

Valutazione diagnostica e trattamento della dislipidemia nel paziente in terapia HAART

Diagnosis and treatment of HAART-related dyslipidemia

Summary

Serious cardiovascular risk factors, including mixed dyslipidemia, visceral adiposity, insulin resistance, diabetes mellitus, and arterial hypertension (the so-called metabolic syndrome), have been increasingly reported in association with the combined, highly active antiretroviral therapy (HAART). Although the introduction of HAART has acted notably on the natural history of HIV disease, prolonged lipid and dysmetabolic abnormalities are expected to lead to increased incidence of cardiovascular diseases. Appropriate lifestyle changes are critical points, as well as eventual HAART modifications, although pharmacological treatment of metabolic abnormalities often becomes mandatory. Here we focus on pharmacologic options to treat dyslipidemia, with emphasis on the role of long chain N-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA).

Manfredi R, Calza L. *Diagnosis and treatment of HAART-related dyslipidemia. Trends Med 2007; 7(2):55-69.*

© 2007 Pharma Project Group srl

**Roberto Manfredi,
Leonardo Calza**

Dipartimento di Medicina Clinica
Specialistica e Sperimentale
Sezione di Malattie Infettive,
"Alma Mater Studiorum"
Università degli Studi di Bologna,
Policlinico S. Orsola-Malpighi,
Bologna

Key words:

**HIV infection
antiretroviral therapy
dysmetabolism
hyperlipidemia
cardiovascular risk
management
treatment
prevention
role of omega-3 polyunsaturated fatty acids**

 **Roberto Manfredi**

Professore Associato di Malattie
Infettive,

Università di Bologna

c/o Malattie Infettive, Policlinico S.
Orsola

Via Massarenti, 11 - 40138 Bologna

Tel: 051-6363355

Fax: 051-343500

E-mail: roberto.manfredi@unibo.it

Nei pazienti affetti da infezione da HIV ed AIDS, già nel corso dei primi anni di somministrazione delle terapie antiretrovirali di combinazione altamente efficaci (Highly Active Antiretroviral Therapy -HAART-), è stata riportata una caduta drammatica della morbilità e della mortalità generali, da una quota prossima a 30/100 persone-anno osservata nell'anno 1997 fino a 8.8/100 persone-anno nel 2005. A tali risultati si è associata la parallela, coerente e drastica riduzione dell'incidenza di pressoché tutte le infezioni opportunistiche AIDS-correlate¹. Questi benefici sono stati attribuiti all'elevatissima efficacia virologica ed immunologica delle combinazioni HAART, che all'epoca includevano almeno un potente inibitore delle proteasi (IP) di HIV. Tuttavia, a breve distanza di tempo dalla prima introduzione del-

l'HAART, Carr e collaboratori² descrivevano una nuova sindrome identificata con frequenza vieppiù crescente proprio tra i pazienti HIV-positivi trattati con queste combinazioni, denominata "sindrome lipodistrofica". Tale complesso disturbo, ampiamente studiato negli anni successivi, appare caratterizzato da una combinazione di anomalie morfologiche (ridistribuzione del tessuto adiposo ai danni del viso e degli arti ed iperaccumulo di grasso viscerale), nonché da alterazioni laboratoristiche spesso severe, comprendenti una dislipidemia mista ed anomalie del metabolismo del glucosio. Dal allora, numerosissimi studi osservazionali hanno indicato l'insorgenza di alterazioni del profilo lipidico nel 50% circa dei pazienti in regime HAART contenente inibitori delle proteasi³⁻⁷, associati di volta in volta a sindrome lipodistrofi-

ca, ipertensione arteriosa, intolleranza al glucosio o diabete mellito franco e ad un conseguente incremento del rischio di complicazioni cardiovascolari e cerebrovascolari. A nove anni di distanza dalle prime osservazioni di Carr, numerosissimi altri studi hanno ampiamente confermato ed arricchito questi dati, identificando una complessa interazione tra le profonde alterazioni mitocondriali indotte per lo più dagli analoghi nucleosidici della trascrittasi inversa (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors - NRTI-), che rappresentano il *backbone* di tutti i regimi HAART, il lipoaccumulo viscerale e la dislipidemia, da ascrivere invece in buona misura all'impiego protratto degli IP. In definitiva quindi, se da un lato la disponibilità dell'HAART ha rivoluzionato il

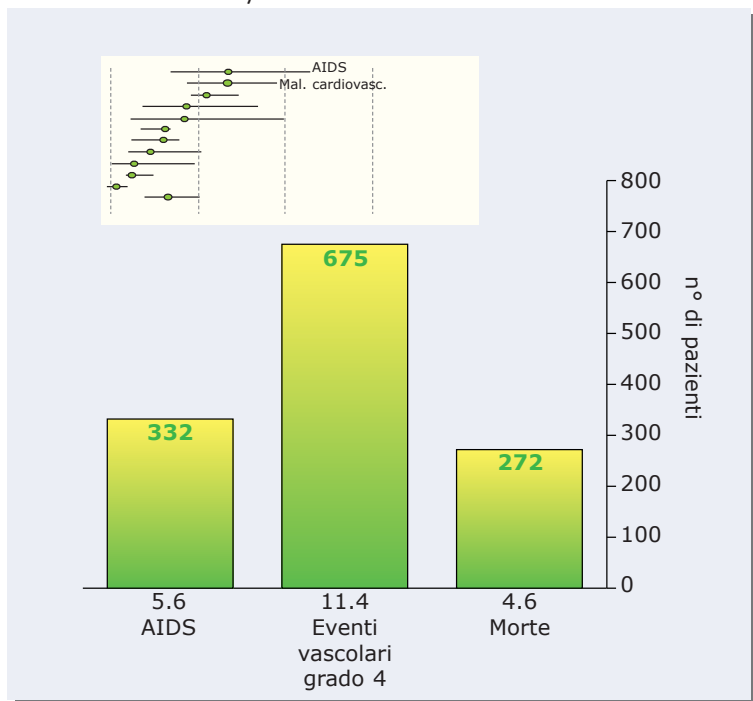
decorso e la prognosi dell'infezione da HIV e dell'AIDS, le numerose ed inattese tossicità a lungo termine (di cui quelle dismetaboliche rappresentano soltanto una parte), rischiano di mettere a repentaglio l'allungamento dell'aspettativa di vita ed il miglioramento della qualità di vita faticosamente raggiunti proprio grazie alle terapie antiretrovirali di combinazione^{8,9}. Crescente allarme suscitano infatti i dati riferiti al progressivo incremento del rischio cardiovascolare, che negli Stati Uniti già dall'anno 2003, insieme ad altri eventi indesiderati gravi (classificati come di grado 4), hanno superato per mortalità le patologie direttamente HIV-associate¹⁰ (figura 1), come evidenziato da due ampi studi prospettici eseguiti negli anni immediatamente precedenti^{11,12}.

Dati patogenetici recentemente acquisiti suggeriscono inoltre che elementi aggiuntivi, quali una disfunzione endoteliale, un'alterata fibrinolisi e la compresenza di processi infiammatori locali, possano essere più comuni tra i pazienti HIV-positivi rispetto alla popolazione generale, contribuendo anch'essi al dismetabolismo ed all'accresciuto rischio cardiovascolare¹³. Sul versante clinico, l'osservazione di un'ispessimento degli strati medio-intimali delle arterie carotidi e il rilievo di placche ateromasiche e di calcificazioni a livello delle arterie coronarie, rappresentano evidenti segni di un'aumentata e, soprattutto, accelerata aterogenesi in corso di malattia da HIV trattata con HAART¹⁴.

Alterazioni metaboliche HAART-correlate

L'intero complesso degli specifici fattori di rischio in grado di sostenere direttamente o indirettamente l'iperlipidemia HIV- ed HAART-correlata è ancora oggetto di ricerca. Come noto, nella popolazione generale i livelli lipidici sono significativamente influenzati da età, razza, sesso, *background* genetico, uso di taluni ormoni e numerose altre variabili. Nei soggetti con infezione da HIV inoltre, danno ampio contributo ulteriori fattori, tra cui i livelli plasmatici di viremia di HIV (HIV-RNA), la conta dei linfociti CD4+ periferici (espressione del danno immunologico HIV-correlato), lo stadio clinico dell'infezione e dell'eventuale malattia conclamata (AIDS), la presenza di patologie concomitanti (epatiti

Figura 1. Con la diffusione della terapia HAART il rischio di decesso associato ad eventi cardiovascolari di grado 4 (patologie severe) ha pressochè raggiunto quello connesso ad eventi AIDS-correlati. (Adattata da Reisler 2003¹⁰).



virali croniche, pancreatite, malassorbimento), eventuali infezioni opportunistiche e persino le stesse modalità di esposizione all'infezione da HIV¹⁴.

