enzima che modella le proteine per dare vita al nuovo virus si chiama **proteasi**. I nuovi virioni vengono espulsi per gemmazione ed immessi in circolo. L'uscita dei virioni dalla cellula ospitante ne provoca la morte per lesione della membrana cellulare. Le terapie farmacologiche moderne, che non possono eliminare l'infezione, mirano a ridurre la replicazione virale e l'aggancio dello stesso a nuove cellule (Figura 4)<sup>(5)</sup>.

Schematicamente si possono individuare **tre fasi dell'infezione** (Figura 5):

- **infezione acuta**, caratterizzata dalla "Sindrome acuta da HIV, con possibili sintomi di febbre, linfoa-

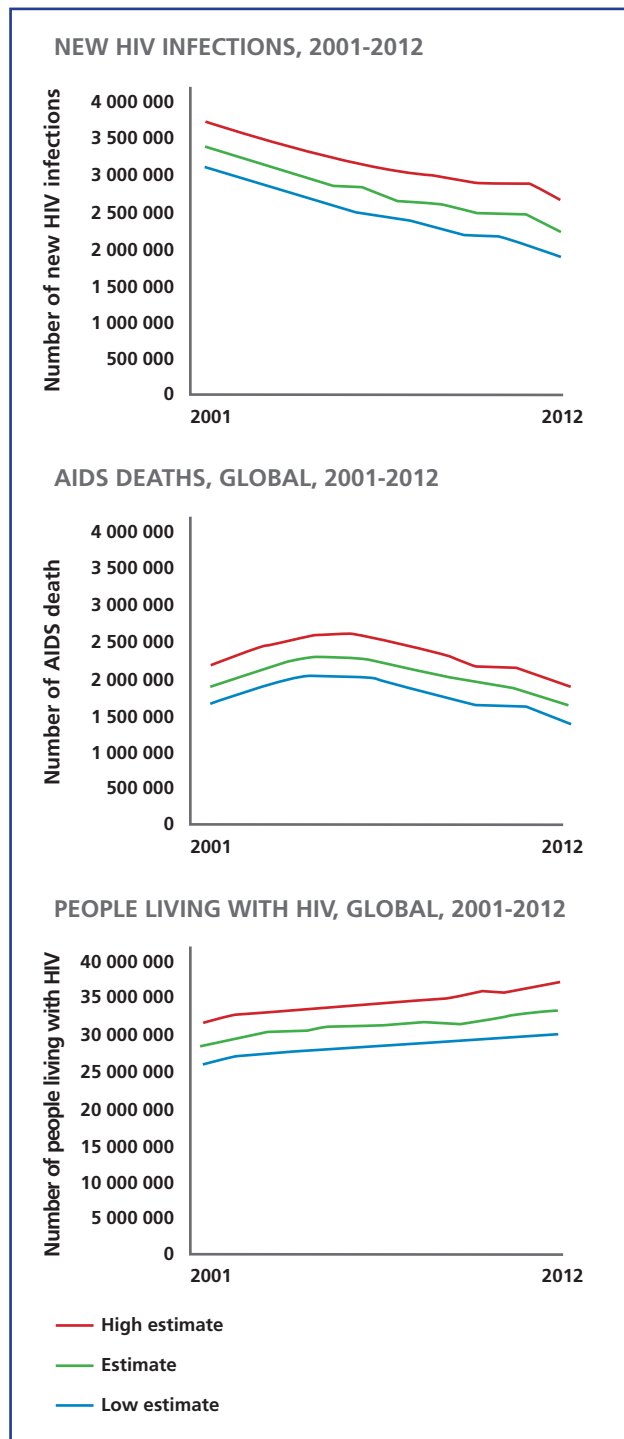


Figura 3. Andamento dati epidemiologici HIV/AIDS nel mondo 2001-2012 UNAIDS2013.

