



ISSN 0392 - 4203

Vol. 81 – Quaderno 2 / 2010

PUBLISHED FOUR-MONTHLY BY MATTIOLI 1885

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887



OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

Speciale HIV - Parte II

Now free on-line
www.actabiomedica.it

Listed in: Index Medicus / Medline, Excerpta Medica / Embase

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

free on-line: www.actabiomedica.it

EDITOR IN CHIEF

Maurizio Vanelli - Parma, Italy

DEPUTY EDITOR

Cesare Bordi - Parma, Italy

ASSOCIATE EDITORS

Carlo Chezzi - Parma, Italy

Roberto Delsignore - Parma, Italy

Guglielmo Masotti - Parma, Italy

Almerico Novarini - Parma, Italy

Giacomo Rizzolatti - Parma, Italy

EDITORIAL BOARD

Fernando Arevalo - Caracas, Venezuela

Judy Aschner - Nashville, TN, USA

Michael Aschner - Nashville, TN, USA

Alberto Bacchi Modena - Parma, Italy

Salvatore Bacciu - Parma, Italy

Cesare Beghi - Parma, Italy

Sergio Bernasconi - Parma, Italy

Stefano Bettati - Parma, Italy

Corrado Betterle - Padova, Italy

Saverio Bettuzzi - Parma, Italy

Giulio Bevilacqua - Parma, Italy

Roberto Bolognesi - Parma, Italy

Mauro Bonanini - Parma, Italy

Antonio Bonati - Parma, Italy

Antonio Bonetti - Parma, Italy

Loris Borghi - Parma, Italy

David A. Bushinsky, Rochester, NY, USA

Carlo Buzio - Parma, Italy

Ardeville Cabassi - Parma, Italy

Anthony Capone Jr. - Detroit, MI, USA

Francesco Ceccarelli - Parma, Italy

Gian Paolo Ceda - Parma, Italy

Franco Chiarelli - Chieti, Italy

Giorgio Cocconi - Parma, Italy

Marco Colonna - St. Louis, MO, USA

Paolo Coruzzi - Parma, Italy

Lucio Guido Maria Costa - Parma, Italy

Cosimo Costantino - Parma, Italy

Massimo De Filippo - Parma, Italy

Filippo De Luca - Messina, Italy

Giuseppe De Panfilis - Parma, Italy

Francesco Di Mario - Parma, Italy

Guido Fanelli - Parma, Italy

Vittorio Gallese - Parma, Italy

Livio Garattini - Milano, Italy

Mario J. Garcia - New York, NY, USA

Gian Carlo Gazzola - Parma, Italy

Dominique Gendrel - Paris, France

Geoffrey L. Greene - Chicago, IL, USA

Donald J. Hagler - Rochester, MINN, USA

Rick Hippakka - Chicago, IL, USA

Andrew R. Hoffman - Stanford, CA, USA

Joachim Klosterkoetter - Colonia, Germany

Ingrid Kreissig - Heidelberg, Germany

Ronald M. Lechan - Boston, MA, USA

Nicola Longo - Salt Lake City, UT, USA

Wanyun Ma - Beijing, China

Carlo Maggini - Parma, Italy

Marcello Giuseppe Maggio - Parma, Italy

Norman Maitland - York, United Kingdom

Gian Camillo Manzoni - Parma, Italy

James A. McCubrey - Greenville, NC, USA

Mark Molitch - Chicago, IL, USA

Antonio Mutti - Parma, Italy

Giovanni Battista Nardelli - Parma, Italy

Giuseppe Nuzzi - Parma, Italy

Jose Luis Navia - Cleveland, OH, USA

Dario Olivieri - Parma, Italy

Donald Orlic - Bethesda, MD, USA

Stefano Parmigiani - La Spezia, Italy

Marc S. Penn - Cleveland, OH, USA

Antonio Pezzarossa - Parma, Italy

Silvia Pizzi - Parma, Italy

Stephen M. Rao - Cleveland, OH, USA

Vittorio Rizzoli - Parma, Italy

Luigi Roncoroni - Parma, Italy

Simone Cherchi Sanna - New York, NY, USA

Leopoldo Sarli - Parma, Italy

Mario Savi - Parma, Italy

Robert S. Schwartz - Denver, Colorado, USA

Anthony Seaton - Edinburgh,

United Kingdom

Mario Sianesi - Parma, Italy

Carlo Signorelli - Parma, Italy

Giovanni Soncini - Parma, Italy

Nino Stocchetti - Milano, Italy

Mario Strazzabosco - New Haven, CT, USA

Maria Luisa Tanzi - Parma, Italy

Maurizio Tonato - Perugia, Italy

Roberto Toni - Parma, Italy

Frederik H. Van Der Veen - Maastricht,

The Netherlands

Vincenzo Violi - Parma, Italy

Raffaele Viridis - Parma, Italy

Marco Vitale - Parma, Italy

Pietro Vitali - Parma, Italy

Richard Wallensten - Solna, Sweden

Maurizio Zompatori - Bologna, Italy

Ivana Zavaroni - Parma, Italy

LINGUISTIC ADVISOR

Rossana Di Marzio
Parma, Italy

EDITORIAL OFFICE MANAGER

Scotti Anna
Mattioli 1885 SpA - Casa Editrice
Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 892111
Fax ++39 0524 892006
contact@actabiomedica.it

Alessandro Corrà
Società di Medicina e
Scienze Naturali
Via Gramsci, 12 - Parma, Italy
Tel./Fax ++39 0521 033027

PUBLISHER

Mattioli 1885 SpA Casa Editrice
Strada di Lodesana, 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 892111
Fax ++39 0524 892006
E-mail: edit@mattioli1885.com



Mattioli 1885

spa - Strada di Lodesana 649/sx
Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma)
tel 0524/892111
fax 0524/892006
www.mattioli1885.com

DIREZIONE GENERALE

Direttore Generale
Paolo Cioni
Vice Presidente e Direttore Scientifico
Federico Cioni
Vice Presidente e Direttore Sviluppo
Massimo Radaelli

DIREZIONE EDITORIALE

Editing Manager
Anna Scotti
Editing
Valeria Ceci
Foreign Rights
Nausicaa Cerioli
Segreteria
Manuela Piccinu

MARKETING E PUBBLICITÀ

Marketing Manager
Luca Ranzato
Project Manager
Natalie Cerioli
Responsabile Distribuzione
Massimiliano Franzoni
Responsabile Area ECM
Simone Agnello



EXECUTIVE COMMITTEE OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

PRESIDENT

Almerico Novarini

VICE-PRESIDENT

Silvia Iaccarino

PAST-PRESIDENT

Maria Luisa Tanzi

GENERAL SECRETARY

Maria Luisa Tanzi

TREASURER

Luigi Roncoroni

MEMBERS

Giorgio Zanzucchi

Giorgio Cocconi

Angelo Franzè

Enrico Cabassi

Patrizia Santi

INDEX

Volume 81 / Quaderno 2/2010

Review

- 5 *Marco Borderi, Fabio Vescini*
Tossicità ossea e renale e rischio cardiovascolare
- 11 *Giovanni Guaraldi*
Il rischio cardiovascolare nel paziente HIV positivo
- 23 *Vincenzo Pazzan, Rocco Antonio Montone, Giovanna Liuzzo*
HIV e rischio cardiovascolare

Tossicità ossea e renale e rischio cardiovascolare

Marco Borderi¹, Fabio Vescini²

¹U.O. Malattie Infettive - Bologna; ²Centro per lo Studio delle Malattie Metaboliche dell'Osso - Gorizia

Riassunto. Conoscere le strette e precise correlazioni reciproche esistenti tra i diversi organi e apparati del corpo umano è ormai elemento indispensabile per ogni clinico che segua pazienti con infezione da HIV in terapia antiretrovirale. In modo particolare, rivestono sempre maggiore importanza i rapporti in essere fra apparato renale, metabolismo osseo, e apparato cardiovascolare, poiché è ormai ben documentato come alcune precise alterazioni a carico di questi due apparati correlino significativamente con un aumento del rischio cardiovascolare stesso. È necessario, pertanto, eseguire allo screening e durante il follow-up periodico del paziente tutti quegli esami utili ad evidenziare precocemente alterazioni anche minime a carico della funzionalità renale e ossea, prima che queste si manifestino clinicamente con patologie non solo a carico dei suddetti apparati, ma anche e soprattutto a livello cardiovascolare. Esami come la stima del GFR con le formule oggi disponibili, il dosaggio plasmatico della vitamina D e/o la correzione della sua frequente deficienza la ricerca della proteinuria (anche microalbuminuria), il dosaggio degli elettroliti plasmatici e urinari e la ricerca dei marcatori di turnover osseo, rivestono oggi un ruolo cruciale nell'ottica moderna di una terapia antiretrovirale sempre più mirata, personalizzata e individualizzata in base alle caratteristiche precipue di ogni singolo paziente con infezione da HIV. L'importanza di questo tipo di screening è data non solo dalle possibili ripercussioni cliniche sulla funzionalità renale e sul metabolismo osseo in senso stretto, quanto proprio sull'aumento statisticamente significativo del rischio cardiovascolare, conseguenza dell'insulto iatrogeno provocato a questi apparati.

Parole chiave: Infezione da HIV, HAART, rene, osso, rischio cardiovascolare, tossicità

L'utilizzo combinato di regimi antiretrovirali per decenni in persone con infezione da HIV la cui aspettativa di vita si sta sempre più avvicinando a quella della popolazione generale impone oggi al clinico conoscenze più complete che in passato sulle complesse interrelazioni fra i diversi organi e apparati che, se non adeguatamente monitorati, possono col tempo subire un danno iatrogeno importante e potenzialmente in grado di arrecare, in diversa misura, ripercussioni cliniche su tutto l'organismo e, in determinati casi, arrivare a ridurre altrimenti l'aspettativa di vita stessa del soggetto.

A titolo di esempio, già nell'articolo del 2002 di Selik su JAIDS (1) relativo al trend delle cause di decesso nelle ere pre- e post-HAART, in cui veniva ben documentata la diminuzione nella percentuale di mor-

ti direttamente attribuibili all'HIV o a condizioni definenti l'AIDS, insieme all'aumento nella percentuale di morti associate a nefropatia e cardiopatia, veniva ben descritto l'andamento parallelo e crescente delle due curve in entrambe le ere, ad indicare lo stretto nesso esistente tra i due organi, e la necessità di migliorare il follow-up su questi due apparati nei pazienti sottoposti ad HAART: un miglioramento della funzionalità renale si traduce di riflesso in una riduzione del rischio cardiovascolare. Partiamo pertanto da alcune considerazioni sul monitoraggio dell'emuntorio renale per sottolinearne gli stretti nessi esistenti col controllo del rischio cardiovascolare.

- Sono ben note da tempo nella popolazione generale le correlazioni fra la riduzione del GFR stimato at-

traverso le formule Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) o Cockcroft-Gault Equation (CG) e l'aumento del rischio relativo per evento cardiovascolare (2), e questo ancor più significativamente nei soggetti che hanno già presentato un primo evento di questo tipo (3), così come il legame fra l'aumento dei livelli di cistatina C e l'aumento del rischio relativo di decesso per evento cardiovascolare (4). All'ultimo IAS di Cape Town sono stati presentati i dati relativi ai pazienti con infezione da HIV in regimi di HAART che hanno confermato, com'era del resto prevedibile, la correlazione statisticamente significativa fra la riduzione del GFR e l'aumento del rischio relativo sia per evento cardiovascolare sia per infarto del miocardio (5) anche in questa popolazione. I dati EuroSIDA su 4474 pazienti con > 2 misurazioni della creatinina sierica valutate dopo l'1 gennaio 2004 e con GFR calcolato secondo le formule aMDRD e Cockcroft Gault, segnalano una prevalenza del 4,7% di pazienti con GFR < 60 ml/mn al basale, con un progressivo aumento dell'incidenza durante il periodo di osservazione (7). I dati della coorte californiana Kaiser Permanente appena pubblicati su JAIDS indicano un rischio maggiore di riduzione del GFR nei pazienti naive che iniziano un regime comprendente tenofovir (14), e quelli di Woodward (15) sottolineano la non completa reversibilità del danno in tutti i casi. È dimostrato che concause favorevoli alla riduzione del GFR sono l'età più avanzata, l'etnia, l'uso di farmaci nefrotossici quali antinfiammatori non steroidei, amphotericina B, aminoglicosidi, acyclovir, trimethoprim-sulfametossazolo, foscarnet, indinavir, ACE-inibitori, mezzi di contrasto (16). In altri studi recenti, infine, sono stati riconosciuti come fattori di rischio per nefrotossicità nei pazienti che assumevano regimi contenenti tenofovir anche comorbidità varie quali epatite o diabete, ipertensione, anamnesi d'infezione opportunistica, uso concomitante o precedente d'inibitori della proteasi, basso nadir di linfociti CD4+, alti livelli plasmatici di HIV-RNA (17, 18).

La prima considerazione da farsi è quindi la seguente: poiché con l'avanzare dell'età il GFR fisiologicamente si riduce, e poiché alcuni antiretrovirali possono a loro volta contribuire ulteriormente alla sua

riduzione, il monitoraggio attento e regolare di questo parametro al basale e durante il follow-up riveste oggi un'importanza fondamentale ai fini di una corretta prevenzione del rischio cardiovascolare. Da questo punto di vista, la nuova formula recentemente proposta dalla CKD-EPI sembra avere una predittività superiore rispetto alla MDRD e alla CG sin qui utilizzate (6).

- Il controllo del GFR riveste un'ulteriore particolare importanza per il fatto che ogni sua riduzione correla ad una pari riduzione dell'attività dell' α -1-idrossilasi renale, enzima fondamentale del ciclo della vitamina D, con conseguente minor disponibilità della forma attiva della stessa (12). È ben nota la stretta correlazione esistente nella popolazione generale fra l'ipovitaminosi D e numerose condizioni cliniche (8) quali rachitismo/osteomalacia/osteoporosi, fratture (13), mialgia/sarcopenia/astenia, aumentato rischio di cadute, ridotta salute dentaria, neoplasie (colon, mammella, prostata), diabete mellito, malattie infettive (TBC, micobatteriosi), malattie autoimmuni (sclerosi multipla, AR, LES), asma infantile, e malattie cardiovascolari (9): in quest'ultimo caso la vitamina D riveste un ruolo importante nell'ambito della regolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, e della conseguente regolazione dei valori della pressione arteriosa. L'ipovitaminosi D è condizione molto frequente nella popolazione generale (23) e ancor di più fra le persone con infezione da HIV, specie se in terapia antiretrovirale, raggiungendo in alcune coorti percentuali anche del 70-80% (10). Inoltre, l'ipertensione stessa è molto più frequente in corso d'infezione da HIV (19); inoltre, va ricordato che l' $1\text{-}\alpha$ -idrossilasi renale è un enzima della famiglia del citocromo P450, per cui può venire inibito in quanto tale dalla maggior parte degli inibitori della proteasi (11, 40), indipendentemente dalla riduzione del GFR.

La seconda considerazione da farsi è quindi la seguente: poiché con l'avanzare dell'età la produzione di vitamina D fisiologicamente si riduce (24), e poiché alcuni antiretrovirali possono a loro volta contribuire ulteriormente alla sua riduzione attraverso la riduzione del GFR e/o l'inibizione dell' $1\text{-}\alpha$ -idrossilasi renale, il monitoraggio attento e regolare di questo parametro al basale e durante il follow-up (e la sua obbligato-

ria correzione) rivestono un'importanza fondamentale ai fini della prevenzione del rischio cardiovascolare.