Come anticipato, in corso di infezione da HIV trattata con HAART, la dislipidemia si associa frequentemente con la cosiddetta "sindrome lipodistrofica". Nonostante che le alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico siano più comuni tra i pazienti con anomala distribuzione del tessuto adiposo corporeo (lipodistrofia), esse possono intervenire anche in assenza di evidenti alterazioni morfologiche. In ogni caso, le alterazioni metaboliche, ed in particolare l'ipertrigliceridemia, sembrano precedere l'insorgenza della lipodistrofia e giocare un ruolo significativo nel suo determinismo. Ancora più in dettaglio, un quadro di lipoatrofia periferica sembra più spesso correlarsi ad una prevalente ipertrigliceridemia, mentre il lipoaccumulo viscerale o locale (es. lipomi e "gibbo di bufalo") è associato più frequentemente a forme miste di dislipidemia e ad insulino-resistenza⁴, ma anche ad un più netto incremento del rischio cardiovascolare^{7,15}.

Benché le terapie con i primi analoghi nucleosidici (NRTI) quali stavudina, zidovudina, zalcitabina e didanosina, nonché con l'inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa efavirenz¹⁶, siano state correlate con il rilievo di iperlipidemia, le alterazioni più evidenti sono intervenute in corso di somministrazione combinata con inibitori della proteasi^{4,17}. Come noto in epoca pre-HAART e addirittura in epoca pre-terapeutica, i dati

longitudinali disponibili tendevano ad associare l'infezione da HIV con bassi livelli plasmatici di colesterolo totale, e delle sue frazioni LDL e HDL; nella stessa popolazione, l'inizio di un regime antiretrovirale, ed ancor più l'introduzione dell'HAART, inducevano invece un notevole incremento delle concentrazioni di colesterolo totale ed LDL rispetto ai valori basali, mentre alterazioni scarsamente significative riguardavano la frazione di colesterolo HDL¹⁸.

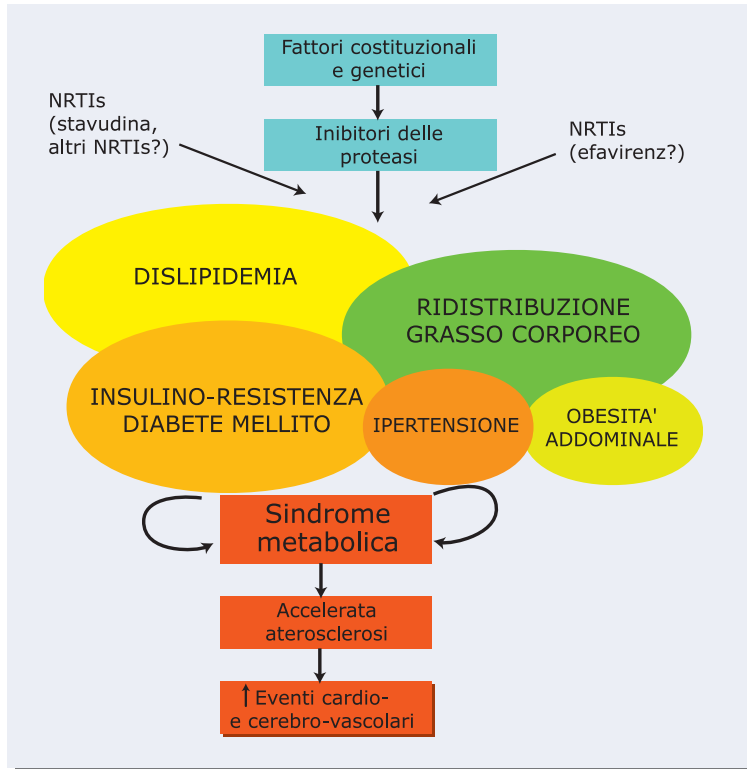
Sindrome metabolica e diabete mellito

Contemporaneamente alle variazioni dell'assetto lipidico, numerosi studi prospettici suggeriscono che la terapia HAART si associ anche ad alterazione dell'omeostasi glucidica. L'iperinsulinemia, un marker surrogato di insulino-resistenza, è di comune rilievo nei pazienti in terapia HAART, rilevabile fino al 60% dei casi secondo alcune esperienze, per lo più in associazione con lipoaccumulo viscerale o locale, e con perdita di tessuto adiposo alle estremità. Fortunatamente, il riscontro di una iperglicemia franca (diabete) costituisce un reperto meno frequente: le stime più pessimistiche valutano la presenza di alterata/ridotta tolleranza orale al glucosio intorno al 40% dei pazienti con insulino-resistenza¹⁹. Dati recentemente raccolti da una coorte multicentrica denominata "MACS" (Multicenter AIDS Cohort Study), sulla base dei criteri diagnostici stabiliti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (intolleranza al glucosio in presenza di glicemia ≥ 110 mg/dL

e diabete mellito in presenza di glicemia superiore a 126 mg/dL), hanno consentito di diagnosticare un diabete mellito conclamato nel 14% dei soggetti di sesso maschile, con fattori di rischio indipendenti correlati alla pregressa esposizione ad inibitori delle proteasi, all'inibitore nucleosidico stavudina, o all'inibitore non-nucleosidico (NNRTI) efavirenz²⁰. Pur non essendo stata a tutt'oggi pienamente elucidata la patogenesi delle alterazioni del metabolismo glucidico in corso di infezione da HIV, si dà per certo un ruolo predisponente dell'HAART, in particolare degli inibitori delle proteasi, in associazione ad altri fattori (ambientali e genetici). A questi fattori si aggiungono gli effetti metabolici di altri farmaci diversi dagli antiretrovirali e di uso comune in questi pazienti (pentamidina, megestrolo, steroidi) e probabilmente ad un effetto diretto dello stesso virus HIV, da solo in co-infezione con il virus dell'epatite C¹⁹⁻²². Alla condizione di iperinsulinemia si associano a cascata, in modo diretto o indiretto, ipertensione ed alterazioni del metabolismo lipidico, in modo particolare ipertrigliceridemia e bassi livelli di HDL, con possibile accelerata aterosclerosi (figura 2).

In uno studio trasversale condotto su 710 pazienti HIV-positivi seguiti in regime ambulatoriale nell'anno 2005, è stata riscontrata una prevalenza di sindrome metabolica pari al 17%, e sono state rilevate correlazioni patogenetiche indipendenti con l'incremento dell'età, con l'aumento dell'indice di massa corporea, con una precedente e/o attuale esposizione ad HAART con-

Figura 2. Alterazioni metaboliche in corso di terapia antiretrovirale e correlazioni con le principali classi di farmaci anti-HIV disponibili. NRTI=inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, NNRTI=inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa di HIV.



tenente inibitori delle proteasi e con la presenza di sindrome lipodistrofica²³.

Dislipidemia

In linea generale, lo scenario delle alterazioni del profilo lipidico in corso di infezione da HIV trattata con HAART comprende ipertrigliceridemia, incremento del colesterolemia totale, con aumento della quota di colesterolo LDL e riduzione delle HDL, e soprattutto la presenza di forme di dislipidemia mista, con coesistenza delle due alterazioni, rappresentate in varia proporzione tra loro. Secondo le numerose e non sempre congruenti evidenze di letteratura finora disponibili, tra i pazienti che ricevono un regime HAART la prevalenza complessiva di iperlipidemia varia

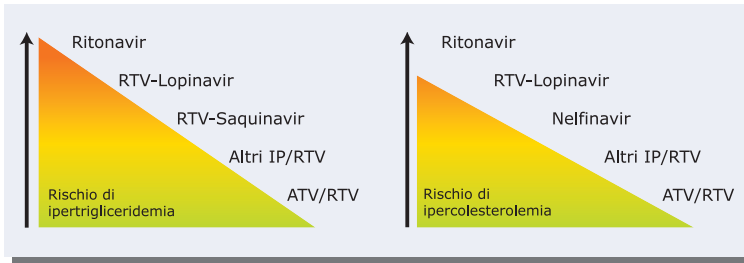
tra il 30% e l'80%, ed è rappresentata prevalentemente da ipertrigliceridemia (40-80% dei casi), seguita da ipercolesterolemia (10-50%) e da forme miste (10-40%)⁴.