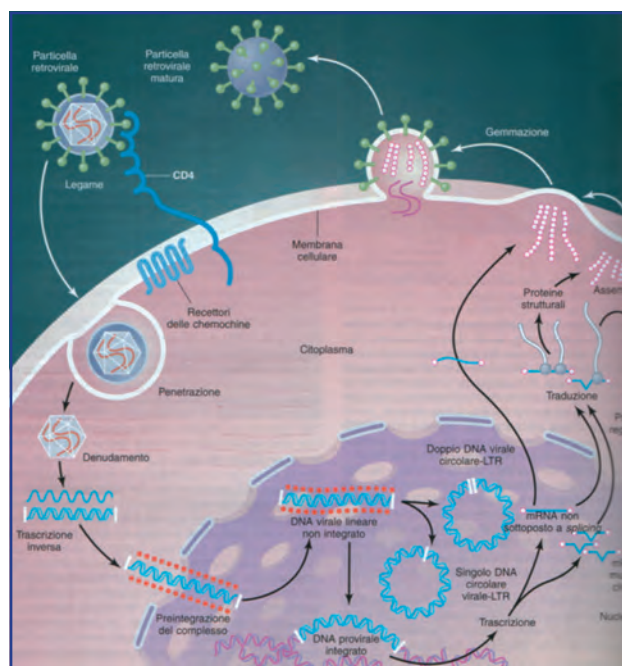


Figura 4. Replicazione del HIV nel Linfocita T helper CD4+. Da: Cecil. Essentials of Medicine. 7ª Ed.

denopatia, mialgia, faringodinia, rash cutaneo, cefalea (Figura 6);

- **stadio di latenza clinica**, che può durare anche molti anni, in cui però la viremia è sempre presente e può incrementarsi mentre i CD4+ tendono a ridursi;
- **lo stadio di AIDS conclamato** con le manifestazioni di Infezioni opportunistiche (Figura 7).

Da un punto di vista laboratoristico si individuano tre test fondamentali:

1. Individuazione nel sangue o nella saliva degli **anticorpi contro il virus HIV** (metodo ELISA), da confermare successivamente con metodo Western blot, che identifica il soggetto infetto;
2. La **misurazione della viremia** (quantità di copie virali di RNA per ml di sangue) indice della "carica virale". Non potendosi ottenere l'eradicazione dell'infezione, l'obiettivo è una viremia non rilevabile (< a 50 copie /ml);
3. **Dosaggio dei linfociti CD4+** che esprime l'entità del danno provocato dalla replicazione virale, ha importante significato prognostico ed indirizza le scelte terapeutiche. La soglia critica è al di sotto di 200 CD4+ /mm<sup>3</sup> (v.n. 1200-600/μL). Al momento si ritiene più utile valutare i CD4+ in percentuale rispetto alla quota assoluta. Una percentuale < al 14% è associata ad un rischio di infezioni opportunistiche (IO).

## La terapia dell'HIV/AIDS e le sue implicazioni metaboliche

Dal 1996 è divenuta disponibile nei paesi occidentali la HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) basata sulla combinazione di due o più farmaci antivirali:

- **TI = Inibitori delle Proteasi**
- **NRTI = Inibitori della Trascrittasi Inversa Nucleotidici**
- **NNRT = Inibitori della Trascrittasi Inversa Non Nucleotidici**
- **una quarta famiglia impedisce l'ingresso del virus nelle cellule interferendo sul recettore CD4 o sulla gp41, la glicoproteina di fusione.**

Tale terapia, in particolare dopo l'introduzione degli IP, ha modificato la storia naturale della malattia aumentando la sopravvivenza dei malati e la loro qualità di vita. Lo scopo della cART (terapia antiretrovirale di combinazione) è quella di assicurare ai soggetti affetti da HIV una vita senza sintomi. I protocolli terapeutici disponibili consentono di raggiungere tale scopo in quasi tutti i pazienti asintomatici, in fase iniziale, che non hanno acquisito delle mutazioni resistenti causate da una terapia ART precoce e non ottimale. Per ottenere buoni risultati è fondamentale la collaborazione del paziente e la compliance alla politerapia. I farmaci, però, non sono privi di effetti collaterali importanti e vanno assunti per tutta la vita (Tabella 1). La decisione di quando e come iniziare la terapia va quindi concordata col paziente che deve essere edotto di tutti i rischi

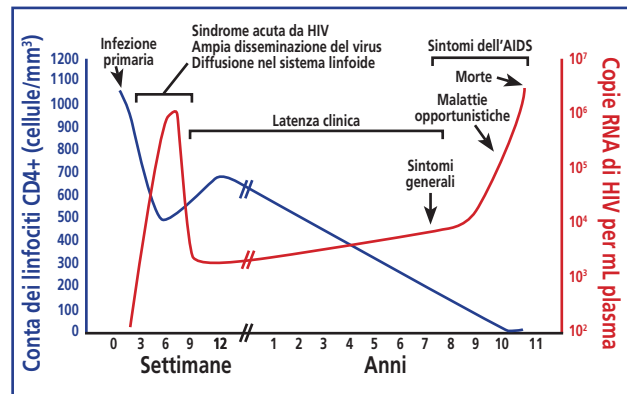


Figura 5. Andamento dell'infezione da HIV/AIDS; a destra l'indice di viremia, a sinistra gli effetti sulle cellule CD4+.