- Per spostare ora progressivamente l'attenzione dal glomerulo al tubulo contorto prossimale, dobbiamo ricordare l'importanza della proteinuria in quanto marcatore importante di endotelite a carico del glomerulo (in caso di albuminuria) o del tubulo (in caso di proteinuria d'altro tipo). La proteinuria, infatti, è quella condizione in cui l'urina contiene una quantità anormale di proteine a causa della perdita delle stesse nelle urine (solitamente albumina nel caso di danno glomerulare); nel danno tubulare indotto da farmaci è possibile, invece, il verificarsi di proteinuria tubulare in cui l'albumina non sia la principale proteina urinaria. Senza arrivare alla franca proteinuria, la sola presenza di microalbuminuria (30-300 mg/24 h) è da tempo riconosciuta essere associata ad un aumento del rischio cardiovascolare. La proteinuria è molto frequente in corso di infezione da HIV: nello studio WIHS su 2057 donne, addirittura il 32% di esse al basale la presentava (20) e farmaci quali tenofovir, in grado di causare in alcuni soggetti disfunzioni a carico del tubulo contorto prossimale, possono ulteriormente aggravarla (21).

La terza considerazione da porsi è quindi la necessità di monitorare, oltre a GRF e vitamina D, la presenza o meno di proteinuria (anche la semplice microalbuminuria) al basale e durante il periodico follow-up, ai fini della prevenzione del rischio cardiovascolare.

- Venendo ora strettamente al tubulo contorto prossimale, la sua importanza è data dal ruolo che questa struttura riveste nel riassorbimento di circa il 70% del fosforo. Sono evidenti le ripercussioni in termini di metabolismo osseo ogni qual volta una noxa interviene a questo livello, e in alcuni pazienti in terapia con tenofovir (specie se in regime comprendente un PI/r, per via del blocco del trasportatore attivo di efflusso tubulare MRP4, e nei soggetti con genotipo CC dell'MRP2 ABCC2-24) (25, 26) sono segnalati casi di alterazioni del tubulo prossimale in presenza di GFR normali (22, 27). Come per il caso della riduzione del GFR, anche per la disfunzione tubulare stanno emergendo dati che sottolineano la non completa reversibilità del danno in tutti i casi (15). L'ipofosfatemia con iperfosfatemia può essere

ulteriormente aggravata dal contemporaneo deficit di vitamina D secondario ad un'eventuale contemporanea riduzione del GFR con conseguente inibizione dell'attività dell'1- α -idrossilasi renale.

La quarta considerazione da farsi è quindi la seguente: poiché con l'avanzare dell'età la funzionalità del tubulo contorto prossimale fisiologicamente si riduce, e poiché alcuni antiretrovirali possono a loro volta contribuire al peggioramento della stessa, il monitoraggio attento e regolare del metabolismo del fosforo e degli elettroliti ematici riveste importanza fondamentale ai fini della prevenzione del rischio osseo e del conseguente rischio cardiovascolare, come andiamo ora ad argomentare.

- La correlazione esistente fra metabolismo osseo ed evento cardiovascolare è ormai ampiamente consolidata e unanimemente condivisa. Già da tempo, infatti, è ben documentata, nella popolazione generale, la stretta correlazione esistente tra un evento fratturativo osteoporotico e la diminuzione dell'aspettativa di vita media del paziente (28), e questo sia per gli uomini che per le donne, e indifferentemente per le fratture di femore come per quelle vertebrali (29), con un aumento del rischio relativo di decesso pari a 7 per il femore e addirittura a 9 per le vertebre. Il decesso del paziente dopo l'evento fratturativo osteoporotico avviene quasi sempre a causa di un evento cardiovascolare, e questo si è dimostrato essere indipendentemente correlato sia con il numero di fratture osteoporotiche vertebrali sia con la gravità delle stesse. Il celebre lavoro di Tankò documenta nei soggetti con osteoporosi un HR di 4.1 per stroke, di 4.7 per evento cardiovascolare, e addirittura di 5.6 per evento coronarico (30). Questo fenomeno accade per una serie di motivi, ma essenzialmente perché esiste una correlazione, diretta e statisticamente significativa fra la riduzione della massa ossea e la calcificazione aortica (31) fra la diminuzione della densità minerale ossea e la deposizione di calcio nelle arterie. Per comprendere appieno questa correlazione occorre comprendere gli stretti rapporti dinamici esistenti, all'interno della cosiddetta "bone-remodeling unit" fra la cellula osteoclastica e quella osteoblastica. Ricordiamo qui che da una parte la cellula emopoietica totipotente può differenziarsi verso una linea linfoide o mieloide: da quest'ultima linea ori-

gina il monocita che, a sua volta, può poi dare origine o ad un macrofago o ad un osteoclasta. I marcatori principali di attivazione della cellula osteoclastica sono RANKL (il ligante di RANK) e OPG (osteoprotegerina), due citochine appartenenti alla famiglia del TNF- α . Dall'altra parte la cellula totipotente mesenchimale può a sua volta differenziarsi in adipocita, condroblasta, osteoblasta, o mioblasta, e almeno una parte di questa differenziazione è condizionata dalla quantità di PPAR- γ 2 presente. Ogni qualvolta vi sia una causa di attivazione della cellula osteoclastica (l'HIV e alcuni antiretrovirali), la cellula mesenchimale totipotente viene portata conseguentemente a differenziarsi in senso osteoblastico ma, poiché nell'adulto l'attività dell'osteoclasta già eccede fisiologicamente di quattro volte quella dell'osteoblasta, il bilancio dell'unità di rimodellamento osseo diventa sempre più negativo, con conseguente aumento della perdita di massa ossea e riduzione della densità minerale ossea. Poiché, parallelamente, l'attivazione evolutiva della cellula mesenchimale non può andare in senso adipocitico, non si registreranno alterazioni importanti a carico di questa linea. Il mioblasta è però a sua volta in grado di differenziarsi in senso osteoblastico, è questo fenomeno può portare, purtroppo, alla indesiderata deposizione di calcio nel distretto vasale. Doherty (32) ha già discusso e argomentato la presenza di RANKL e la maturazione del monocita ad osteoclasta all'interno della parete dell'arteria, e Schulz ha dimostrato la correlazione tra perdita di massa ossea e il parallelo aumento delle calcificazioni aortiche. È utile allora, a questo punto, considerare le diverse performance dei vari antiretrovirali misurate dai marcatori di attivazione osteoclastica e da quelli di turnover osseo ai fini di una corretta prevenzione del rischio cardiovascolare. Relativamente allo studio dei markers di attivazione osteoclastica, nel BICOMBO (33) si assiste ad una riduzione di OPG nel braccio con tenofovir, ed un aumento della stessa in quello con abacavir, e stanno comparando dati interessanti sul diverso effetto dei singoli inibitori della proteasi su linee cellulari di osteoclasti umani immortalizzati, a seconda delle diverse concentrazioni utilizzate e della presenza o meno del booster di ritonavir (34). Esistono inoltre evidenze, in vitro,

circa la capacità dei PI di inibire il differenziamento, in senso osteoblastico, delle cellule stromali, le quali, di conseguenza, verrebbero dirottate verso un destino cellulare adipocitario: da ciò deriva una ridotta neo-deposizione di osso (37, 38). Altri autori, infine, hanno evidenziato sia un incremento delle citochine pro-osteoclastogenetiche, sia un'aumentata attivazione del sistema RANKL-OPG, che abbiamo detto essere il regolatore del reclutamento, della differenziazione e dell'attivazione dei precursori osteoclastici (39). Per quanto riguarda, invece, i markers di turnover osseo, sia i dati pubblicati dalla Calmy sia quelli dello studio ASSERT presentato al recente EACS 2009 di Colonia dimostrano un aumento del turnover osseo più marcato nei soggetti che assumono tenofovir rispetto a chi assume gli altri antiretrovirali o regimi contenenti abacavir, rispettivamente. Questi dati recenti sui marcatori di turnover osseo concordano, in effetti, con differenti effetti clinici sulla BMD indotti da tenofovir rispetto agli altri antitranscriptasici (zidovudina nello studio SWEET, stavudina nel 903E, e abacavir nel RAVE e nell'ASSERT) (35, 36). Questo danno iatrogeno si aggiunge a quello causato direttamente dal virus poiché, più in generale, i pazienti trattati con HAART presentano, rispetto ai naïve, una maggiore prevalenza di osteopenia/osteoporosi (41).

La quinta considerazione da farsi è quindi la seguente: poiché con l'avanzare dell'età la densità minerale ossea fisiologicamente si riduce, e poiché alcuni antiretrovirali possono a loro volta contribuire al peggioramento della stessa, il monitoraggio attento e regolare dei marcatori di turnover osseo e di attivazione osteoclastica al basale e durante il follow-up riveste importanza fondamentale ai fini della prevenzione del rischio cardiovascolare.

In conclusione, alla luce delle conoscenze sulla popolazione generale di riferimento, al necessario utilizzo cronico degli antiretrovirali, e all'aumento dell'età media dei pazienti con infezione da HIV, sono necessari studi ulteriori per meglio definire le correlazioni fra le patologie renale e ossea e il rischio cardiovascolare nelle persone con infezione da HIV in terapia antiretrovirale, in virtù dell'alta prevalenza delle alterazioni a carico di questi due apparati, dei margini d'intervento sulle concause note del quadro, e delle

possibilità di diagnosi e di terapia che oggi abbiamo a disposizione. La determinazione del GFR, della vitamina D, della proteinuria, degli elettroliti sierici e urinari, dei marcatori di turnover osseo, possono essere di grande aiuto al clinico per scegliere il regime antiretrovirale ottimale per ogni singolo paziente e per non farsi trovare impreparato nel prossimo futuro di fronte ai nuovi importanti aspetti iatrogeni emergenti legati ai rapporti esistenti fra il trattamento dell'infezione da HIV, le tossicità renale ed ossea, e il rischio cardiovascolare a lungo termine.

Bibliografia

1. Selik RM et al. Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. *JAIDS* 2002;29:378-387
2. Go, A. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305
3. Invoker, N. et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-1295
4. Shiplap, M. et al. Cystitis C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049-2060
5. Bedim R, et al. IAS 2009, Cape Town, Abstract MOAB202
6. Levy A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*; 5 May 2009, Volume 150 Number 9: 607
7. Mocroft et al, Detection of Chronic Renal Failure among HIV Patients within the EuroSIDA Study. Los Angeles, CROI 2007, Abstract 828
8. Bischoff-Ferrari HA et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):18-28
9. Wang TJ et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503-11
10. Tomazic J. et al. Prevalence and risk factors for osteopenia/osteoporosis in an HIV-infected male population. *Wien Klin Wochenschr.* 2007;119(21-22):639-46.
11. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheki KE, Dusso AS. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003; 17(4): 513-20.
12. Holick, M. F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.* 2006;116:2062-2072
13. Bischoff-Ferrari, H. A. et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-2264.
14. Horberg M. et al. Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected antiretroviral naïve patients. *JAIDS* 2009 Oct 15
15. Woodward CLN et al, Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Medicine* 2009, 10, 482-487
16. Röling J, Schmid H, Fischereder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and HAART-induced nephropathy. *CID* 2006; 42: 1488-95.
17. Castellano C, Williams W, Kepler TB, Kim S, Szczech L, Hicks C. Clinical predictors of Tenofovir-associated nephrotoxicity in HIV-1 infected patients. XVII IAC, Oral WEAB0104.
18. Calmy A et al, Osteopenia and Proximal Renal Tubular Disease are Independently Associated with TDF Therapy. *J.Infect Dis.* 2009 Dec 1;200(11):1746-54.
19. Crane HM et al. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2006;20:1682-1683.
20. Szczech LA et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int.* 2002 Jan;61(1):195-202.
21. Fux C, Opravil M, Cavassini M, et al. Tenofovir and PI Use Are Associated with an Increased Prevalence of Proximal Renal Tubular Dysfunction in the Swiss HIV Cohort Study. CROI 2009: poster 743.
22. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, et al. Kidney tubular abnormalities in HIV patients treated with tenofovir with normal glomerular function – results of a prospective study on 284 patients. Glasgow HIV9 2009: poster 128.
23. Bettica P et al. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int* 1999;9(3):226-9.
24. Holick M. F. et al. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989 Nov 4;2(8671):1104-5.
25. Sanchez Hellin V, Toxicogenetics of antiretroviral treatment (II): neurotoxicity, hepatotoxicity, lactic acidosis, kidney damage, and other adverse effects of antiretroviral drugs. *Enferm Infect Microb Clin* 2008 May;26 Suppl 6:24-33.
26. Rodriguez Novoa S Predictors of Kidney Tubulopathy in HIV Patients Treated with Tenofovir: A Pharmacogenetic Study; Impairment in Kidney Tubular Function in Patients Receiving Tenofovir Is Associated with Higher Plasma Tenofovir Levels, Montreal, CROI 2009, Posters 37 & 745
27. Stellbrink HJ, ASSERT study at 48 wk, EACS 2009
28. Cauley JA et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 11:556-61, 2000
29. Center JR et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study-*Lancet* 1999 Mar 13;353(9156):878-82.
30. Tankó LB. et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *JBMR.* 2005;20:1912-1920
31. Schulz E et al, Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *JCEM* 89:4246-53, 2004
32. Doherty TM. et al. Rationale for the role of osteoclast-like cells in arterial calcification. *FASEB J.* 2002;16:577-582
33. Martinez E, et al. IAS 2009. Abstract MOAB203

34. Borderi M. et al, *Journal of the International AIDS Society* 2008, 11(Suppl 1):P123
35. Jones S, Restrepo D, Kasowitz A, et al. Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in the elderly. *Osteoporos Int* 2008; 19: 913-18.
36. Guillemi S, Ng F, Zhang W, et al. Risk Factors for Reduced Bone Mineral Density In HIV-Infected Individuals In The Modern HAART Era. 15th CROI 2008 poster # 969.
37. Malizia AP, Cotter E, Chew N, Powderly WG, Doran PP. HIV protease inhibitors selectively induce gene expression alterations associated with reduced calcium deposition in primary human osteoblasts. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23(2): 243-50.
38. Jain RG, Lenhard JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Biol Chem* 2002; 277(22): 19247-50.
39. Malizia AP, Vioreanu MH, Doran PP, Powderly WG. HIV1 protease inhibitors selectively induce inflammatory chemokine expression in primary human osteoblasts. *Antiviral Res* 2007; 74(1): 72-6.
40. Dusso A, Vidal M, Powderly WG, Yarasheski KE and Tebas P. Protease inhibitors inhibit in vitro conversion of 25(OH)-vitamin D to 1,25 (OH)₂-vitamin D *Antiviral Therapy* 2000; 6: 10-8.
41. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20(17): 2165-74.

Indirizzo per per la corrispondenza:
Dr. Marco Borderi
U.O. Malattie Infettive
Bologna
E-mail: marco.borderi@aosp.bo.it

La scelta dei farmaci antiretrovirali nel contesto della gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti con infezione da HIV

Giovanni Guaraldi

Clinica delle Malattie Infettive, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia - Modena

Riassunto. Nella presente trattazione si intende esporre una revisione della letteratura recente sulla valutazione del rischio cardiovascolare associato all'uso dei farmaci antiretrovirali nelle persone con infezione da HIV. Viene illustrato un modello di valutazione clinica che integra agli stimatori del rischio un approccio clinico individualizzato per l'identificazione dei pazienti vulnerabili che possono giovare tra gli interventi di prevenzione primaria interventi di modifica della terapia antiretrovirale.