Ipertrigliceridemia

In un ampio studio trasversale pubblicato nel 2003 (studio D:A:D)²⁴, la prevalenza di ipertrigliceridemia era situata intorno al 40% nei trattati con terapia antiretrovirale comprendente inibitori delle proteasi, intorno al 32% circa nei pazienti con HAART contenente un inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) ed al 23% nei soggetti che ricevevano soltanto inibitori nucleosidici (NRTI). Negli stessi gruppi l'incidenza di ipercolesterolemia era rispettivamente pari al 27%, al

23%, ed al 10%²⁴. Dati ottenuti da studi prospettici di coorte stimano invece l'insorgenza di ipertrigliceridemia e di ipercolesterolemia di nuovo rilievo a seguito di un quinquennio di HAART a livelli pari al 24% ed al 19% dei soggetti esaminati, con incidenza particolarmente elevata in pazienti che trattati con inibitori delle proteasi²⁵, in particolare con ritonavir¹⁷ oppure lopinavir-ritonavir²⁶ (figura 2). In particolare, nonostante tutte le terapie basate su inibitori delle proteasi siano gravate da un certo grado di rischio di iperlipidemia, ed in particolare di ipertrigliceridemia, questo rilievo appare più comune ed intenso nei soggetti trattati con ritonavir, ritonavir-lopinavir, o ritonavir-saquinavir, rispetto a regimi basati su indinavir, nelfinavir o amprenavir (figura 3). Nei regimi contenenti ritonavir, sono stati registrati tassi di prevalenza dell'ipertrigliceridemia compresi fra il 43% ed il 66%²⁵. I livelli di trigliceridemia possono talora raggiungere concentrazioni estreme (>1000 mg/dL), inficiando tra l'altro la lettura di altri accertamenti laboratoristici. Nello studio di Tsiodras *et al.*²⁵, è stata riscontrata un'incidenza cumulativa a cinque anni pari al 19% per valori di trigliceridi sierici superiori addirittura a 500 mg/dL. Viceversa, il recente inibitore delle proteasi atazanavir sembra esprimere effetti più favorevoli sui lipidi plasmatici, e garantire un decorso più favorevole anche in pazienti pre-trattati con altri regimi contenenti IP che avevano già manifestato cospicui innalzamenti della trigliceridemia^{17,18,26,27}.

Figura 3. Correlazione tra diversi regimi HAART contenenti inibitori delle proteasi (IP) ed insorgenza di dislipidemia mista (ipertrigliceridemia ed ipercolesterolemia). RTV=ritonavir, ATV=atazanavir.



Patogenesi della dislipidemia nel paziente HIV in terapia HAART

Numerosi meccanismi sono stati di volta in volta chiamati in causa a supporto dell'iperlipidemia rilevata in corso di HAART, che appare sempre più l'esito di processi multifattoriali, o di una "cascata" di interazioni negative. La via finale comune sembra in ogni caso comprendere un'augmentata sintesi intraepatica dei grassi, accompagnata da una mancata o insufficiente clearance dei lipidi dal torrente circolatorio. Il meccanismo inizialmente ipotizzato da Carr era basato su una analogia strutturale tra la regione catalitica della proteasi di HIV e due proteine umane ampiamente coinvolte nel metabolismo lipidico: la Cytoplasmic Retinoic Acid-Binding Protein type 1 (CRABP-1), e la Low-density Lipoprotein-receptor-related Protein (LRP)². Secondo questo primo modello patogenetico, gli inibitori delle proteasi di HIV tenderebbero a legarsi alla CRABP-1 e ad inibire la formazione di acido cis-9-retinoico, inducendo l'apoptosi degli adipociti periferici, un ridotto deposito di lipidi ed un aumentato

rilascio di questi ultimi nel torrente circolatorio.

Con modalità simili, sempre gli inibitori delle proteasi sembrano in grado di inibire la normale funzionalità della proteina LRP, interferendo quindi con lo stoccaggio degli acidi grassi a livello degli adipociti^{2,28}. Dati preliminari provenienti da altri studi condotti *in vitro* ed *in vivo*, ipotizzano che gli inibitori delle proteasi possano anche agire prevenendo la degradazione dei proteosomi della forma nascente dell'apolipoproteina B, portando in tal modo ad un'augmentata produzione di VLDL (Very Low-Density Lipoproteins). Una eccessiva attività induttiva degli inibitori delle proteasi di HIV sulla via metabolica che porta ad un'augmentata produzione di VLDL può essere causata a sua volta anche dall'accumulo intra-epatocitario di fattori di trascrizione nucleari coinvolti nel metabolismo dell'apoli-

La durata del trattamento con IP sembra essere, oltre alle caratteristiche intrinseche della molecola, un fattore cruciale nell'incrementare il rischio cardiovascolare.

poproteina B, quali le cosiddette Sterol Regulatory Binding Proteins (SRBP). Oltre a ciò, nei pazienti trattati con inibitori delle proteasi è stato osservato un incremento dei livelli di particelle lipoproteiche contenenti la apolipoproteina C-III e la apolipoproteina E²⁸⁻³⁰. Infine, le varianti alleliche ed i numerosi polimorfismi genetici che possono interessare i geni che codificano per le apolipoproteine ed altri agenti coinvolti a vario titolo nel trasporto e nel metabolismo dei grassi e dei loro metaboliti, sono in grado di motivare la grande variabilità nell'espressione clinica di queste alterazioni in corso di HAART⁷.

In associazione a queste alterazioni da ascrivere per lo più all'impiego di inibitori delle proteasi (IP), è indispensabile rammentare come anche la tossicità mitocondriale, per lo più associata all'impiego di derivati antiretrovirali nucleosidici (NRTI), possa giocare un ruolo rilevante nella dislipidemia HAART-indotta³¹.

HAART ed eventi cardiovascolari

Le prime segnalazioni di casi di infarto acuto del miocardio in pazienti HIV-positivi trattati con HAART risalgono ai primi mesi del 1998, a meno di due anni dall'introduzione dell'HAART nella pratica clinica^{32,33}. Successivamente, una nutrita serie di studi retrospettivi e prospettici hanno inequivocabilmente dimostrato una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari nei soggetti HIV-positivi rispetto alla popolazione generale, soprattutto quando l'HAART era stata basata su inibitori delle

proteasi^{34,35} (figura 4). Tra i vari studi disponibili, quello condotto da Mary-Krause e collaboratori ha esaminato l'incidenza di infarto del miocardio tra quasi 35.000 pazienti francesi di sesso maschile con infezione da HIV, seguiti per un periodo mediano di 33 mesi, tra il 1996 ed il 1999 (in epoca di HAART)³⁶. In questo studio, un infarto del miocardio è occorso in 60 soggetti su 88.029 persone-anno, di cui 49 erano rappresentati da pazienti in terapia HAART contenente almeno un inibitore delle proteasi.

In questo studio, l'esposizione agli inibitori delle proteasi si associava in modo indipendente ad un aumentato rischio cardiovascolare, e l'incidenza di infarto del miocardio saliva parallelamente alla durata del trattamento con IP, con incrementi particolarmente significativi dopo 18 mesi di somministrazione, con un ulteriore raddoppio del rischio stimato dopo 30 mesi di HAART comprendente inibitori delle proteasi³⁶. La durata dell'esposizione sembra quin-

di essere un fattore cruciale, e potrebbe spiegare i risultati contrastanti di altri studi: un ampio studio retrospettivo americano (36.766 pazienti seguiti per un periodo medio di 40 mesi tra il 1993 ed il 2001) sembra infatti escludere il ruolo primario degli inibitori delle proteasi nel rischio coronarico e cerebro-vascolare³⁷. In questo studio però la durata media di esposizione a questi farmaci era stata di soli 16 mesi. Il crescente interesse intorno a queste problematiche ha conseguentemente favorito il disegno di studi osservazionali prospettici. Nell'ambito del recente HIV Outpatient Study (HOPS), il gruppo di Holmberg ha riportato 21 casi di infarto del miocardio su 5.672 pazienti reclutati nell'ambito di nove diversi centri statunitensi, con un follow-up comprendente ben 17.712 pazienti-anno seguiti tra il 1993 ed il 2002¹¹. Anche in quest'ultimo studio, l'introduzione degli inibitori delle proteasi ed il loro crescente impiego nel corso degli anni successivi, correlava significa-

tivamente con gli eventi vascolari, anche dopo "aggiustamento" dei dati per tutte le possibili variabili confondenti.