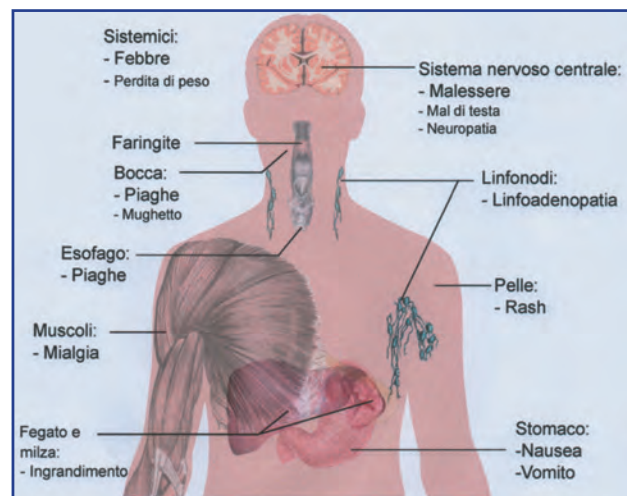


Figura 6. I possibili sintomi dell'infezione acuta da HIV.

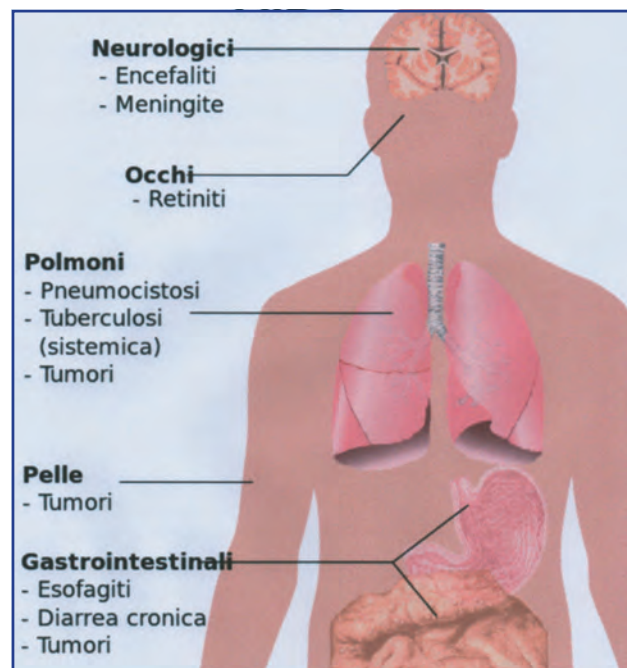


Figura 7. Le possibili manifestazioni dell'AIDS conclamato.

Tabella 1.

	Rash ipersensibilità	Gastro intestinali	Tossicità epatica	Cardiovascolare	Ossa	Muscoli	Nefro tossicità	Sistema nervoso	Lipodistrofia	Alterazioni metaboliche
<b>NRTI</b>										
AZT		✓	✓			✓		✓	✓	✓
d4T		✓	✓	✓				✓		✓
ddI		✓	✓	✓				✓		✓
3TC	✓									
FTC	✓									
ABC	✓			✓						
TDF					✓		✓			
<b>NNRTI</b>										
EFV	✓		✓					✓		✓
NVP	✓		✓							
ETV	✓									
RPV	✓									
<b>IP</b>										
IDV		✓	✓	✓			✓		✓	✓
SQV		✓								
LPV		✓		✓			✓			✓
FPV	✓	✓		✓						✓
ATV							✓			
DRV		✓								
TPV			✓					✓		✓
<b>Inibitori della fusione</b>										
ENF	✓					✓				
<b>Inibitori integrasi</b>										
RAL	✓									
<b>Inibitori CCR5</b>										
MVC			✓							

ed i benefici ad essa correlati. L'individuazione dei farmaci più adatti deve tener conto di svariati aspetti, non ultimi i fattori di rischio del paziente per malattie non infettive correlate all'infezione HIV/AIDS. Le resistenze virali si verificano più facilmente in presenza di scarsa compliance terapeutica ed in rapporto al trascorre dei tempi della terapia. Il limite della cART consiste nell'impossibilità di ottenere l'eradicazione dell'infezione. L'**ottimizzazione** della terapia richiede di considerare:

- intolleranza del regime in alto (effetti indesiderati, documentata tossicità),
- il fatto che il regime in alto può aggravare le comorbidità presenti,
- le Interazioni con altri farmaci.