Parole chiave: HIV, rischio cardiovascolare, valutazione del rischio clinico

Introduzione

Nell'era della terapia antiretrovirale altamente efficace ci si attende che la sopravvivenza delle persone che vivono con HIV/AIDS si avvicini sensibilmente a quella della popolazione generale[1]. In questo scenario le malattie cardiovascolari hanno progressivamente acquistato importanza come possibili cause di morbosità e mortalità[2, 3] e come possibile conseguenza dell'invecchiamento dei soggetti infetti. Il *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs study* (D:A:D) ha confermato questa ipotesi evidenziando una stretta associazione tra invecchiamento ed eventi cardiovascolari, lasciando intravedere un atteso incremento assoluto di tali patologie negli anni a venire.

Nella corte D:A:D la mortalità per evento cardiovascolare rappresenta la quarta causa di morte nella popolazione HIV positiva, secondaria ad eventi definiti l'AIDS, alle malattie epatiche e alle neoplasie non AIDS correlate; si stima che l'incidenza dell'infarto del miocardio sia pari a 3.5 eventi per 1.000 anni persona di follow up[4].

I dati di prevalenza e incidenza possono tuttavia essere sensibilmente diversi tra le varie coorti osservazionali di pazienti ma soprattutto cambiare nel tempo,

sottolineando così l'importanza degli interventi di prevenzione primaria. Alla *Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection* (CROI), svoltosi a Montreal, Canada il 8-11 febbraio 2009 i ricercatori del Kaiser Permanente, un importante data base amministrativo della California che ha identificato nel periodo 1996-2008 gli infarti del miocardio in 20.178 soggetti con infezione da HIV e in 202.723 soggetti HIV negativi di pari sesso ed età, hanno individuato che il rischio di infarto che nel periodo 1996-2002 era doppio nelle persone con infezione da HIV rispetto ai controlli HIV negativi, appariva invece convergere nel periodo 2002-2008. In tale periodo infatti la differenza di incidenza nelle due popolazioni osservate non era più statisticamente significativo, facendo ritenere che i soggetti HIV positivi avevano la stessa probabilità di sviluppare un infarto del miocardio dei controlli HIV negativi. I ricercatori della Kaiser permanente associavano tale andamento a un cambiamento nell'uso dei farmaci antiretrovirali verso associazioni con un minor impatto sulla dislipidemia e a un incremento di utilizzo dei farmaci ipolipemizzanti, le statine in particolare. Questo cambiamento nelle abitudini prescrittive si associava infatti a un decremento della predizione di rischio cardiovascolare a 10 anni, come sti-

mato dall'algoritmo di Framingham [5]. Da ciò si evince che gli interventi di prevenzione primaria per le malattie cardiovascolari sono di cruciale importanza per la riduzione del rischio cardiovascolare anche nei pazienti con infezione da HIV alla stregua della popolazione generale.

Appare plausibile che il rischio cardiovascolare sia incrementato nelle persone con infezione da HIV. Questo incremento del rischio deriva da una complessa interazione di determinanti relativi al paziente, al virus HIV e alla esposizione alla terapia antiretrovirale. In questa trattazione ci focalizzeremo sui farmaci sottolineando però che il loro contributo è verosimilmente inferiore a quello relativo all'ospite o al virus HIV.

In particolare alcuni rischi legati all'ospite sono legati ad una aumentata prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari classici, quali il fumo di sigaretta, l'uso di cocaina, la dislipidemia e il diabete, indubbiamente più frequenti rispetto alla popolazione HIV negativa di pari età. Altri fattori di rischio, quali la lipodistrofia, il danno immunologico da immunodeficienza o immunoattivazione, lo stato infiammatorio cronico e la trombofilia appaiono invece specifici per la popolazione HIV positiva.

Appare quindi fondamentale sottolineare che il primo passo per il controllo delle malattie cardiovascolari in HIV sia proprio il controllo della replicazione virale attraverso i farmaci antiretrovirali.

Farmaci e rischio cardiovascolare

L'impatto metabolico

L'attuale teoria sulla aterogenesi è stata formulata da Ross oltre 15 anni or sono, integrando l'ipotesi dell'ostruzione vascolare da accumulo di lipidi con le nuove acquisizioni sulla infiammazione nell'ambito della *risposta all'insulto dell'endotelio* a vari stimoli locali e sistemici. [6]

Apparentemente gli studi di tossicità cardiovascolare legati ai farmaci antiretrovirali, in particolare gli studi registrativi, si sono concentrati sul danno dislipidemico indotto dai farmaci e solo recentemente sono comparsi dati circa una possibilità di danno endoteliale diretto.

La **tabella 1** modifica una prima versione pubblicata nelle linee guida EACS del 2007 circa le alterazioni dei parametri lipidici indotte dai singoli farmaci o dalle classi farmacologiche oggi in commercio. Tale tabella è stata dedotta dai principali studi registrativi dei farmaci attualmente in commercio. La **figura 1** riassume il confronto testa-a-testa di atazanavir, darunavir e fosamprenavir rispetto a lopinavir: mentre nei primi due casi il vantaggio metabolico era da attribuire sia per il colesterolo che per i trigliceridi, nel caso di fosamprenavir il vantaggio appariva significativo solo per colesterolo.

Più interessante è invece il confronto tra la classe degli inibitori della proteasi e gli inibitori non nucleosidici, usando atazanavir/r come farmaco di riferimento. Lo studio indipendente ACTG-5202 recentemente

Tabella 1. Impatto metabolico delle classi farmacologiche e dei singoli farmaci antiretrovirali

	Inibitori dell'ingresso	Inibitori dell'integrasi	Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa	Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa	Inibitori della proteasi
minore	T20 Maraviroc	Raltegravir	Nevirapina	3TC/FTC Abacavir Tenofovir	
			Efavirenz	Zidovudina	Atazanavir/r Saquinavir/r
				ddI	Lopinavir/r Fosamprenavir/r Darunavir/r
				d4T	Indinavir/r Tipranavir/r Ritonavir (full dose)
maggiore					
	minore —————> impatto metabolico delle classi farmacologiche —————> maggiore				

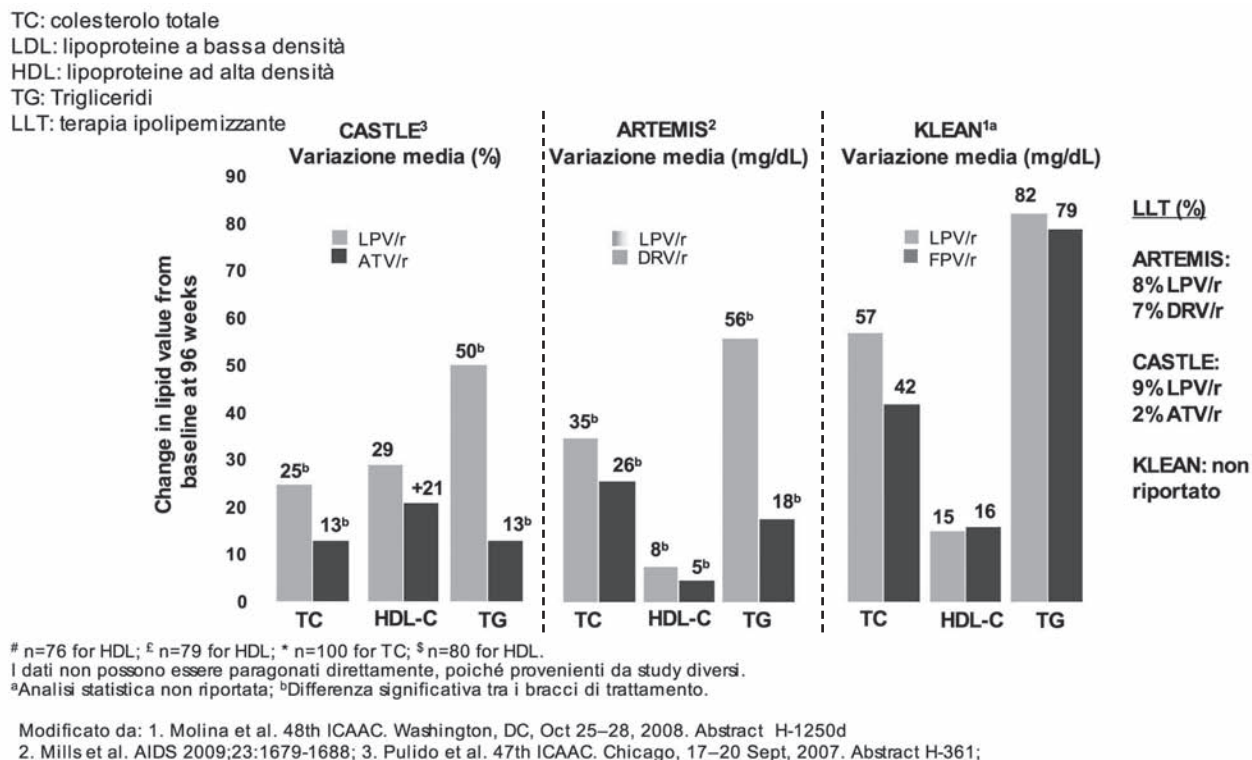


Figura 1. Alterazione dei parametri lipidici indotti dai PI boosterati nei principali studi registrativi (incremento a 96 settimane rispetto al valore basale)

te presentato al 17° CROI ha permesso di confrontare il cambiamento medio dei lipidi a digiuno in pazienti naïve trattati con atazanavir vs. efavirenz (**figura 2**). Questo studio ha mostrato che il backbone nucleosidico di accompagnamento (rispettivamente abacavir/3TC e tenofovir/FTC) era cruciale nel mostrare una differenza tra i quattro gruppi di trattamento a vantaggio dell'associazione atazanavir/ritonavir + tenofovir/FTC su tutti i parametri metabolici considerati. Questa figura può tuttavia trarre in inganno, in quanto il rischio metabolico associato ai farmaci non va considerato sulle singole frazioni lipidiche quanto piuttosto dal rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL, pietra miliare di confronto sull'impatto lipidico sul rischio cardiovascolare non era differente nei gruppi di trattamento [7].

Particolarmente interessanti sono stati anche i risultati dello studio ARTEN che ha confrontato, sempre in una popolazione naïve, pazienti che iniziavano il trattamento con nevirapina rispetto ad atazanavir

(**figura 3**). In questo caso, pur evidenziando un profilo metabolico ottimale per entrambi i regimi di trattamento, appariva significativo il favorevole incremento HDL già noto per nevirapina le cui implicazioni sulla protezione del rischio cardiovascolare necessitano di ulteriori approfondimenti. Il recente CROI ha mostrato anche i risultati metabolici dello studio STARTMRK mostrando un effetto metabolico neutro di raltegravir, che non superava mai i cut-off di alterazioni metaboliche proposte dal *Adult Treatment Panel III* del *National Cholesterol Education Program* (NCEP ATP-III) statunitense [8] (**figura 4**).

Da questi studi appare quindi evidente che l'uso dei farmaci antiretrovirali può significativamente modificare l'assetto metabolico e indirettamente il rischio cardiovascolare di un paziente con infezione da HIV. Tuttavia, occorre sottolineare che esiste una cardiotoxicità indotta dai farmaci antiretrovirale diretta, pertanto indipendente dal loro impatto metabolico.

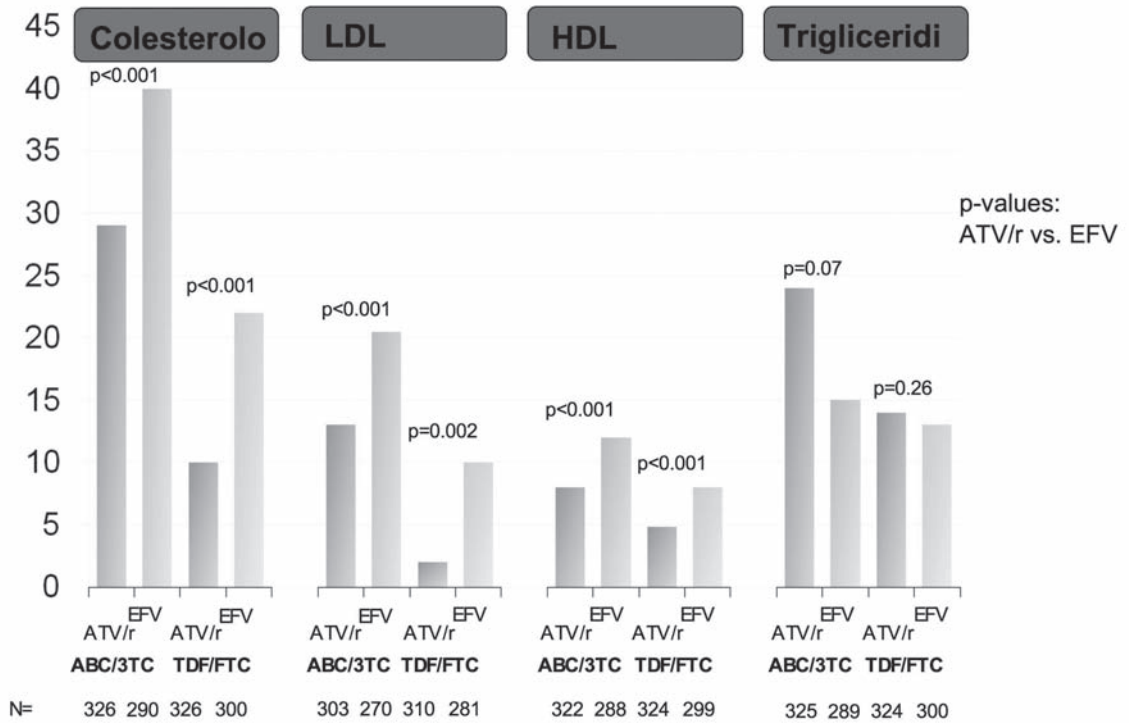
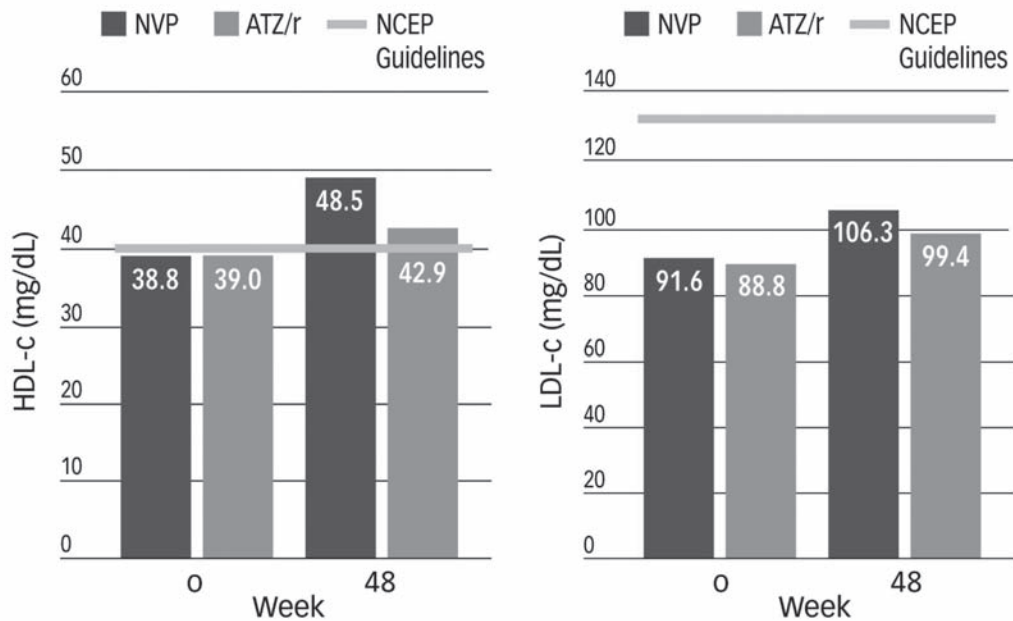
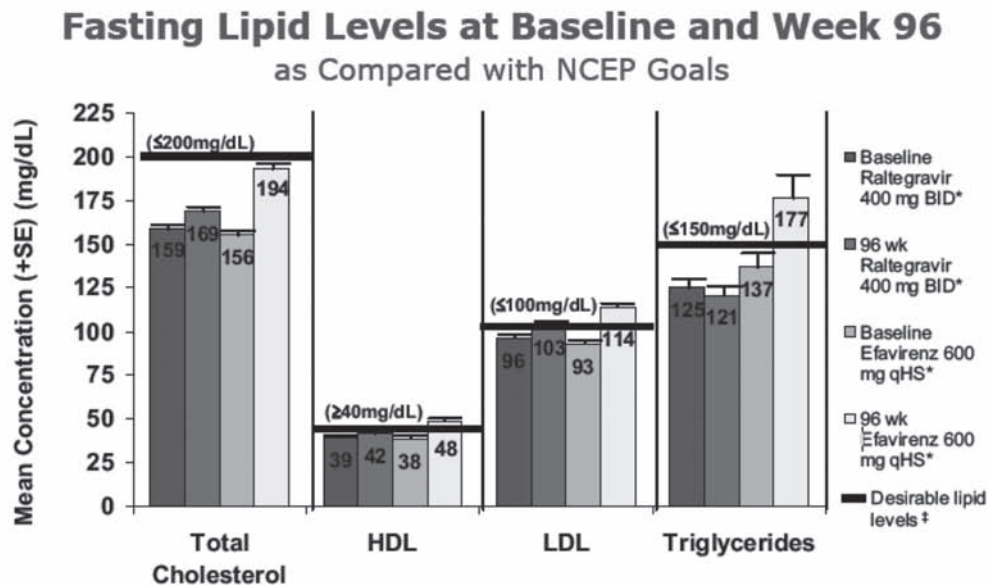