Un altro studio, il D:A:D (The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) ha esaminato prospetticamente dati provenienti da 11 diverse coorti comprendenti 23.468 pazienti seguiti in 21 diversi Paesi Europei, negli Stati Uniti ed in Australia con un follow-up mediano dei singoli pazienti di 1,6 anni¹². Nel corso dello studio sono stati diagnosticati 126 IMA, facendo stimare l'incidenza grezza di questo evento pari a 3,5 episodi per 1.000 pazienti-anno. In questo studio, il rischio di incorrere in un evento cardiovascolare maggiore saliva progressivamente, ancora una volta, con la durata di esposizione all'HAART, al punto che il rischio stimato per ogni anno di terapia HAART risultava pari a 0,32 in assenza di HAART, ma giungeva fino a 2,93 se la durata dell'HAART era superiore a 6 anni (figura 5). Altri fattori indipendenti di rischio cardiovascolare risultavano l'età, il peggioro o attuale tabagismo, le pregresse patologie cardiovascolari, il sesso maschile e la presenza di *ipercolesterolemia*, *ipertrigliceridemia* o *diabete mellito*¹².

HAART ed eventi cerebrovascolari

L'associazione tra infezione da HIV trattata con HAART ed eventi cerebrovascolari è più dibattuta, fondamentalmente a causa della minor estensione del problema e della minor forza delle evidenze disponibili. Accidenti a carattere

Figura 4. Relazione fra somministrazione di HAART, fattori di rischio per infarto miocardico ed aumentata incidenza di eventi coronarici: principali studi pubblicati.

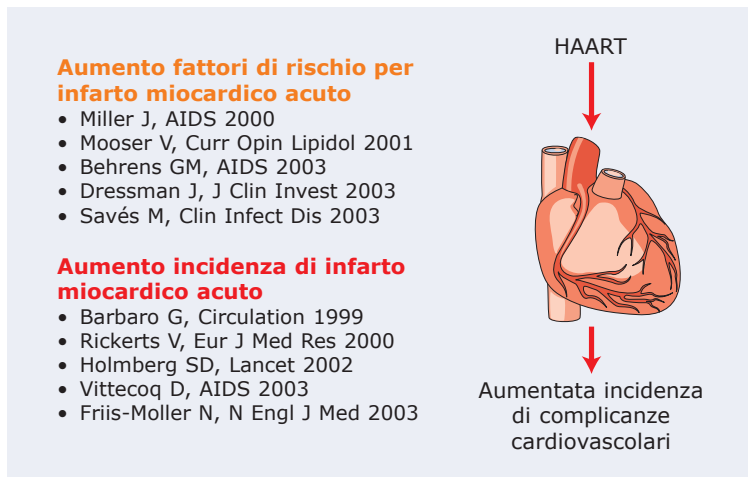
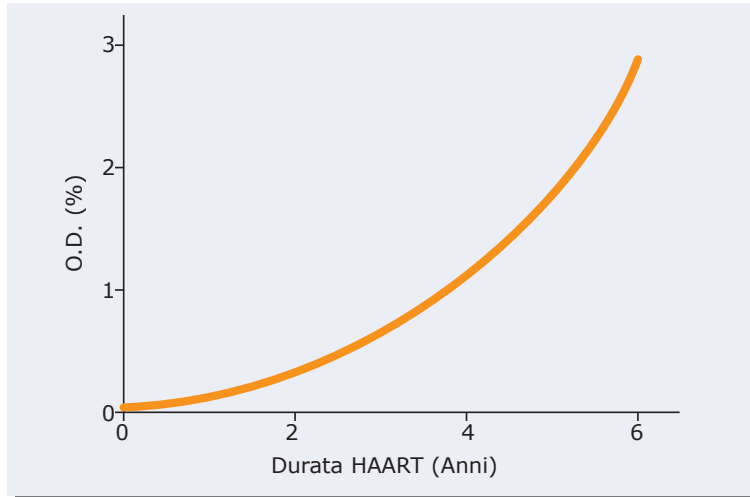


Figura 5. Rischio addizionale di eventi cardiovascolari in relazione alla durata dell'esposizione al trattamento con inibitori delle proteasi IP.



ischemico e/o emorragico sono stati riconosciuti in pazienti con infezione da HIV fin dal lontano 1983³⁸, anno della scoperta del virus HIV, e ben prima della disponibilità di qualsivoglia terapia antiretrovirale.

Alcuni dati provenienti dal già citato studio D:A:D hanno confermato un ruolo predisponente dell'HAART, considerata nel suo complesso di terapia antiretrovirale di associazione^{24,39}. Nell'ambito di un follow-up complessivo su 36.145 persone-anno, sono stati registrati 41 episodi di stroke in 39 pazienti, con netta prevalenza degli eventi ischemici (~76%) rispetto a quelli emorragici (~18%)³⁹. Nell'analisi multivariata annessa allo stesso studio, giocavano un ruolo favorente l'età più avanzata, un'anamnesi familiare positiva per patologie vascolari, il tabagismo, il sesso maschile, l'ipertensione arteriosa e, ancora una volta, l'ipercolesterolemia, l'ipertrigliceridemia ed il diabete mellito³⁹. I dati controllati per tutte queste ultime variabili, fornivano un'incidenza di eventi cardio-

vascolari e cerebrovascolari pari a 5,7 episodi per 1.000 pazienti-anno, sottolineando che l'incremento di questi eventi interveniva parallelamente alla durata dell'esposizione alle terapie antiretrovirali combinate³⁹. I recenti dati resi noti dal gruppo di Maggi, che hanno avuto grande risonanza internazionale, hanno confermato una più rapida progressione dell'ispessimento intimale e delle lesioni aterosclerotiche rilevate a livello carotideo nei pazienti HIV-positivi trattati con HAART, specialmente in presenza di terapie contenenti IP rispetto ad altre combinazioni antiretrovirali⁴⁰.

Gestione della dislipidemia in corso di infezione da HIV

Per quanto concerne il monitoraggio e la correzione delle dislipidemia nel paziente HIV in terapia HAART, la Infectious Disease Society of America (IDSA), insieme all'Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG) hanno provveduto alla stesura ed all'aggiornamen-

to periodico di raccomandazioni specifiche, estrapolando quanto già suggerito dalle linee-guida statunitensi stilate dal National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)^{41,42}. La valutazione dell'iperlipidemia non può prescindere dal monitoraggio del profilo lipidico a digiuno e deve comprendere il dosaggio del colesterolo totale (CT), delle sue frazioni HDL (C-HDL) e LDL (C-LDL) e dei trigliceridi (TG), da monitorare in corso di HAART con una frequenza simile a quella con cui si effettuano i controlli virologici ed immunologici standard, ovvero ogni 3 mesi. Secondo uno specifico sistema di score, devono essere individuati e "pesati" i singoli fattori di rischio cardiovascolare⁴²:

- età ≥ 45 anni per gli uomini e ≥ 55 anni per le donne;
- familiarità per cardiopatia precoce in parenti di primo grado;
- pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg o terapia antiipertensiva in atto;
- fumo di tabacco;
- livelli di TC > 190 mg/dL
- livelli di colesterolo HDL < 40 mg/dL.