La complessità dei fattori da tener presente e le indicazioni all'inizio della terapia cART sono riassunte in alcune tabelle riportate nelle Linee Guida della SIMIT (<http://www.simit.org/medias/728-linee-guida-hiv-italia-2014.pdf>, pagg. 18 e segg.).

## Diabete ed HIV

Lo stato di flogosi cronica con conseguente aumento in circolo di varie citochine, gli effetti metabolici dei vari farmaci antiretrovirali (in particolare degli IP), la insulino-resistenza che molti di loro provocano, rendono la prevalenza del diabete maggiore nella popolazione dei pazienti HIV (Figura 8)<sup>(8)</sup>. La prevalenza di insulino-resistenza, IGT e diabete è variabile nei vari studi ed è riportata tra il 4.5% e il 12% nei casi di HIV. La prevalenza della sindrome metabolica è stata rilevata tra il 14 ed il 18% dei casi. Nei pazienti con sindrome metabolica ed HIV la prevalenza del diabete varia dal 5 al 9%. L'iperglicemia, con o senza diabete, si registra nei pazienti in terapia ART tra il 3 ed il 17%. Il rischio di sindrome metabolica si riduce in presenza di T CD4+>50 cellule/mm ed aumenta per presenza nel sangue di HIV-1RNA > 400 copie/mL. I fattori di rischio per lo sviluppo di diabete, in soggetti trattati con IP, comprendono:

- familiarità diabetica,
- incremento ponderale,
- lipodistrofia,
- età avanzata,
- coinfezione da HCV.

Poiché la malattia di per sé e le terapie associate possono interferire con i dosaggi dell'HbA1c, gli screening del diabete si devono basare prevalentemente sulla glicemia a digiuno, quella post-prandiale e su un eventuale OGTT. Le linee guida SIMIT suggeriscono un'attenta valutazione anamnestica, laboratoristica e la eventuale consulenza diabetologica prima dell'inizio della cART per indirizzare l'uso corretto dei vari farmaci. Dal punto di vista delle influenze metaboliche i vari farmaci antiretrovirali non sono tutti eguali e vanno anche considerate le interazioni metaboliche con eventuali altri farmaci (antidiabetici e cardiovascolari) (Tabella 1)<sup>(7)</sup>.

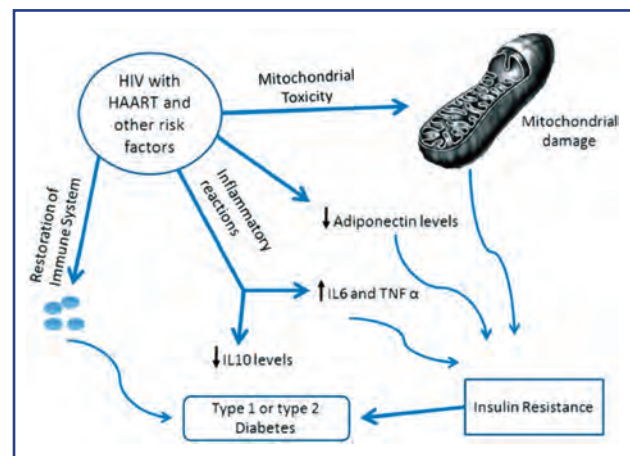


Figura 8. Patogenesi del diabete associato ad HAART<sup>(8)</sup>.

## Patologie non infettive associate all'infezione HIV/AIDS

La presenza di comorbidità non infettive HIV correlate:

- condiziona la prognosi della malattia da HIV,
- giustifica la scelta ed il cambiamento della terapia antiretrovirale,
- richiede una gestione multidisciplinare del paziente.

In questa categoria di malattie rientrano una serie di patologie la cui origine risulta da una complessa interazione di fattori di rischio relativi all'**ospite** (genetici ed abitudini di vita), al **virus** (replicazione virale, stato di immunoattivazione), ai **farmaci** (tossicità diretta e/o cumulativa).