Figura 2. Studio ACTG 5202: Confronto del cambiamento medio dei lipidi a digiuno nei bracci trattati con ATV/r vs. EFV (analisi as treated a 48 settimane) rispettivamente associati a ABC/eTC o TDF/FTC



Note: Sono considerati i valori assoluti alla 48a settimana. I dati dei pazienti che hanno iniziato la terapia ipolipemizzante sono stati esclusi dall'analisi.

Figura 3. Studio ARTEN:Variazione dei parametri lipidici nel braccio trattato con Nevirapina rispetto a quello trattato con Atazanavir/ritonavir



*In combination with TDF/FTC.

*Taken from the Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002.

Figura 4. Studio STARTMRK. Variazione dei parametri lipidici nel braccio trattato con Raltegravir rispetto a quello trattato con Efavirenz

La tossicità farmacologica diretta

Numerosi studi retrospettivi e prospettici, basati sia su corti cliniche che amministrative, con metodologia caso controllo o randomizzati hanno permesso di individuare il contributo diretto della terapia antiretrovirale nell'emergenza di eventi cardiovascolari [9]. I risultati di questi studi sono controversi mostrando talora un'assenza di contributo di rischio [10] talora invece un contributo di rischio significativo per la classe dei PI in confronto a quella degli NNRTI [11]. Questi risultati contraddittori derivano probabilmente da limiti metodologici degli studi: negli studi osservazionali a causa del bias di selezione del campione, negli studi randomizzati a causa del breve periodo di follow up e dell'esiguità del numero di eventi clinici osservati [12].

Tale situazione fu per la prima volta osservata dalla coorte D:A:D nell'articolo del *New England Journal of Medicine* del 2007 specificamente per lopinavir e indinavir mostrando che l'associazione tra l'esposizione cumulativa di questi farmaci con l'infarto del miocardio era indipendente dai fattori di rischio

cardiovascolari classici quali la dislipidemia, l'alterazione del metabolismo glucidico e il diabete mellito, l'ipertensione o l'uso concomitante di farmaci ipolipemizzanti o ipoglicemizzanti [11]. L'analisi si è poi spinta avanti confrontando indinavir con saquinavir per i quali era possibile analizzare l'impatto della baby dose di ritonavir nel procedimento di boosterizzazione e anche in questo caso il rischio di infarto del miocardio associato a indinavir appariva indipendente dall'impatto metabolico, pur evidente di ritonavir (figura 5).

La coorte D:A:D ha recentemente pubblicato una valutazione epidemiologica sull'impatto del rischio cardiovascolare di 13 farmaci antiretrovirali per la quale si disponeva di un follow-up clinico di oltre 30.000 anni persona di esposizione su una casistica composta da 178.835 anni persona di follow-up e 580 pazienti che hanno sviluppato un infarto del miocardio non è stato possibile trovare alcuna associazione tra infarto del miocardio ed esposizione cumulativa e corrente con tenofovir, zalcitabina, zidovudina, stavudina, lamivudina, nevirapina, efavirenz, nelfinavir, sa-

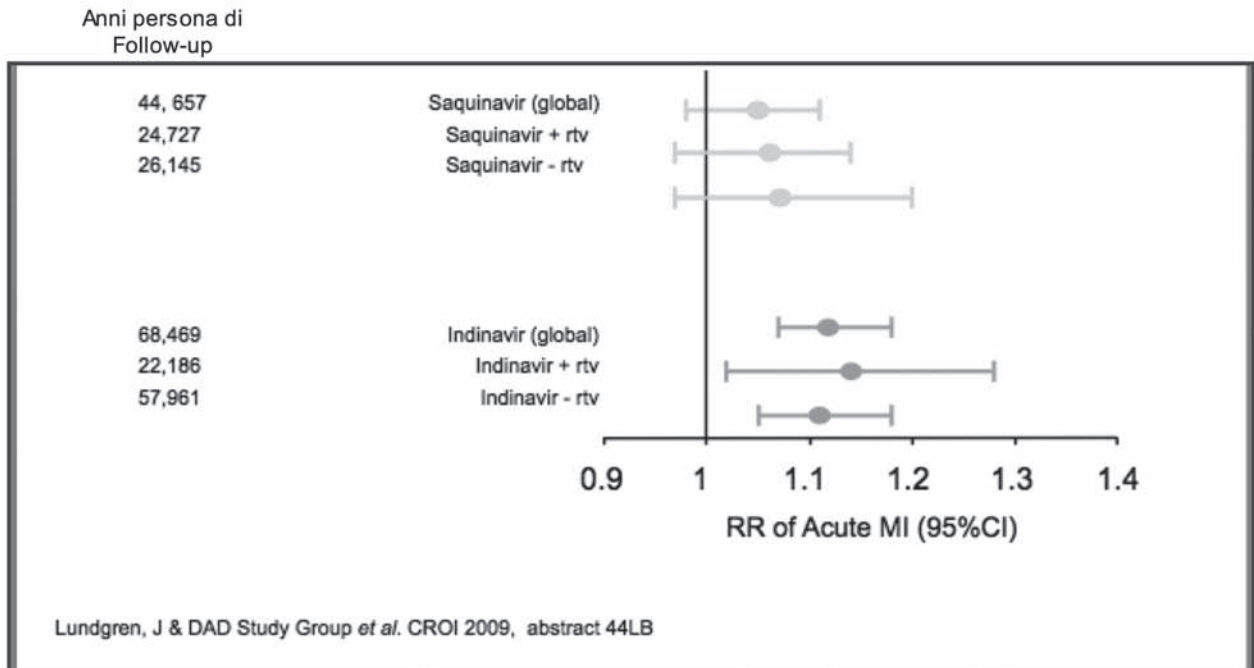


Figura 5. Il boosting con Ritonavir non modifica il rischio associato ai singoli inibitori della proteasi. Risultati dello studio D:A:D

quinavir. Si osservava invece un incremento di rischio associato all'esposizione recente di abacavir o didanosina oppure all'esposizione cumulativa di indinavir e lopinavir/ritonavir. Per questi ultimi inibitori della proteasi, il rischio relativo si attenuava ma non si azzerava (rischio relativo per ogni anno di esposizione uguale a 1,12 a 1,08 e da 1,13 a 1,09 rispettivamente) dopo aggiustamento per parametri lipidici. Questi risultati vanno tuttavia interpretati nel contesto metodologico in cui sono stati generati, cioè studi osservazionali in grado di potere mostrare associazioni ma non nessi di causalità, senza poter escludere in assoluto fattori di confondimento determinati dalle attitudini prescrittive dei centri partecipanti alle singole coorti [13].

Totalmente inaspettata e assolutamente controversa è tuttora l'associazione tra esposizione corrente o recente (negli ultimi 6 mesi) di abacavir e didanosina e l'aumento del rischio cardiovascolare. La stima del rischio relativo di evento cardiovascolare associato ai due farmaci sopramenzionati nel primo articolo pubblicato su *Lancet* era rispettivamente 1.90 (95% CI

1.47–2.4) e 1.49 (95% CI 1.14–1.95); nella più recente analisi pubblicata su *JID* l'aggiustamento statistico mostra un rischio relativo pari a 1.70 (95% CI, 1.17–2.47) per abacavir e 1.41 (95% CI, 1.09–1.82) per didanosina.

La reazione immediata a questo risultato inatteso è stata una valutazione retrospettiva eseguita da Glaxo-SmithKlein (GSK Study), che ha permesso di accorpere i dati di 54 trials clinici (per lo più studi registrativi) che hanno coinvolto un totale di 9639 pazienti che effettuavano terapia con abacavir e 5044 che non lo assumevano, ha evidenziato come l'incidenza di evento cardiovascolare fosse simile nei due gruppi. [14] È necessario sottolineare che la popolazione arruolata in questi studi era selezionata escludendo rilevanti comorbidità (come è ovvio nei trials clinici) e soprattutto aveva una età media quasi 10 anni inferiore rispetto alla popolazione arruolata nello studio D:A:D.

L'ente regolatore EMEA ha pertanto commissionato una ricerca al French Hospital Database on HIV, al fine di confermare su un data set indipendente dal DAD la possibile associazione tra abacavir ed evento

cardiovascolare. I risultati di questa analisi sono apparsi particolarmente controversi sia per questioni metodologiche legate al fatto che sono stati estrapolati dati clinici da un dataset originariamente amministrativo, ma soprattutto per il fatto che i dati inizialmente presentati al CROI 2009 [15] che confermavano l'associazione tra esposizione corrente e aumento di rischio, limitatamente al primo anno di esposizione al farmaco, sono stati successivamente smentiti pochi mesi dopo al congresso IAS in Sudafrica. Gli statistici che hanno analizzato la coorte non sono stati più in grado di rilevare il segnale di rischio per abacavir dopo avere corretto l'analisi per l'uso volontuario di cocaina, che come noto si associa a un aumentato rischio di infarto del miocardio. Questi dati sono di prossima pubblicazione su *Archives of Internal Medicine*.

Il clima di grande incertezza ha indotto il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano dell'Agenzia Europea dei Medicinali (CHMP) a concludere che non vi sono prove sufficienti per raccomandare modifiche alla gestione terapeutica dei pazienti, alimentando ovviamente una vorticoso ricerca di segnali di associazione di abacavir ed evento cardiovascolare anche in studi originariamente non disegnati per identificare tale associazione.

Un'analisi post-hoc dello studio *Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy* (SMART) ha confermato l'associazione tra aumento dell'incidenza di evento cardiovascolare e l'uso di abacavir, mentre non è stata trovata l'associazione con didanosina. [16]

L'associazione veniva anche confermata dalla coorte canadese del Quebec Cohort Study che aveva il vantaggio di correggere il dato per i fattori di rischio cardiovascolare classici inserendo anche l'uso di farmaci ipolipemizzanti, ipoglicemizzanti, anti-ipertensivi o anticoagulanti orali ma non per malattia renale cronica. [17].

Al contrario, lo studio *AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials* (ALLRT) non ha trovato un'associazione tra l'uso recente di abacavir e la malattia cardiovascolare severa o l'infarto del miocardio nei pazienti naive. I ricercatori sottolineavano ancora una volta il rischio di bias di selezione nelle coorti osservazionali.[18]

Un risultato analogo è stato riportato dall'analisi dei dati del *Veterans Administration Case Registry* (VA

Cohort Study) che ha mostrato che l'aumento di rischio per malattia cardiovascolare e l'uso recente di abacavir non era statisticamente significativa e che tutte le associazioni osservate erano ulteriormente attenuate dopo aggiustamento per fattori rischio cardiovascolare classici. [19] Questo studio presentato allo IAS 2009 e non ancora pubblicato, ha avuto il pregio di puntualizzare, se ancora necessario, il più ovvio di tutti i bias di selezione presenti negli studi di coorte, cioè l'associazione tra insufficienza renale cronica e rischio cardiovascolare[20]. Rientra nella buona pratica clinica l'esclusione di tenofovir nei pazienti con insufficienza renale cronica, pertanto come si evince anche nella coorte D:A:D la maggior parte dei pazienti con insufficienza renale cronica è stata posta in terapia con abacavir, selezionano in questo modo un popolazione a maggior rischio cardiovascolare. Tale bias è stato corretto nella coorte D:A:D tuttavia il dato sull'insufficienza renale cronica non era disponibile per l'intera popolazione.

Un significato statistico maggiore può essere dato da studi prospettici randomizzati che hanno escluso i pazienti con danno renale.

Anche in questo caso i risultati non sono concordi: mentre lo studio STEAL ha evidenziato, seppur con numeri bassissimi, una possibile associazione di rischio (7 infarti del miocardio nei pazienti randomizzati ad abacavir e 1 infarto del miocardio nei pazienti randomizzati a tenofovir). In questo studio colpiva tuttavia uno sbilanciamento di randomizzazione circa la prevalenza dei fattori di rischio, infatti la quota dei pazienti fumatori era doppia nei pazienti randomizzati ad abacavir (40.2% contro 29.2%) , con un impatto significativo sul rischio stimato dall'equazione di Framingham (8.5% contro 7%)[21] lo studio HEAT eseguito su una numerosità campionaria molto più ampia non ha permesso di evidenziare lo stesso segnale.[22]

Più recentemente, anche lo studio BICOMBO e lo studio ACTG 5095 hanno escluso un'associazione di rischio tra abacavir e malattia cardiovascolare. [23, 24]

La **tabella 2**, riassume gli studi sopra-citati sottolineando che in tutti gli studi, tranne lo STEAL il segnale di potenziale cardiotoxicità di abacavir non veniva percepito quando venivano esclusi i pazienti con insufficienza renale cronica.

Personalmente ritengo che la saga dell'abacavir sia alle sue battute finali. Fino a quando non saremo

in grado di conoscere i possibili meccanismi patogenetici che legano l'esposizione di un farmaco al rischio cardiovascolare, non potremo mai escludere completamente bias di selezione che fanno emergere solo talvolta possibili segnali di rischio. Una cosa però abbiamo imparato da questa storia infinita sul rischio di abacavir: i fattori di rischio individuali diventano clinicamente apprezzabili solo quando si manifestano in soggetti con rischio cardiovascolare globale aumentato.