Valutazione del rischio assoluto ed obiettivi relativi all'aspetto lipidico

Tali fattori determinano il rischio cardiovascolare globale o rischio assoluto (RA) di incorrere in un infarto miocardico nell'arco dei successivi 10 anni. Sulla base del RA, le Linee Guida raccomandano i livelli ottimali di colesterolo LDL sotto i quali il paziente deve essere mantenuto e l'intensità degli interventi nutrizionali, metabolici e farmaco-

logici che si rendono di volta in volta necessari (tabella 1). In particolare, in presenza di due o più fattori di rischio, l'incidenza assoluta di infarto del miocardio o di morte cardiovascolare nei successivi 10 anni può essere facilmente calcolato sulla base di un algoritmo informatizzato (*Framingham risk factor calculator*)^{41,42}. A parziale critica di questo consolidato e validato supporto, resta il fatto che importanti fattori favorevoli le patologie cardiovascolari (tra cui ad esempio l'obesità, l'attività fisica, e lo status socioeconomico), non vengono tenuti in alcuna considerazione, e che l'arco di tempo di predittività limitato a 10 anni mal si adatta alla speranza di vita attuale della popolazione generale.

Ancor meno, tali parametri si adattano alla popolazione di soggetti HIV-positivi, che a tutt'oggi hanno ancora un'età media più bassa di quella considerata da tali algoritmi ai fini di predire il rischio di eventi vascolari maggiori.

Purtroppo, come anticipato, la stratificazione del rischio nei pazienti HIV-positivi è più difficilmente schematizzabile ed il rischio cardiovascolare assoluto appare comunque maggiore, a parità di condizioni predisponenti, rispetto alla popolazione generale. Ad esempio, quando i pazienti in terapia HAART presentano valori di trigliceridemia superiori a 200 mg/dL, contemporaneamente sale il contenuto in colesterolo delle lipoproteine ricche in trigliceridi ed i

valori calcolati di colesterolo LDL possono far sottostimare il numero reale di particelle aterogene. In questo caso, il colesterolo non-HDL ed i trigliceridi assumono valenza maggiore che non nella popolazione generale^{34,41-43}.

Trattamento

Schematicamente, la gestione della dislipidemia associata all'HAART deve comprendere almeno tre livelli di intervento clinico:

1. modificazioni dello stile di vita;
2. modificazione del trattamento antiretrovirale in corso (se possibile);
3. uso ragionato di uno o più farmaci ipolipemizzanti (in combinazione, in sequenza o a cicli).

Tabella 1. Raccomandazioni relative alla gestione dell'ipercolesterolemia in relazione ai valori del colesterolo LDL plasmatico, secondo le linee-guida aggiornate a cura del National Cholesterol Education Program statunitense. (Dati tratti da NCEP⁴²)*.

Fattori di rischio per cardiopatia ischemica	Obiettivo valori da considerare ottimali (mg/dL)	Cambiamenti dello stile di vita, misure dietetiche, ed esercizio fisico (mg/dL)	Terapia farmacologica ipocolesterolemizzante (mg/dL)
0-1 fattori di rischio	<160	≥160	≥190
2 o più fattori di rischio, e rischio di coronaropatia o morte cardiaca ≤20% a 10 anni	<130	≥130	≥160
Rischio di coronaropatia o morte cardiaca ≤10% a 10 anni	<130	≥130	≥130
Rischio di coronaropatia o morte cardiaca compreso tra il 10 e 20% a 10 anni	<130	≥130	≥130
Anamnesi di coronaropatia, o di "equivalente" cardiovascolare (diabete mellito, cerebrovasculopatia, rischio di eventi vascolari "maggiori" a 10 anni >20%)	<100 (<70)	≥100	≥100

*In caso di ipertrigliceridemia (trigliceridi plasmatici superiori a 200 mg/dL), con colesterolo LDL non determinabile, si deve fare riferimento al "colesterolo non-HDL" (che corrisponde al colesterolo plasmatico totale a cui va sottratto il colesterolo HDL). I livelli di riferimento del colesterolo non-HDL sono di 30 mg/dL superiori rispetto ai rispettivi valori del colesterolo LDL.

Come anticipato, in un ipotetico percorso centrato il più possibile sul singolo paziente, si dovrebbe in primo luogo fare ricorso costante, rigoroso, e di durata congrua a tutti gli interventi non farmacologici sopra ricordati. L'abbandono tassativo del fumo di tabacco (abitudine particolarmente frequente tra i soggetti HIV-positivi rispetto alla popolazione generale), può ridurre in misura significativa alcuni indici di rischio cardiovascolare⁴¹.

Dieta e stile di vita

Un moderato incremento dell'esercizio fisico in aerobiosi, partendo da una durata di almeno mezz'ora al giorno da ripetersi almeno cinque giorni la settimana, fino a raggiungere tempi di 60 minuti 5-6 volte la settimana, è in grado di agire efficacemente sull'adiposità viscerale e anche sulla dislipidemia, intervenendo quindi anche sulla prevenzione del rischio cardiovascolare globale. La sostituzione di grassi saturi con grassi insaturi non idrogenati, un'augmentata introduzione di acidi grassi polinsaturi omega-3 derivati da pesce e l'implementazione di una dieta ricca di frutta, verdura, legumi, e cereali interi, con introito contenuto di farine raffinate, gioca un ruolo favorevole sulla prognosi cardiovascolare. Più discutibile la riduzione dell'introito di latte e derivati, che se da una parte contribuisce a ridurre il carico di lipidi saturi, d'altra parte non contribuisce alla correzione di altri eventi indesiderati a lungo termine dell'infezione da HIV e dell'HAART, quali l'osteopenia e l'osteoporosi⁴⁴.

Modificazione del trattamento antiretrovirale

Diverse esperienze hanno dimostrato che rimpiazzando un inibitore delle proteasi con nevirapina ed efavirenz, o con i recenti analoghi nucleosidici/nucleotidici abacavir e tenofovir in pazienti con situazione viro-immunologica controllata nel corso del precedente regime HAART, l'efficacia clinica può essere favorevolmente mantenuta nel tempo, controllando nel contempo l'eventuale dislipidemia. Tuttavia, il rischio di fallimento virologico e quello di induzione e diffusione di resistenze, soprattutto in corso di impiego di farmaci dotati di inferiore potenza antiretrovirale intrinseca, rappresenta un pericolo da non sottovalutare nei pazienti in cui già il regime di base non risultava virologicamente del tutto soppressivo^{45,46}. In una interessante metanalisi, Bucher *et al.*⁴⁶ hanno confrontato efficacia e sicurezza della continuazione di un'HAART basata su inibitori delle proteasi, nei confronti di uno *switch* dagli inibitori delle proteasi verso abacavir, nevirapina o efavirenz. Il più rilevante beneficio sui lipidi plasmatici si è registrato nei soggetti che sono passati da IP al nucleosidico abacavir, ma proprio tale cambio terapeutico era gravato dai più elevati rischi di fallimento virologico, in particolare nei pazienti in progressa terapia antiretrovirale con attività subottimale⁴⁶. In caso di fallimento o di esito insoddisfacente delle strategie sopra menzionate, l'inserimento di una terapia ipolipemizzante diviene quindi ineludibile.

Terapia ipolipemizzante

La scelta di una terapia farmacologica per la dislipidemia in corso di infezione da HIV trattata con HAART appare particolarmente problematica e richiede grande attenzione e cautela, per le potenziali interazioni farmacologiche, la possibile, incrementata tossicità e l'inferiore compliance del paziente, che ovviamente risulta inversamente proporzionale al numero dei presidi farmacologici prescritti. Come nella popolazione generale, anche nei pazienti HIV-positivi, le statine (inibitori della HMG-Co A redattasi) restano i composti di prima scelta in caso di ipercolesterolemia isolata o prevalente rispetto all'ipertrigliceridemia.