Tra le varie malattie associate all'HIV due categorie possono riguardare più da vicino i diabetologi:

- Le malattie Cardiovascolari (Cardiopatía Ischemica, Iperensione)<sup>(10)</sup>.
- La lipodistrofia (che si manifesta sia come lipoatrofia che come lipoipertrofia) associata o meno a dislipidemia (Figura 9).

Le **malattie cardiovascolari** rappresentano una delle principali cause di morte per eventi non-AIDS nella popolazione con infezione da HIV. Nel 2010 in Francia si è osservata una maggior incidenza di infarto nei pazienti HIV+ rispetto alla popolazione generale, il dato si confermava anche nella fascia di età più giovane<sup>(12)</sup>. Negli studi inter-coorte si è osservato un calo

della mortalità per malattie cardiovascolari, potenzialmente associato ad una attenta valutazione e gestione terapeutica dei pazienti vulnerabili. Naturalmente tra i principali fattori di rischio cardiovascolare da ricercare nella popolazione HIV vi è il diabete, la cui presenza contribuisce in maniera significativa ad aumentare il rischio cardiovascolare rispetto alla popolazione generale. All'atto della diagnosi dell'HIV e dell'inquadramento del paziente, prima dell'inizio e durante la terapia retrovirale, le Linee guida SIMIT prevedono uno specifico calendario di controlli diabetologici e di tutti gli altri fattori di rischio.

La **lipodistrofia** identifica una malattia metabolica del tessuto adiposo, talora associata a dislipidemia, che si estrinseca sia come lipoatrofia che come lipoipertrofia, in particolare come accumulo di grasso viscerale. Da un punto di vista epidemiologico la prevalenza della lipoatrofia è in diminuzione, mentre la lipoipertrofia è in aumento. Ciò naturalmente è in relazione allo stato di insulino-resistenza e quindi al possibile incremento di rischio cardiovascolare<sup>(1)</sup>.

Il Diabete in quanto tale non figura nell'elenco delle patologie non infettive legate all'infezione da HIV/AIDS, ma naturalmente è di primaria importanza nella valutazione complessiva del paziente HIV e condiziona le scelte terapeutiche e la loro evoluzione nel tempo. Pertanto l'individuazione del diabete e la sua cura sono fondamentali per ridurre la possibile comparsa delle complicanze cardiovascolari.