L'identificazione dei pazienti a rischio cardiovascolare aumentato

La valutazione del rischio della malattia cardiovascolare in corso di infezione da HIV si basa su step successivi che possono necessitare di un intervento multidisciplinare specialistico[25]:

Step 1: individuazione dei fattori di rischio. Innanzitutto, è necessario individuare i fattori di rischio classici di malattia cardiovascolare ai quali si aggiunge l'infezione da HIV che rappresenta un fattore di rischio indipendente per danno d'organo.[26]

Concretamente, il primo step implica la valutazione di familiarità per evento cardiovascolare giovanile (< di 55 anni se maschio, < di 65 anni se femmina), colesterolemia totale e HDL, pressione sanguigna, fumo e diabete, oltre che considerare l'età e il sesso del paziente. Specifico per i pazienti con infezione da HIV, è necessario anche valutare la presenza della lipodistrofia (soprattutto il fenotipo lipoipertrofico), poiché è da considerare come un fattore di rischio indipendente.[27] La valutazione globale del rischio del paziente non esclude l'esecuzione di un ECG, che permette di individuare ischemie silenti o dei disturbi di conduzione.

Step 2: stratificazione del rischio clinico attraverso algoritmi diagnostici. A tutt'oggi non sono ancora stati elaborati algoritmi stimatori del rischio specifici per l'infezione da HIV, pertanto si possono utilizzare gli stimatori del rischio validati nella popolazione generale.[28, 29]

L'algoritmo di Framingham è l'unica equazione di predizione del rischio cardiovascolare che è stata confrontata con l'incidenza degli eventi cardiovascolari nei pazienti con infezione da HIV. Tale algoritmo è pertanto da preferirsi pur nella consapevolezza che

Tabella 2. La malattia renale cronica è un fattore confondente dell'associazione tra abacavir e evento cardiovascolare

Studio	Design	Accertamento degli eventi	N°	N° eventi totali (ABC/TDF)	Effetto di ABC	Esclusione malattia renale	Screening HLA-B 5701	Maggioranza con VL non rilevabile
D:A:D	Coorte osservazionale prospettica	Predefinito, prospettico	33347	523 (221/139)	Si	No	No	Si
FHDB	Coorte osservazionale caso-controllo	Infarti del miocardio retrospettivi validati	289 ca 884 ctr	289	Si (nel I anno di exp.)	No	No	Si
SMART	RCT osservazionale	Predefinito, prospettico	2752	19	Si	No	No	Si
STEAL	RCT	Prospettico	357	9 (8/1)	Si	Si	Si	Si
GSK Analysis	RCT (54 coorti)	Ricerca retrospettiva su database	14174	11	No	Si	Si	No
ALLRT ACTG	LTFU da 5 RCT	Retrospettivo	3205	24	No	Si	Si	No
VA Clinical Case	Retrospettivo su database	Ricerca retrospettiva	19424	278	No	Si	No	Si
HEAT	RCT	Prospettico	688	6 (2/4)	No	Si	No	No
BICOMBO	RCT	Prospettico	333	1 (0/1)	No	Si	No	Si

questo strumento sottostima gli eventi clinici. [28-30]. Altri algoritmi di predizione del rischio utilizzati nella popolazione generale hanno il vantaggio di computare fattori di rischio aggiuntivi che possono essere significativi nella patogenesi della malattia cardiovascolare in corso di infezione da HIV, in particolare l'algoritmo PROCAM (http://www.chd-taskforce.com/procam_interactive.html) include la trigliceridemia plasmatica; l'algoritmo Reynolds (<http://www.reynoldsriskscore.org>) il dosaggio sierico della proteina C-reattiva; l'algoritmo SHAPE (http://www.shapesociety.org/your_levels_of_risk/) la valutazione del danno vascolare attraverso la misurazione dello spessore medio intimale.

Step 3: valutazione della vulnerabilità del singolo paziente. La valutazione di vulnerabilità individuale è un giudizio clinico che permette di individuare i pazienti che possono beneficiare di interventi di prevenzione primaria per malattia cardiovascolare, stratificando la popolazione in maniera dicotomica in soggetti a rischio aumentato o non aumentato. Il percorso di valutazione di vulnerabilità individuale è particolarmente indicato nei pazienti stratificati come a "rischio intermedio" dagli algoritmi diagnostici.[31]

Nei pazienti in cui l'algoritmo di Framingham stima un rischio cardiovascolare intermedio (compreso tra 10 e 20% nei successivi 10 anni) è indicato, laddove disponibile, un percorso specialistico di valutazione della vulnerabilità individuale in cui il giudizio clinico integra risultati di algoritmi diagnostici con informazioni derivanti da predittori del rischio integrativi o test diagnostici funzionali o strutturali di danno endoteliale. In particolare, il percorso diagnostico è da integrare con la valutazione di biomarkers sierici come il livello di trigliceridemia, markers di infiammazione (IL-6, proteina C-reattiva ad alta sensibilità, VICAM), di coagulazione (D-dimero) e l'omocisteinemia; i marcatori di danno vascolare, da riservarsi a centri specialistici, comprendono test diagnostici di danno funzionale (velocità dell'onda di polso, test della funzione endoteliale tramite la dilatazione flusso-mediata, indice pressorio caviglia braccio) e di danno strutturale (spessore medio intimale, calcio coronarico).

Le linee guida EACS sulla prevenzione e il trattamento delle alterazioni metaboliche in corso di infe-

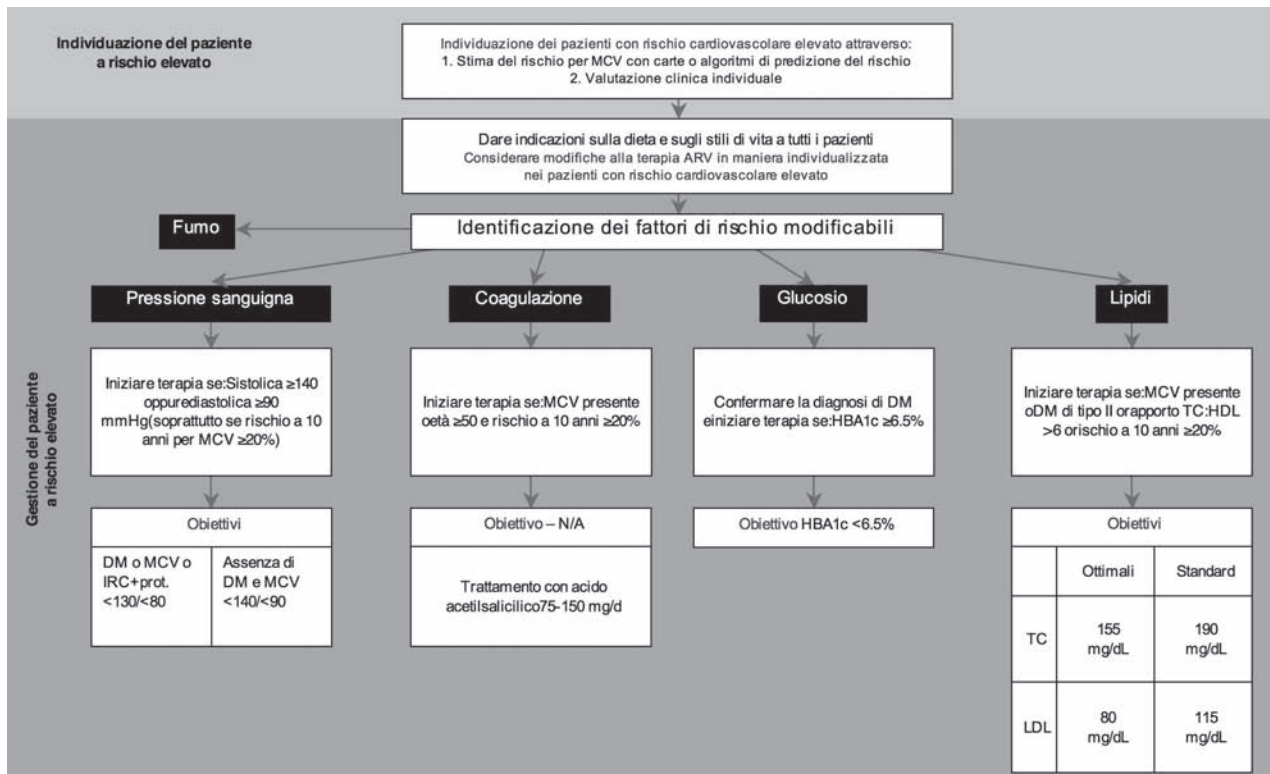
zione da HIV suggeriscono innanzitutto di stimare il rischio cardiovascolare assoluto delle persone con infezione da HIV sottolineando che l'intensità dello sforzo per prevenire gli eventi cardiovascolari è proporzionato dall'entità del rischio (**figura 6**).

La gestione della terapia antiretrovirale nel paziente a rischio cardiovascolare aumentato

L'esposizione ai farmaci antiretrovirali, deve essere considerata alla stessa stregua degli altri fattori di rischio cardiovascolare modificabili, rappresentando sia un indicatore del rischio cardiovascolare, sia un target terapeutico per i pazienti a rischio cardiovascolare aumentato.

Nel primo caso, nella valutazione iniziale del paziente, laddove sia presente una dislipidemia isolata che si ritiene possa essere secondaria all'uso della terapia antiretrovirale, in particolare da inibitori della proteasi (fortificati con ritonavir) o da efavirenz, il cambiamento terapeutico verso inibitori della proteasi a minor impatto metabolico, eventualmente non fortificati, o inibitori dell'integrasi o nevirapina può essere valutato come alternativa prima dell'introduzione del fibrato o della statina.

Nel secondo caso, limitatamente ai pazienti con rischio cardiovascolare aumentato, il primo intervento terapeutico è rappresentato dall'uso delle statine, in quanto efficaci nel ridurre la mortalità cardiovascolare, indipendentemente dall'efficacia della loro azione ipolipemizzante. Il cambiamento terapeutico da indinavir, lopinavir ed eventualmente abacavir, è giustificato per escludere un rischio di tossicità cardiovascolare diretta legata all'esposizione rispettivamente cumulativa o corrente a questi farmaci, oppure per ridurre l'impatto metabolico della terapia antiretrovirale al netto dell'efficacia delle statine. In questo secondo caso dobbiamo sottolineare che la modifica della terapia verso regimi alternativi non ha dei chiari indicatori surrogati di beneficio, infatti sono ancora limitati gli studi che valutino la tossicità "diretta" dei farmaci antiretrovirali. Forse il primo studio che si è posto questo obiettivo è lo studio SEBAR che ha analizzato il vantaggio del cambiamento terapeutico verso atazanavir/ritonavir in soggetti dislipidemicici con carica virale



modificato dalle EACS Guidelines on Prevention and Management of Co-morbidities in HIV-infected Patients, 2009

Figura 6. Algoritmo di prevenzione delle Malattie Cardiovascolari (MCV) nei pazienti con infezione da HIV.

da HIV soppressa. Come atteso si è osservato un vantaggio metabolico, tuttavia questo non corrispondeva ad alcun vantaggio sul test FMD e sui marcatori serici dell'infiammazione valutati come marcatori surrogati del beneficio terapeutico sul danno endoteliale da farmaco[32]. Siamo quindi ancora lontano da avere dei marcatori surrogati di tossicità farmacologica diretta e il cambiamento delle terapie deve spesso essere fatto usando farmaci il cui impatto sul rischio cardiovascolare rimane ignoto.

Concludendo ritengo che gli interventi di modifica di terapia antiretrovirale sono pertanto legittimi in corso di infezione da HIV al fine di minimizzare il rischio cardiovascolare ma non senza aver prima cercato di modificare i rischi derivanti da stili di vita scorretti, in particolare la sospendere il fumo di sigaretta, primo, oltre che il più efficace, strumento di prevenzione primaria.

Bibliografia

1. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC, Porter K. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008;300:51-59.
2. Martinez E, Milinkovic A, Buirra E, de Lazzari E, Leon A, Larrousse M, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med* 2007;8:251-258.
3. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48:590-598.
4. Smith C, Group DADS. Association between Modifiable and Non-modifiable Risk Factors and Specific Causes of Death in the HAART Era: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Stud. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, Canada, February 8-11 2009.

5. Hurley L, Leyden W, Xu L, Silverberg M, Chao C, Tang B, et al. Updated Surveillance of Cardiovascular Event Rates among HIV-infected and HIV-uninfected Californians, 1996 to 2008. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, Canada, February 8-11 2009.
6. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993,362:801-809.
7. Daar E, Tiemey C, Fischl M, Collier A, Mollan K, Budhathoki C, et al. ACTG 5202: Final Results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in Treatment-naïve HIV-infected Patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, US, February 16-19 2010.
8. DeJesus E, Cohen C, Lennox J, Lazzarin A, Berger D, Jin B, et al. Metabolic Profiles and Body Composition Changes in Treatment-naïve HIV-infected Patients Treated with Raltegravir 400 mg Twice-daily vs Efavirenz 600 mg Each Bedtime Combination Therapy: 96-week Follow-up. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, US, February 16-19 2010.
9. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation* 2008,118:e29-35.
10. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003,348:702-710.
11. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007,356:1723-1735.
12. Murphy R, Costagliola D. Increased cardiovascular risk in HIV infection: drugs, virus and immunity. *AIDS* 2008,22:1625-1627.
13. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, 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* 2010,201:318-330.
14. Cutrell A, Brothers C, Yeo J, Hernandez J, Lapierre D. Abacavir and the potential risk of myocardial infarction. *Lancet* 2008,371:1413.
15. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of Specific NRTI and PI Exposure on the Risk of Myocardial Infarction: A Case-Control Study Nested within FHDH ANRS CO. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, Canada, February 8-11 2009.
16. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008,22:F17-24.
17. Durand M, Sheehy O, Baril JG, Leloir J, Tremblay C. Relation between use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and risk of myocardial infarction (MI): a nested case control study using Quebec's public health insurance database (QPHID). 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, July 19-22 2009.
18. Benson C, Ribaud HJ, Zheng E, Koletar S, Smurzynski M, Bosch R, et al. No Association of Abacavir Use with Risk of Myocardial Infarction or Severe Cardiovascular Disease Events: Results from ACTG A5001. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections CROI. Montréal, Canada, 8-11 February 2009.
19. Bedimo R, Westfall A, Drechsler H, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular disease in the HAART era. 5th IAS Conference on Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, 19-22 July 2009.
20. George E, Lucas GM, Nadkarni GN, Fine DM, Moore R, Atta MG. Kidney function and the risk of cardiovascular events in HIV-1-infected patients. *AIDS*,24:387-394.
21. Humphries A, Amin J, Cooper D, Carr A, Kelleher A, Bloch M, et al. Changes in Cardiovascular Biomarkers with Abacavir: A Randomized, 96-week Trial. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, US, February 16-19 2010.
22. McCormsey G, Smith KY, Patel P, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Similar Reductions in Markers of Inflammation and Endothelial Activation after Initiation of Abacavir/Lamivudine or Tenofovir/Emtricitabine: The HEAT Study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, Canada, February, 8-11 2009.
23. Martinez E, Larrousse M, Podzamczar D, Perez I, Gutierrez F, Lonca M, et al. Abacavir-based therapy does not affect biological mechanisms associated with cardiovascular dysfunction. *AIDS*,24:F1-9.
24. Shikuma C, Zheng E, Ribaud HJ, Andersen J, Glesby MJ, Meyer WA, 3rd. 96-Week Effects of Suppressive Efavirenz-containing ART, Abacavir, and Sex on High-sensitivity C-reactive Protein: ACTG A5095. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, Canada, February 8-11 2009.
25. Guaraldi G, Orlando G, Squillace N, De Santis G, Pedone A, Spaggiari A, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of metabolic and morphologic alterations of HIV-related lipodystrophy. *HIV Clin Trials* 2006,7:97-106.
26. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, Gibert C, Rappoport C, Visnegarwala F, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. *HIV Med* 2005,6:114-121.
27. Masia M, Padilla S, Garcia N, Jarrin I, Bernal E, Lopez N, et al. Endothelial function is impaired in HIV-infected patients with lipodystrophy. *Antivir Ther*,15:101-110.
28. Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006,7:218-230.
29. Rossi R, Nuzzo A, Guaraldi G, Orlando G, Squillace N, Ligabue G, et al. The role of the Framingham risk score to

- predict the presence of subclinical coronary atherosclerosis in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009,52:303-304.
30. De Socio GV, Martinelli C, Ricci E, Orofino G, Valsecchi L, Vitiello P, et al. Relations between cardiovascular risk estimates and subclinical atherosclerosis in naive HIV patients: results from the HERMES study. *Int J STD AIDS*,21:267-272.
31. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007,49:378-402.
32. Murphy RL, Berzins B, Zala C, Fichtenbaum C, Dube MP, Guaraldi G, et al. Change to atazanavir/ritonavir treatment improves lipids but not endothelial function in patients on stable antiretroviral therapy. *AIDS* 2009.