Prevalente ipercolesterolemia. Va in primo luogo ricordato che la maggior parte delle statine viene metabolizzata ad opera dell'isoenzima 3A4 del citocromo epatico P450, il che può causare interazioni ed interferenze clinicamente sfavorevoli in caso di contemporaneo impiego di altri agenti che siano induttori o substrati del medesimo complesso enzimatico: eritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, ciclosporina, anticoagulanti orali, e soprattutto, gli inibitori delle proteasi di HIV. Simvastatina, lovastatina ed atorvastatina sono attivamente metabolizzate dal citocromo epatico CYP 3A4, il che si può tradurre in un'elevazione significativa dei livelli plasmatici delle statine stesse, con conseguente, aumentato rischio di tossicità epatica e soprattutto a carico del muscolo scheletrico (aumentato rischio di epatite acuta, miopatia e rhabdomiolisi). A questo

proposito, giova ricordare che il paziente HIV-positivo è già esposto ad aumentato rischio di alterazioni a carico del muscolo scheletrico e ad acidosi lattica⁴⁷⁻⁴⁹. Pravastatina, che non è significativamente metabolizzata dall'intero sistema dei citocromi epatici, e fluvastatina, che viene metabolizzata ad opera del citocromo CYP 2C9, rappresentano quindi le molecole di scelta nell'ambito di questa classe per il loro ridotto rischio di interazioni farmacologiche. Risulta quindi ragionevole raccomandare l'impiego di pravastatina, a dosi iniziali comprese tra 20 e 40 mg/die e di fluvastatina (20-40 mg/die). In alternativa può essere utilizzata, con prudenza, atorvastatina (10 mg/die). Per rosuvastatina esistono al momento dati molto modesti^{50,51}. Un composto di seconda scelta per il trattamento dell'ipercolesterolemia con prevalenza di colesterolo LDL è l'ezetimibe, di cui non sono però disponibili esperienze effettuate in corso di malattia da HIV e terapia antiretrovirale.

Prevalente ipertrigliceridemia. Nell'eventualità in cui predomini l'ipertrigliceridemia, situazione particolarmente frequente in corso di trattamento con la maggior parte degli inibitori delle proteasi, le uniche opzioni sono costituite dai PUFA omega-3 e dai fibrati. Tuttavia, non si può non sottolineare che questi ultimi composti vengono metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo epatico P450, ma l'isoenzima più profondamente coinvolto è il CYP 4A, che fortunatamente non interferisce significativamente sul metabolismo degli inibitori delle

proteasi. La somministrazione di gemfibrozil (alla dose di 600 mg bid), e dei più recenti bezafibrato (400 mg/die) e fenofibrato (200 mg/die), determina generalmente un sufficiente controllo dell'ipertrigliceridemia, con modesti effetti (~10-15%) anche su un'eventuale, concomitante ipercolesterolemia^{52,53}. In questo contesto, ovvero somministrati isolatamente (senza aggiunta di una statina), i fibrati risultano molto efficaci (-40-50% rispetto al basale) relativamente sicuri.

Dislipidemie miste. Diversa è invece la circostanza, frequente, di forme miste di dislipidemia con coesistenza di ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia marcate (iperlipidemia mista severa). In questi pazienti, il trattamento concomitante con statine e con fibrati appare ad elevato rischio di tossicità muscolare ed epatica, soprattutto nei pazienti con infezione da HIV in trattamento con HAART, spesso portatori di epatiti virali croniche, e già esposti alla tossicità mitocondriale indotta prevalentemente dai farmaci NRTI⁵⁴. Anche la possibilità di alternare cicli di trattamento con statine e con fibrati, a seconda della prevalenza momentanea dell'una o dell'altra condizione non appare scevra da seri rischi sul versante dell'aderenza terapeutica, nonché di un'erronea pericolosa co-

Nelle dislipidemie miste nelle quali si richieda la somministrazione di una statina, i PUFA omega-3 costituiscono l'unica scelta sicura per una terapia combinata efficace.

assunzione di ambedue le classi farmacologiche.

Più che della niacina, farmaco non disponibile in Italia e potenzialmente associato ad un aumentato rischio di ipertrigliceridemia, iperuricemia e rash cutanei, l'iperlipidemia mista con prevalenza di ipertrigliceridemia si avvantaggia della somministrazione contemporanea di statine e di acidi grassi polinsaturi omega-3^{52,55-57}. Per questi ultimi derivati non esistono infatti controindicazioni né interferenze farmacologiche di sorta e le esperienze finora disponibili avrebbero dimostrato un effetto significativamente superiore a quello della sola dieta e dell'esercizio fisico personalizzato, anche se i livelli di caduta dei trigliceridi sierici non raggiungono quelli ottenibili a seguito di terapia con fibrati⁵².

Quale ruolo per i PUFA omega-3 nella dislipidemia HAART-correlata?

Gli acidi grassi poliinsaturi a catena lunga della serie omega-3 (PUFA omega-3) hanno un rilevante ruolo nell'omeostasi degli acidi grassi, con ricadute importanti nella prevenzione e nel trattamento di diversi disordini patologici. In campo cardiovascolare ne è stata autorevolmente dimostrata la capacità di migliorare un *pattern* lipidico patologico, agendo in particolare sull'ipertrigliceridemia, ed in minor misura anche sull'ipercolesterolemia LDL, non tanto nel senso di una riduzione di questa frazione quanto nel viraggio verso particelle meno piccole e dense, notoriamente aterogene⁵⁸⁻⁶⁵. Tenendo con-

to della potenziale tossicità intrinseca di tutte le combinazioni statine-fibrati, a fronte di una dislipidemia mista che necessita di terapia con statine, gli acidi grassi omega-3 rappresentano praticamente l'unico presidio efficace e privo di tossicità rilevante per una terapia di combinazione attiva e sicura^{61,66}.

Effetti sui trigliceridi

L'ipertrigliceridemia, soprattutto quando raggiunge valori plasmatici elevati e si associa ad altre condizioni sfavorevoli, agisce infatti come severo fattore di rischio trombotico e come fattore di rischio cardiovascolare indipendente (di infarto del miocardio, di coronaropatia e di morte cardiaca improvvisa), oltre che rappresentare la "spia" facilmente individuabile di una sottostante potenziale intolleranza al glucosio^{62-64,67}. Com'è ampiamente noto, l'ipertrigliceridemia agisce sfavorevolmente sul circolo cerebrale ed incrementa in misura significativa il rischio di ictus^{62,67,68}, favorendo nel contempo complicanze a carico del pancreas, dall'elevazione subclinica degli enzimi pancreatici a vere e proprie pancreatiti acute^{58,59,62,69}. Inoltre, l'attività favorevole degli acidi grassi polinsaturi omega-3 sull'eccitabilità del miocardio ne ha fatto presagire l'impiego come antiaritmogeno, con conseguenze positive in termini di prevenzione secondaria delle patologie cardiovascolari e delle aritmie post-infartuali^{59,61,63-65,67,70-73}.

Nella corrente pratica clinica, se nella gestione dell'infezione da HIV con HAART si deve affrontare il problema di elevati livelli di colesterolo

totale, di colesterolo LDL e di colesterolo non-HDL, con trigliceridemia solo lievemente aumentata (<250 mg/dL), la terapia di scelta è costituita da una statina con scarso impatto sul citocromo epatico P450. Pravastatina, somministrata alla dose di 20 mg/die, riduce i livelli di colesterolemia totale del 20% circa, e la trigliceridemia del 10-15% circa. Ciò significa che in caso di compresenza di livelli di trigliceridemia molto elevati (>250 mg/dL), la sola statina non può ritenersi sufficiente per normalizzare i valori di trigliceridi. In questo caso le opzioni terapeutiche disponibili restano due: 1) l'aggiunta alla statina di un fibrato; 2) aggiunta alla statina di acidi grassi omega-3.

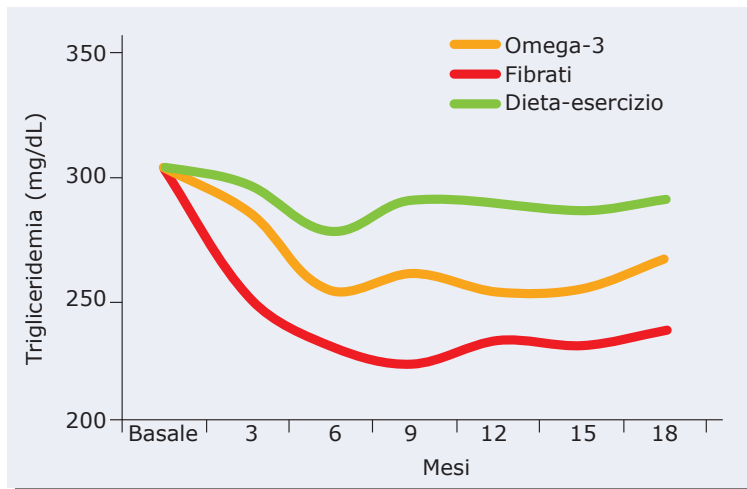
Delle due possibili combinazioni, quella contenente omega-3 è ampiamente da preferirsi per la maggior sicurezza e tollerabilità. Poiché le dislipidemie che si verificano in corso di HAART sono molto frequentemente di tipo misto, ma con preponderanza per frequenza e severità dell'ipertrigliceridemia, l'uso della terapia combinata (statina più fibrato) non deve essere mai considerato un trattamento di prima scelta, e deve in ogni caso essere improntata ad estrema prudenza ed attento monitoraggio enzimatico (controllo frequente di CPK sierico, aldolasi, acido lattico, etc.)^{57,74,66}.