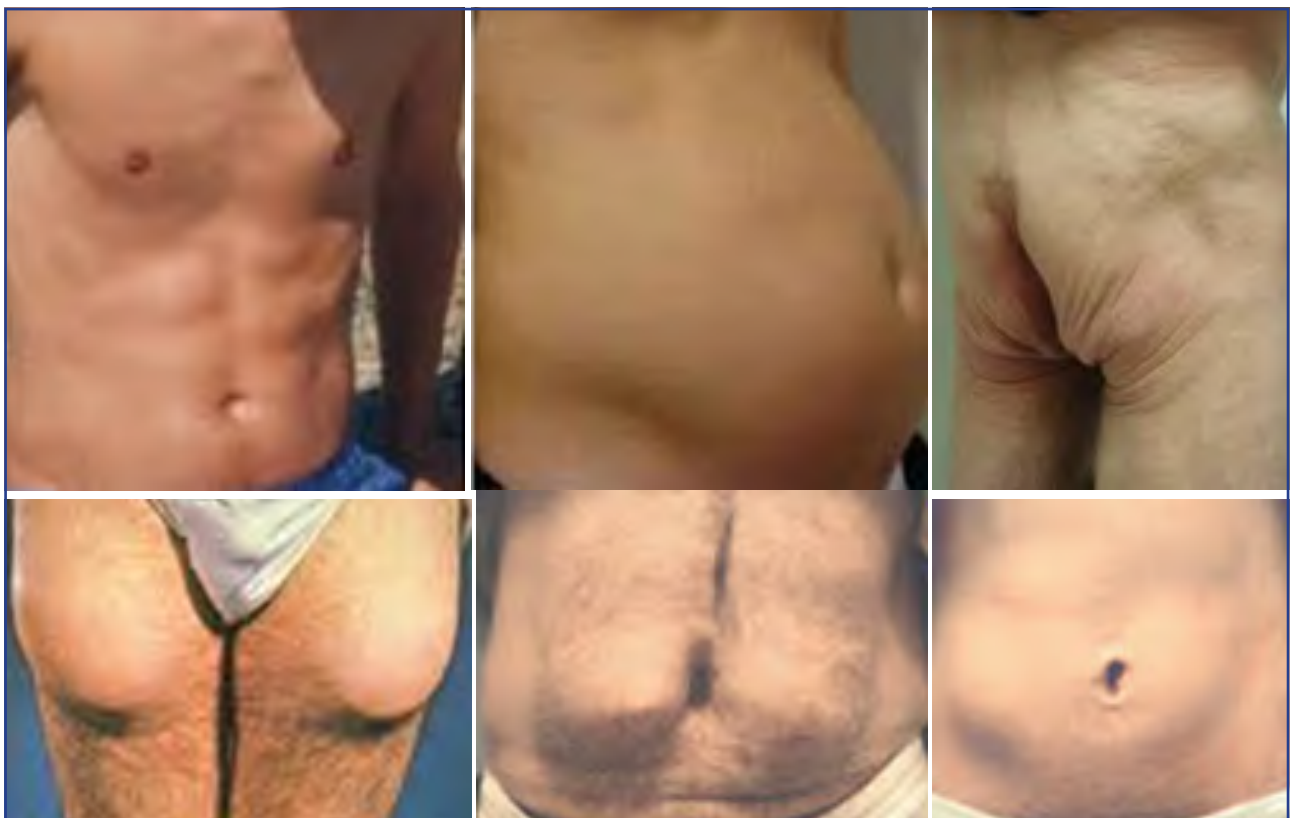


Figura 9. Localizzazioni di lipodistrofia in corso di HIV/AIDS.

## Terapia antidiabetica in corso di HIV/AIDS

Naturalmente vanno privilegiati gli interventi sullo stile di vita, ma gli accorgimenti dietetici potrebbero essere difficili in pazienti defedati. Ottenere l'eliminazione del fumo in soggetti stressati e con storie di vita spesso complesse, è molto difficile. Lo stimolo all'attività fisica potrebbe non essere possibile. Anche la scelta delle terapie per altri fattori di rischio (dislipidemia ed ipertensione) è complessa perché gli effetti collaterali di tali farmaci si potrebbero sommare a quelli degli antivirali e, comunque, ne possono influenzare il catabolismo per un meccanismo di competizione sui sistemi di eliminazione. Tutto quindi va valutato nel singolo caso ed in accordo con il team di cura.

Per quanto riguarda la terapia ipoglicemizzante, in teoria i farmaci che agiscono sulla insulino resistenza (metformina e pioglitazone) potrebbero essere da preferire. Però gli antivirali interferiscono con l'attività mitocondriale e quindi la loro associazione con la metformina potrebbe comportare sviluppo di acidosi lattica. Il pioglitazone potrebbe essere particolarmente utile nella lipoatrofia e nella ridistribuzione del grasso viscerale, ma esistono dati di interferenza e ridotta risposta sui PPAR-gamma in pazienti diabetici ed HIV. Inoltre il pioglitazone è controindicato in presenza di osteoporosi e alterazioni del metabolismo osseo, spesso presenti in corso di HIV/AIDS. Tra gli insulino secretori, sempre da un punto di vista speculativo, la repaglinide potrebbe avere il vantaggio della breve emivita e dell'azione sulla prima fase di secrezione insulinica compromessa da alcuni inibitori delle proteasi. I farmaci incretinomimetici non risultano testati in questa categoria di pazienti. Mancano comunque dati di studi di intervento e di confronto tra le varie possibili terapie in corso di Diabete ed HIV. In definitiva l'insulina dovrebbe rappresentare uno dei farmaci di prima scelta nei pazienti con HIV, soprattutto se magri e in stato catabolico. Tale terapia però, nel caso specifico, non va certo nella direzione della semplificazione e della compliance terapeutica, senza considerare poi la difficoltà del sito di iniezione e l'assorbimento del farmaco in presenza di lipodistrofia. Non bisogna poi dimenticare la possibile coesistenza, in pazienti tanto complessi, di eventuali insufficienze di organo (Insufficienza epatica e/o renale), che rendono più complesse le scelte terapeutiche.