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanni Guaraldi

Department of Medicine and Medical Specialties

Infectious Diseases Clinic

University of Modena and Reggio Emilia School of Medicine

Via del Pozzo 71

41100 Modena, Italy

E-mail: giovanni.guaraldi@unimore.it

HIV e rischio cardiovascolare: la visione dello specialista in cardiologia

Vincenzo Pazzano, Rocco Antonio Montone, Giovanna Liuzzo

Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, policlinico A. Gemelli, Roma

Riassunto. La necessità di investigare la relazione esistente tra infezione da HIV e malattia cardiovascolare aterosclerotica è emersa dall'osservazione di un'aumentata incidenza di cardiopatia ischemica tra gli individui HIV+ rispetto alla popolazione generale, con la dimostrazione del fatto che l'infezione da virus umano dell'immunodeficienza e l'esposizione a terapia antiretrovirale (ART) conferiscono all'ospite un maggior rischio di andare incontro a sindromi coronariche acute. Il presente lavoro riporta i dati presenti in letteratura relativi all'incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti HIV+, approfondendone i meccanismi fisiopatologici di base e mettendo in luce il ruolo giocato da fattori di rischio classici, infezione e terapia antiretrovirale. Vengono inoltre indicate le principali strategie di screening per la stima del rischio cardiovascolare, con particolare riferimento alla valutazione dei parametri antropometrici e metabolici, indispensabili per il clinico al fine di effettuare un'efficace prevenzione primaria e secondaria in questa categoria di pazienti a rischio.

Parole chiave: HIV, cardiopatia ischemica, terapia antiretrovirale, rischio cardiovascolare

Introduzione

Sebbene l'introduzione di terapie antiretrovirali efficaci abbia notevolmente contribuito a ridurre la mortalità e la morbilità dei pazienti HIV+, migliorandone significativamente le aspettative di vita, ciò ha anche comportato la possibilità di far emergere nel lungo periodo quelle che sono le conseguenze croniche, soprattutto cardiovascolari, dell'infezione da HIV e della stessa terapia antiretrovirale. Di conseguenza, in considerazione soprattutto della recente osservazione di un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti HIV+ rispetto alla popolazione generale (1-6), lo studio degli effetti sia dell'infezione da HIV che della terapia antiretrovirale sul sistema cardiovascolare e sulla storia naturale della malattia aterosclerotica rappresenta al giorno d'oggi una sfida cruciale non solo per i cardiologi, ma per tutte le varie figure mediche coinvolte nella gestione terapeutica di un paziente con infezione da HIV. Una sfida rappresentata non solo dalla comprensione dei meccanismi

biologici e patogenetici, ma anche dall'esigenza di sviluppare specifici programmi di prevenzione e stima del rischio cardiovascolare, di screening e diagnosi precoce, e di giungere a terapie mirate per questa tipologia di pazienti.

Storia naturale dell'aterosclerosi

La formazione, la crescita e la rottura di placche aterosclerotiche a livello delle pareti delle arterie coronarie costituiscono il substrato anatomopatologico della cardiopatia ischemica e delle sue manifestazioni cliniche: angina cronica stabile e sindromi coronariche acute (angina instabile e infarto miocardico). Il processo ha inizio con la disfunzione endoteliale a seguito dell'esposizione a stimoli dannosi cosiddetti ateriogeni come l'ipertensione, il colesterolo LDL o sostanze ossidanti. A questo livello si inseriscono i cosiddetti fattori di rischio classici: dislipidemia, diabete, ipertensione, fumo e obesità centrale che, come dimostra-

to dallo studio INTERHEART (7), agiscono sinergicamente rendendo conto di più del 90% del rischio CV totale. In risposta all'azione di questi stimoli aterogeni si innesca un processo caratterizzato dal progressivo accumulo di materiale lipidico e dalla migrazione di leucociti in sede subintimale, con successivo reclutamento delle cellule muscolari lisce della parete vasale e produzione di matrice extracellulare. Si giunge così alla formazione di una placca delimitata da materiale fibroso e contenente al suo interno cellule (principalmente macrofagi, linfociti T e cellule muscolari lisce), lipidi e materiale necrotico. Questa placca, in risposta a stimoli cosiddetti destabilizzanti, può complicarsi andando incontro a fissurazione, rottura o emorragia, innescando la cascata coagulativa e determinando la formazione di un trombo a livello intracoronarico (8, 9). L'infiammazione gioca un ruolo fondamentale in tutte le tappe di questo processo, dalla formazione della placca alla destabilizzazione della stessa (10). Nelle fasi iniziali si assiste infatti all'attivazione dell'endotelio in risposta agli stimoli aterogeni con espressione di molecole di adesione, migrazione di leucociti in posizione subintimale, internalizzazione del colesterolo da parte dei macrofagi e produzione di radicali dell'ossigeno, citochine proinfiammatorie e fattori di crescita che richiamano le cellule muscolari lisce, tutti elementi decisivi nella perpetrazione e nell'amplificazione del processo (9). Per quanto riguarda gli stimoli che conducono alla destabilizzazione della placca, sebbene molti aspetti siano ancora da chiarire, è indubbio che anche in questo caso l'infiammazione giochi un ruolo patogenetico fondamentale, come dimostrato dall'associazione esistente tra sindromi coronariche acute e attivazione di monociti, neutrofili, linfociti e produzione di sostanze solubili proinfiammatorie come le proteine di fase acuta (es. CRP e SAA) e alcune citochine come l'IL-6 (11-15).

HIV e aterosclerosi

Sia l'infezione da HIV che la terapia antiretrovirale influenzano, direttamente o indirettamente, ognuna delle tappe dell'aterosclerosi, inserendosi appieno nel processo appena descritto (Figura 1). Entrambe agiscono sia aumentando il carico di stimoli

aterogeni che causando direttamente disfunzione endoteliale e alimentando i meccanismi infiammatori che promuovono sia l'accrescimento della placca che la sua rottura e la successiva trombosi. I meccanismi alla base di questi effetti sono molteplici e in parte ancora oggetto di indagine.

Diversi studi hanno dimostrato che sia la infezione da HIV che la terapia antiretrovirale sono associate ad un'aumentata incidenza di alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico. Una condizione frequentemente rilevabile nei pazienti HIV+ è l'alterazione della distribuzione del grasso corporeo (16-18), con riduzione del grasso sottocutaneo e accumulo assoluto o relativo di grasso viscerale, principalmente anche se non esclusivamente a livello addominale (19). Queste alterazioni sono rilevabili soprattutto nei pazienti che assumono terapia antiretrovirale combinata, con la maggior incidenza di lipoatrofia osservata tra i pazienti in trattamento con due inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) e un inibitore della proteasi (PI) (20). Questi farmaci agiscono inibendo l'attività del fattore di trascrizione PPAR γ , i PI soprattutto ostacolando la sua attivazione mediata da SREBP1 (21, 22), mentre gli NRTI (tra i quali quello maggiormente associato a lipoatrofia è la stavudina) causando tossicità a carico del DNA mitocondriale (23, 24). Il risultato finale di queste azioni è costituito da un aumento della lipolisi e dalla inibizione della lipogenesi, nonché dall'inibizione della differenziazione

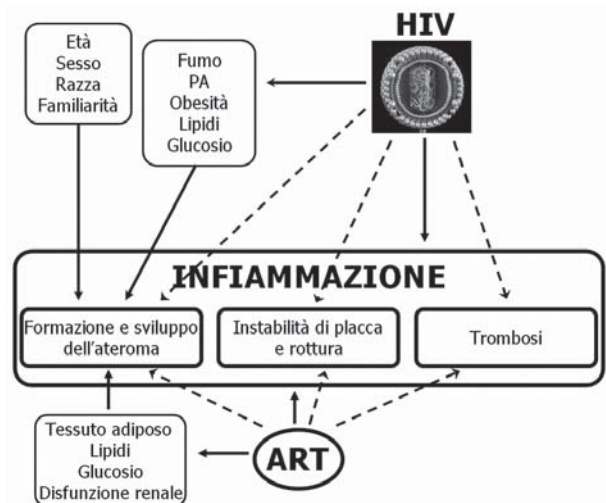


Figura 1. HIV, ART e storia naturale dell'aterosclerosi

e dall'aumento dell'apoptosi degli adipociti sottocutanei. Oltre alla terapia antiretrovirale, tra i fattori associati a lipoatrofia figurano anche una precedente diagnosi di AIDS e un minor nadir nella conta dei CD4+. Infatti, le stesse anomalie nella distribuzione del grasso corporeo sono state rilevate anche in una piccola quota di pazienti HIV+ che non avevano mai ricevuto farmaci antiretrovirali. Questi dati suggeriscono che indipendentemente dalla terapia anche l'infezione può dare un contributo diretto, seppur inferiore, nel causare queste alterazioni. Tuttavia, i meccanismi restano per ora sconosciuti.

Questi cambiamenti nella distribuzione del tessuto adiposo creano profondi turbamenti nell'omeostasi lipidica e glucidica, conducendo in ultima istanza ad un aumento degli stimoli dannosi per l'endotelio e dunque potenzialmente aterogeni. L'aumento, assoluto o relativo, della quota di tessuto adiposo viscerale a scapito di quello sottocutaneo determina infatti un'alterazione nel network delle adipochine con un calo dell'adiponectina (25). Parallelamente, si assiste ad un aumento della quota di acidi grassi liberi circolanti (26) e ad un accumulo di questi in diversi tessuti, in particolare nel fegato e nel muscolo, configurando il quadro della cosiddetta steatosi sistemica. A livello epatico inoltre gli NRTI riducono l'ossidazione intramitochondriale degli acidi grassi, mentre i PI interferiscono con l'internalizzazione del glucosio da parte di adipociti e cellule muscolari inibendo il trasportatore GLUT-4 (27, 28). Tutte queste alterazioni metaboliche determinano in definitiva nel paziente HIV+ una condizione di insulino-resistenza che predispone allo sviluppo di intolleranza glucidica e diabete mellito e favorisce la produzione di citochine proinfiammatorie, instaurando una condizione di infiammazione cronica di basso grado, fortemente aterogena (Figura 2).

Per quanto riguarda le alterazioni dei livelli di lipoproteine circolanti, è stato dimostrato che l'infezione da HIV di per sé determina una riduzione del colesterolo totale, HDL e LDL, con aumento però della quota di LDL piccole e dense, particolarmente aterogene, e un aumento dei TG (29). Allo stesso modo, anche per quanto riguarda gli effetti della terapia antiretrovirale, è stata osservata un'associazione tra questa e ipercolesterolemia/ipertigliceridemia, in particolare quando vengono impiegati i PI (30). Gli NNRTI, pur ele-

vando anch'essi, sebbene in maniera minore, i livelli di colesterolo totale e TG, sono gli unici che si sono dimostrati in grado di aumentare i livelli di colesterolo HDL (31). Queste modificazioni associate alla perturbazione del metabolismo lipidico e glucidico tipiche dei pazienti HIV+ in terapia antiretrovirale sono le stesse che si riscontrano nei pazienti affetti dalla cosiddetta sindrome metabolica derivati dalla popolazione generale. Infatti, studi epidemiologici hanno dimostrato che la prevalenza di questa condizione risulta nettamente aumentata nella popolazione HIV+ e la lipoatrofia ne rappresenta il principale predittore.

Interpretando questi dati potrebbe risultare evidente che sia l'infezione da HIV che la terapia antiretrovirale agiscono sulla storia naturale della malattia aterosclerotica attraverso i classici fattori di rischio cardiovascolare. Tuttavia, osservazioni sperimentali suggeriscono che sia il virus che la terapia antiretrovirale possono predisporre all'aterogenesi e all'instabilità di placca anche indipendentemente da questi. L'infezione da HIV può essere di per sé causa di disfunzione endoteliale mediante attivazione diretta dell'endotelio ad opera della gp120 (32), infezione delle cellule endoteliali (33) e aumentata attività infiammatoria a livello sistemico, caratterizzata da una disregolazione del pattern citochinico e da un'esaltata attivazione dei macrofagi (34). L'infezione delle cellule endoteliali e delle cellule muscolari lisce della parete vasale può inoltre contribuire all'instaurarsi di uno stato

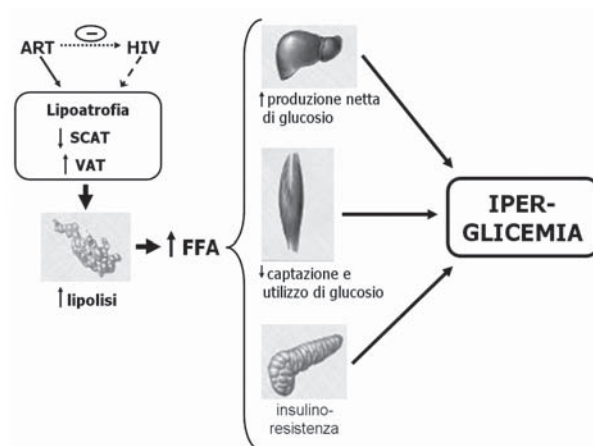


Figura 2. Schema delle alterazioni metaboliche associate a HIV e ART (FFA: acidi grassi liberi; SCAT: tessuto adiposo sottocutaneo; VAT: tessuto adiposo viscerale)

protrombotico (35). Infine, l'infezione dei miocardiociti e l'alterazione del pattern citochinico potrebbero determinare lo sviluppo di una cardiomiopatia HIV-correlata e scompenso cardiaco (36).

Anche i farmaci antiretrovirali possono fornire stimoli aterogeni, indipendentemente dalle alterazioni metaboliche sopra descritte. Per quanto riguarda in particolare i PI, è stato dimostrato che essi sono in grado di ridurre l'attività della NO sintasi endoteliale (eNOS) (37) e di favorire la produzione di sostanze come i radicali dell'ossigeno (ROS), con conseguente aumento dello stress ossidativo e danno endoteliale (38). Inoltre, i PI favoriscono l'accumulo di materiale lipidico nelle placche aterosclerotiche, esaltando da una parte il processo di internalizzazione del colesterolo da parte dei macrofagi attraverso lo scavenger receptor (CD36) (39), e riducendone parallelamente l'efflusso, con degenerazione di questi verso lo stato di cellule schiumose (40). Come per i PI, anche per gli NRTI stavudina e zidovudina è stata osservata una capacità di aumentare lo stress ossidativo (41).

HIV e incidenza di eventi cardiovascolari

Studi epidemiologici hanno dimostrato un aumento di eventi CV tra gli individui HIV+, sia rispetto alla popolazione generale (3) che a gruppi di controllo costituiti da soggetti HIV- (1, 4, 6). Questi dati sono stati confermati anche da studi successivi condotti dopo l'introduzione della HAART (42).