Viceversa, gli acidi grassi polinsaturi omega-3, pur essendo lievemente meno efficaci dei fibrati sui valori più elevati di trigliceridemia⁵², rappresentano presidi farmacologici altamente sicuri, e non presentano alcun rischio di interazione farmacologica nè con altri

composti ad azione ipolipemizzante, nè con gli antiretrovirali ed altri antimicrobici. I benefici derivanti dalla somministrazione di acidi grassi polinsaturi omega-3 nell'ipertrigliceridemia HAART-correlata, a dosi variabili tra 3 e 9 g/die, preliminarmente osservati anche nella nostra esperienza condotta a partire dall'anno 2001⁵², sono stati valutati in due recenti trial clinici, che hanno sempre dimostrato l'elevata efficacia e sicurezza clinica di questa classe di farmaci^{55,56,75}. I risultati di questi due studi sono stati confermati in un ulteriore ed ampio studio osservazionale⁵⁷. In tutte le esperienze finora condotte, pur in condizioni di polifarmacoterapia, gli effetti collaterali indotti dalla somministrazione degli acidi grassi polinsaturi omega-3 sono stati per lo più limitati a modesta dispepsia e alla sgradevole percezione di odore e sapore di pesce^{72,75,76}.

Il primo studio in questo setting è stato da noi condotto su 156 pazienti seguiti per 18 mesi, e resta a tutt'oggi un lavoro di dimensioni e durata ineguagliate⁵². In maggior dettaglio, pazienti con infezione da HIV affetti da trigliceridemia elevata (tra 200 e 500 mg/dL) in corso di terapia HAART, sono stati assegnati prospetticamente ad uno schema individualizzato di misure dietetiche ed esercizio fisico, alla terapia con diversi fibrati (fenofibrato, bezafibrato e gemfibrozil), oppure alla somministrazione di acidi grassi omega-3 (2 g/die). In assenza di modificazioni statisticamente significative a carico della colesterolemia, l'ipertrigliceridemia risentiva in modo significativo della sommini-

Figura 6. Confronto tra dieta più esercizio fisico personalizzato, trattamento farmacologico con fibrati oppure con omega-3 in 156 pazienti con iperlipidemia HAART-associata seguiti dal nostro gruppo per una mediana di 18 mesi⁵².



strazione di fibrati; anche la supplementazione con acidi grassi polinsaturi omega-3, sebbene condotta a dosaggi contenuti (2 g/die), si rilevava nettamente superiore rispetto al solo schema dietetico e di esercizio fisico, in misura evidente già a partire dal terzo mese di follow-up, con mantenimento del risultato fino al diciottesimo mese di controllo (figura 6).

Risultati sostanzialmente simili sono stati ottenuti recentemente da Wohl e collaboratori in 52 pazienti trattati con HAART e con valori di trigliceridemia superiori a 200 mg/dL⁵⁵. I pazienti sono stati randomizzati in due bracci: 1) supporto dietetico ed esercizio fisico personalizzato o 2) somministrazione di acidi grassi omega-3 per un periodo di 16 settimane. La differenza dei livelli di trigliceridemia intertrattamento è risultata statisticamente significativa già alla quarta settimana, pur non mantenendosi alla sedicesima settimana di follow-up; a questo fa di con-

torno un modesto incremento dei valori di colesterolo LDL. Un secondo studio randomizzato ed in doppio cieco ha confrontato la somministrazione di acidi grassi polinsaturi omega-3 a dosi elevate (9 g/die) contro placebo (olio di oliva), in soli 11 pazienti con terapia HAART stabilmente efficace, dopo aver applicato un trattamento dietetico personalizzato⁵⁶. Effetti significativamente più favorevoli conseguenti alla somministrazione di acidi grassi omega-3 rispetto alla dieta e al placebo sono stati osservati, sebbene il gruppo di soggetti studiati fosse di ridotta entità numerica. Un'ultimo studio non controllato ha consentito infine di osservare benefici sulla trigliceridemia e sull'insulino-resistenza in pazienti HIV-positivi affetti da queste alterazioni dismetaboliche, sebbene Woods *et al.* non si siano espressi sul dosaggio terapeutico giornaliero consigliabile di acidi grassi omega-3 in questi pazienti⁵⁷.

In Italia, la recente ed attesa modifica della "Nota 13" dell'AIFA, relativa alla reintroduzione del regime di rimborsabilità per tutti i farmaci ipolipemizzanti nei pazienti HIV-positivi trattati con HAART (statine, fibrati ed acidi grassi poliinsaturi omega-3), dopo oltre due anni di serie difficoltà prescrittive e di forzata sospensione del trattamento da parte dei pazienti, consente un accesso nuovamente garantito e gratuito a questi farmaci di grande importanza preventiva e di dimostrato beneficio anche su un versante squisitamente farmaco-economico, in soggetti con infezione da HIV divenuti ad elevato rischio cardiovascolare, in larga misura proprio a causa dei danni iatrogeni indotti dalla stessa terapia antiretrovirale^{55-57,75,77,78}.

Effetti antiinfiammatori

Ciò che appare particolarmente interessante in questo setting, oltre all'azione ipotrigliceridemizzante, sono le proprietà antinfiammatorie dei PUFA: in qualità di precursori di prostaglandine e leucotrieni, gli acidi grassi omega-3 sono coinvolti anche nell'aggregazione piastrinica, nei meccanismi della flogosi e nell'ampio *network* di regolazione e controllo della risposta immune: la supplementazione di acido eicosapentanoico riduce favorevolmente la sintesi ed il rilascio di citochine proinfiammatorie (interleuchine 1, 2 e 6, e Tumor Necrosis Factor -TNF-)^{63,64,67,70,72}, cosicché il suo impiego può estendersi dalla prevenzione del danno e delle lesioni endoteliali alla formazione della placca ateromasica, migliorando nel contempo la reattività vascolare e riducendo ulterior-

mente il rischio di complicanze trombotiche^{59,61,64,65,67,71-73}. Mentre nella popolazione ge-

nerale molti di tali benefici sono oggi ben noti, nei pazienti HIV-positivo in terapia

HAART gli effetti pleiotropici dei PUFA devono essere meglio valutati. **TiM**

Bibliografia

1. **Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al.** Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-860.
2. **Carr A, Samaras K, Burton S, et al.** A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:F51-F58.
3. **Calza L, Manfredi R, Chiodo F.** Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:10-14.
4. **Calza L, Manfredi R, Chiodo F.** Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22:89-99.
5. **Periard D, Telenti A, Sudre P, et al.** Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999; 100:700-705.
6. **Manfredi R, Chiodo F.** Disorders of lipid metabolism in patients with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs, and role of hypolipidaemic therapy with bezafibrate. *J Infect* 2001; 42:181-188.
7. **Calza L, Manfredi R, Chiodo F.** Infezione da HIV: problematiche emergenti e nuovi obiettivi. *Recenti Progr Med* 2006; 97:771-780.
8. **Manfredi R.** HIV disease and advanced age: an increasing therapeutic challenge. *Drugs Aging* 2002; 19:647-669.
9. **Manfredi R.** HIV infection and advanced age: emerging epidemiological, clinical, and management issues. *Ageing Res Rev* 2004; 3:31-54.
10. **Reisler RB, Han C, Barman WJ, et al.** Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34:379-386.
11. **Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, et al.** Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360:1747-1748.
12. **Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al;** for the The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349:1993-2003.
13. **Koppel K, Bratt G, Schulman S, et al.** Hypofibrinolytic state in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitor-containing highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:441-449.
14. **Kamin DS, Grinspoon SK.** Cardiovascular disease in HIV-positive patients. *AIDS* 2005; 19:641-652.
15. **Hadigan C, Meigs JB, Wilson PW, et al.** Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. *Clin Infect Dis* 2003; 36:909-916.
16. **Manfredi R, Calza L, Chiodo F.** Efavirenz versus nevirapine in current clinical practice: a prospective, open-label observational study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:492-502.
17. **Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, et al.** Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000; 14:51-57.
18. **Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al.** Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003; 289:2978-2982.
19. **Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al.** Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353:2093-9.
20. **Brown T, Cole SR, Li X, et al.** Prevalence and incidence of prediabetes and diabetes in the Multicenter AIDS Cohort Study. Proceedings of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, USA, 2004.
21. **Behrens GM, Boerner AR, Weber K, et al.** Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 110:1319-1327.
22. **Hadigan C.** Insulin resistance among HIV-infected patients: unraveling the mechanism. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1341-1342.
23. **Jericò C, Knobel H, Montero M, et al.** Metabolic syndrome among HIV-infected patients. *Diabetes Care* 2005; 28:144-149.
24. **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; 17:1179-1193.
25. **Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, et al.** Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160:2050-2056.
26. **Lee GA, Seneviratin T, Noor MA, et al.** The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS* 2004; 18:641-649.
27. **Sanne I, Piliero P, Squires K, et al.** Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:18-29.