## Conclusioni e proposte

L'HIV/AIDS nel corso degli ultimi anni ha modificato la sua storia naturale, soprattutto in rapporto all'ingresso della terapia antivirale cART. L'infezione però non è eradicabile, la sopravvivenza dei pazienti si è notevolmente allungata e la qualità di vita è migliorata, soprattutto se questi hanno possibilità di accesso a cure adeguate. In altre parole l'HIV/AIDS si avvicina sempre più ad un modello di cura simile a quello del Diabete: Chronic Care Model.

La evidenza di una più alta prevalenza del diabete e delle alterazioni metaboliche ad esso correlate, nonché la maggior incidenza di malattie cardiovascolari nei pazienti HIV, giustificano a pieno titolo il coinvolgimento, peraltro spesso richiesto, dei diabetologi nei team di cura dei pazienti HIV/AIDS. Al diabetologo, in particolare, dovrebbero competere:

- la valutazione metabolica e l'inquadramento dei pazienti all'inizio della terapia antivirale con sorveglianza periodica durante i frequenti controlli ambulatoriali;
- la valutazione complessiva del rischio cardiovascolare in collaborazione con i cardiologi;
- la specifica e attenta scelta della terapia antidiabetica;
- la collaborazione sia in studi di sperimentazione di nuovi farmaci che epidemiologici, per valutare evoluzione, incidenza e prevalenza di patologie metaboliche e cardiovascolari nella popolazione HIV correlata.

In definitiva ci troviamo in presenza di un nuovo aspetto e di un nuovo fronte della cura delle persone con Diabete (PwD). Forse si potrebbe coniare un'altra sigla: PwD + HIV o PwD/HIV. Insomma se mai ce ne fosse bisogno, il lavoro per il diabetologo non dovrebbe mancare in futuro!

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Linee guida sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla Gestione clinico-diagnostica delle persone con infezione da HIV, Ministero sanità, SIMIT, 2014 <http://www.simit.org/medias/728-linee-guida-hiv-italia-2014.pdf>.
2. Dianzani F, Ippolito G, Moroni M. AIDS in Italia 20 anni dopo, Libro di Malattie infettive Masson-Edra - Libreria Universitaria online. <http://www.libreriadellostudente.com/scheda-libro-aids-in-italia-20-anni-dopo.html>.
3. Moroni, Antinori S, Vullo V. Manuale di malattie infettive, Elsevier 2012.
4. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global Report: UNAIDS Report on the global AIDS epidemic, 2013-UNAIDS/JC2502/1/E [http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf).
5. Camoni L, Boros S, Regine V, Santaquilani M, Ferri M, Pugliese L, Pezzotti P, Suligoi B. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2013; Notiziario ISS: vol 27-9 supplemento 1-2014, AIDS 2014. [http://www.iss.it/binary/ccoa/cont/Dicembre\\_2014\\_rev.pdf](http://www.iss.it/binary/ccoa/cont/Dicembre_2014_rev.pdf).
6. Benjamin I, Griggs RC, Wing EJ, Fitz GJ. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine, 9th Edition. Saunders 2015 ISBN: 978-1-4377-1899-7 <http://www.us.elsevierhealth.com/cecil-medicine/andreoli-and-carpen-ter-cecil-essentials-of-medicine-paperback/9781437718997/>.
7. Gedela K, Vibhuti M, Pozniak A, Ward B, Boffito M. Pharmacological management of cardiovascular conditions and diabetes in older adults with HIV infection. HIV Med 15(5):257-68. doi: 10.1111/hiv.12116. Epub 2013 Dec 18, 2014.
8. Kaira S, Agrawal N. Diabetes and HIV: Current Understanding and Future Perspectives, Curr Diab Rep 13:419-427, 2013.
9. Standard italiani di Cura del diabete mellito, 2014 pag. 254, [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).
10. Samaras K. The Burden of Diabetes and Hyperlipidemia in Treated HIV Infection and Approaches for Cardiometabolic Care - Curr HIV/AIDS rep 9:206-217, 2012.
11. Eckhardt BJ, Holzman RS, Kwan CK, Baghdadi J, Aberg JA. Glycated Hemoglobin A(1c) as screening for diabetes mellitus in HIV-infected individuals. AIDS Patient Care STDS 26(4):197-201, 2012.
12. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, Boccard F, Bingham A, Costagliola D. French Hospital Database on HIV-ANRS CO4 Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. AIDS 15;24(8):1228-30, 2010.