Come accennato in precedenza, la principale ragione di ciò è da attribuire all'azione dei fattori di rischio classici. Diversi studi hanno infatti dimostrato che tra gli individui HIV+ è riscontrabile un'aumentata prevalenza di questi fattori e che, esattamente come per la popolazione generale, essi agiscono singolarmente e sinergicamente nell'aumentare il rischio cardiovascolare (3, 4).

Tuttavia, per quanto importante, l'azione dei fattori di rischio classici non basta da sola a spiegare le cause dell'aumentato rischio cardiovascolare dei pazienti HIV+. Ad esempio, uno studio di coorte condotto da Triant et al. (4) che ha confrontato l'incidenza di IMA in una popolazione di 3.851 pazienti HIV+ rispetto a un gruppo di controllo costituito da 1.044.589

soggetti HIV-, ha rilevato tra i primi un maggior tasso di incidenza di IMA, non completamente giustificato dall'aumentata prevalenza di dislipidemia, diabete e ipertensione osservata in questo gruppo rispetto agli HIV-. Il rischio relativo di sviluppare un IMA risultava infatti aumentato (1.75, IC al 95% 1.51-2.02) per i pazienti HIV+ anche dopo correzione per questi fattori di rischio, nonché per età, sesso e razza. Nonostante la mancanza di dati relativi all'abitudine al fumo di sigaretta che, essendo assai più diffusa tra i pazienti con infezione da HIV (43, 44), era certamente responsabile di buona parte di questo aumento del rischio relativo, queste osservazioni suggeriscono fortemente la possibilità che altre condizioni agiscano come fattori di rischio indipendenti per malattia cardiovascolare. In particolare, è stato proposto che a giocare questo ruolo potessero essere la stessa infezione da HIV e in particolare la terapia antiretrovirale. Per testare questa ipotesi, supportata dai dati esposti in precedenza, sono stati disegnati diversi studi osservazionali retrospettivi che hanno dato risultati contrastanti (1, 6). Il primo solido studio prospettico che ha indagato questa relazione è stato il DAD, che ha definitivamente sancito l'associazione tra ART e rischio di sviluppare un IMA, indipendentemente dai fattori di rischio classici. Questa associazione è stata confermata anche dai risultati di successivi studi prospettici (45, 46). Lo stesso gruppo di studio del DAD ha più recentemente ampliato la propria analisi (3), alla ricerca di una relazione tra rischio cardiovascolare e specifiche classi di farmaci antiretrovirali. Come risultato, dopo aggiustamento per i fattori di rischio classici, i ricercatori hanno evidenziato un'associazione tra incidenza di eventi cardiovascolari ed esposizione ai PI, mentre nessuna relazione è emersa con gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). L'effetto dei PI sul rischio cardiovascolare si è dimostrato direttamente proporzionale alla durata della terapia, conferendo un RR pari a 1.16 (CI al 95% 1.10-1.23) per anno di esposizione. Come già detto, è noto che i PI alterano negativamente il metabolismo lipidico aumentando i livelli circolanti di colesterolo totale, LDL e TG, allo stesso modo gli NNRTI, che tuttavia fanno aumentare i livelli di colesterolo HDL (47, 48). Ciononostante, dopo aggiustamento per i valori di lipidi circolanti, permaneva seppure ridotta l'associazione tra PI e rischio di IMA

(1.10, CI al 95% 1.04-1.18), indicando che l'azione proaterogena di questa classe di farmaci non si esplica solo attraverso le modificazioni dell'assetto lipidico. La responsabilità di ciò può essere attribuita alle più complesse alterazioni del metabolismo causate da questi farmaci, insieme forse alla loro azione diretta osservata nei modelli sperimentali, con aumento dello stress ossidativo e dell'accumulo di colesterolo nella parete arteriosa.

Più recentemente, in seguito alla pubblicazione di un'ulteriore analisi da parte del gruppo di studio DAD (49), l'attenzione si è focalizzata sulla relazione tra NRTI e rischio CV. Questo studio ha riscontrato un'associazione positiva tra didanosina (ddI) e abacavir (ABC) e infarto, solo in caso di assunzione concomitante all'evento o recente (definita come interruzione da non più di sei mesi). Il RR è risultato maggiore per l'ABC (1.90, CI al 95% 1.47-2.45). Queste osservazioni sono state in parte confermate da una sottanalisi dello studio SMART, che ha rilevato un'associazione tra NRTI e IM solo per quanto riguarda l'ABC. Questo studio ha inoltre evidenziato maggiori livelli di CRP e IL-6 tra i pazienti in terapia con ABC. Al contrario, una metanalisi di 52 studi clinici sponsorizzati dalla GSK non ha riscontrato alcuna associazione tra uso di ABC e rischio di IM (50). Ciononostante, questi dati hanno destato una certa preoccupazione riguardo l'impiego di ABC, e sono state proposte alcune possibili spiegazioni per il rischio CV ad esso associato. Il fatto che la relazione tra assunzione di ABC e rischio di infarto esista solo in caso di uso recente del farmaco ha fatto ipotizzare che esso possa aumentare il rischio CV non tanto promovendo la formazione e la progressione di nuove placche aterosclerotiche, quanto la destabilizzazione di placche preesistenti mediante aumento dell'attività infiammatoria. Questa ipotesi è supportata dal riscontro di elevati livelli di marker infiammatori nei pazienti in terapia con ABC. In particolare, è stato proposto che sia ABC che ddI possano inibire la 5'-nucleotidasi endoteliale, la cui attività ha normalmente un ruolo protettivo nei confronti dell'infiammazione vascolare (51), causando un aumento di livelli di ATP e ADP potenzialmente protrombotici (52). Secondo un altro modello l'azione destabilizzante dell'ABC sarebbe mediata dall'attivazione di popolazioni linfocitarie aggressive (53).

Per quanto riguarda invece le ipotesi su un possibile ruolo dell'infezione stessa nel conferire un aumento del rischio cardiovascolare, in questo studio non è stato possibile evidenziare alcuna relazione tra i marker di severità dell'infezione (picco dei livelli di HIV-RNA e nadir della conta dei CD4+) e rischio di sviluppare IMA. Questo dato smentirebbe l'ipotesi di un'azione diretta del virus nell'aumentare il rischio cardiovascolare. Tuttavia, le osservazioni dello studio SMART (54) sembrano suggerire il contrario. Questo studio ha confrontato gli effetti di una terapia antiretrovirale continua rispetto a una strategia che prevedeva l'interruzione della somministrazione dei farmaci qualora la conta di CD4+ raggiungesse un certo livello, con successiva ripresa in caso di un nuovo calo. I risultati di quest'ultimo approccio sono stati peggiori e, sorprendentemente, tra i pazienti sottoposti ad una terapia antiretrovirale discontinua si sono verificati più eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti in terapia continua. Le ragioni di questo fenomeno sono sconosciute, ma una possibile spiegazione è che le fasi di aumento della replicazione virale avvenute durante i periodi di sospensione della terapia possano aver causato un incremento del grado di infiammazione sistemica con conseguenze negative a carico dell'apparato cardiovascolare.

HIV e sindromi coronariche acute

Data la complessità biologica dell'interazione tra HIV, HAART, fattori di rischio cardiovascolare e malattia aterosclerotica, diversi studi hanno avuto come obiettivo l'individuazione delle caratteristiche cliniche delle sindromi coronariche acute (SCA) nei pazienti HIV+.

Uno studio caso-controllo di Hsue et al. (55) ha arruolato, nel periodo 1993-2003, 68 pazienti HIV+ con SCA e li ha comparati con un gruppo di controllo rappresentato da 68 pazienti con SCA selezionati in maniera casuale dalla popolazione generale. I risultati emersi hanno mostrato come i pazienti HIV+ con SCA avevano un'età media che era di oltre una decade inferiore rispetto al gruppo di controllo (età media di circa 50 anni per i primi). Inoltre, sempre rispetto al gruppo di controllo, i pazienti HIV+ affetti da SCA

erano più frequentemente di sesso maschile, fumatori, con livelli di HDL-C inferiori, una minore incidenza di diabete o iperlipidemia e con un TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) risk score inferiore. Per quanto riguarda invece le caratteristiche angiografiche, i pazienti con SCA HIV+ presentavano una malattia coronarica meno estesa, con un coinvolgimento più frequentemente limitato ad una singola coronaria. Infatti il numero di vasi con stenosi > 50% era di 1.3 ± 1.0 nel gruppo HIV+ vs 1.9 ± 1.2 nei controlli ($p=0.007$). Tuttavia, l'incidenza di restenosi era nettamente superiore nel gruppo HIV+. Infatti su 29 pazienti HIV+ sottoposti a PCI (percutaneous coronary intervention) ben 15 hanno presentato restenosi (52%), rispetto ai 3 casi di restenosi sui 21 pazienti non HIV+ sottoposti a PCI (14%, $p=0.006$).

Uno studio condotto da Matetzky et al. (56) ha invece valutato la prognosi a breve e medio-termine di un gruppo di 24 pazienti HIV+ ricoverati per infarto miocardico a confronto con un gruppo di controllo di pazienti non HIV+. Mentre non è emersa alcuna differenza significativa in termini di mortalità o recidiva di infarto durante il ricovero, al follow up a 15 mesi i pazienti HIV+ presentavano rispetto ai controlli una maggiore ricorrenza di eventi cardiovascolari ed un incremento di reinterventi per rivascolarizzazione coronarica, indipendentemente dal tipo di terapia antiretrovirale somministrata.

Tuttavia uno studio di Boccarda et al. (57) teso a valutare l'outcome clinico a 20 mesi di 50 pazienti HIV+ sottoposti a PCI, ha dato risultati differenti. Infatti, i pazienti HIV+ a confronto con un gruppo di controllo HIV- matchato per età e sesso, non mostravano alcuna differenza significativa né per la frequenza di restenosi cliniche (14% vs 16%, $p=0.78$), né per la sopravvivenza libera da MACE (Major Adverse Cardiovascular Events, 80% vs 84%, $p=0.12$), né per l'incidenza di infarto miocardico (8% vs 6%, $p=0.12$). Inoltre, nemmeno il tipo di terapia antiretrovirale utilizzata influenzava l'outcome in termini di restenosi o di MACE.

Infine, in un secondo studio Boccarda et al. (58) hanno valutato i risultati derivanti dalla rivascolarizzazione mediante CABG (Coronary artery by-pass grafting) nei pazienti HIV+. A 30 giorni, l'incidenza di complicanze (morte, infarto miocardico, stroke, rein-

tervento di rivascolarizzazione, mediastiniti) era simile rispetto ai pazienti HIV-. Tuttavia, nel follow up a 41 mesi il gruppo HIV+ mostrava una maggiore frequenza di MACE, per lo più dovuta alla necessità di effettuare PCI non tanto sui graft quanto sulle arterie native (35% vs 11%, $p=0.02$).

Screening e valutazione del rischio cardiovascolare nel paziente HIV+

L'incremento dell'aspettativa di vita che si è verificato nei pazienti HIV+ e le ripercussioni cardiovascolari correlate all'infezione ed alla terapia, hanno reso necessaria l'introduzione di efficaci strategie di screening in grado di individuare in questo gruppo di pazienti i soggetti a maggior rischio di sviluppare malattie cardiovascolari.

Come suggerito dall'American Heart Association (AHA) Conference Proceedings (59), esistono due principali categorie di screening da mettere in atto dinanzi al paziente HIV+. Innanzitutto occorre valutare la probabilità pre-test di malattia, verificando l'esistenza di fattori di rischio cardiovascolare predisponenti (Tab. 1). Successivamente si passa, eventualmente, all'esecuzione di test diagnostici che permettano di diagnosticare la presenza della malattia coronarica.

Tabella 1. Screening per i FdR nel paziente HIV+

Valutare al primo contatto i fattori non modificabili
<ul style="list-style-type: none"> • Età • Sesso • Razza • Storia familiare
Valutare a ogni visita dati antropometrici, comportamentali e altri fattori modificabili
<ul style="list-style-type: none"> • BMI e circonferenza vita • Dieta • Attività fisica • Fumo • Pressione arteriosa
Determinare prima di iniziare ART o prima di cambiarla, a 3-6 mesi e poi annualmente
<ul style="list-style-type: none"> • Colesterolo totale, LDL, HDL • TG • Glicemia • Tolleranza al glucosio mediante OGTT in pz a rischio di DM o con lipoatrofia severa

Per quanto riguarda la stima della probabilità pre-test di malattia, le attuali linee guida non indicano alcuna differenza di approccio tra i pazienti HIV+ e la popolazione generale (60-63). Le uniche raccomandazioni date dall'IDSA/HIVMA (Infectious Diseases Society of America/HIV Medicine Association) propongono di dare maggior risalto, tra gli altri fattori di rischio, all'assetto lipidico e glucidico, oltre al peso corporeo ed alla distribuzione del grasso, in quanto maggiormente connessi alle conseguenze metaboliche derivanti dalla terapia antiretrovirale (63). Questi ultimi parametri andrebbero pertanto valutati nel momento in cui viene iniziata la terapia antiretrovirale (o quando viene effettuato uno switch di terapia), 3-6 mesi dopo e poi annualmente una volta che la terapia si sia stabilizzata.

Diversi algoritmi sono stati poi proposti nel tentativo di stimare la probabilità pre-test di coronaropatia (64). Tuttavia, questi algoritmi sono stati introdotti per essere impiegati nella popolazione generale e, al momento attuale, non sono stati ancora validati nella popolazione HIV+, né esistono algoritmi specifici per questo gruppo di pazienti. Lo stesso problema si pone al momento della valutazione del rischio cardiovascolare globale dei pazienti HIV+. Il rischio cardiovascolare (probabilità di sviluppare un evento cardiovascolare nell'arco dei 10 anni successivi) può essere calcolato nella popolazione generale sulla base del Framingham Risk Score, un modello che utilizza come variabili l'età, il sesso, i valori di pressione arteriosa, i livelli sierici di colesterolo LDL e HDL, la presenza di diabete mellito e il fumo (65). Dall'analisi dei dati emersi dall'applicazione del Framingham risk score ai pazienti HIV+ sembrerebbe che tale modello sottostimi il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti HIV+, in quanto ulteriori variabili (es. terapia con inibitori delle proteasi) potrebbero entrare in gioco, indipendentemente dal loro effetto sui fattori di rischio cardiovascolari classici (3). Pertanto, ulteriori modelli specifici si rendono necessari per una più accurata stratificazione del rischio nei pazienti HIV+. Tuttavia, a causa della mancanza al momento attuale di tali modelli, la raccomandazione è quella di stratificare i pazienti HIV+ sulla base dei fattori di rischio tradizionali previsti dal modello di Framingham.

Per quanto riguarda invece lo screening di una eventuale coronaropatia, la scelta del tipo di test dia-

gnostico sarà dettata a sua volta dalla probabilità pre-test di malattia (bassa, intermedia, alta) e dal rischio cardiovascolare globale (basso, intermedio, alto). Pazienti con una probabilità pre-test intermedia (soprattutto se con rischio cardiovascolare intermedio-alto) rappresentano lo scenario ideale per la scelta di un test non invasivo, come un ECG da sforzo, una scintigrafia miocardica o un'ecografia da stress con dobutamina. Al contrario, i pazienti con una probabilità pre-test alta non sono candidati adatti per questo tipo di test in quanto hanno un'alta incidenza di falsi negativi e dovrebbero dunque essere indirizzati direttamente verso una coronarografia. Allo stesso modo, i pazienti con una probabilità pre-test bassa hanno un'alta incidenza di falsi positivi e per questo gruppo di pazienti è sconsigliabile l'impiego di un ECG da sforzo come test non invasivo iniziale, ma si dovrebbe ricorrere in prima istanza ad altre tipologie di test non invasivi (es. ecostress con dobutamina) (59). La scelta del tipo di test iniziale appropriato è poi particolarmente complessa nelle pazienti di sesso femminile. Infatti, la minore incidenza di malattie cardiovascolari nelle donne rispetto agli uomini di pari età, e la maggiore frequenza di falsi positivi all'ECG da sforzo fanno sì che in questo gruppo di pazienti la scelta di un test di imaging (ecocardiografia da stress, scintigrafia, TC coronarica) come esame di screening iniziale sia preferibile (66). Tuttavia, bisogna però sottolineare che al momento attuale le linee guida per la scelta dei vari tipi di test di screening sono basate su dati derivanti dalla popolazione generale e che la sensibilità e la specificità dei vari test diagnostici non invasivi rimangono sconosciute nei pazienti HIV+.