28. Liang JS, Distler O, Cooper DA, *et al.* HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med* 2001; 7:1327-1331.
29. Riddle TM, Kuhel DG, Woollett LA, *et al.* HIV protease inhibitor induces fatty acid and sterol biosynthesis in liver and adipose tissues due to the accumulation of activated sterol regulatory element-binding proteins in the nucleus. *J Biol Chem* 2001; 276:37514-37519.
30. Riddle TM, Schildneyer NM, Phan C, *et al.* The HIV protease inhibitor ritonavir increases lipoprotein production and has no effect on lipoprotein clearance in mice. *J Lipid Res* 2002; 43:1458-1463.
31. Reiss P, Casula M, De Ronde A, *et al.* 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; 5:11-14.
32. Henry K, Melroe H, Huebsch J, *et al.* Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351:1328.
33. Vittecoq D, Escaut L, Monsuez JJ. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351:1959.
34. Stein JH. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:115-123.
35. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352:48-62.
36. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, *et al.* Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17:2479-2486.
37. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, *et al.* Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 348:702-710.
38. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, *et al.* Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983; 14:403-418.
39. D'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips AN, *et al.* Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004; 18:1811-1817.
40. Maggi P, Perilli F, Lillo A, *et al.* Rapid progression of carotid lesions in HAART-treated HIV-1 patients. *Atherosclerosis* 2006; Jun 17 (Epub ahead of print).
41. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, *et al.* Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003; 37:613-627.
42. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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 (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
43. Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update: adjustments and options. *Am J Cardiol* 2005; 96 (Suppl. 4A):53E-9E.
44. Manfredi R. Need to evaluate the cost effectiveness of early diagnosis and treatment of osteopenia and osteoporosis in the setting of HIV and highly active antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDs* 2006; 20:665-667.
45. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamcer D, *et al.* Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 349:1036-1046.
46. Bucher HC, Kofler A, Nuesch R, *et al.* Meta-analysis of randomized controlled trials of simplified versus continued protease inhibitor-based antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003; 17:2451-2459.
47. De Gaetano Donati K, Rabagliati R, Tumbarello M, *et al.* Increased soluble markers of endothelial dysfunction in HIV-positive patients under highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:765-768.
48. Jones SP, Doran DA, Leatt PB, *et al.* Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15:2049-2051.
49. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlactatemia and lactic acidosis in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Nutrition* 2005; 24:5-15.
50. Cheng JW. Rosuvastatin in the management of hyperlipidemia. *Clin Ther* 2004; 26:1368-1387.
51. Calza L, Colangeli V, Manfredi R, *et al.* Rosuvastatin for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: a pilot study. *AIDS* 2005; 19:1103-1105.
52. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Polyunsaturated ethyl esters of n-3 fatty acids in HIV-infected patients with moderate hypertriglyceridemia: comparison with dietary and lifestyle changes, and fibrate therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:878-880.
53. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Use of fibrates in the management of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *Infection* 2002; 30:26-31.
54. Manfredi R, Motta R, Patrono D, *et al.* A prospective case-control survey of laboratory markers of skeletal muscle damage during HIV disease and anti-

- retroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:1969-1971.
55. **Wohl DA, Tien HC, Busby M, et al.** Randomized study of the safety and efficacy of fish oil (omega-3 fatty acid) supplementation with dietary and exercise counseling for the treatment of antiretroviral therapy-associated hypertriglyceridemia. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1498-1504.
 56. **Carter VM, Woolley I, Jolley D, et al.** A randomised controlled trial of omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of hypertriglyceridemia in HIV-infected males on highly active antiretroviral therapy. *Sex Health* 2006; 3:287-290.
 57. **Woods MN.** Role of n-3 fatty acids in prevention of disease complications in patients with HIV. *Nutr Clin Care* 2005; 8:24-30.
 58. **Bersot T, Haffner S, Harris WS, et al.** Hypertriglyceridemia: management of atherogenic dyslipidemia. *J Fam Pract* 2006; 55:S1-S8.
 59. **Schmidt EB, Rasmussen LH, Rasmussen JG, et al.** Fish, marine n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease: a minireview with focus on clinical trial data. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75:191-195.
 60. **Oh R.** Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18:28-36.
 61. **Menuet R, Lavie CJ, Milani RV.** Importance and management of dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330:295-302.
 62. **Robinson JG, Stone NJ.** Antiatherosclerotic and antithrombotic effects of omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98 (Suppl. 4A): 39i-49i.
 63. **Carpentier YA, Portois L, Malaisse WJ.** N-3 fatty acids and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (Suppl. 6):S1499-504.
 64. **Jacobson TA.** Secondary prevention of coronary artery disease with omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98 (Suppl. 4A):61i-70i.
 65. **Reiffel JA, McDonald A.** Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98 (Suppl. 4A):50i-60i.
 66. **Nambi V, Ballantyne CM.** Combination therapy with statins and omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98 (Suppl. 4A):34i-38i.
 67. **Mori TA.** Omega-3 fatty acids and hypertension in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33:842-846.
 68. **Psota TL, Gebauer SK, Kris-Etherton P.** Dietary omega-3 fatty acid intake and cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2006; 98 (Suppl. 4A):3i-18i.
 69. **Manfredi R, Calza L, Chiodo F.** A case-control study of HIV-associated pancreatic abnormalities during HAART era. Focus on emerging risk factors and specific management. *Eur J Med Res* 2004; 9:537-544.
 70. **La Guardia M, Giammanco S, Di Majo D, et al.** Omega 3 fatty acids: biological activity and effects on human health. *Panminerva Med* 2005; 47:245-57.
 71. **Breslow JL.** N-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (Suppl. 6):1477S-1482S.
 72. **Schwalfenberg G.** Omega-3 fatty acids: their beneficial role in cardiovascular health. *Can Fam Physician* 2006; 52:734-740.
 73. **Leaf A.** Omega-3 fatty acids and prevention of arrhythmias. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18:31-34.
 74. **Manfredi R, Motta R, Patrono D, et al.** Frequency, risk factors and features of hyperlactatemia in a large number of patients undergoing antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:2131-2133.
 75. **Grunfeld C.** Fish oil for treatment of hypertriglyceridemia in HIV infection: fish or foul? *Clin Infect Dis* 2005; 41:1505-1506.
 76. **Wexler R, Aukerman G.** Nonpharmacologic strategies for managing hypertension. *Am Fam Physician* 2006; 73:1953-1956.
 77. **Manfredi R.** Farmaci ipolipidizzanti e regime di rimborsabilità. Nessuna considerazione clinico-preventiva, socio-economica, ed etica per le iperlipidemie iatrogeniche indotte dai farmaci antiretrovirali nei soggetti con infezione da HIV. *Journal of Medicine and the Person* 2006; 4:189-190.
 78. **Manfredi R, Calza L, Chiodo F.** Gabexate mesilate and/or octreotide in human immunodeficiency virus-associated pancreatic abnormalities. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1791-1794.