Markers biologici di rischio cardiovascolare nei pazienti HIV+

Per la valutazione del rischio cardiovascolare esistono, accanto ai classici fattori di rischio citati precedentemente, numerosi markers biologici (biomarkers). Come già accennato, l'infiammazione svolge un ruolo cruciale in tutte le fasi della malattia aterosclerotica, dall'aterogenesi fino all'instabilità di placca ed alle sue complicanze, dato dimostrato non solo nella popolazione generale, ma anche nei pazienti HIV+.

Diversi biomarkers correlati con la risposta infiammatoria sono stati proposti per la valutazione del rischio cardiovascolare nella popolazione generale, tra questi svariate citochine, chemochine, proteine di fase acuta di derivazione epatica e immunoglobuline (67-69). Soltanto però il dosaggio ad alta sensibilità della proteina C reattiva (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) è stato consigliato per l'impiego nella pratica clinica dal CDC (Center for Disease Control) e dall'AHA (67). Studi epidemiologici hanno infatti mostrato un importante significato prognostico della hs-CRP in termini di rischio cardiovascolare sia nei pazienti con malattia coronarica sia nella popolazione sana (70, 71). Pertanto, sulla base di questi dati sia il CDC che l'AHA raccomandano il dosaggio della hs-CRP nei pazienti con rischio cardiovascolare intermedio (rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni tra il 10% ed il 20%), in modo da identificare i pazienti che potrebbero beneficiare di una terapia medica (es. statine, antiaggreganti, o altri farmaci cardioprotettivi ecc.) (59). Nel gruppo di pazienti HIV+ non esistono attualmente indicazioni specifiche. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato che anche nella popolazione HIV+ livelli aumentati di CRP rappresentano un fattore prognostico negativo per mortalità (72).

Tra gli altri biomarkers proposti per la valutazione del rischio cardiovascolare, ma non ancora validati, ricordiamo l'adiponectina, i cui valori correlano con le alterazioni del metabolismo lipidico. In particolare, nella popolazione HIV+ l'adiponectina è ridotta nei pazienti che presentano redistribuzione del grasso corporeo secondario a HAART e si pensa che possa anche contribuire all'insulino-resistenza (73).

Recenti evidenze hanno mostrato che anche il dosaggio dei livelli plasmatici di derivati dei peptidi natriuretici come il NT-proBNP (amino terminal fragment of prohormone brain-type natriuretic peptide) potrebbe essere preso in considerazione per la valutazione prognostica dei pazienti HIV+. Mentre è infatti nota la correlazione esistente tra elevati livelli di NT-proBNP e una prognosi cardiovascolare sfavorevole nella popolazione generale, il suo significato in termini prognostici rimane sconosciuto nei pazienti HIV+. Tuttavia, un recente studio ha dimostrato che nei pazienti HIV+ in terapia HAART, i livelli di NT-proBNP sono più elevati rispetto ad un gruppo di controllo sano matchato per età (74, 75).

Infine, un ultimo marker di rischio cardiovascolare da prendere in considerazione è la disfunzione endoteliale. Diversi studi hanno mostrato come la funzione endoteliale sia alterata nei pazienti HIV+ (misurata mediante la flow-mediated dilation dell'arteria brachiale), ma soprattutto come questa possa migliorare dopo trattamento mediante HAART (76-78).

Markers surrogati di aterosclerosi nei pazienti HIV+

Accanto ai test diagnostici riportati precedentemente, esistono anche dei marker surrogati di malattia aterosclerotica, in grado cioè di predire in maniera indipendente la probabilità di avere un interessamento coronarico. Tra questi, quelli validati per l'utilizzo nella popolazione generale sono la misurazione dello spessore dell'intima a livello carotideo (intima media thickness, IMT) (79, 80) e la stima del calcio coronarico mediante TC (coronary calcium score, CCS) (81-83).

Diversi studi hanno valutato l'impiego di questi markers surrogati nei pazienti HIV+, confrontando i risultati con un gruppo di controllo derivante dalla popolazione generale. In accordo con i dati biologici che dimostrano un'aterosclerosi accelerata nei pazienti HIV+, Grunfeld et al. hanno mostrato che anche i valori di IMT risultano aumentati in questi ultimi rispetto ai controlli. In particolare, attraverso un'analisi multivariata dei dati emerge che l'infezione da HIV+ esercita un effetto sull'IMT pari a quello dei fattori di rischio tradizionali (84). Tuttavia, altri studi non hanno riportato differenze significative tra i due gruppi (85, 86).

Allo stesso modo, gli studi che hanno preso in considerazione il calcio coronarico come marker di malattia hanno dimostrato che nei pazienti HIV+ rispetto ai controlli HIV- il CCS è più elevato, soprattutto in quelli in terapia con inibitori delle proteasi o che fanno uso di cocaina (87-89).

Conclusioni

Alla luce dei dati finora esposti, appare ormai chiaro come i pazienti HIV+ rappresentino una popolazione ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari.

Se da un lato l'introduzione di terapie antiretrovirali più efficaci ha contribuito a ridurre la mortalità e la morbilità correlate all'infezione, dall'altro ha anche contribuito a far emergere quelle che sono le complicanze croniche, soprattutto cardiovascolari, dell'infezione e della stessa terapia. È pertanto necessario dedicare un'attenzione crescente alla gestione cardiologica di questa tipologia di pazienti, con programmi di prevenzione e di screening mirati. Nel futuro inoltre saranno necessari ulteriori sforzi per l'implementazione di specifici modelli di valutazione del rischio e per la diagnosi precoce di malattia coronarica, oltre alla ricerca di nuove classi di farmaci antiretrovirali con un minore impatto a livello cardiovascolare.

Bibliografia

- Currier JS, Taylor A, Boyd F, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33(4):506-512.
- Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349(21):1993-2003.
- Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356(17):1723-1735.
- Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(7):2506-2512.
- Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 348(8):702-710.
- Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP, Jr., Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30(5):471-477.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438):937-952.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92(3):657-671.
- Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111(25):3481-3488.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420(6917):868-874.
- Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G, et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88(2):358-363.
- Zalai CV, Kolodziejczyk MD, Pilarski L, et al. Increased circulating monocyte activation in patients with unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(5):1340-1347.
- Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347(1):5-12.
- Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101(25):2883-2888.
- Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94(5):874-877.
- Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001; 15(11):1389-1398.
- 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(1):50-55.
- Miller J, Carr A, Emery S, et al. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med* 2003; 4(3):293-301.
- Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352(1):48-62.
- Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17(7):971-979.
- 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(9311):1026-1031.
- Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50(6):1378-1388.
- Reiss P, Casula M, de Ronde A, Weverling GJ, Goudsmit J, Lange JM. Greater and more rapid depletion of mitochondrial DNA in blood of patients treated with dual (zidovudine+didanosine or zidovudine+zalcitabine) vs. single (zidovudine) nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *HIV Med* 2004; 5(1):11-14.
- Nolan D, Hammond E, Martin A, et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS* 2003; 17(9):1329-1338.
- Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29(24):2959-2971.
- Hadigan C, Borgonha S, Rabe J, Young V, Grinspoon S. Increased rates of lipolysis among human immunodeficiency

- virus-infected men receiving highly active antiretroviral therapy. *Metabolism* 2002; 51(9):1143-1147.
27. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000; 275(27):20251-20254.
 28. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001; 32(1):130-139.
 29. Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327(5):329-337.
 30. Brown TT, Li X, Cole SR, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2005; 19(13):1375-1383.
 31. Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003; 289(22):2978-2982.
 32. Ren Z, Yao Q, Chen C. HIV-1 envelope glycoprotein 120 increases intercellular adhesion molecule-1 expression by human endothelial cells. *Lab Invest* 2002; 82(3):245-255.
 33. Conaldi PG, Serra C, Dolei A, et al. Productive HIV-1 infection of human vascular endothelial cells requires cell proliferation and is stimulated by combined treatment with interleukin-1 beta plus tumor necrosis factor-alpha. *J Med Virol* 1995; 47(4):355-363.
 34. Bukrinsky M, Sviridov D. Human immunodeficiency virus infection and macrophage cholesterol metabolism. *J Leukoc Biol* 2006; 80(5):1044-1051.
 35. Zietz C, Hotz B, Sturzl M, Rauch E, Penning R, Lohrs U. Aortic endothelium in HIV-1 infection: chronic injury, activation, and increased leukocyte adherence. *Am J Pathol* 1996; 149(6):1887-1898.
 36. Lewis W. Cardiomyopathy in AIDS: a pathophysiological perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 43(2):151-170.
 37. Fu W, Chai H, Yao Q, Chen C. Effects of HIV protease inhibitor ritonavir on vasomotor function and endothelial nitric oxide synthase expression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(2):152-158.
 38. Baliga RS, Liu C, Hoyt DG, Chaves AA, Bauer JA. Vascular endothelial toxicity induced by HIV protease inhibitor: evidence of oxidant-related dysfunction and apoptosis. *Cardiovasc Toxicol* 2004; 4(2):199-206.
 39. 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(3):389-397.
 40. Wang X, Chai H, Yao Q, Chen C. Molecular mechanisms of HIV protease inhibitor-induced endothelial dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(5):493-499.
 41. Sutliff RL, Dikalov S, Weiss D, et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors impair endothelium-dependent relaxation by increasing superoxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283(6):H2363-2370.
 42. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44(12):1625-1631.
 43. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17(8):1179-1193.
 44. Saves M, Chene G, Ducimetiere P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003; 37(2):292-298.
 45. Iloeje UH, Yuan Y, L'Italiani G, et al. Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *HIV Med* 2005; 6(1):37-44.
 46. Holmberg SD, Moorman AC, Greenberg AE. Trends in rates of myocardial infarction among patients with HIV. *N Engl J Med* 2004; 350(7):730-732; author reply 730-732.
 47. van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS Med* 2004; 1(1):e19.
 48. van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001; 15(18):2407-2414.
 49. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. 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(9622):1417-1426.
 50. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51(1):20-28.
 51. Zernecke A, Bidzhikov K, Ozuyaman B, et al. CD73/ecto-5'-nucleotidase protects against vascular inflammation and neointima formation. *Circulation* 2006; 113(17):2120-2127.
 52. Goicoechea M, McCutchan A. Abacavir and increased risk of myocardial infarction. *Lancet* 2008; 372(9641):803-804; author reply 804-805.
 53. Marchetti G, Casana M, Tincati C, Bellistri GM, Monforte A. Abacavir and cardiovascular risk in HIV-infected patients: does T lymphocyte hyperactivation exert a pathogenic role? *Clin Infect Dis* 2008; 47(11):1495-1496.
 54. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355(22):2283-2296.
 55. Hsue PY, Giri K, Erickson S, et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation* 2004; 109(3):316-319.
 56. Matetzky S, Domingo M, Kar S, et al. Acute myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 2003; 163(4):457-460.
 57. Boccaro F, Teiger E, Cohen A, et al. Percutaneous coronary intervention in HIV infected patients: immediate results and

- long term prognosis. *Heart* 2006; 92(4):543-544.
58. Boccaro F, Cohen A, Di Angelantonio E, et al. Coronary artery bypass graft in HIV-infected patients: a multicenter case control study. *Curr HIV Res* 2008; 6(1):59-64.
 59. Schambelan M, Wilson PW, Yarasheski KE, et al. Development of appropriate coronary heart disease risk prediction models in HIV-infected patients. *Circulation* 2008; 118(2):e48-53.
 60. Screening adults for lipid disorders: recommendations and rationale. *Am J Prev Med* 2001; 20(3 Suppl):73-76.
 61. Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2003; 138(3):212-214.
 62. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25):3143-3421.
 63. Aberg JA, Gallant JE, Anderson J, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2004; 39(5):609-629.
 64. Morise AP, Jalisi F. Evaluation of pretest and exercise test scores to assess all-cause mortality in unselected patients presenting for exercise testing with symptoms of suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(5):842-850.
 65. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97(18):1837-1847.
 66. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation* 2005; 111(5):682-696.
 67. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3):499-511.
 68. de Gaetano Donati K, Rabagliati R, Iacoviello L, Cuda R. HIV infection, HAART, and endothelial adhesion molecules: current perspectives. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(4):213-222.
 69. Ferri N, Paoletti R, Corsini A. Biomarkers for atherosclerosis: pathophysiological role and pharmacological modulation. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17(5):495-501.
 70. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82(6):715-719.
 71. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331(7):417-424.
 72. Lau B, Sharrett AR, Kingsley LA, et al. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. *Arch Intern Med* 2006; 166(1):64-70.
 73. Tong Q, Sankale JL, Hadigan CM, et al. Regulation of adiponectin in human immunodeficiency virus-infected patients: relationship to body composition and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4):1559-1564.
 74. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AH, Schiller NB, Whooley MA. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *JAMA* 2007; 297(2):169-176.
 75. Berg T, Zdunek D, Stalke J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in HIV-1 infected individuals on HAART. *Eur J Med Res* 2007; 12(4):152-160.
 76. Healy B. Endothelial cell dysfunction: an emerging endocrinopathy linked to coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16(2):357-358.
 77. Gibbons GH. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol* 1997; 79(5A):3-8.
 78. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(7):569-576.
 79. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340(1):14-22.
 80. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996; 93(10):1809-1817.
 81. Sankatsing RR, de Groot E, Jukema JW, et al. Surrogate markers for atherosclerotic disease. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16(4):434-441.
 82. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(3):243-252.
 83. Schmermund A, Baumgart D, Gorge G, et al. Measuring the effect of risk factors on coronary atherosclerosis: coronary calcium score versus angiographic disease severity. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(6):1267-1273.
 84. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS* 2009; 23(14):1841-1849.
 85. Currier JS, Kendall MA, Henry WK, et al. Progression of

- carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS* 2007; 21(9):1137-1145.
86. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005; 19(9):927-933.
87. Acevedo M, Sprecher DL, Calabrese L, et al. Pilot study of coronary atherosclerotic risk and plaque burden in HIV patients: 'a call for cardiovascular prevention'. *Atherosclerosis* 2002; 163(2):349-354.
88. Lai S, Lima JA, Lai H, et al. Human immunodeficiency virus 1 infection, cocaine, and coronary calcification. *Arch Intern Med* 2005; 165(6):690-695.
89. Lai S, Lai H, Meng Q, et al. Effect of cocaine use on coronary calcium among black adults in Baltimore, Maryland. *Am J Cardiol* 2002; 90(3):326-328.

Indirizzo per per la corrispondenza:
Dott.ssa Giovanna Liuzzo
Istituto di Cardiologia
Università Cattolica del Sacro Cuore
Largo A. Gemelli, 8 - 00168 Roma
E-mail: giovanna.liuzzo@gmail.com



FINITO DI STAMPARE A FIDENZA (PARMA)
NEL MESE DI GIUGNO 2010
PRESSO MATTIOLI 1885 SPA